

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

Tiefe, nicht-heilende Wunden können durch schwere Verbrennungen, Tumorentfernungen oder Hautkrankheiten verursacht werden. Neben dem hohen Infektionsrisiko, leiden Patienten unter starken Schmerzen und haben eine enorme Einschränkung der Lebensqualität. Hautregeneration, um das Organ nach solchen Verletzungen in Aufbau und Funktion vollständig wiederherzustellen ist dringend notwendig. Um solche Wunden schnell und effizient schließen zu können bedarf es einer Hauttransplantation. Herkömmliche Verfahren der Hauttransplantation verwenden körpereigene Haut aus unverletzten Körperregionen. Diese ist naturgemäß begrenzt bzw. bei großflächigen Verletzungen nicht verfügbar. Zukünftige Verfahren der Stammzelltransplantation sollen in praktisch unbegrenztem Umfang Haut- und andere Transplantationen ermöglichen. Bisherige Verfahren verwenden sogenannte Hautäquivalente bestehend aus Epidermis und Dermis jedoch ohne Blutgefäßversorgung. Neue Blutgefäße müssen erst über Wochen in die Hautäquivalente einsprossen. Dabei ist es besonders wichtig eine schnelle Durchblutung der Hauttransplantate zu gewährleisten. Aufgrund der wichtigen Funktionen des Blutgefäßsystems (Nährstoffversorgung, Thermoregulation, Wundheilung, Immunabwehr und Kontrolle des Blutdrucks) können dadurch bessere Transplantationsergebnisse erzielt werden. Neuere Verfahren der regenerativen Medizin verwenden einzelne Hautzellen die für Stamm- und Progenitorzellen angereichert sind, aber auch dabei gibt es noch keine Lösung für eine rasche Vaskularisation. Ein langfristiges Ziel in der Transplantationsmedizin ist die Verwendung von sogenannten reprogrammierten Stammzellen, welche aufgrund ihres Entwicklungspotentials ein breites Anwendungsgebiet abdecken können. Das Wachstum von bereits vorhandenen, jedoch verletzten Blutgefäßen in den an das Transplantat Regionen kann durch Faktoren, welche die Blutplättchen produzieren angeregt werden. Ziel in diesem Projekt ist es ein neues Stammzell-Transplantationsverfahren zu entwickeln in dem neben epidermalen und dermalen Zellen auch die Blutgefäßbildenden Zellen und Plättchenfaktoren bereits im Transplantat enthalten sind und so schnellstmöglich Regeneration zu erreichen. Dazu wird ein bereits etabliertes Transplantationsmodell verwendet. Zusätzlich wird getestet, ob aus reprogrammierten Stammzellen hergestellte dermale Zellen gleichwertig wie

(begrenzt vorhandene) gesunde Fibroblasten die Fähigkeit besitzen Gewebe zu regenerieren.

zu erwartender Nutzen: Der potentielle Nutzen des Tierversuches ist es verbesserte Hauttransplantate zu generieren, um tiefe, chronische Wunden schnell zu schließen und die Funktionen des Blutgefäßsystems in der Haut wiederherzustellen. Zusätzlich wird evaluiert, ob reprogrammierte Stammzellen für Geweberegeneration optimal geeignet sind, damit zukünftig aus diesen Zellen praktisch unbegrenzt Transplantate erzeugt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Max. 210 immun-defiziente Mäuse werden unter Narkose transplantiert. Es ist zu erwarten, dass die Mäuse während der Dauer der Operation einen mittleren Schweregrad der Belastung erleiden. Die Verabreichung von Schmerzmittel verhindert jedoch, dass die Mäuse Schmerzen ausgesetzt sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

594 Mäuse

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

In vitro Versuche wurden bereits mehrfach gezeigt, jedoch wird die physiologische Funktionalität nur bedingt wiedergespiegelt. Komplexe vaskularisierte Organe bzw. Organoide können derzeit jedoch noch nicht hergestellt werden. Im Hinblick auf eine Applikation am Patienten sind präklinische Versuche im Tiermodell unumgänglich. Insbesondere bezüglich der Verwendung von reprogrammierten Haut-Stammzellen gibt es bisher keine in vivo Daten. Jedoch wird die Anzahl der Versuchstiere so gewählt, um ein Minimum an statistisch-relevanter Daten zu erhalten. Die Haltungsbedingungen sind optimal auf das Wohl der Tiere abgestimmt.

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

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

Die Rolle der Inflammation bei Aortenklappenerkrankungen

Die verkalkende Verengung der Aortenklappe ist die häufigste Herzklappenerkrankung in der westlichen Welt. Eine fortschreitende Verengung der Klappenöffnungsfläche verhindert den regulären Blutfluss während der Kontraktion des Herzens. Dies führt zu einer vermehrten Arbeitsleistung für die linke Herzkammer. Eine Progression der Erkrankung kann in einem Herzversagen resultieren. In Zellkultur konnte gezeigt werden, dass Klappenzenellen durch Entzündung, Stress und unterschiedliche Stressmoleküle einen wesentlichen Beitrag zur Verkalkung leisten.

Der genaue Mechanismus der Aortenklappenverkalkung bleibt jedoch weiterhin größtenteils unverstanden. Ein besseres Verständnis des Erkrankungsprozesses könnte neue Ziele für die Früherkennung und für die therapeutische Intervention aufdecken. Das angeborene Immunsystem erkennt Muster krankmachender Mikroorganismen und zielt darauf ab, sie unschädlich zu machen. In rezenten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das angeborene Immunsystem fälschlicherweise oftmals auch körpereigene Strukturen erkennt und somit aktiviert wird. Ob dieser Prozess auch bei der Entwicklung und Progression von Aortenklappenerkrankungen beteiligt ist, bleibt jedoch nach wie vor unverstanden. Um sie zu untersuchen, werden gesunde Mäuse unterschiedlichen Alters auf die Expression verschiedener Immunrezeptoren untersucht. In einem nächsten Schritt werden genetisch veränderten Mäusen Aortenklappenverkalkungen induziert und untersucht, ob diese Klappen eine unterschiedliche Immunrezeptorenexpression aufweisen als gesunde Klappen. In einem letzten Schritt wird analysiert, ob man Aortenklappenverkalkungen positiv beeinflussen kann durch die Gabe von Immunrezeptoragonisten und Antagonisten als auch durch Immunrezeptor knock-out Mäuse. Dabei wird die Herzklappenfunktion mittels den humanmedizinischen Standardverfahren gemessen. Schlussendlich wird ein weiteres Verkalkungsmodell durchgeführt, bei dem untersucht wird, ob knock-out Mäuse weniger Verkalkung generell aufweisen, es sich also bei dem beschriebenen Phänomen um einen allgemeinen Verkalkungsmechanismus handelt. Für dieses Projekt werden 180 Mäuse verwendet. Es wird versucht, die Tierzahl möglichst gering zu halten. Bei jeglichem Anzeichen von Leiden werden die Tiere sakrifiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 180 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Für alle Fragestellungen, die in Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, werden Tierversuche unterlassen. Wir verwenden beispielsweise einen in vitro Verkalkungsassay, um Pathomechanismen der Verkalkung detaillierter aufzudecken.

Verminderung: Das Projekt ist stufenweise aufgebaut. Nur bei positiven Ergebnissen, dh Bestätigung der zuvor aufgestellten Hypothese wird der darauffolgende Schritt und daher die Verwendung weiterer Tiere durchgeführt. Damit soll vermieden werden, dass mit einem Mal eine hohe Tierzahl verwendet wird.

Verfeinerung: Für sämtliche Messungen sind modernste Analyseverfahren bzw. -geräte vorgesehen, sodass Effekte mit einer möglichst geringen Tierzahl detektiert werden können. Für die gesamte Dauer der Narkose werden die Tiere mittels einer Wärmeplatte gewärmt. Die Narkose wird durchgeführt, um Ängste und Stressbelastung der Tiere zu reduzieren. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppenhaltung mit environmental enrichment. Die Tiere werden täglich visitiert und regelmäßig klinisch untersucht. Der Verlauf wird mittels Ultraschall kontrolliert.

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

Eine genaue Diagnosestellung ist unabdingbar für die Behandlung menschlicher Patienten. Für eine Reihe von Viruserkrankungen sind diagnostische Tests verfügbar und im Einsatz, für die Gänseerythrozyten benötigt werden.

zu erwartender Nutzen: Korrekte Diagnose menschlicher Viruserkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einmal wöchentlich eine Blutabnahme bei einer Gans. Die Belastung ist gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

11 Gänse

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

Vermeidung: Ein Ersatz der Gänse-Erythrozyten ist nicht möglich.

Verminderung: Jede Gans spendet im Schnitt alle 2,5 bis 3 Monate ca. 20 ml Blut. Auch bei kürzeren Intervallen wäre eine komplette hämatologische Regeneration gegeben.

Verfeinerung: Den Tieren steht ein großes Weidegelände mit Teich ganzjährig zur Verfügung. Sie werden nur für 10-15 Minuten zur Blutabnahme eingefangen und fixiert.

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. Es soll der Einfluss der photodynamischen Therapie auf die Keimzahl und Wundheilung im Mausmodell untersucht werden. Bei Erfolg wäre die photodynamische Therapie eine leicht applizierbare, schonende, adjuvante Behandlungsform zu herkömmlichen Antibiotika.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl von Mäusen basierend auf einer Fallzahlschätzung verwendet.

Verfeinerung: 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. Die Mäuse werden nach dem Eingriff in den gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu minimieren und engmaschig klinisch untersucht, um gegebenenfalls entsprechenden zu reagieren (Analgesie, Abbruch).

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

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

Der Impfstoff (auf Toxoid A und B basierend) richtet sich gegen eine Infektion mit *Clostridium difficile*, eine Infektion die hauptsächlich Erwachsene betrifft, die bereits durch eine Antibiotikatherapie geschwächt sind und eine lebensbedrohliche Colitis hervorrufen kann, welche schwer therapierbar ist.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt dient der translationalen oder angewandten Forschung zur Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln. Das Arzneimittel soll der Vorbeugung einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung dienen, weshalb die Verwendung von max. 150 000 Tieren (Mäusen) bezogen auf 5 Jahre gerechtfertigt ist. Die Tiere (Mäuse) werden einer subcutanen Immunisierung unterzogen. Der Test wird mittels Endblutabnahme in tiefer Injektionsnarkose beendet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: das Projekt wird keiner rückblickenden Bewertung (gem. §30 TVRÄG) unterzogen da es als Projekt geringer Belastung eingestuft wurde.

2. Art und Anzahl der Tiere

150.000 Mäuse

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

Vermeidung: die komplette Vermeidung ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung und Therapie nicht möglich.

Verminderung: Das Projekt wurde in Hinblick auf Verminderung (Verwendung geringstmöglicher Tierzahlen bei aussagekräftigen Ergebnissen), Verbesserung (in Tierhaltung und Verwendung) geprüft.

Verfeinerung: n.z.

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

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

Durch diesen Versuch soll untersucht werden, ob die Snell Zwergmaus, eine mutierte Labormaus, eine niedrigere Körpertemperatur und einen niedrigeren Energieumsatz als ihre mischerbigen Geschwister hat.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dienen dem Wissensgewinn über die Rolle des Energiestoffwechsels während des Alterungsprozesses, denn die reinerbige Snell Zwergmaus hat eine Lebenspanne von etwa 4 Jahren und hat somit eine deutlich höhere Lebenserwartung als die mischerbigen Geschwistermäuse.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen wird mittels subkutaner Injektion ein reiskorngroßer, thermosensitiver Transponder implantiert, um Körpertemperatur der Individuen kontinuierlich zu erheben.

1. Art und Anzahl der Tiere:

30 Labormäuse (*Mus musculus*) vom Stamm Snell Zwergmaus

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

Vermeidung: Die Frage nach der Körpertemperatur macht das Forschen am lebendigen Tier nötig; es gibt keine Alternative zu diesem Forschungsansatz.

Verminderung: Durch Abschätzung der Effektgröße bei den Körpertemperaturunterschieden können die Tierzahlen auf 15 reinerbige Zwergmäuse und 15 mischerbige Kontrollen reduziert werden.

Verfeinerung: Es werden moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichmentmaterial sowie speziesangepasste Futtermittel eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das notwendige Minimum reduziert. Durch den Einsatz der Passive Integrated Transponder (PIT)-Technologie wird eine Methode angewandt, die es ermöglicht, die Tiere durch eine einzige Maßnahme individuell zu identifizieren und laufend die subkutane Körpertemperatur zu erheben, ohne die Tiere in die Hand nehmen zu müssen. Auf eine invasive chirurgische Implantation eines Thermoelements sowie tägliches Fixieren zur Ermittlung von Rektaltemperatur kann ohne Informationsverlust verzichtet werden.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, der Blutabnahmen und der Durchführung der Wirksamkeitsprüfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 8000 Mäuse und 2000 Ratten für 5 Jahre

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

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

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

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

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

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

Obwohl Neuweltkamele hinsichtlich des Energie- und Proteingehalts der Futterrationen relativ anspruchslos sind, wird in den vorliegenden Fütterungsempfehlungen nahezu ausnahmslos davon ausgegangen, dass unbedingt eine Supplementation von Mineralstoffen erfolgen muss. In der klinischen Praxis treten nicht selten Tiere mit niedrigen Serumkonzentrationen an bestimmten Mineralstoffen (insbesondere Selen, Kupfer und Zink) auf. Daher soll an Alpakas, die bisher nicht mit Mineralstoffen supplementiert wurden, überprüft werden, ob die tägliche Fütterung eines Ergänzungsfuttermittels zu Veränderungen der Konzentrationen an Mineralstoffen im Blut und in den Fasern (= Haaren) der Tiere führt.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnen Erkenntnisse sollen zu einer Weiterentwicklung und Verbesserung der Fütterungsempfehlungen bei Alpakas genutzt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden mehrmals Blut- und Haarproben entnommen, wobei sie kurzzeitig fixiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere:

16 Alpakas

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

Vermeidung: Die Auswirkungen eines Ergänzungsfuttermittels kann nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Die Tieranzahl orientiert sich an ähnlichen Studien, die die Wirkung von Mineralergänzungsfuttermitteln bei anderen Tierarten geprüft haben. Es handelt sich um die kleinste Zahl, mit der aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen sind.

Verfeinerung: Die Tiere verbleiben in ihrer gewohnten Umgebung und Herde. Sie werden zur Blutentnahme kurzfristig durch Festhalten am Halfter fixiert. Da die Tiere den Umgang mit Menschen gewöhnt sind, ist keine weitere Fixierungsmethode erforderlich. Nach der Manipulation werden die Tiere sofort wieder in die Herde entlassen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Mit dieser Forschungsreihe sollen Prozesse untersucht und neue Erkenntnisse gewonnen werden, die baldmöglichst Einzug in die Klinik finden und somit neue Therapieoptionen in Hinblick auf knöcherne Regenerationsmöglichkeiten beinhalten sollen, um Heilungsverläufe bei z. B. Titanimplantaten schneller voranzutreiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Je ein Probekörper wird in die linke und rechte proximale Tibia inseriert, so dass zwei Probekörper pro Tier eingebracht werden. Dies erfolgt unter Allgemeinnarkose mit entsprechender peri- und postoperativer Schmerzmedikation. In Anbetracht der ständig älter werdenden Gesellschaft und den damit verbundenen medizinischen Herausforderungen wie z. B. verlängerte Heilungsverläufe bei Knochenbrüchen oder aber auch altersbedingten Krankheiten, wie z. B. Osteoporose, ist der zu erwartende Schaden mit Schweregrad „mittel“ anzugeben.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 männliche Ratten (*Rattus norvegicus*) im Alter von 12 Wochen

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

Vermeidung: Es gibt kein in vitro-System um diese Tierversuche zu ersetzen. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse deuten auf eine Beschleunigung/Verbesserung der Knochenheilung hin, können aber nicht direkt auf den Menschen übertragen werden. Das Tiermodell ist daher notwendig um an Erkenntnisse über Heilungsprozesse sowie deren Verbesserungsmöglichkeiten in einem komplexen System, wie einem lebenden Organismus, zu gelangen.

Verminderung: Es erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Versuche. Weiters werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig ist. Es werden so wenige Tiere wie möglich aber so viele Tiere wie nötig im Versuch eingesetzt. Dies wurde durch eine Poweranalyse/Sample size estimation ermittelt.

Verfeinerung: Die Tiere werden soweit als möglich in Gruppen gehalten und täglich von geschulten TierpflegerInnen gewissenhaft betreut und 2 Wochen präoperativ gehandelt. Jede Behandlung der Tiere wird von erfahrenen Personen durchgeführt, bei jedem operativen Eingriff werden die Tiere narkotisiert sowie peri- und postoperativ

einer suffizienten Analgesie zugeführt um Stress, Schmerz oder Leid auf ein Minimum zu reduzieren.

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

Voraussetzung für jede Zelltherapie ist das Überleben der Zellen nach der Applikation. Zahlreiche Beispiele haben jedoch gezeigt, dass nur ein sehr geringer Teil sich langfristig in das Zielgewebe integriert. Auch die Erhöhung der Zelldosis kann diesen Effekt nicht kompensieren. Damit ist die therapeutische Wirksamkeit der neuen Zellen eingeschränkt. Ziel des Projektes ist die Prüfung, ob eine wiederholte Gabe einer Zelldosis in regelmäßigen Abständen eine erhöhtes Überleben und Integrieren im Gewebe ermöglicht. Als Modellsystem wird die Integration von mesenchymalen Stammzellen in die Haut verwendet.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen detaillierte Erkenntnisse über die Dosierung von Zellen bei der Zelltherapie gewonnen werden. Ergebnisse werden einen wichtigen Beitrag für die Anwendung am Menschen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die intradermale Applikation in die Haut der Tiere erzeugt keinen Schaden und erfolgt unter Narkose. Die applizierten Zellen produzieren keine schädlichen Stoffe und integrieren sich in das Gewebe ohne eine aktive Vermehrung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 24 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Es stehen bis dato keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung, um die komplexe Wechselwirkung zwischen frisch applizierten Zellen und Zielgewebe zu untersuchen.

Verminderung: Pro Tier werden 6 Applikationsstellen geprüft. Damit reduziert sich die Anzahl der nötigen Tiere auf 24 für eine verlässliche Aussage.

Verfeinerung: Um den Stress für Tiere so gering wie möglich zu halten werden nur die relevanten Zeitpunkte gewählt für die nötigen Messungen unter Narkose.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Nahrungsmittelallergien stellen sowohl für Menschen wie auch für Tiere ein hohes Gesundheitsrisiko dar und können mit schweren allergischen Reaktionen einhergehen. Daher ist es von großer Wichtigkeit leicht verfügbare und anwendbare Allergie-präventive Maßnahmen zu definieren, die bei bereits bestehender Allergie eingesetzt werden können.

zu erwartender Nutzen: Rund 5-8% der Bevölkerung wird im Laufe des Lebens eine Nahrungsmittelallergie entwickeln. Sollte wie in Vorstudien gezeigt für das im Projekt verwendete Medikament durch Reduktion der allergischen Reaktion die Sicherheit gesteigert werden, so wäre dies ein Meilenstein in der Vermeidung einer schweren allergischen Reaktion sowohl bei Menschen- wie auch bei Tierpatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der vorliegenden Studie kommen nur Allergene zum Einsatz, die auch in unserer täglichen Nahrung zu finden sind. Sollte wider Erwarten durch Fütterung oder durch Spritzen der Allergene eine allergische Reaktion auftreten und diese schwerwiegend sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 160 Tiere

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

Vermeidung: Ein Ersatz für den vorliegenden Tierversuch ist derzeit nicht verfügbar. Die Fragestellung kann nicht im Zellmodell untersucht werden.

Verminderung: Zur Schonung der Tiere werden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wurde der Versuch unter standardisierten Bedingungen geplant. Durch die Behandlung der Tiere ist mit keiner Belastung zu rechnen.

Verfeinerung: Die zu verwendende Tieranzahl konnte durch genaue Planung der Arbeiten und durch statistische Planung so weit wie möglich reduziert werden.

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

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

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

Projektziel: Das Ziel dieser Arbeit besteht darin herauszufinden, ob die zu erfolgende äußerliche Anwendung einer standardisierten Thymian-Tee-Zubereitung bei superfiziellen Pyodermien (bakteriellen Hautentzündungen) wirksam ist und die Heilungsdauer mit der Anwendung von Chlorhexidin Shampoo zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Gelingt es, eine der Behandlung mit Chlorhexidin vergleichbare Wirksamkeit von Thymiantee nachzuweisen, so könnte künftig auf die Anwendung des synthetischen Chlorhexidin verzichtet werden. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil in letzter Zeit vermehrt über Resistenzentwicklung von Bakterien berichtet wurde. Ein weiterer Vorteil von Thymian-Tee besteht in der einfacheren Anwendung, da er im Unterschied zu Chlorhexidin nicht abgewaschen werden muss.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch einen möglicherweise verzögerten Heilungsverlauf kann es bei den mit Thymiantee behandelten Tieren zu länger haltendem Juckreiz kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Hunde

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

Vermeidung: Die Wirkung der äußerlichen Anwendung von Thymiantee bei Pyodermien kann nur an lebenden Hunden untersucht und nicht durch in-vitro Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Gruppengröße wurde mit Hilfe statistischer Methoden so gewählt, dass noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können (Signifikanzniveau 0,05 (5 %), Power 80 %).

Verfeinerung: Die Untersuchungen sind weder invasiv noch schmerzhaft und werden ausschließlich durch routiniertes Fachpersonal durchgeführt. Die Dauer der Untersuchungen und der damit verbundene Stress für die Hunde werden auf ein Minimum reduziert. Die Hunde verbleiben in ihrer gewohnten Umgebung, sodass die Belastung auf das unbedingt erforderliche Ausmaß gesenkt wird. Durch engmaschige Kontrollen kann auf eine Heilungsverzögerung rechtzeitig reagiert 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

Zecken sind weit verbreitete Ektoparasiten, die ihre menschlichen und tierischen Wirte auf vielseitige Weise schädigen können. Während beim Hund v.a. ihre Bedeutung als Überträger von verschiedenen Krankheitserregern relativ gut erforscht ist, gibt es bislang kaum Untersuchungen, ob Zecken durch die starke Beeinflussung des Immunsystems ihres Wirtes auch bei anderen Erkrankungen eine Rolle spielen. Ziel dieses Projekts ist es daher, nach Injektion von Zeckenspeichel, der eine Vielzahl an immunogenen Molekülen enthält, eine Immunreaktion mit Bildung von spezifischen Antikörpern gegen Zeckenspeichelantigene in Hunden auszulösen und nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Bis dato liegt kein standardisiertes Testverfahren zum Nachweis einer Zeckenexposition beim Hund vor. Um ein solches Nachweisverfahren entwickeln zu können, sind Referenzseren notwendig, die im Zuge dieses Versuches gewonnen werden sollen. Die Entwicklung eines Testverfahrens zum Nachweis einer Zeckenexposition hätte für das Einzeltier sehr große Bedeutung, da sich dadurch die Diagnostik und somit auch die Therapie von zeckenvermittelten Erkrankungen beschleunigen ließe.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Hunden wird dreimal im Abstand von 21 Tagen Zeckenspeichel subkutan injiziert. Um die Immunreaktion untersuchen zu können, erfolgen in zeitlichen Abständen insgesamt 5 Blutabnahmen. Es ist zu erwarten, dass die Immunreaktion einer unter natürlicher Zeckenexposition stattfindenden Immunreaktion entspricht; mit langfristigen Folgen ist daher nicht zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Hunde

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

Vermeidung: Die Produktion von Antikörpern ist ein komplexer immunologischer Vorgang, der nur am lebenden Tier untersucht werden kann. Daher ist ein Ersatz durch in-vitro-Systeme nicht möglich.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl beschränkt sich auf die Untersuchungsgruppe mit Applikation von Zeckenspeichel. Die Werte einer Negativ-Kontrollgruppe werden aus archivierten Blutproben gewonnen, sodass die Verwendung von zusätzlichen

Hunden als Kontrollgruppe entfällt. Die gewählte Tierzahl ist unbedingt erforderlich, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Hunde verbleiben während des gesamten Versuches in ihrer gewohnten Umgebung und Gruppe. Die Applikation des Zeckenspeichels, die Blutabnahmen und regelmäßige Kontrollen des Gesundheitszustandes werden von Tierärzten durchgeführt.

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

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

Ziel der Studie ist es zu nachzuweisen, ob die in dem zugelassenen Futterzusatzstoff sprühgetrocknetes Blutplasma von Schweinen vorhandenen Antikörper gegen Infektionserreger bei jungen Saugferkeln resorbiert werden. Die Ergebnisse sollen mit denen von Ferkeln verglichen werden, die erst einen Tag später sprühgetrocknetes Blutplasma enthalten. Gleichzeitig wird die Entwicklung der Ferkel während der Säugezeit und in der Ferkelaufzucht verfolgt und mit Ferkeln, die kein Blutplasma erhalten haben, verglichen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Studie kann zum einen eine gezielte passive Immunprophylaxe gegen bestimmte Erkrankungen ermöglicht werden und zum anderen eine Gabe von im Plasma enthaltenen Antikörpern, die nicht genauer spezifiziert sind, zur allgemeinen und speziellen Krankheitsprophylaxe erfolgen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Klinische Symptome werden nicht erwartet. Die Blutprobenentnahme stellt eine mittlere Belastung für die Schweine dar. Da es sich um die Gabe eines zugelassenen Futterzusatzstoffes handelt, können die Tiere während und nach dem Versuchsdurchgang ohne Einschränkung in den weiteren Produktionsablauf des Betriebes eingebunden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die für die Studie verwendeten Ferkel befinden sich in einem konventionellen, PRRSV-freien und Schweineinfluenza-negativen Ferkelerzeugerbetrieb mit 220 Zuchtsauen in Niederösterreich. Es werden drei Durchgänge á 70 Saugferkel im Altersbereich von 0 bis 28 Tagen untersucht.

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

Vermeidung: Das Ziel des Versuches kann nicht durch andere Mittel erreicht werden, da die Resorptionsmechanismen des Verdauungstraktes neugeborener Ferkel nicht in vitro nachgeahmt werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere ergibt sich aus der Gruppenanzahl und der individuellen Variabilität der zu erhebenden Parameter. Um eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können, ist eine Anzahl von jeweils 20 Tieren pro Versuchsgruppe und 10 Tieren pro Kontrollgruppe notwendig. Drei Durchgänge sind

notwendig, um den Einfluss von Umweltbedingungen und auftretenden Erkrankungen auf die Untersuchungsergebnisse möglichst gering zu halten.

Verfeinerung: Sowohl die Versuchsgruppen als auch die Kontrollgruppe bleiben im landwirtschaftlichen Betrieb in ihrer gewohnten Umgebung und ihrem sozialen Umfeld. Sie werden an der Muttersau in einem sozialen Verband gehalten und haben ausreichend Bewegungsfreiheit. Da es sich um die Gabe eines zugelassenen Futterzusatzstoffes handelt, können die Tiere während und nach dem Versuchsdurchgang ohne Einschränkung in den Produktionsablauf des Betriebes eingebunden werden.

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 zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über die Stressbelastung von - in der Forschung zum Ermitteln von Krankheitserregern eingesetzten - Mäusen durch den Kontakt mit der schmutzigen Einstreu anderer Labormäuse. Die Stressbelastung wird durch drei verschiedene Parameter erhoben. 1. Der Kot der Tiere wird alle vier Wochen auf Kortikosteronmetaboliten untersucht, was Rückschlüsse auf die Stressbelastung der Tiere zulässt. 2. Einmal wöchentlich werden beim Käfigwechsel (Umsetzen) das Verhalten und die Gesundheit der Tiere mithilfe von definierten Merkmalen überprüft. 3. Ermittlung der Stressbelastung aufgrund der Neutrophilen:Lymphozyten Ratio im Blut. Dazu wird den Tieren einmal, nämlich am Ende der Studie Blut abgenommen. Sollte eine Stressbelastung nachweisbar sein, gäbe es in Zukunft bessere Argumente, um auf eine tierfreie Methode des Erregernachweises umzusteigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die belastenden Faktoren für die Tiere bei diesem Projekt sind die Haltung in der Einstreu anderer Tiere und daraus resultierend der mögliche Stress durch Geruchssignale und die einmalige Blutabnahme. Da keinerlei Operationen oder Narkosen (mit Aufwachphasen) oder größere oder länger andauernde Schmerzen geplant sind, wird der Tierversuch als gering belastend eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie werden 120 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: In Zukunft könnte die Tierzahl gesenkt werden, indem die jetzt verbreitete Methode durch eine tierfreie Variante des Erregernachweises ersetzt wird.

Verminderung: Die Tierzahl ist aufgrund der statistischen Auswertung so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Kotprobennahme: Aufgrund der Kotprobennahmen in den Spezialkäfigen, wird der Stress der Tiere bei der Kotprobennahme so gering wie möglich gehalten und die Tatsache, dass Kot zur Auswertung der Kortikosteronmetaboliten verwendet wird, senkt die Blutabnahmen auf ein Minimum.

Verhaltens- und Gesundheitsparameter: Die Untersuchung der Tiere beim Umsetzen

senkt den Stress der Tiere, weil ihnen zusätzliche Untersuchungen erspart werden.
Blutabnahme: Durch die Kontrollgruppe kann auf eine Blutabnahme ohne Narkose zu Beginn der Studie verzichtet werden, dies erspart den Tieren zusätzliches Leiden.

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

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

Ziel des Projektes ist es den Einfluss und die Beteiligung von Perizyten an der Wundheilung im Sehnerv nach Läsion zu erforschen. Im Mittelpunkt steht dabei die Wechselwirkung der Perizyten mit den Gefäßen und deren Differenzierungspotential/Multipotenz in der Wundheilung und dem Regenerationsprozess der Axone. Mit Hilfe unserer Erkenntnisse wollen wir zu einem verbesserten Verständnis der Wundheilung nach ZNS Verletzungen beitragen und die Beteiligung der Perizyten in den Mittelpunkt rücken. Dazu verwenden wir ein neu etabliertes transgenes Mausmodell, welches es uns ermöglicht die potentielle Differenzierung, Proliferation oder Abwanderung von Perizyten zu analysieren. Alle molekularbiologischen und immunhistochemischen Analysen der Retina und des Sehnervs erfolgen nach dem Ableben der Tiere und stellen keine Belastung für das Tier dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

für die Untersuchungen werden transgene PDGFRb-CreERT2-tdtomato Tiere verwendet. Die Fragestellungen des Projektes werden sequentiell bearbeitet und innerhalb von 2 Jahren sollen 54 Mäuse untersucht werden.

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

Mit Hilfe eines experimentellen Läsionsmodells wird die Beteiligung der Perizyten an der Wundheilung und Regeneration in ZNS Geweben untersucht. Aufgrund ihres Differenzierungspotentials werden Perizyten als potentielle Zellen für regenerative Ansätze beschrieben. Ihre endogene Aktivierung nach Läsionen und Verletzungen ist bis dato nur wenig erforscht, scheint aber ein vielversprechender Ansatz in der Regeneration von Geweben nach Schädigung zu sein. Da die Interaktion und das Verhalten von Zellen nach Läsion nicht in humanem post-mortem Gewebe studiert werden kann, wird für diese Untersuchungen ein Mausmodell verwendet. Dieses bietet den Vorteil einer spezifischen Markierung der Zielzellen und der Nachverfolgung des Schicksals der Zelle, dies ist in humanem Gewebe nicht möglich. Die Daten dieses Projektes sollen als weitere Grundlage für die zukünftige Entwicklung Perizytenbasierter Therapieansätze dienen. Die Untersuchung der Tiere erfolgt sequentiell und im Falle aussagekräftiger Daten nach der Hälfte der Tiere pro Gruppe, wird auf die Analyse der zweiten Gruppenehälfte verzichtet und die Anzahl der Tiere reduziert. Die Bedingungen für die Zucht, Unterbringung und Pflege sind in unserem Tierstall auf

höchstem Niveau und die Tiere bestens betreut und nachversorgt. Der Stress der Tiere wird zu jeder Zeit auf ein Minimum reduziert. Um die Belastung der Tiere während des Versuchs einzuschränken wurden im Vorhinein Abbruchkriterien festgelegt.

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

Projektziel ist die umfassende Bewertung von Augentropfen im Hinblick auf die Bio-Verteilung und Veränderung des Arzneistoffes im Körper. Die Augentropfen dienen der Behandlung von diabetischer Retinopathie. Diabetische Retinopathie führt zur Erblindung und tritt bei einem Drittel aller Diabetiker auf. Alleine in Europa sind 18 Millionen Patienten betroffen und die Anzahl steigt. Aktuelle Therapie-Verfahren dienen nur der Verzögerung des Krankheitsfortschrittes, jedoch nicht der Heilung.

zu erwartender Nutzen: Umfassende Bewertung von neuen Augentropfen im Hinblick auf die Bio-Verteilung und Veränderung des Arzneistoffes im Körper. Die Augentropfen bieten eine neuartige Therapie zur Behandlung von diabetischer Retinopathie im Anfangsstadium.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringe Belastung durch Eintropfen der Augentropfen und Narkose

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Kaninchen

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

Vermeidung: Es steht derzeit kein ausreichendes Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Aufgrund der Notwendigkeit von standardisierten Bedingungen sowie der Gewebegewinnung am Ende der Versuchsreihe steht dieses Modell nur im Tierversuch zur Verfügung.

Verminderung: Um eine Verminderung der Tierzahlen zu erreichen, bei gleichbleibender Qualität des Versuches, wurde das Eintropfen der exakten Menge der Augentropfen sowie die Gewebegewinnung bereits an toten Kaninchen intensiv geübt, um Ausfälle während des Versuches vorzubeugen.

Verfeinerung: Die Kaninchen werden für mindestens 14 Tage (Eingewöhnungsphase) in Gruppen im Tierraum eingestellt, um sie an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor sie für den Versuch herangezogen werden. Zusätzlich werden den Tieren Nagehölzer und Heubriketts, sowie Karotten, Apfel und Heu zur Beschäftigung angeboten.

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

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

Ziel des Projektes ist das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Risikofaktoren bei Morbus Crohn zu untersuchen. Mit Hilfe von Mäusen, die durch genetische Veränderung ein antioxidatives Enzym in Darmepithelzellen nicht bilden können, haben wir die Möglichkeit die Rolle eines Morbus Crohn Risikogenes im Darm zu untersuchen. Die Rolle dieser Enzyme im Darm ist bis jetzt nur unzureichend untersucht und wir erhoffen uns bessere Einblicke in die Entstehung der Krankheit.

zu erwartender Nutzen: Durch unsere Versuche erhoffen wir uns ein besseres Verständnis wie Morbus Crohn entstehen kann und dadurch neue Therapieansätze.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden ausschließlich dietätischen Experimenten unterzogen und während der gesamten Versuchsdauer monitorisiert. Sollten die Tiere einen inflammatorischen Phänotyp entwickeln werden sie entsprechend behandelt. Bei Beendigung des Versuches werden die Tiere narkotisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

1080 Mäuse

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

Vermeidung: Es wurden bereits eine Vielzahl von Zellkulturversuchen durchgeführt, auf Grund der Komplexität der Erkrankung und der Interaktion verschiedener Organsysteme (Darmepithelimmunologie, Mikrobiota, Ernährung) ist es zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich dieses Tiermodell völlig durch ein in vitro System zu ersetzen.

Verminderung: Die Gruppengrößen wurden so gewählt, dass es möglich ist statistische Aussagen zu treffen. Des Weiteren erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Experimente, dh sollten erste Versuche keinen Erkenntnisgewinn liefern, wird die Versuchsreihe abgebrochen. Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es wird ihnen Nestmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Alle Versuche werden von ausgebildetem und geschulten Personal durchgeführt um Ängste, Stress und eine mögliche Belastung der Tiere zu minimieren. Während des gesamten Versuches werden die Tiere regelmäßig

überwacht und mittels eines scoring Systems objektiv bewertet. Die Versuche werden zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet.

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

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

Knochenbrüche sind beim Menschen eine der häufigsten Verletzungen im Alltag. Bei 5-10% dieser Verletzungen kommt es zu einer unvollständigen oder verzögerten Heilung und im schlimmsten Fall sogar zur Ausbildung einer Pseudarthrose. Auch bei Säugetieren sind die Knochen nur zur Teilregeneration fähig. In der Maus, die wir in diesem Projekt als Modelltier einsetzen, können kritisch große Knochendefekte (>3,5mm Länge) ebenfalls nicht vollständig abheilen. Die Maus ist aber auch eine Säugetierart mit einer kurzen Generationsfolge, die sich hervorragend zur Entwicklung verschiedener genetischer Linien eignet um die Beteiligung/Rolle der unterschiedlichen Bindegewebsfibroblastenpopulationen beim Wiederaufbau des Knochens zu studieren. Die experimentelle Strategie des Projekts ist so ausgerichtet, dass unter Verwendung eines Knochendefektmodelles zunächst versucht wird mittels molekularer Marker jene Zellen des Bindegewebes (Subpopulationen) zu identifizieren, die an der Knochenheilung der Maus beteiligt sind. Danach wird sowohl das Ausgangsgewebe für die Knochen-/Knorpelregeneration bestimmt, als auch der Einfluss möglicher zellulärer und intrinsischer Faktoren auf dessen Regeneration vergleichend überprüft. Die im Rahmen dieses Projektes gewonnenen Erkenntnisse werden uns ein besseres Verständnis dafür vermitteln, warum die Regenerationsfähigkeit bei Säugetieren begrenzt ist. Letztendlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, aus die Heilung und Regeneration von Knochenbrüchen des Menschen entsprechend beeinflussen zu können.

zu erwartender Nutzen: Weiterer Erkenntnisgewinn über die Rolle der Bindegewebsfibroblasten im Zusammenhang mit der Heilung von Knochendefekten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Belastung durch einen orthopädisch-operativen Eingriff im Zuge der vorgesehenen Untersuchungen. Der Versuch wurde dem Schweregrad „mittel“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projektes ist die Verwendung von maximal 1902 Mäusen vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden in-vitro Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch kann die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren verringert werden. Die Erfahrung des

umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der WissenschaftlerInnen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt.

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

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

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

Ziel: Ziel dieser Studie ist der Nachweis des Austausches von Mitochondrien zwischen Zellen in vivo. Bisher ist dieser Nachweis nur in vitro gelungen, obwohl bekannt ist, dass Zellen Material wie Proteine und mRNA auf verschiedenen Wegen austauschen können. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen Embryonen von rot fluoreszierenden Mäusen mit Embryonen von grün fluoreszierenden Mäusen in vitro aggregiert und auf Ammen übertragen werden. Da die Zellen der beiden Stämme unterschiedliche mtDNA-Varianten enthalten, weisen die Nachkommen Zellen unterschiedlicher Fluoreszenz und verschiedener mtDNA auf, sodass im Falle eines interzellulären Mitochondrienaustauschs Mitochondrien einer mtDNA-Variante in Zellen des jeweils anderen Mäusestammes nachweisbar sein sollten.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie soll ein neuer Weg zum Einbringen funktioneller Mitochondrien in die Zellen eines lebenden Organismus erprobt werden, da dies eine Voraussetzung für eine zukünftige therapeutische Anwendung zur Behandlung mitochondrial bedingter Erkrankungen darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der Tiere (90 %) bekommt zwei Hormoninjektionen, um die Reifung und Ovulation möglichst vieler Eizellen zu fördern. Die restlichen 10 % der Tiere werden als Ammen zum Austragen der aggregierten Embryonen verwendet. Dazu ist ein kurzer chirurgischer Eingriff unter Vollnarkose mit anschließender Schmerztherapie notwendig.

2. Art und Anzahl der Tiere:

220 Labormäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Da eine Gewinnung von Embryonen und eine Austragung von Jungtieren ohne Embryonenspende und Ammen nicht möglich ist, kann nicht auf Ersatzmethoden zurückgegriffen werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde mittels statistischer Methoden berechnet und auf die zur Erreichung des Projektziels erforderliche Mindestanzahl beschränkt. Eine weitere Verminderung der beantragten Tierzahl ist bei guten Zwischenergebnissen (viele Embryonen, gute Trächtigkeitsrate, große Würfe) möglich und beabsichtigt.

Verfeinerung: Eine Verminderung der Belastung ist durch die Anwendung eines für Mäuse erprobten Anästhesie- und Analgesieregimes gewährleistet. Es wird eine Reihe von Maßnahmen ergriffen, die die Belastung durch den Eingriff reduzieren (Augensalbe, beheizte Arbeitsfläche). In der Haltung wird den Tieren diverses Enrichment zur Verfügung gestellt (Nestbaumaterial, Röhren).

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

Schweine sind oftmals Träger von *Salmonella Typhimurium*, einem Krankheitserreger, mit dem sich auch Menschen infizieren können. Eine Impfung der Schweine gegen eine Infektion mit *Salmonella Typhimurium* ist zwar möglich, doch ist die Überwachung des Impferfolgs derzeit schwierig. Im Rahmen des Projekts wird daher die zelluläre Immunantwort der Tiere mit Hilfe neuer immunologischer Testsysteme untersucht.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass neue immunologische Parameter identifiziert werden können, die als prognostische Marker für eine Immunantwort herangezogen werden können. Solche Marker können in Zukunft zur Überprüfung des Impferfolgs dienen. Damit wird die Anwendung der Impfung von Schweinen erleichtert und es werden sowohl Schweine als auch Menschen vor *Salmonella Typhimurium* Infektionen geschützt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Gruppen eingeteilt, die eine unterschiedliche Behandlung durchlaufen. Eine Gruppe wird nur geimpft, eine Gruppe geimpft und anschließend mit *Salmonella Typhimurium* infiziert und eine Gruppe wird nur infiziert. Sowohl die Impfung wie auch die Infektion der Tiere erfolgen oral. Bei geimpften Tieren werden nach der Infektion aufgrund der gewählten niedrigen Infektionsdosis keine klinischen Symptome erwartet. Bei ungeimpften Tieren ist mit einem kurzzeitigen Anstieg der Körpertemperatur, kurzzeitiger Reduktion der Futteraufnahme und dem vereinzelt Auftreten von Durchfall zu rechnen. Abschließend werden die Tiere tierschutzkonform getötet, um eine Untersuchung des Immunsystems in Darm und darmdrainierenden Lymphknoten durchzuführen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

44 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Analyse der Immunantwort auf Impfung und Infektion mit *Salmonella Typhimurium* ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur durch eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Der Tierversuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf ein statistisch berechnetes Minimum reduziert. Zur Fallzahlberechnung wurden Erfahrungen aus vorangegangenen Versuchen verwendet.

Verfeinerung: Durch eine Eingewöhnungsphase von zehn Tagen vor dem Versuchsbeginn wird den Tieren die Möglichkeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die Tiere werden so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und ethologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Haltung der Tiere in diesem Projekt erfolgt in Gruppen. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Ebenso ist für adäquates Beschäftigungsmaterial gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Um die Erforschung und Entwicklung von wichtigen humanmedizinischen Arzneimitteln zu gewährleisten sind Tierversuche (Maus, Ratte) vorgeschrieben. Hierbei werden pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften der Entwicklungssubstanzen im Tierversuch ermittelt.

zu erwartender Nutzen: Die durch Tierversuche nachgewiesene therapeutische Effizienz sowie die in der Pharmakokinetik gewonnenen Erkenntnisse bilden einen wichtigen Bestandteil für die erfolgreiche und sichere Anwendung eines neuen Medikaments für die Humanmedizin.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Erforschung neuer Medikamente gegen lebensbedrohliche Krankheiten kann eine schwere Belastung einiger Versuchstiere leider nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grunde wird eine ausführliche rückblickende Bewertung (§ 30) des Versuches in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximale jährliche Tierzahlen: Maus bis zu 9080; Ratte bis zu 240

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

Vermeidung: Durch in vitro Effizienz oder Zelltoxikologisch erhobene Daten wird eine Vorselektion für Tierversuche durchgeführt. Dies führt zur Vermeidung von Tierversuchen

Verminderung: Durch die Nutzung von bestehenden Datensätzen von Vergleichsmedikamenten und der Einsatz statistischer Auswertungsprogrammen wird die Zahl der verwendeten Tiere auf ein Minimum reduziert.

Verfeinerung: Stetige Weiterentwicklungen und Verbesserungen in Prozessen, auch technischer Natur, führen zu Verbesserung der Qualität, der Haltung, der Pflege und des Wohlbefindens der Versuchstiere. Zum Beispiel vermindert verbessertes Monitoring während eines Versuches die Leiden und den Stress der Tiere, dadurch können rechtzeitig Maßnahmen im Sinne der Versuchstiere getroffen werden.

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

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

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

Die Behandlung großer Knochendefekte und Pseudarthrosen stellt eine klinische Herausforderung dar. Die Verwendung von autologem oder allogenen Knochen ist mit Problemen behaftet und führt in vielen Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen. In schweren Fällen droht nicht selten die Amputation von Extremitäten. Aufgrund der ebenfalls teilweise unbefriedigenden Ergebnisse nach Anwendung derzeitiger, nicht-konventioneller Therapieansätze (z. B. Behandlung mit rhBMP-2 und rhBMP-7) besteht ein dringender Bedarf nach verlässlichen, effektiven und beschleunigten Methoden zur Knochenregeneration. Ziel der beantragten Studie ist es die osteoinduktive Funktion eines neuartigen Seidenfibrin-Scaffolds anhand eines segmentalen Femurdefektmodells in der Ratte zu evaluieren.

zu erwartender Nutzen: Durch den Einsatz von neuartigen Knochenersatzmaterialien mit einer Leitstruktur („gerichtete Scaffolds“) kann unter Umständen die Durchbauung eines kritischen, segmentalen Knochendefektes beschleunigt, bzw. erst ermöglicht werden. Zusätzlich, kann durch Vorbehandlung des Scaffolds mit SBF („simulated body fluid“) die Osteoinduktivität durch Ablagerung von Hydroxylapatit erhöht werden. Die Ergebnisse dieser Studie dienen als Teil der präklinischen Grundlagenforschung um eine mögliche Translation in die Klinik zu belegen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erfahrungsgemäß in Ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt und in der Lage das operierte Bein sofort voll zu belasten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering- bis mittel-belastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 10 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

77 Ratten

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

Vermeidung: Die Knochenheilung ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. Die multifaktoriellen Prozesse der Knochenheilung können jedoch nicht im theoretischen

Modell oder in vitro in Ihrer Gesamtheit simuliert werden und können letztendlich nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Stammzellen aus der Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg. Zudem wurde anhand von intensiven Literaturrecherchen sichergestellt, daß der beantragte Versuch in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde.

Verminderung: Für die verschiedenen Analysen ist eine bestimmte Probenuntergrenze nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Insbesondere biomechanische Untersuchungen bedürfen eines gewissen Probenminimums. Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung wurde die geringste Versuchstieranzahl ermittelt.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage post OP ein spezielleres, weiches Einstreu, um keine Reizung der Hautnaht zu auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung („Enrichment“) und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um falls nötig entsprechend reagieren zu können (Analgesie, Versuchsabbruch).

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: Ziel dieser Studie ist die Testung neuer Testsubstanzen auf ihre Wirkung gegen Symptome der Parkinson Krankheit.

Schaden und Nutzenabklärung: Die stereotaktische Injektion könnte bei den Tieren leichten Stress und Schmerz und somit Leid bei den Tieren verursachen. Da vergleichbare monoklonale Antikörper bereits in klinischen Studien getestet werden, sollten die Testsubstanzen keinen Schmerz oder Stress bei den Tieren auslösen. Die Verhaltenstests stellen für die Tiere nur geringen bis mittelgradigen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid dar. In dieser Studie wird es kaum zu kumulativem Leiden oder Stress kommen.

Durch diese Studie wird es möglich sein, die Wirksamkeit von 5 neuen Antikörpern auf ihre Wirksamkeit gegen die Parkinson Krankheit zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 180 männliche 3 Monate alte Line 61 transgene Mäuse und 30 nicht transgene Geschwistertiere beantragt. Die hier verwendeten Parkinsonmäuse wurden bereits zuvor erfolgreich für die Parkinsonforschung eingesetzt.

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

Vermeidung: Um die Parkinsonerkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse in den Verhaltenstests zu erzielen, da die Variabilität dieser Tests sehr hoch ist und zusätzlich mit Ausfällen durch die Operation gerechnet werden muss. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden da sie sich sonst gegenseitig die Wunde auflecken würden. Die Tiere erhalten daher zusätzlich zum Nestlet auch Holzwolle, die sehr gut

als Nestmaterial angenommen wird. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Ziel dieses Vorhabens ist die Applikation von extrazellulären Vesikeln nach Querschnittsverletzung im Rattenmodell, um die Entzündung zu reduzieren und die Regeneration der verletzten Axone zu unterstützen und somit die motorischen und sensorischen Funktionen wiederherzustellen.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt beantragen wir 160 Ratten im Alter von etwa 12 Wochen.

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

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

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

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 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

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, die Effektivität der Schutzwirkung zweier Vakzine gegen eine virale Infektion in Vögeln vergleichend zu untersuchen. Außerdem soll die Qualität und Quantität der induzierten Immunantwort (homolog und heterolog) beider Vakzine im Anschluss an die intramuskuläre Impfung am 1. Lebenstag und eines Boosters am 21. Lebenstag genauer definiert werden.

zu erwartender Nutzen: Evaluierung der Immunitätsbildung und tatsächliche Schutzwirkung zweier Vakzinen zur Prophylaxe gegen eine Virusinfektion beim Huhn und Bestimmung von heterologen Antikörper gegen verschiedene Referenzstämme.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Vakzination und Infektion erfolgen mittels intramuskulärer Injektion. Zur Antikörperbestimmung werden regelmäßig Blutabnahmen durchgeführt. Durch die Entnahme von Kloakentupferproben soll die Virusausscheidung zu definierten Zeitpunkten überprüft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

104 Vögel (Hühner)

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Versuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen sowie durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über die Immunitätsbildung und die in vivo Schutzwirkung gegenüber einer Infektion mit einem virulenten Feldstamm in einem Challengemodell zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen, die Belastung der Tiere auf das unumgängliche Ausmaß zu beschränken. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet und deren klinischer Gesundheitszustand täglich bestimmt. Unnötiges Leiden der Tiere wird durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2020 vorgesehen.

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

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

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Proteine und Proteinwege des angeborenen Immunsystems bei verschiedenen Erkrankungen wie Sepsis oder Autoimmunerkrankungen nicht richtig funktionieren und dies zu Entzündungen führt. Eine Entzündung ist ein Prozess, bei dem der Körper bestimmte Proteine produziert (Zytokine genannt), deren übermäßige Produktion in Krankheitszuständen extrem schädlich für die betroffene Person sein kann. Daher ist es sehr wichtig, Therapien zu finden, die bei der Bekämpfung von Entzündungen helfen. Wir sind an einem Protein interessiert, das Teil des angeborenen Immunsystems ist, Toll-like Rezeptor 2 (TLR2). In früheren Studien fanden wir Verbindungen, die die Aktivität von TLR2 hemmten, und wir denken, dass diese Verbindungen potenzielle Therapeutika bei Entzündungen sind. Wir beabsichtigen, in einem Modell, in welchem Mäuse nur eine leichte Entzündung erleiden, zu testen ob die Verbindungen eine nützliche Therapie bei Menschen mit Entzündungserkrankungen sein könnten. Die Art, Entzündungen bei Mäusen zu induzieren, erfolgt über ein mildes Modell einer sterilen Entzündung. Dazu injizieren wir Lipopeptid in die Bauchhöhle. Davor (1 h) werden einige Mäuse mit den Testverbindungen und einige mit Placebo behandelt. Um ein anfängliches Entzündungsniveau zu ermitteln, werden 50 µl Blut entnommen, bevor mit dem Experiment begonnen wird. Dann werden weitere 50 µl nach 2 Stunden entnommen und dieses Blut wird analysiert. Die Mäuse sterben nicht oder haben einen Schaden aufgrund der Lipopeptidinjektion (wie in mehreren veröffentlichten Studien beschrieben). Die Behandlung mit unseren Verbindungen sollte bei der verwendeten Konzentration auch nicht toxisch sein. Im von uns verwendeten Modell fühlen die Mäuse einen leichten Juckreiz, wenn sie mit der entzündlichen Substanz injiziert werden. Dieser Effekt ist nach 12 Stunden beendet. Die Wirkung der Verbindungen in verschiedenen Arten von Zellen wurde bereits getestet, wobei selbst bei hohen Konzentrationen keine toxische Wirkung festgestellt wurde.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden für die Versuche 24 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Wir haben alle Verbindungen aus dem Tierversuch ausgeschlossen, die relativ aktiv waren, aber in Zellkulturversuchen keine guten Eigenschaften zeigten

(z. B. schlechte Lösbarkeit, Zelltoxizität, geringere Wirksamkeit). Es werden nur die Verbindungen verwendet, die aufgrund ihrer überlegenen Eigenschaften ausgewählt wurden.

Verminderung: Die Konzentration von entzündungsauslösenden Substanzen (Lipopeptid) muss nicht überprüft werden, da sie bereits in veröffentlichten Studien festgestellt wurde und von uns früher verwendet wurde. Dies reduziert die Menge an Tieren, die zum Testen benötigt werden. Die Konzentration der Verbindungen 1 und 2, die verwendet werden (5 µg/g), wurde früher von unserer Gruppe verwendet, um andere zwei Moleküle zu testen, von denen eines aktiv war, und höhere Dosen werden nicht verwendet, wenn die minimale Menge Aktivität zeigt. Dies wird durch eine sehr empfindliche Methode ermöglicht, durch welche bereits minimale Schwankungen in der Produktion von Zytokinen nachweisbar sind.

Verfeinerung: Um unsere Verbindungen zu testen, haben wir das mildeste Modell der sterilen Entzündung gewählt. Andere aggressive Modelle wie Endotoxininjektion oder Sepsis, die durch bakterielle Inokulation oder Cecal-Ligation und Punktion induziert werden, führen schließlich zum Tod der Tiere. In unserem Modell fühlen die Mäuse einen leichten Juckreiz, wenn sie mit der entzündlichen Substanz injiziert werden. Dieser Effekt ist nach 12 Stunden beendet.

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

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

Ziel der hier beantragten Versuche am Modell Zebrafisch ist die Untersuchung der Wirkung von Kernspinresonanztherapie auf die Innere Uhr und den Hypoxie Signalweg. Der Großteil der Untersuchungen wird hierbei in Zebrafischzelllinien durchgeführt. In Zebrafischzellen konnte bereits nachgewiesen werden, dass Kernspinresonanz die Hif-1 Expression begünstigt. Da Zellen mitunter aber eine veränderte Expression von zirkadianen und hypoxie induzierten Genen und Proteinen aufweisen, sind Untersuchungen im Ganztier nicht zu vermeiden. Vor allem das Verhältnis der Hif-1/Hif-2 Proteine aus dem Bereich der Hypoxie induzierten Faktoren (Hif) kann in der Zebrafischzelllinie nicht bestimmt werden, da Hif-2 in Zebrafisch-Fibroblasten nicht exprimiert wird. Da das Verhältnis der Hif-1/Hif-2 Proteine aber bei der Entstehung und im Verlauf der menschlichen Arthrose eine bedeutende Rolle spielt und diese u. a. mit der therapeutischen Kernspinresonanz behandelt wird, wäre diese Erkenntnis von enormer Bedeutung. Möglicherweise könnten die gewonnenen Erkenntnisse auch für andere Krankheitsprozesse, in denen Hif signalling eine Rolle spielt (Ischämische Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Thrombose beispielsweise) verwendet werden. Auch die zirkadiane Rhythmik unterscheidet sich im Ganztier von der einzelner, zellulärer Uhren, sodass auch hier übergeordnete Aussagen nur im Ganztier gemacht werden können.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist die Wirkung der therapeutischen Kernspinresonanz auf die Innere Uhr und den Hypoxie Signalweg zu erfassen, um die Erkenntnisse letztendlich auf den Menschen übertragen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist gering, da die Larven für die Messungen sofort getötet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*)

3000 Zebrafischlarven (bis zu einem Alter von 16 Tagen)

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

Vermeidung: Soweit es in diesem Forschungsbereich möglich ist, beschränken wir uns auf Messungen an Zebrafischfibroblasten, die grundsätzlich ein ideales Forschungssystem darstellen. Erst wenn wir dort an Grenzen stoßen, gehen wir auf Versuche an Zebrafischembryonen über.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu reduzieren werden alle Experimente sorgfältig und vorrausschauend geplant. Wenn Tiere getötet werden, so wird deren RNA, DNA und Gesamtprotein für andere Versuche entnommen, um sie zukünftigen Forschungsfragen zugänglich zu machen.

Verfeinerung: Durch tägliche Kontrolle werden etwaige auftretende Probleme frühzeitig erkannt und entsprechende Tiere fachgerecht und nach dem jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft getötet. Sämtliche Experimente und Behandlungen der Tiere werden nur von erfahrenem und eingeschultem Personal durchgeführt.

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

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

Ziel: Die Kommunikation und das Sozialverhalten von Hausmäusen (*Mus musculus*) sind sehr vielschichtig. Geruchsstoffe und akustische Kommunikation spielen besonders bei der Partnerwahl eine wichtige Rolle. Männchen können anhand ihrer Duftmarkierungen und akustischer Kommunikation Weibchen anlocken. Untersuchungen haben gezeigt, dass Weibchen männliche Duftstoffe bei der Partnerwahl als Informationsquelle nutzen, um so etwas über die Qualität (zum Beispiel den sozialen Status) eines Männchens zu erfahren. Im Rahmen dieses Projektes wird untersucht, ob die Duftstoffe eines Männchens ein verlässlicher Indikator für seinen Gesundheitszustand sind und inwieweit die Werbegesänge eines Männchens ein ebenso zuverlässiges Merkmal darstellen. Des Weiteren wird die Spermienqualität untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Produktion von Duftstoffen, Werbegesängen und Spermienqualität festzustellen.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden einem Krankheitserreger parenteral ausgesetzt, der zu einer gering bis mittelgradigen Störung des Allgemeinbefindens führen kann, und der bei Mäusen unter natürlichen Bedingungen häufig auftritt. Weiters werden die Tiere kurzfristig in Stoffwechselkäfigen untergebracht.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll detaillierte Erkenntnisse über die Geruchskommunikation und die Partnerwahl bei Hausmäusen sowie die Spermienqualität der männlichen Mäuse nach deren Werberitualen liefern.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

93 Hausmäuse

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

Vermeidung: Eine Erforschung dieser Frage ist ohne den Einsatz lebender Tiere nicht möglich, da der gesamte Organismus und das Verhalten der Tiere beobachtet werden müssen.

Verminderung: Die Anzahl der zu verwendenden Tiere wurde mithilfe von Vorstudien ermittelt und auf das absolute Minimum reduziert.

Verfeinerung: Um die Maushaltung zu verfeinern und den Mäusen eine stimulierende Umgebung anzubieten, bekommen sie Nestmaterial und Nesthäuschen, eine leere Papprolle, die sie gerne anknabbern und markieren, sowie ein Mal pro Woche ein Stück Apfel und Körner, die sie selber suchen müssen. Die Handhabung der Mäuse

erfolgt nie mit direktem Körperkontakt von Mensch zu Maus, sondern über verdunkelte Plastikröhren, die die Mäuse gerne freiwillig betreten. Somit wird Stress durch direkten Kontakt minimiert. Zur Sammlung von Urinproben werden die Tiere kurzfristig (5 min bis max. 2h) in Stoffwechsellkäfigen untergebracht — dies ist schonender als den Harn durch Manipulation am Tier (Ausmassieren) zu gewinnen. Die Spermien werden am Ende des Versuches gewonnen, nachdem die Tiere euthanasiert wurden.

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. Eine fehlerhafte Regulation von Entzündungsprozessen kann zu verzögerter oder verschlechterter Resolution dieser Krankheiten führen. In dieser Studie wird die Rolle bestimmter inflammatorischer Signalweg untersucht was zur Entwicklung von neuen besseren Behandlungsformen führen könnte.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten, insgesamt: 64

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

Verbesserung: Die Tiere werden unter optimalen Bedingungen gehalten, 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

Ziel der Pilotstudie ist die Erforschung eines neuen Beatmungsgerätes mit einer ebenfalls neuartigen Ventilationsmethode im Vergleich zu einer konventionellen druckkontrollierten Beatmung am Schweinemodell. Zum Einsatz kommt dabei ein Respirator-Prototyp. Die Ventilation erfolgt bei diesem Respirator mit Hilfe eines einstellbaren Flow über ein Venturi-Ventil. Da mit diesem Verfahren eine Beatmung ohne jegliche Druckplateaus möglich ist, werden weniger Minderbelüftungsareale in der Lunge postuliert. Daher werden neben den Druckparametern und metabolischen Parametern auch computertomographische Bilder sowie impedanztomographische Abbildungen der Lunge angefertigt und analysiert. Außerdem ermöglicht es zusätzlich eine aktive Expiration, die bisher immer nur passiv erfolgte. Insgesamt wird durch diese Methode die Energie, die auf das Lungengewebe einwirkt reduziert, weshalb man sich eine lungenschonendere Beatmung erwartet. Der Untersuchungszeitraum umfasst 12 Stunden, wobei das Versuchstier von mindestens zwei Personen (davon mindestens ein erfahrener Anästhesist) überwacht wird.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung und Etablierung einer lungenschonenden Beatmungsform.

zu erwartender Schaden für die Tiere: geringer Stress beim Transport und der Vorbereitung in Sedierung, schmerzfreier Versuchsablauf in tiefer Narkose.

Für die Studie werden 20 Hausschweine im Alter von ca. 12-16 Wochen und einem Gewicht von ca. 35-45kg verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Hausschweine

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/vertretbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

Verminderung: Für diese Studie wird die Anzahl der Tiere auf ein Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten.

Verbesserung: Die Tiere werden durch erfahrene Anästhesisten narkotisiert und verspüren während der gesamten Studie keinerlei Schmerzen oder Leiden. Nach Versuchsende werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

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
Getreide, das als Tierfutter verwendet wird, ist häufig von Pilzen befallen, die Pilzgifte (sog. Mykotoxine) bilden. Eines dieser Pilzgifte (Deoxynivalenol, DON) kann bereits in niedrigen Dosen das Immunsystem schwächen. Da Schweine große Mengen an getreide- und maishaltigem Futter erhalten, sind sie häufig einer Belastung durch DON ausgesetzt. Ziel des Projekts ist es zu untersuchen, ob DON belastetes Getreide die Schutzwirkung der Impfung gegen das sogenannte porcine reproduktive und respiratorische Syndrom Virus (PRRSV) unter Feldbedingungen verringert oder sogar aufhebt.

zu erwartender Nutzen: Sollte eine Schwächung der Wirksamkeit von Schutzimpfungen durch DON nachgewiesen werden, können entsprechende Gegenmaßnahmen (systematische Überwachung des Futters, Einsatz von Mykotoxin-Deaktivatoren) ergriffen und Schweine in Zukunft besser vor Infektionskrankheiten bzw. vor der allgemeinen toxischen Wirkung von DON geschützt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Schweine erhält DON-belastetes Futter, das in seiner Schmackhaftigkeit herabgesetzt ist. Dadurch wird eine geringfügige Reduzierung (max. 15 %) der Futteraufnahme erwartet. Diese reduzierte Futteraufnahme kann zu einer leichten Reduktion der Gewichtszunahme führen. Zur Überprüfung der Immunantwort werden den Tieren in ein- bis zweiwöchigem Abstand geringe Mengen Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

90 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Untersuchungen zur komplexen Wirkung des Pilzgiftes DON auf die Immunantwort geimpfter Tiere sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur durch eine Untersuchung am lebenden Organismus möglich. Der Tierversuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf ein statistisch berechnetes Minimum reduziert. Zur Fallzahlberechnung wurden Erfahrungen aus einem vorangegangenen Versuch verwendet in dem Tiere mit einer PRRSV Vakzine behandelt wurden.

Verfeinerung: Die Tiere werden so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und ethologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Tiere werden in Gruppen gehalten, die Fütterung erfolgt ad libitum, Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Ebenso wird adäquates Beschäftigungsmaterial angeboten. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Ziel dieser Studie ist es die Wirksamkeit wie auch die potenzielle Hauttoxizität von OxAB1 und OxAB2, beides Antibiotika mit neuartigem Wirkmechanismus und ausgezeichneter in vitro Aktivität gegen multiresistente Gram-positive Erreger, an einem experimentellen Hautinfektionsmodell an Meerschweinchen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Zunahme an multiresistenten Erregern wie beispielsweise Staphylococcus aureus (Methicillin Resistenz, Glycopeptid-Resistenz, Lipoglycopeptid-Resistenz, Lipopeptid-Resistenz...) gestaltet die Behandlung von oft lebensbedrohlichen Infektionen zunehmend schwierig bis unmöglich. Dabei muss auch eine mögliche Besiedelung und somit Übertragungsgefahr von Angehörigen des Gesundheitswesens wie auch die daraus resultierenden Risiken für Patienten in Betracht gezogen werden. Zur Sanierung derartiger Besiedelungen wie auch Therapie von Hautinfektionen stehen derzeit nur drei Antibiotika zur Verfügung wobei die Resistenzraten zunehmen. Mit Hilfe neuer Wirkmechanismen wie im Falle von OxAB1 und OxAB2 könnten bereits vorhandene Kreuzresistenzen vermieden und auch multiresistente Erreger suffizient therapiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die lokale Infektion bleibt auf das zuvor Kälte-behandelte Hautareal beschränkt und induziert im Normalfall keine Veränderungen des Verhaltens, Körpergewichts oder der Nahrungsaufnahme. Während der Induktion der Infektion wird die Belastung der Tiere durch eine Kurznarkose auf ein Minimum reduziert. Klinisch zeigen die Tiere an den Tagen 1-2 eine Hautrötung, welche folgend in eine Verhornung übergeht. Die Belastung der Tiere wird während des gesamten Versuches als gering eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Durchführung des Versuches werden 42 Dunkin-Hartley Meerschweinchen (Gewicht: ca. 400g) benötigt.

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

Vermeidung: Vorab durchgeführte in vitro Studien zeigten einheitlich vielversprechende Ergebnisse bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit von OxAB1 und OxAB2 bei niedrigster Toxizität. Für die Testung der klinischen Wirksamkeit und in vivo Hauttoxizität stehen keine Ersatzmethoden zur Verfügung.

Verminderung: Durch die vorab gewonnenen Daten aus in vitro Studien, sowie durch die Anwendung von standardisierten Methoden und standardisierter Tierhaltung wird eine möglichst geringe Streuung und somit wird eine maximale Reduktion der notwendigen Tiere erreicht.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird durch eine kurzzeitige Narkose während der Induktion der Infektion sowie durch eine adäquate analgetische Therapie auf ein Minimum reduziert.

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
Veränderungen des Blutvolumens (BV) bzw. Plasmavolumens (PV) eines (Intensiv-) Patienten, sowie Veränderungen der Volumen Bestandteile können in der Praxis durch indirekte Parameter, wie arterieller Blutdruck und Schwankungen der arteriellen Druckkurve, zentraler Venendruck, Hautturgor (Spannungszustand der Haut) und Urinausscheidung abgeschätzt werden. Diese Werte können jedoch irreführend sein, da sie abgesehen vom Blutvolumen selber auch noch von anderen Faktoren abhängen. Direkte volumetrische Bestimmungen mit Hilfe von Tracern ermöglichen eine gezieltere Diagnose, jedoch sind diese Verfahren sehr ungenau und ermöglichen Wiederholungsmessungen erst nach langen Zeitabständen. In dem zu Grunde liegenden Projekt wird ein Verfahren zur einfachen und schnellen Messung des Plasmavolumens im Menschen, im Speziellen für Intensivpatienten, entwickelt. Das Ziel dieser Studie ist die Verifizierung der Genauigkeit und des Ablaufes des zu entwickelnden Messverfahrens am biomedizinischen Modell. Dazu wurde bereits am mathematischen Modell und am realitätsnahen künstlichen Modell gearbeitet. Die dort erhaltenen Ergebnisse sollen nun mittels biomedizinischem Modell verglichen und überprüft werden.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll als Vorstudie zur Entwicklung eines medizintechnischen Gerätes, welches zum Einsatz bei Intensivpatienten gedacht ist, dienen. Dieses Gerät soll eine einfache und schnell wiederholbare Methode in den klinischen Alltag bringen, welche zurzeit noch nicht zur Verfügung steht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Blutentnahme bzw. bei den Injektionen ist mit ähnlichen Schmerzen zu rechnen, die Menschen bei der Blutabnahme bzw. Impfung empfinden. Für die Messung wird ein Indikatorstoff verwendet, der für die klinische Anwendung am Menschen weltweit zugelassen ist und innerhalb von wenigen Minuten vom System ausgeschieden wird. Darüber hinaus ist mit keinem Schaden durch die Messungen zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Schafe

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

Vermeidung: Das anzuwendende Messverfahren wurde zuvor mittels mathematischem Modell und realitätsnahem künstlichen Modell entwickelt und verfeinert. Um dieses Verfahren unter realen Bedingungen, und später bei Intensivpatienten einsetzen zu können, ist es unabdingbar, dies an Tieren mit vergleichbarem Blutvolumen zu testen

Verminderung: Es werden so wenige Tiere wie möglich verwendet, um einen statistisch relevanten Vergleich zwischen künstlichem Kreislauf und realen Bedingungen aufstellen zu können. Zusätzlich werden nur Tiere für diese Studie herangezogen, die für andere Projekte eingesetzt werden.

Verbesserung: Für das Wohlergehen der Tiere sorgen neben gut ausgebildetem Tierpflegepersonal auch VeterinärmedizinerInnen, die sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung im Bereich der Labortierkunde permanent auf dem Laufenden halten, um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling durch das gut geschulte Tierpflegepersonal unterzogen, um sich an verschiedene Manipulationen zu gewöhnen, wodurch der Stressfaktor für die Tiere während der Messung sehr gering gehalten wird. Darüber hinaus werden alle Versuche ausschließlich von sachkundigem und bestens geschultem Personal durchgeführt. Des Weiteren werden die Tiere so untergebracht, dass die physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere angemessen berücksichtigt werden.

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

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

Die Ziele dieser Studie bestehen darin, genetische Faktoren der sog. Inflammatory Bowel Disease (IBD) beim Yorkshire Terrier zu detektieren und 2 Diätformen (hydrolysierte versus fettreduzierte Ernährung) unter dem Aspekt ihrer therapeutischen Wirkung zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Die angestrebten Erkenntnisse sollen die Entwicklung genetischer Tests ermöglichen und das Auftreten der IBD durch Anwendung dieser Tests in der Zucht verringern. Weiters soll eine bessere Ernährungsempfehlung als Therapieoption für von IBD betroffene Yorkshire Terrier definiert werden. Da bei der humanen IBD genetische Prädispositionsfaktoren eine Rolle zu spielen scheinen, können die Ergebnisse dieses Projekts auch für die Humanmedizin interessante Erkenntnisse liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei allen Hunden erfolgt eine Blutabnahme und eine Zystozentese (Harnblasenpunktion) zur Harngewinnung. Bei 50 Hunden mit gastrointestinalen Symptomen, sind das Setzen eines Venenverweilkatheters und eine weitere Blutabnahme nach 70 Tagen zur Kontrolle des Therapieerfolges geplant. Es kann zu Hämatomen an den Punktionsstellen und Venenreizung durch den Venenverweilkatheter kommen. Bei 50 Hunden mit gastrointestinalen Symptomen werden zur weiteren Diagnostik eine Gastroduodenoskopie und erforderlichenfalls auch eine Kolonoskopie durchgeführt. Durch die Fütterung der zwei unterschiedlichen Diäten ist kein Schaden zu erwarten, da es sich um bereits im Handel befindliche, vollwertige, bei chronischen gastrointestinalen Erkrankungen zugelassene Nahrungsmittel handelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Hunde

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

Vermeidung: Da in diesem Projekt genetische Faktoren und Therapieansätze einer rassespezifischen, spontan auftretenden Faktorenerkrankung untersucht werden, ist die Verwendung von lebenden Tieren erforderlich; daher kann auf Ersatzmethode nicht zurückgegriffen werden.

Verminderung: Aufgrund des genetischen Hintergrunds moderner Hunderassen (geschlossene Populationen, Verlust der genetischen Varianz) ist die benötigte Anzahl an zu testenden Individuen vergleichsweise niedrig. Zusätzlich wird die Methodik der Homozygotitätskartierung eingesetzt, um die notwendige Stichprobengröße möglichst gering zu halten. Durch Literaturrecherche, bereits durchgeführte Projekte und gesammelte Erfahrung im „Dutch Center of Genetic Expertise“, wird erwartet, dass die geplante Tierzahl ausreichend ist.

Verfeinerung: Alle diagnostischen Maßnahmen werden fachgerecht von geschultem Personal nach festgelegten und erprobten SOPs (standard operating procedures) durchgeführt. Gastroduodenoskopie bzw. Kolonoskopie erfolgen in Allgemeinanästhesie. Die Bezugsperson ist bei den meisten Maßnahmen anwesend und der Hund wird nach den Untersuchungen wieder in sein vertrautes Umfeld entlassen.

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

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

Laut dem Internationalen Diabetes Federation's Diabetes Atlas aus dem Jahr 2015 sind weltweit 415 Millionen Menschen an der Zuckerkrankheit erkrankt. Im Zuge der Erkrankung kommt es häufig zu Wundheilungsstörungen, die vor allem die Beine und Füße betreffen. Dies führt bei Dreiviertel der Patienten zu einer verlängerten Wundheilungsdauer von bis zu einem Jahr. Patient/innen mit chronischen Wundheilungsstörungen haben ein stark erhöhtes Risiko, eine Blutvergiftung zu entwickeln, wodurch Spitalaufenthalte und Amputationen notwendig werden können. Aus diesem Grund ist es von großer Wichtigkeit, weitere Erkenntnisse über die Pathogenese von Wundheilungsstörungen zu gewinnen und neue Therapien in ihrer Wirksamkeit zu evaluieren. Ziel dieses Projektes ist es, die Wundheilung sowie Gefäßneubildung in zuckerkranken und nicht-zuckerkranken Mäusen nach dem Auftragen von wundheilungsfördernden Mitteln mit Hilfe einer kontaktlosen Bildgebungsmethode, der optischen Kohärenztomografie zu bestimmen.

zu erwartender Nutzen: Etablierung eines bildgebenden Verfahrens für die kontrastmittelfreie Darstellung und Beurteilung von Wundheilungsverläufen und Gefäßneubildungen, Untersuchung und Beurteilung von wundheilungsfördernden Mitteln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittlere Belastung durch wiederholte Narkosen und Anbringen der Ohrmarkierung und des Wundverbandes.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 56 Tiere

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

Vermeidung: Es steht derzeit kein ausreichendes Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Aufgrund der Notwendigkeit von standardisierten Bedingungen sowie der Gewebegewinnung am Ende der Versuchsreihe steht dieses Modell nur im Tierversuch zur Verfügung.

Verminderung: Um eine unnötige Verwendung von Tieren zu vermeiden, wurde eine Fallzahlanalyse durchgeführt. Dies ermöglicht den Einsatz der geringstmöglichen Tierzahl bei gleichzeitigem Erhalt von aussagekräftigen Resultaten. Um eine Verminderung der Tierzahlen zu erreichen, bei gleichbleibender Qualität des

Versuches, wurde das Anbringen der Ohrstanze, die Bildgebung sowie das Anbringen des Wundverbandes bereits an toten Mäusen intensiv geübt, um Ausfälle während des Versuches vorzubeugen.

Verfeinerung: Die Mäuse werden für mindestens 14 Tage (Eingewöhnungsphase) in Gruppen im Tierraum eingestellt, um sie an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor sie für den Versuch herangezogen werden. Das Anbringen der Ohrstanze und des Wundverbandes sowie die Bildgebung erfolgen unter allgemeiner Anästhesie. Das Tier wird während dieser Zeit auf einer Wärmeplatte warm gehalten.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Infektionen mit humanen Adenoviren stellen für immungeschwächte Patientinnen und Patienten ein großes Problem dar, wobei die Infektionen sogar tödlich verlaufen können. Derzeit gibt es keine zugelassenen Medikamente zur Behandlung von Adenoviren, lediglich Virostatika wie z. B. Cidofovir, die als Therapeutika gegen andere DNA-Viren entwickelt wurden, werden zur Reduktion der Viruslast eingesetzt. Deshalb ist es von großer Wichtigkeit alternative Behandlungswege gegen Adenoviren zu erforschen und zu entwickeln. Eine mögliche Form einer antiviralen Therapie stellen siRNAs dar, durch die in einer infizierten Zelle gezielt die zur Replikation der Viren notwendigen RNAs abgebaut werden. Ziel dieser Studie ist anti-adenovirale siRNAs (small interfering RNAs), die in vitro bereits Wirksamkeit gezeigt haben, in vivo zu testen. Der syrische Hamster (*Mesocricetus auratus*) ist ein etabliertes und anerkanntes Tiermodell zur Forschung an Adenoviren. Im Zuge dieses Projektes soll erst das Tiermodell etabliert bzw. optimiert werden, danach wird eine Therapie mit zwei unterschiedlichen siRNAs, die in vitro die besten Ergebnisse geliefert haben, getestet.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie sollen Daten generiert werden, die dazu beitragen, eine wirksame und auch bei immunsupprimierten Patienten einsetzbare Therapie gegen Adenoviren zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird mehrmals ein Zytostatikum mittels intraperitonealer Injektion verabreicht. Die Infektion mit Adenovirus erfolgt i.v. unter Narkose. Es besteht die Möglichkeit eines adenoviralen Krankheitsverlaufs mit Schädigung des Lebergewebes und einhergehendem Gewichtsverlust. Im schlimmsten Fall kann es zum Tod einiger Tiere kommen. Im Hauptversuch soll mittels subkutaner Verabreichung von siRNA vor und nach einer Infektion eine prophylaktische Behandlung sowie eine Therapie der Tiere erfolgen.

2. Art und Anzahl der Tiere

312 Syrischer Hamster (*Mesocricetus auratus*)

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

Vermeidung: Soweit es möglich war, wurden Daten bereits in vitro generiert. Dennoch ist der Einsatz der Tiere unumgänglich, um den Effekt der siRNAs in immungeschwächten Organismen zu untersuchen. Da Mäuse und Ratten mit

humanem Adenovirus nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß infizierbar sind, kommt nur der Hamster als geeignetes Tiermodell in Frage.

Verminderung: Durch die zahlreichen vorangegangenen in vitro Versuche wurde die Anzahl der zu untersuchenden siRNAs bereits deutlich reduziert. Außerdem wird die Zahl der Tiere durch die zeitliche Staffelung der Experimente möglichst gering gehalten, da bei den Dosierungen, die nicht die gewünschten Effekte zeigen, auf die Verwendung weiterer Tiergruppen verzichtet wird.

Verfeinerung: In diesem Projekt wird eine geringere Dosis an Adenoviren eingesetzt, sodass die klinischen Symptome deutlich milder ausfallen sollten. Stress wird durch fachgerechtes Handling auf das unumgängliche Ausmaß reduziert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2024 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Patienten mit Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) können über viele Jahre bis Jahrzehnte hinweg pathogene Antikörper im Serum haben ohne eine Schädigung des ZNS davonzutragen. Dann bekommen sie plötzlich klinische Symptome einer ZNS-Erkrankung. Die Mechanismen, die diesem plötzlichen Krankheitsausbruch zugrunde sind noch weitgehend unklar. Um sie aufzuklären, werden wir durch Immunisierung mit Mimotopen (das sind kleine Peptide, die das von Antikörpern erkannte Epitop nachahmen) Tiermodelle mit lange anhaltender Antikörperproduktion im Serum herstellen, und die Pathogenität dieser Antikörper untersuchen. Wir werden zusätzlich testen, ob Mimotope auch Zielstrukturen für Autoantikörper sein können und diese depletieren können.

zu erwartender Nutzen: Die Experimente bieten zum einen die Möglichkeit zu klären ob und unter welchen Umständen pathogene Antikörper, die gegen Antigene des Zentralnervensystems gerichtet sind, ins Gehirn und Rückenmark gelangen können. Die Aufklärung dieser Mechanismen könnte neue Therapie-Ansätze für derartige Krankheiten identifizieren. Zum anderen sollen diese Experimente zeigen, ob Mimotope pathogene Antikörper im Organismus unwirksam machen können. Auch diese Ergebnisse wären für betroffene Patienten extrem wichtig, und könnten den Ausbruch der Erkrankung oder weitere Schübe abmildern oder verhindern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Anästhesie. Am Ende der Experimente werden die Tiere schmerzfrei durch CO₂ Inhalation getötet. Für die Experimente werden 296 Ratten benutzt, die eine genetische Veranlagung zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

296 Ratten

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

Vermeidung: Um unnötige Tierversuche zu vermeiden, werden wir nur diejenigen Mimotope verwenden, die bei in vitro Austestungen die beste Antikörperbindung erkennen lassen.

Verminderung: Die Zahl der benötigten Tiere wurde durch statistische Fallzahlberechnung ermittelt. Darüber hinaus werden die Tiere unter standardisierten

Bedingungen gezüchtet und gehalten, wodurch die Variabilität innerhalb als auch zwischen Experimenten eingeschränkt wird.

Verfeinerung: Zur Verminderung der Krankheitssymptome und zur Verfeinerung der Experimente werden Vorexperimente durchgeführt, um die Zahl der eingesetzten T-Zellen in den eigentlichen Experimenten so wählen zu können, dass ein möglichst geringer Schweregrad klinischer Symptome zu erwarten 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

Ziel: Hepatitis C ist eine Viruserkrankung, die von der weltweit mehr als 100 Millionen Menschen betroffen sind. Bis heute gibt es keine Impfung gegen diese schwerwiegende Erkrankung. In den letzten Jahren wurden bei verschiedenen Tierarten Viren entdeckt, die dem Hepatitis C Virus (HCV) ähnlich sind. Das Equine Hepacivirus ist dem HCV genetisch am ähnlichsten. Wie HCV infiziert es Leberzellen und kann zu akuten Infektionsverläufen, aber auch zu chronischen Infektionen führen. Allerdings unterscheidet es sich in der Virulenz: bisherige Untersuchungen der Infektion bei Pferden zeigen mehrheitlich einen subklinischen Verlauf. Da die klinische Relevanz der Infektion beim Pferd weiterer Untersuchungen bedarf, besteht das Ziel des Tierversuchs darin, die Immunreaktion auf Bestandteile des Virus bei Pferden zu untersuchen und eine Grundlage für Impfmöglichkeiten gegen HCV zu schaffen.

zu erwartender Schaden: Eine Gruppe von Pferden wird mit EqHV E2-rekombinantem Protein vakziniert und mittels intramuskulärer Injektion von EqHV infiziert. Es folgen Blutabnahmen, Leberbiopsien (unter Sedierung der Tiere) und Nasentupferproben-Entnahmen. Die Infektion könnte eine allergische Reaktion auslösen, die rasch behandelt werden kann. Das Virus selbst wird von den Pferden innerhalb von 12 Wochen nach Infektion eliminiert.

zu erwartender Nutzen: In diesem Pilotprojekt soll geprüft werden ob, eine Impfmöglichkeit gegen das Equine Hepacivirus geschaffen werden kann. Gleichzeitig soll geprüft werden, ob eine Übertragung des Virus durch Nasensekret möglich ist. Da die natürlichen Übertragungswege des EqHV bislang unbekannt sind, ist zu erwarten, dass die Charakterisierung der Infektion beim Pferd wichtige Informationen für die Pferdemedizin liefert.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 Pferde

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

Vermeidung: Immunreaktionen auf Virusbestandteile sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur durch eine Untersuchung am lebenden Organismus möglich. Der Tierversuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere für diese Pilotstudie wurde so gewählt, dass noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden vor der Leberbiopsie sediert und für das Setzen eines Venenverweilkatheters lokal anästhesiert, um Schmerzen bzw. Disstress zu minimieren. Die Pferde werden in Gruppen gehalten und nur für 24 Stunden nach Durchführung der Leberbiopsie zur Kontrolle in einer Einzelbox untergebracht.

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 Studie ist die Evaluierung der antibakteriellen Effektivität von OxAB1 und OxAB2 in einem Maus-Sepsismodell. Die Induktion der Sepsis erfolgt durch eine Bauchhöhlen Infektion mit einem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA).

zu erwartender Nutzen: Durch die Zunahme der Infektionen mit multiresistenten Erregern in vielen Ländern gestaltet sich die Behandlung von oft lebensbedrohlichen Infektionen schwierig bis unmöglich. Mit Hilfe dieser neuen Antibiotikaklasse und der bereits optimierten Abkömmlinge OxAB1 und OxAB2 könnten vor allem Infektionen verursacht durch multiresistente Gram-positive Erreger behandelt werden ohne Kreuzresistenzen fürchten zu müssen. Andererseits könnte der Einsatz dieser Substanzklasse ebenfalls zur Reduktion bestehender Resistenzen beitragen und auch in Ländern und Gebieten mit beinahe panresistenten Bakterien eine mögliche Therapiealternative darstellen. Die ausgeprägte Säurestabilität von OxAB1 bietet zudem die Möglichkeit einer oralen Langzeittherapie von schwer zu behandelnden Infektionen wie zum Beispiel MRSA bedingten Knocheninfektionen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der Testgruppe wird eine Sepsis ausgelöst, wobei die Tiere laufend monitiert werden und bei Verhaltensänderung und Zeichen von Schmerzen sofort die Euthanasie erfolgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 151 Mäuse

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität der Interaktion des Immunsystems und des Wissensgewinns bezüglich der Mortalität in vivo, kann dieser Versuch nicht in Form eines in vitro Versuchs durchgeführt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde aufgrund aktueller wissenschaftlicher Literatur auf die minimale Anzahl begrenzt, welche noch eine signifikante Aussage über die Mortalität zulässt. Weiters wird mit Hilfe sekundärer Zielgrößen wie der Bakterienzahl in Blut und Bauchhöhlenspülung die Aussagekraft des Versuches ebenfalls erhöht.

Verfeinerung: Durch den Kriterienkatalog wurden Parameter ausgewählt, welche den frühest möglichen Endpunkt für Versuchstiere darstellen, der gleichzeitig noch die Hauptzielgröße, der durch Sepsis bedingten Mortalität, bestimmen lässt.

Schmerzlindernde Mittel wie z. B. Nicht-steroidale Antiphlogistika oder Opioide können aufgrund ihrer Wirkung auf das Immunsystem, die Histaminfreisetzung und die vor allem in Bauchhöhlen assoziierten Sepsis Modellen wichtige Darmtätigkeit nicht eingesetzt werden, da ansonsten der Hauptversuchsparameter, das Überleben der Versuchstiere in der Sepsis, artifiziell beeinflusst werden könnte. Weiters könnte auf Grund des Einsatzes potenter Schmerzmittel wie beispielweise durch Opioide, die Aussagekräftigkeit der Versuchsdaten eingeschränkt werden weshalb, zur Vermeidung von notwendigen Wiederholungsversuchen, darauf verzichtet werden sollte. Für das Wohl der Tiere wird durch engmaschige Überwachung und erfahrenes Tierpflegepersonal Sorge getragen. Die Haltung in kleinen Gruppen, sowie die Einrichtung von Nistmaterial wie auch Rückzugsmöglichkeiten, tragen ebenfalls zum Wohlbefinden der Tiere bei, das gerade für derartige Experimente essentiell ist, um unkontrollierte Stressfaktoren zu reduzieren.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Weltweit sind 6% aller Todesfälle mit Alkoholmissbrauch assoziiert. Die alkoholische Lebererkrankung (ALD) repräsentiert die krankhafte Veränderung der Leber durch chronischen Alkoholmissbrauch mit zunehmender Leberverfettung (Steatose), Entzündung (Hepatitis) und schließlich die narbige Umwandlung des Lebergewebes (Fibrose/Zirrhose). In selten Fällen kommt es, durch die Schädigung der Leber, auch zur Tumorentstehung. Eine besondere klinische Herausforderung ist die akute Steatohepatitis (eine akute Leberentzündung) mit häufig letalem Verlauf (ca 50%) nimmt und prinzipiell in allen Stadien der Erkrankung auftreten kann. Eine Vielzahl von anti-entzündlichen Proteinen wirkt der Entstehung der Lebererkrankung entgegen. So hemmen bestimmte Proteine die gewebserstörende Funktion von Granulozyten oder blockieren die Wirkung entzündungs-induzierender Enzyme (zB. Interleukine). Das Ziel unserer Studie ist es, mehr Wissen über die Wirkung von körpereigenen anti-entzündlichen Proteinen in der Entstehung der alkoholischen Lebererkrankung zu erlangen. Dies dient zum einen dem Wissensgewinn und kann unter Umständen den Weg für neue Therapiemöglichkeiten bahnen.

zu erwartender Nutzen: In Anbetracht von steigender Morbidität und Mortalität in der westlichen Bevölkerung durch die alkoholische Lebererkrankung und daraus resultierende Folgeerkrankung ist die von uns geplante Versuchsreihe zum Erkenntnisgewinn der Pathogenese und möglicher Therapieoptionen gewinnbringend.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verwendung spezieller Diäten bzw intragastrale Alkohol-Applikation (Gavage) wird eine alkoholische Lebererkrankung ausgelöst. Bei diesen Lebererkrankungen ist davon auszugehen, dass die verwendeten Mäuse durch keine Schmerzen erleiden. Lediglich durch die von uns gesetzten Eingriffe (Blutabnahme bzw. Gavagen), muss mit mittelgradigen Schmerzen gerechnet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Mäuse im Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Die Entstehung einer ALD setzt eine komplexe Interaktion zwischen Mikrobiota, Darmepithel und leberspezifischen Zellen voraus. Es ist zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich, dieses verflochtene System durch ein in vitro System zu ersetzen.

Verminderung: Es erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Experimente, dh sollten erste Versuche keinen Erkenntnisgewinn liefern, wird die Versuchsreihe abgebrochen. Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in sozialen Gruppen gehalten, ebenso wird zur Verbesserung der Käfig-Ausstattung, neben Häuschen, und Nistmaterial auch Nagehölzer zur Verfügung gestellt. Der Krankheitsverlauf wird ständig beobachtet und klare Abbruchkriterien sind definiert. Die Versuche werden zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet.

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

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

Die demographischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte führen zu einem gehäuftem Auftreten von Erkrankungen, die mit dem Altern in engem Zusammenhang stehen und die Lebensqualität im Alter stark einschränken. In den letzten Jahren wurden bereits einige vielversprechende Ansätze gefunden, um die Lebenserwartung von einfachen Modellorganismen zu verlängern und die Gesundheit im Alter zu verbessern. Ein möglicher Mechanismus, um dieses Ziel zu erreichen, ist die gezielte genetische Veränderung der Proteinsynthese, die eine erhöhte Stressresistenz, z. B. gegenüber freien Radikalen, und damit eine Verlängerung der Lebensspanne bewirkt.

zu erwartender Nutzen: Die zu untersuchende genetische Modifikation der Proteinsynthese wird erstmals in Wirbeltieren durchgeführt, sowie deren Auswirkungen auf den Organismus im Laufe der Lebensspanne getestet. Falls erfolgreich, wird möglicherweise in der Zukunft die Entwicklung neuartiger Therapieverfahren für Alterungs-assoziierte Erkrankungen des Menschen ermöglicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu erwartenden Schäden für die Versuchstiere sind als gering bis mittel einzuschätzen. Bei der Ermittlung der Lebensspanne wurden genaue Abbruchkriterien definiert, die das Leid der Tiere durch das Auftreten von schweren alterungs-assoziierten Erkrankungen minimieren sollen. Einige Tests zur Messung der Körperfunktionen sind invasiv (z. B. die Messung der Glukose-Toleranz oder der Koordination mittels Rotarod), die Versuchstiere werden diesen Tests jedoch nur einmalig für einen kurzen Zeitraum ausgesetzt und genug Erholungsphasen zwischen den Tests gewährt.

2. Art und Anzahl der Tiere

792 Mäuse

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

Vermeidung: Die vorgeschlagenen Experimente in Mäusen sind erforderlich, um eine mögliche Übertragbarkeit vielversprechender Vorergebnisse aus einfachen Modellorganismen zu testen, weil Messungen alters-assoziierten Körperfunktionen, die auch für Menschen relevant sein können, nur in Säugetieren möglich sind. Die Testung der Stress-Resistenz wird zur Vermeidung von Tierversuchen in menschlichen und Maus-Zellen in vitro durchgeführt.

Verminderung: Die minimale Anzahl an benötigten Versuchstieren wurde sorgfältig mittels statistischer Teststärkenanalyse berechnet. Dieselbe Kohorte an Mäusen wird sowohl für die Messung der Lebensspanne, als auch für die Messung alterungs-assoziierter Körperfunktionen herangezogen, um die Anzahl der benötigten Mäuse zu verringern.

Verfeinerung: Mäuse werden unter SPF Bedingungen gehalten, um deren Exposition mit Krankheitserregern zu minimieren. Pro Käfig werden nur kleine Gruppen an Versuchstieren gehalten und Enrichment wird lt. GV-SOLAS/FELASA Guidelines zur Verfügung gestellt. Die meisten Methoden wurden bereits in der Vergangenheit von den am Projekt beteiligten Personen durchgeführt. Versuche werden ausschließlich von erfahrenen Technikern oder anderem geschulten durchgeführt. Die Standardisierung der verwendeten Testmethoden erlaubt eine hohe Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Thrombosen, also Blutgerinnsel, und ihre Folgen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem, von dem jährlich 1-2 von 1000 Personen betroffen sind. In bis zu 25% Prozent der Fälle kommt es dabei zu einer gestörten Auflösung bzw. zum wiederholten Auftreten dieser Blutgerinnsel, was Krankheiten wie das Postthrombotische Syndrom oder die Chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) zur Folge haben kann. Ein Risikofaktor für gestörte Thrombusauflösung ist Splenektomie, die operative Entfernung der Milz. Die Milz ist nicht nur ein Filter, sondern auch ein Teil des Immunsystems. Zellen des Immunsystems spielen eine wichtige Rolle in der Thrombusauflösung. In diesem Projekt wollen wir die Rolle, die Immunzellen aus der Milz sowie von ihnen produzierte Antikörper in der Thrombusauflösung spielen, untersuchen. Zu diesem Zweck untersuchen wir die Thrombusauflösung in einem Mausmodell, das die Eigenschaften von humaner Thrombose widerspiegelt.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Thrombusauflösung stehen. Dies könnte in Zukunft dazu beitragen, Risikofaktoren zu definieren und neue Therapieansätze zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kommt es kurzzeitig zu einer mittelschweren Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf. Außerdem werden den Mäusen Zellen oder Antikörper injiziert, was eine geringe Belastung für die Tiere darstellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

411 weibliche Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden, da das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden soll.

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen soll die In-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung ermöglichen. Dadurch ist es uns erlaubt die

Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier zu erfassen, was eine Reduktion der Zahl der benötigten Versuchstiere erlaubt. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Der Gesundheitszustand der Tiere wird laufend sorgfältig kontrolliert, um bei Anzeichen von Krankheit oder Schmerzen sofort passende Maßnahmen zu ergreifen.

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

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...). 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 den ganzen Körper betreffende Infektion 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

Insgesamt 60 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, dh „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 und eine Kontrollgruppe wird aus einem vorangegangenen Versuch übernommen.

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 31. März 2021 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Erdnuss-Allergie stellt eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien in Kindern dar, im Gegensatz zu Milch und Ei bleibt die Empfindlichkeit gegen Erdnüsse aber oft bis ins Erwachsenenalter erhalten. Derzeit ist die Therapie von Erdnuss-Allergie auf die Vermeidung der Allergene und die Verwendung von Epinephrin als Notfallmedikation beschränkt. Spezifische Immuntherapie wird derzeit bei Nahrungsmittelallergien wegen des großen Risikos schwerer Nebenwirkungen nicht durchgeführt. Die Entwicklung von sicheren Allergie-Impfstoffen ist daher ein wesentliches Ziel. In diesem Projekt soll getestet werden, ob ein Verfüttern von Bruchstücken von Erdnussallergenen, sogenannten Peptiden, ein Entstehen der Erdnussallergie verhindern kann. Außerdem wird die schützende Wirkung eines Erdnuss-Impfstoffs untersucht. Dieser beinhaltet Erdnussallergene, die gezielt verändert wurden um Nebenwirkungen zu vermeiden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung trägt zur Entwicklung von prophylaktischen und therapeutischen Behandlungsstrategien der Erdnuss-Allergie bei.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Behandlung stellt eine geringe Belastung für die Tiere dar, die Auswertung erfolgt vorwiegend in in vitro Experimenten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden Tiere der Art *Mus musculus* beantragt. Anzahl der benötigten Versuchstiere: 608

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

Vermeidung: Im Vorfeld wird in in vitro Versuchen intensiv ausgetestet, welche Proteine die günstigsten Eigenschaften für einen Impfstoff haben, um die Zahl der Versuchsgruppen zu reduzieren. Es werden dafür z. B. Zellkultur-Systeme verwendet, die die Aktivierung von Effektorzellen im Organismus nachahmen, wie der Test in Ratten-Basophilen Zellen (RBL) und der Basophilen-Aktivierungstest.

Verminderung: Durch die Verwendung von Inzucht Stämmen kann die Anzahl der Tiere pro Gruppe niedrig gehalten werden, da geringe Messschwankungen zu erwarten sind. Zusätzlich wird durch die Standardisierung der Haltungs- und Versuchsbedingungen eine geringere Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Es wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um eine aussagekräftige statistische Analyse bei kleinstmöglicher Gruppengröße zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der gesamten Versuchsdauer artgerecht untergebracht. Die Belastung der Tiere wird durch den Einsatz von schonenden Methoden zur Blutabnahme und Tötung gering gehalten. Es werden keine chirurgischen Eingriffe durchgeführt.

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

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

Der Lungenhochdruck oder pulmonale Hypertension (PH) ist eine schwere progressive Erkrankung, die ohne adäquate Therapie innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führt. Eine schwere Form dieser Erkrankung ist die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH). Diese zeichnet sich durch das nicht Auflösen von Blutgerinnsel in der Lunge aus. Es wird vermutet, dass ungerichtete Entzündungsreaktionen auf Bakterien das Entstehen und Voranschreiten der Erkrankung begünstigen. Neutrophile spielen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Bakterien. Im Falle einer Infektion wandern Neutrophile an die betroffene Stelle und töten die Pathogene. Im Zuge dieses Prozesses werden von den Neutrophilen verschiedene Komponenten sezerniert welche bei der Bekämpfung der Bakterien helfen. Der wichtigste Prozess hierbei ist die Freisetzung von dekondensierter nukleärer DNA, die sogenannte neutrophile extrazelluläre Fallen (NETs). Diese „NETs“ sind in der Lage Bakterien zu binden und verhindern somit eine Ausbreitung der bakteriellen Infektion im Körper. Ein Überschiesender NETose jedoch kann zu einer erhöhten Thromboseneigung und akutem Koronar-Syndrom führen. Um die Rolle von Neutrophilen und NETs zu untersuchen planen wir ein etabliertes Mausmodell für Thrombusbildung und – auflösung mit einer Staphylococcus aureus Infektion zu kombinieren.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Thrombusauflösung stehen. Dies könnte in Zukunft dazu beitragen, Risikofaktoren zu definieren und neue Therapieansätze zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kommt es kurzzeitig zu einer mittelschweren Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf. Außerdem wird den Mäusen eine einmalige nicht-lethale Dosis Staphylococcus aureus injiziert, was eine kurzzeitige geringe Belastung für die Tiere darstellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: n= 180

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

Vermeidung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden, da das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden soll.

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen soll die in-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung ermöglichen. Dadurch ist es uns erlaubt, die Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier zu erfassen, was eine Reduktion der Zahl der benötigten Versuchstiere erlaubt. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Der Gesundheitszustand der Tiere wird laufend sorgfältig kontrolliert, um bei Anzeichen von Krankheit oder Schmerzen sofort passende Maßnahmen zu ergreifen.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Sehnenverletzungen gehören zu den häufigsten Verletzungen des muskuloskelettalen Systems von Pferden wie auch Menschen. Bisher konnte noch keine Therapie eine vollständige Sehnenregeneration bei adulten Individuen erreichen. Im Gegensatz zu adulten Sehnen können sich fetale Sehnen vollständig ohne Bildung von Narbengewebe regenerieren. Ähnlich wie Sehnenverletzungen heilen auch Knorpelverletzungen in fetalen Entwicklungsstadien, während Knorpelverletzungen in adulten Tieren nur durch Bildung vom mit minderwertigem Narbengewebe verheilen. Das regenerative Potential des Fetus bietet daher ein ideales Modell und Vorbild um die narbenfreie Heilung zu studieren und die adulte Heilung zu verbessern. Im hier beantragten Versuch soll das Sekretom (Gesamtheit aller von Zellen produzierten Wachstumsfaktoren und Proteinen) fetaler und adulter Sehnen- und Knorpelverletzungen untersucht werden, um Erkenntnisse über Faktoren zu gewinnen, die faserknorpelige Reparatur von Gelenksknorpel bzw. narbige Reparatur von Sehngewebe bewirken. Im Weiteren soll untersucht werden, ob die natürliche Knorpel- bzw. Sehnenheilung mittels Zelltherapie bzw. Sekretomtherapie verbessert werden kann.

zu erwartender Nutzen: Um in Zukunft eine neue, minimal invasive Therapiemethode auf Basis des Zellsekretoms fetaler Zellen entwickeln zu können ist es notwendig, jene Faktoren zu identifizieren, welche die fetale Regeneration von adulter narbiger Reparatur unterscheiden. Die zu erwartenden Erkenntnisse sind essentiell zur Identifikation von Schlüsselproteinen der fetalen Regeneration und adulten Narbenbildung, zur Identifikation möglicher therapeutischer Angriffspunkte und zur Etablierung des Effekts fetaler Sekretomtherapie.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei adulten Schafen werden chirurgisch induzierte Achillessehnen- und Gelenksknorpelverletzungen unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Schafe werden nach einigen Tagen mit fetalem Sekretom bzw. Sekretomkomponenten therapiert und nach 6-12 Monaten euthanasiert, um den Heilungsverlauf histologisch untersuchen zu können. Weiters wird an trächtigen Schafen ein Kaiserschnitt vorgenommen, um an den Feten Verletzungen der Achillessehne und Kniegelenksknorpel zu induzieren. Im Zuge eines zweiten Kaiserschnittes, der bis zu 28 Tage nach dem ersten erfolgt, werden die Feten entfernt und euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

145 Schafe

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

Vermeidung: Das angestrebte Ziel ist nicht durch wissenschaftliche Ersatzmethoden erreichbar, da der Heilungsprozess von Sehnen bzw. Knorpel nur am lebenden Organismus untersucht werden kann. Die gewonnen Erkenntnisse sollen Ergebnisse, die bereits in vitro erzielt wurden, in vivo bestätigen.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde auf Basis der Daten einer vorangehenden Studie berechnet bzw. beruht auf den Gruppengrößen vergleichbarer Studien.

Verfeinerung: Alle vorgesehenen Eingriffe werden von erfahrenen Tierärztinnen durchgeführt. Die Tiere erhalten ein multimodales perioperatives Schmerzmanagement, ein innovatives und modernes Anästhesieprotokoll, perioperative Antibiotikabehandlung und perioperatives Monitoring. Sie werden in Gruppen und in ihrer vertrauten Umgebung gehalten, um Stress zu minimieren.

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

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

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

Der Einfluss einer neuartigen Substanz auf die Lungenfunktion in einem Mausmodell des allergischen Asthmas soll untersucht werden, welcher bisher in Vorversuchen vielversprechende Ergebnisse geliefert hat. Dabei werden die Tiere zuerst über die Atemwege mittels Hausstaubmilbenallergen allergisch gemacht (sensibilisiert). Nach einer Woche werden die Mäuse neuerlich dem Allergen ausgesetzt wobei sowohl während des Erstkontaktes als auch während der neuerlichen Kontakte die neue Substanz mitverabreicht wird. Am Ende des Versuches wird die Lungenfunktion untersucht um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Substanz vor Asthma schützen kann oder nicht. Außerdem würden im Falle einer Wirksamkeit der Substanz weitere Versuche durchgeführt werden, die helfen sollen, den Wirk-/Schutzmechanismus der Substanz zu erklären. Hierbei würden dann z. B. kurze Ribonukleinsäure (RNA)-Sequenzen zur Anwendung kommen, die den Hemmmechanismus der Substanz nachahmen soll. Unsere Versuche haben das Ziel eine neue Behandlungsmöglichkeit für das allergische Asthma zu entwickeln, an dem viele Menschen weltweit leiden. Der Tierversuch könnte somit dazu führen, dass die getestete Substanz oder verwandte Substanzen in klinischen Prüfungen am Menschen getestet werden bzw. dass die Grundlagen für eine neuartige Behandlungsmöglichkeit des allergischen Asthmas geschaffen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt maximal 1227 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Versuche um notwendige Informationen, die in vergleichbarer Weise auch durch in vitro Versuche (Zellkultur, entnommene Primärzellen) gewonnen werden könnten, werden nicht am Tier durchgeführt.

Verminderung: Die Zahlen an Versuchstieren, die benötigt werden, um eine statistisch abgesicherte Aussage treffen zu können, wurden mit Hilfe eines statistischen Programmes berechnet. Es ist geplant, jeden Versuch zweimal durchzuführen (einmalige Bestätigung), um möglichst wenige Tiere zu verwenden. Lediglich bei technisch komplexen Versuchen ist eine Wiederholung unter Umständen notwendig.

Verfeinerung: Die Experimente zur Untersuchung von Immunreaktionen in der Maus sind so geplant, dass ein mögliches Leiden der Tiere und die Anzahl der benötigten Tiere durch mehrere Maßnahmen vermindert werden: 1. Alle Tiere werden unter

standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen etc.) gehalten. 2. Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, um die experimentellen Schwankungen zu vermindern. Damit wird sichergestellt, dass bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahlen so niedrig wie möglich gehalten werden können. 3. Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt. 4. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert. Bei Anzeichen von Schmerzen werden die betroffenen Tiere schmerzlos getötet.

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

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

Durch diesen Versuch soll die Rolle des wärmenden Körperinteguments während der Jungenaufzucht beim haarlosen Mausmodell SKH1 Elite untersucht werden. Zu diesem Zweck werden Weibchen während der Trächtigkeit in Käfigen untergebracht, die 2 Kammern umfassen, welche durch Röhren verbunden sind. In der jeweils kleineren Kammer befinden sich Wasser und Futter. Während im ersten Teil des Experiments die Umgebungstemperaturen im gesamten Käfig 22° C betragen wird, soll im zweiten Teil der Bereich, der Futter und Wasser enthält, während der Jungenaufzucht mit Hilfe eines Wandkühlregals auf 8-10°C gekühlt werden. Während der Laktation werden Messungen zum Energiestoffwechsel, zur Milchproduktion und Milchqualität sowie zur Entwicklung der Jungtiere durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dienen dem Wissensgewinn über die Rolle eines wärmenden Fells für die Hitzebelastung laktierender Weibchen. Es soll festgestellt werden, ob haarlose Mäuse aufgrund des Fehlens von Fell einen Vorteil bei der Jungenaufzucht haben, da sie die durch die Milchproduktion verursachte Wärme leichter über die Körperoberfläche abgeben können. Zusätzlich soll getestet werden, ob und in welchem Ausmaß die Weibchen von einer kühleren, zusätzlichen Käfigkammer Gebrauch machen, wie lange sie sich dort aufhalten und ob sie unter diesen Umständen mehr Milch produzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird subkutan ein Transponder eingesetzt und markiertes Wasser durch eine intraperitoneale Injektion verabreicht. Es erfolgen zweimalige Blutentnahmen; zusätzlich werden Milchproben gewonnen, davor wird den Tieren Oxytocin mittels subkutaner Injektion verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Labormäuse Stamm SKH1 Elite (Mus musculus)

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

Vermeidung: Die Erforschung optimaler Bedingungen der Muttertiere während der Jungenaufzucht erfordert das Arbeiten am lebenden Tier. Es gibt keine Alternative zu diesem Forschungsansatz.

Verminderung: Durch den gewählten experimentellen Ansatz kann die absolute Tierzahl auf 10 Weibchen reduziert werden.

Verfeinerung: Es werden moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichmentmaterial sowie speziesangepasste Futtermittel eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das notwendige Minimum reduziert. Durch den Einsatz der Passive Integrated Transponder (PIT)-Technologie wird eine Methode angewandt, die es ermöglicht, die Tiere durch eine einzige Maßnahme individuell zu identifizieren und laufend die subkutane Körpertemperatur zu erheben, ohne die Tiere in die Hand nehmen zu müssen. Das experimentelle Setting gewährleistet, dass die Jungtiere von der kühleren Umgebung nicht beeinträchtigt werden.

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

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

Diese Studie baut auf bereits durchgeführter Forschung auf, wobei das grundsätzliche Ziel unverändert bleibt. Es soll eine nichtinvasive Methode gefunden werden, die die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung möglichst frühzeitig ermöglicht. Bis jetzt basiert eine solche Diagnose auf der Austestung kognitiver Eigenschaften von betroffenen Patienten beziehungsweise auf einer kosten- und zeitintensiven Differentialdiagnostik. Die pathologische Ablagerung von Tau-Proteinen in den Gehirnzellen ist im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung konsistent belegbar. Eine Möglichkeit diese Proteine nachzuweisen, ist die Charakterisierung mit radioaktiv markierten Antikörpern, welche sich mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) darstellen lassen. Um die erhaltenen Daten anatomischen Gehirnregionen zuordnen zu können, wird zuvor, aber noch in derselben Narkose, ein Scan mit einem Magnetresonanztomografen durchgeführt. Beide erhaltenen Datensätze geben dann ein gutes Bild der Verteilung der Antikörper im Gehirn. Es stehen jetzt drei weitere Antikörper zur Verfügung, die eine Verfeinerung der Diagnostik ermöglichen sollen. Im Gegensatz zu vorangegangenen Antikörpern, sollen diese neuen Antikörper nur aggregiertes Tau-Protein nachweisen können. Damit steht zu erwarten, dass in den Gehirnregionen, wo Tau-Protein noch nicht zu Klumpen ausgebildet ist, ein geringeres Signal gemessen werden kann. Diese Differenzierung kann ein nicht zu unterschätzender Fortschritt für eine genaue Diagnose und damit in weiterer Folge für eine möglichst exakte Prognose sein. Zusammenfassend soll diese Nachfolgestudie dazu verhelfen, die Diagnostik zu verfeinern und die Anwendung auf Praktikabilität – alleine oder in Kombination – zu überprüfen.

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

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

wieviel des Antikörpers zum jeweiligen Zeitpunkt in der Blutbahn zirkuliert. Diese Blutmenge ist sehr klein (circa 20 µl oder ungefähr 3-4 Tropfen) und wird durch Punktion einer Vene an den Hinterextremitäten gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Ratten

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

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

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

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

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

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

Die atypische Proteinkinase mTOR stellt einen zentralen Knotenpunkt im Regulationsnetzwerk des Energiestoffwechsels einer jeden Zelle dar. Je nach Nahrungsangebot ist durch dieses Protein eine schnelle Transition zwischen katabolen und anabolen Stoffwechselwegen möglich und erlaubt damit den Eukaryota in einer Umgebung mit variablem Nahrungsangebot zu überleben und zu wachsen. Fehlregulationen des mTOR Signalweges spielen eine entscheidende pathophysiologische Rolle bei metabolischen Krankheiten, Tumorerkrankungen und auch beim Alterungsprozess. Ziel des Projektes ist die Charakterisierung der Folgen einer Fehlregulation des mTOR Signalweges und damit verbundene Entgleisung des Lysosomalen vesikulären Transportes (mTOR ist an Lysosomen gebunden und reguliert deren Funktion) im Mausmodell im Besonderen in Bezug auf die hepatobiliäre Physiologie („Galle-Transport“). Der Fokus liegt hierbei auf Störungen des Gallensäuren-, Fett- und Energiestoffwechsels der Leber.

zu erwartender Nutzen: Die weitere Erforschung des mTOR Signalweges führt zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge die hinter häufigen, metabolischen Krankheiten (wie der Leberverfettung) stecken und durch diese Tatsache besteht die Möglichkeit, dass sich neue Ziele für eine effiziente und erfolgreiche therapeutische Intervention erschließen. Die gewonnenen Erkenntnisse würden somit Humanmedizin, Veterinärmedizin und Grundlagenforschung bereichern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Neben den genetischen Modellen werden den Tieren Substanzen oral und intraperitoneal zugeführt. Die geplanten Untersuchungen erfolgen mit bereits etablierten Methoden, die in dieser Form in unserer Einrichtung bereits angewandt werden und das Tierleid auf ein absolutes Minimum begrenzen. Generell sind die beantragten Tierversuche bzgl. der Belastung maximal als mittel einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 2225 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Der Tierversuch kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da es sich bei den Experimenten um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen handelt, die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierten Interaktionen der verschiedenen Organe im Gesamtorganismus

erfordern. Wann immer möglich wurden die nötigen Untersuchungen mit bewusstem Verzicht auf Tierversuche geplant und durch ex vivo Experimente („Isolation von primären Zellen“) oder Zellkulturansätze ersetzt.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt. Sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise in flüssigem Stickstoff und Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen (und auch die Interaktion mit anderen Forschergruppen, „Gewebebank“) unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführungen von Tierversuchen minimiert. Durch ein präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnenen Gewebe und Körperflüssigkeiten zusammen mit einem streng standardisiertem Versuchsplan haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnenen Materialien weiter steigern können.

Verfeinerung: Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. Die Injektionen werden von geschultem Personal durchgeführt. Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch Fachpersonal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden. Es wird ausreichend Nistmaterial zur Verfügung gestellt, das den Tieren als Enrichment dient. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und Stress zu reduzieren.

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

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

Adipöse Personen haben ein erhöhtes Risiko eine Depression zu entwickeln. In vorausgegangenen Studien wurde im Labor der Antragstellerin gezeigt, dass eine acht-wöchige Hochfettdiät (HFD) zu einem depressionsähnlichen Verhalten in Mäusen führt, das mit einer Veränderung des Darmmikrobioms und des Neuropeptide Y assoziiert ist. Der vorliegende Projektantrag befasst sich damit, wie das depressionsähnliche Verhalten nach Hochfettdiät mechanistisch erklärt wird. Hierbei wird untersucht, inwieweit einer Veränderung des Darmmikrobioms (beeinflusst durch Antibiotika und Probiotika) die Verhaltensveränderungen nach Hochfettdiät beeinflussen kann. Weiters werden die Auswirkungen der Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY), Leptin und Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), die die Verhaltensveränderungen nach Hochfettdiät beeinflussen könnten, untersucht. Ein weiterer Faktor, der eine Rolle spielen könnte, ist eine veränderte Funktion der Mikroglia, den Immunzellen des Gehirns. In 2 Pilotexperimenten soll daher untersucht werden, wie eine experimentell induzierten Colitis oder eine Tryptophan-arme Ernährung die Mikroglia-Aktivierung beeinflusst.

zu erwartender Nutzen: Adipöse Personen die zugleich an einer Depression leiden, sprechen nicht so gut auf Antidepressiva an. Das Projekt untersucht die Pathophysiologie der Depression im Rahmen einer Adipositas und testet neue mögliche Therapieoptionen der Depression in adipösen Personen. Diese grundlegenden Untersuchungen sind notwendig, um die Entstehung von psychischen Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Adipositas zu verstehen und letztendlich behandeln zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aus der Literatur und Beobachtungen im Labor des Antragstellers sind nur geringe Beeinträchtigungen der Vitalität der Versuchstiere zu erwarten. Die angewendeten Methoden beinhalten die Fütterung von Wildtyp-Mäusen und Mäusen, die das „Sättigungshormon“ Leptin nicht exprimieren mit einer Hochfettdiät und die Veränderung des Darmmikrobioms durch Gabe von Antibiotika oder Probiotika. Zudem soll untersucht werden, ob das Neuropeptid Y oder Liraglutid (ein Analog des Darmhormons GLP-1) antidepressive Wirkungen in diesem Modell besitzen. Weiters soll untersucht werden inwieweit eine Aktivierung der Mikroglia, den Immunzellen des Gehirns, in der Entstehung der Depression eine Rolle spielen. Die Aktivierung der Mikroglia wird daher in 2 Pilotexperimenten untersucht, wo einerseits eine leichte Darmentzündung durch die Gabe einer Substanz namens DSS ausgelöst

wird und andererseits eine Tryptophan-arme Diät verabreicht wird. Die geplanten Untersuchungen erfolgen mit Methoden, die in der Wissenschaft standardmäßig etabliert sind. Die methodische Erfahrung im Labor der Antragstellerin und der sorgsame Umgang mit Versuchstieren unter Bedachtnahme auf die „3R“ begrenzen das Tierleid auf ein Minimum. Der höchste Schweregrad der Tierversuche im beantragten Projekt wird als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden für 7 Versuchsreihen insgesamt 410 Mäuse beantragt

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

Vermeidung: Das Ziel der beantragten Tierversuche ist es das durch eine Hochfettdiät ausgelöste depressionsartige Verhalten durch Veränderung des Darm-Mikrobioms zu verbessern und die Rolle von Neuropeptiden in diesem Kontext zu untersuchen. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch erforscht werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen existieren bis dato keine Ersatzmethoden.

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

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

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

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

Für den Versuch werden Schafe (Geschlecht: weiblich, Alter: 9 Jahre) benötigt, an welchen die Effekte funktioneller elektrischer Stimulation (FES) bestimmter Kehlkopf-Nerven getestet werden sollen. Das Schaf ist ein verbreitetes Modell in der laryngologischen Forschung, da insbesondere der Aufbau der Stimmlippe selbst, sowie die absoluten Größen, jenen des Menschen ähneln. Die Auswirkungen von FES sollen auf bestimmte Funktionen des Kehlkopfes erforscht werden. Diese sind im einzelnen Altersstimme, spasmodische Dysphonie (SD) und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Dazu werden Elektroden inklusive Implantaten herangezogen. Nach erfolgter OP an den n. laryngeus recurrens können Stimulationsparameter ohne weitere Sedierung an den gewünschten Ort geliefert werden (Altersstimme). Für die beiden anderen Bereiche sollen hooked-wire Elektroden perkutan zehn Tage an den internen Ast des oberen Kehlkopf-Nerven gelegt werden. Die Ergebnisse sollen in die humane Forschung übertragen werden und Stimmstörungen bzw. OSAS verhindern.

zu erwartender Nutzen: Die Versuche stellen die einzigartige Gelegenheit dar, komplexe nervale Muster in einem lebenden Organismus zu untersuchen. Dies ist auch wissenschaftlich von großer Bedeutung, da Erkenntnisse über nervale Versorgung, Anastomosen etc. nur einem in vivo Setting erforscht werden können. Aufbauend auf unseren Versuchen und Ergebnissen sollen neue therapeutische Ansätze entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vergleichbare Versuche unserer Forschungsgruppe zeigen keine Beeinträchtigung der Tiere in puncto Vitalität. Die während der Lebenszeit der Tiere geplanten Prozeduren erfolgen mit etablierten Methoden (Operationen unter Narkose), die das Tierleid auf ein Minimum begrenzen. Die Stimulation im wachen Tier führt aus Erfahrung mit Vorprojekten zu keinen Auffälligkeiten im Verhalten der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 24 weibliche Schafe herangezogen werden

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

Vermeidung: Der Ansatz einer in-vivo Untersuchung ist die einzige Möglichkeit dynamische Veränderungen verschiedener Kehlkopferkrankungen zu explorieren und zu evaluieren.

Verminderung: Aufbauend auf Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Die Gruppengröße von sechs Tieren beruht auf statistischen Berechnungen, dies ist die Minimalanzahl die zu statistisch signifikanten Ergebnissen führt. Dem zugutekommt, dass es sich bei den Stimmlippen um eine paarige Struktur handelt. Da wir eine einseitige Intervention planen, wird in weiterer Folge ein Vergleich mit der Gegenseite ohne Intervention durchgeführt werden, was die Anzahl der Versuchstiere weiter reduziert.

Verfeinerung: Nach der Anlieferung bekommen die Versuchstiere zwei Wochen Zeit, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und sich von etwaigen transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Während dieser Eingewöhnungszeit werden die Schafe standarmäßig durch geschultes Tierpflegepersonal fachkundig betreut und haben freien Zugang zu Terrasse und Weide. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht

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

Bei den derzeit verwendeten Herzschrittmachern, auch denen der neuesten Generation, wird von Patientinnen und Patienten häufig die ungenügende Anpassung der Herzfrequenz an körperliche Betätigung bemängelt. Bei gleichbleibender Anstrengung (wie z. B. Radfahren) gibt der Schrittmacher eine der Situation unangepasste, zu niedrige Herzfrequenz vor. Das Ziel des hier beschriebenen Projekts ist die Entwicklung eines neuen Herzschrittmacher-Prototyps, der bei jedem Herzschlag die Herzfrequenz individuell anpasst und das Zusammenspiel der Herzkammern besser koordiniert. Um diesen zu entwickelnden Prototypen in einem für den Menschen relevanten, physiologischen Umfeld zu testen, wird an Schweinen ein akuter Herzinfarkt simuliert, gefolgt von einer Verödung des Reizleitungssystems des Herzens, um einen Linksschenkelblock zu erzeugen. Daraufhin wird den Tieren der neu entwickelte Herzschrittmacher eingesetzt und die Funktion des Geräts und dessen Auswirkungen auf die Gesundheit und Regeneration über drei Wochen verfolgt. Das Projekt soll therapeutische Vorteile bei chronischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie bei Herzfehler, Herzrhythmusstörungen, Schlafapnoe und Bluthochdruck bringen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse aus dieser Studie sollen helfen, das neu entwickelte Gerät für den klinischen Einsatz zu optimieren, damit weitere Versuche am Großtier, sowie die Zulassung des Schrittmachers im Rahmen klinischer Studien am Menschen durchgeführt werden können. Die neuen adaptiven Implantate sollen helfen, chronische Herzerkrankungen effizient zu behandeln, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und Gesundheitsversorger zu entlasten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu erwarten sind kurzfristige post-operative Schmerzen sowie gesundheitliche Einschränkungen in Folge der erzeugten Herzinsuffizienz. Die Kombination aus Schmerzmittel, Antibiotika und kontinuierliche Kontrollen des Gesundheitszustandes durch fachkundiges Personal soll diesen möglichen Schaden gering halten. Der Schweregrad der Belastung wird dementsprechend auf "mittel" geschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Hausschweine

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

Vermeidung: Um physiologische Vorgänge korrekt, vollständig und klinisch relevant dazustehen, ist zum derzeitigen Stand der Forschung nur eine Untersuchung am lebenden Organismus möglich. Die geplanten Versuche können nicht durch zellbiologische Methoden oder künstliche Systeme wie Bioreaktoren durchgeführt werden.

Verminderung: Durch die statistische Planung kommt nur eine unbedingt erforderliche Anzahl an Versuchstiere zum Einsatz. Aufgrund langjähriger Erfahrung mit Großtierexperimenten am Schwein rechnen wir damit, dass sich die Ausfallsquote auf ein Minimum reduzieren wird.

Verfeinerung: Eine möglichst geringe Belastung der Tiere wird durch eine artgerechte, tierschutzkonforme Haltung, engmaschige Überprüfung der Tiere und dem Einsatz von gut geschultem Personal gewährleistet. Sollten die Tiere an ihrem Äußeren oder in ihrem Verhalten Auffälligkeiten aufweisen, wird dies protokolliert und je nach Schweregrad der Veränderungen bzw. Erreichen der Abbruchkriterien das Tier schmerzlos eingeschläfert.

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 der vorliegenden Studie soll ein Aldehyd- Dehydrogenase Agonist auf seine Wirksamkeit gegen die Symptome der Alzheimerkrankheit im Mausmodell untersucht werden. Dafür werden APPSL transgene Mäuse für 2 bis 4 Monate über das Trinkwasser mit der Substanz behandelt und im Anschluss in verschiedenen Verhaltenstests auf Defizite untersucht. Es wird erwartet, dass die Substanz die Symptome der Krankheit verringert.

zu erwartender Nutzen: Aldehyd-Dehydrogenase Agonisten verringern den oxidativen Stress in Zellen und tragen somit zu einem physiologischen Zustand in der Zelle bei. Da die hier zu testende Substanz in anderen Krankheiten, die entscheidend von oxidativem Stress abhängig sind, bereits sehr erfolgreich eingesetzt werden konnte, ist es wahrscheinlich, dass sie auch in der Alzheimerkrankheit einen positiven Effekt auf die Symptome nehmen kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die tägliche Behandlung über das Trinkwasser stellt für die Tiere keinerlei Stress dar, da dafür keinerlei Intervention notwendig ist. Da die Testsubstanz bereits erfolgreich in anderen Tiermodellen verwendet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass Nebenwirkungen auftreten. Die Testung der Tiere im Irwin Test, Open Field Test, Elevated Plus Maze Test und Y-Maze Test stellt für die Tiere keinen Stress dar und löst auch keinerlei Schmerz oder Leid aus. Im Morris Water Maze Test müssen die Tiere schwimmen und im Contextual Fear Conditioning Test werden sie einem kurzen Stromstoß ausgesetzt dem sie nicht entkommen können. Die Einzelhaltung der Tiere für 2 bzw. 4 Monate wird bei den Tieren leichten Stress oder Leid verursachen. Bei der abschließenden finalen Narkose verlieren die Tiere sehr schnell das Bewusstsein, so dass sie nur kurz leichtem Stress ausgesetzt sein werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

54 APPSL transgene Mäuse, 27 nicht transgene Geschwistertiere.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 10 bzw. 17 Tiere verwendet werden. Bei der Gruppengröße von 10 Tieren werden nur wenige und sehr allgemeine Verhaltenstests durchgeführt, daher sollte diese Größe ausreichend sein, um erste Trends erkennen zu können. Es wird davon ausgegangen, dass erst nach einer Behandlungsdauer von 4 Monaten ein guter Substanzeffekt erkennbar sein wird, daher werden in den Gruppen für die lange Behandlung 17 Tiere pro Gruppe in spezifischeren Tests untersucht, bei denen die Variabilität höher sein kann.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantäneraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Die Haut ist eines der größten Organe des Körpers. Sie stellt nicht nur eine mechanische, sondern auch eine immunologische Barriere gegenüber auf ihr lebenden Mikroben, wie Bakterien oder Pilzen dar. Immunzellen in der Haut erkennen sogenannte mikrobielle Gefahrensignale und leiten in der Regel sofort eine spezifische Immunreaktion ein, welche infolge zur Eliminierung dieser Krankheitserreger führt. Im Gegensatz dazu muss das Immunsystem der Haut aber auch in der Lage sein, gegen neue aber ungefährliche körpereigene Proteine, die im Laufe des Lebens durch sterbende Zellen anfallen, eine immunologische Toleranz aufzubauen, da es sonst zur Zerstörung von eigenen Körperzellen und Geweben kommt. Dementsprechend muss das Immunsystem zwischen fremden, jedoch körpereigenen Proteinen und solchen, die von Erregern stammen unterscheiden können. In einem erst vor kurzem veröffentlichten Forschungsartikel konnten wir mit Hilfe von neuentwickelten transgenen Mäusen zeigen, dass bestimmte Immunzellen in der obersten Hautschicht – die sogenannten Langerhans Zellen - diese gegensätzlichen Funktionen erfüllen. Unter gefährlichen Bedingungen leiten sie gegen neue Substanzen eine starke Immunreaktion ein, die vor allem für die Eliminierung von virus-infizierten Zellen nötig ist. Unter ungefährlichen Bedingungen sind sie jedoch fähig eine robuste immunologische Toleranz gegenüber dieser neuen Substanz aufbauen, die selbst durch einen anschließende Kontakt mit derselben Substanz unter gefährlichen Bedingungen nicht zu brechen ist. In der obigen Studie war unser wissenschaftlicher Fokus vorwiegend auf Immunreaktionen, welche u. a. bei viralen Infektionen ablaufen gerichtet. In diesem Projekt möchten wir nun auch den Einfluss von Langerhans Zellen auf die anderen „Äste“ des Immunsystems, die vor allem nach Impfungen aktiviert werden und zu einem lebenslangen Impfschutz führen, untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende wissenschaftliche Nutzen aus diesem Projekt ist groß, da die verwendeten Methoden etabliert sind und Daten aus vorangegangenen Projekten miteinbezogen werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle, für dieses Projekt relevanten Methoden stellen für die betroffenen Tiere eine geringe Belastung dar. Mögliche auftretende Hautreizungen werden von den Experimentatoren und von geschultem Tierpflegepersonal engmaschig kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

für das Projekt werden insgesamt 444 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist die Rolle von Langerhans Zellen auf immunologische Prozesse zu untersuchen. Um dieses Ziel zu erreichen sind isolierte Organe oder Zellen ungeeignet, da das Zusammenwirken verschiedener Gewebe, Zelltypen und löslicher Faktoren im Kontext des gesamten Organismus nötig ist. Dazu zählt auch das Auswandern von Immunzellen in der Haut zu den lymphatischen Organen. Wegen der Komplexität und Dynamik all dieser Prozesse können die beabsichtigten Fragestellungen zurzeit 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. Im Rahmen des vorausgehenden Projektes haben wir herausgefunden, dass eine einmalige Behandlung der Mäuse mit dem Östrogenmodulator Tamoxifen völlig ausreicht. Dementsprechend konnten wir nicht nur die Medikamentendosis, sondern auch das stressvolle fixieren der Mäuse, welches für diese Behandlung nötig ist, auf ein Minimum reduzieren.

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 die Erforschung der Auswirkungen, die die Wassertemperatur auf den Verlauf von PKD (Proliferative Kidney Disease) haben kann und wie die Wirt-Parasit Beziehung durch verschiedene Wassertemperaturen beeinflusst wird. Der Versuch wird bei 16°C, 19°C und 22°C durchgeführt. Somit werden Temperaturbedingungen simuliert, die im Zuge des Klimawandels auf die Bachforellenpopulation zu erwarten sind.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen besteht im Gewinn von Information über die Temperaturabhängigkeit von PKD, insbesondere über die erwartete unterschiedlich schnelle Ausprägung der Symptome bei verschiedenen Temperaturen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden besteht in der Infektion der Fische mit *Tetracapsuloides bryosalmonae* sowie in der Haltung der Tiere bei einer Wassertemperatur, die über ihrem Temperaturoptimum liegt.

2. Art und Anzahl der Tiere

294 Bachforellen (*Salmo trutta* f. *fario*)

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

Vermeidung: Der Einfluss der Wassertemperatur auf den Verlauf von PKD kann nur erforscht werden, indem die Fische den jeweiligen Temperaturen ausgesetzt werden.

Verminderung: Das Versuchsdesign wurde durch statistische Planung so optimiert, dass mit möglichst wenigen Versuchstieren aussagekräftige Resultate zu erwarten sind.

Verfeinerung: Um die Fische an die jeweilige Temperatur zu gewöhnen, wird die Wassertemperatur pro Tag um 1°C erhöht. Die Fische werden artgerecht gefüttert. Um den Fischen ausreichend lange Ruhephasen zu ermöglichen wird ein normaler Tag/Nachtrhythmus mit mindestens 8 Stunden Dunkelheit eingehalten. Um die Wasserqualität zu sichern, werden die Fische in einem Durchflusssystem mit adäquater Sauerstoffversorgung gehalten. Eine ausreichende Menge an Luftausströmern, ein kontinuierlicher Wasserdurchfluss, geringe Besatzdichten sowie eine genaue Überwachung des Sauerstoffgehalts garantieren eine gute Sauerstoffversorgung der Fische. Um den Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wird jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Die Fische werden

mindestens 3 Mal täglich genau kontrolliert und bei Auftreten von Leiden fachgerecht euthanasiert.

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

189 Ratten

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

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

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

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

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Mittels der geplanten Untersuchungen sollen biologische Prozesse während der Entstehung von Mammakarzinomen und der Metastasierung studiert werden. Darauf aufbauend sollen neue und wirksame Signal-Interzeptoren maßgeschneidert auf die jeweilige Tumorsignatur ausgetestet werden. Weiters soll nach Möglichkeiten gesucht werden, wie man diese Prozesse stören kann, um die Entwicklung neuer Medikamente zu initiieren. Diese Versuche zielen auf die Entwicklung einer patientenorientierten Behandlung (sog. personalisierte Medizin) ab.

zu erwartender Schaden: Etablierte murine, humane oder canine Tumorzellen oder genetisch umprogrammierte Tumorzellen werden Mäuse (Rezipienten) subkutan, intravenös oder intrakardial appliziert. Das Tumorwachstum wird mittels Kapillarmessung verfolgt und bei Erreichen einer definierten Größe wird der Primärtumor reseziert. Eine Metastasierung wird mittels Life-Imager überwacht. Am Ende des Versuchs werden die Tiere getötet.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen sowohl dem Menschen als auch dem Tier (Mammakarzinom im Hund) zu Gute kommen und Erkenntnisse über komplexe Interaktion zwischen Immunzellen und Tumorzellen, Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und deren Umgebung, Abhängigkeiten unterschiedlicher Immunzellen untereinander, Mechanismen und beteiligte Immunzellen an der Metastasierung und die Wirksamkeit definierter Signal-Interzeptoren liefern.

2. Anzahl und Art der Tiere:

3550 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Die Untersuchungen können ausschließlich am lebenden Organismus durchgeführt werden, da nur er es erlaubt, die komplexen Wechselwirkungen des Tumors mit seiner Umgebung zu studieren. Als Modellsystem dient die Maus, da verschiedene transgene Mauslinien es erlauben, Gene in bestimmten Geweben gezielt auszuschalten und damit komplexe Fragestellungen zu bearbeiten.

Verminderung: Durch vorhandene Vorversuche kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Weiters erlaubt der sequenzielle Ablauf der Versuche eine Entscheidung darüber, ob der darauf folgende Teilversuch sinnvoll ist und damit durchgeführt wird oder nicht. Außerdem sind die Versuche so aufeinander

abgestimmt, dass die Daten von Kontrollgruppen nur einmal erhoben werden müssen und für die Beantwortung mehrerer Fragestellungen herangezogen werden können. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die im Verlauf eines Versuches reduziert werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzel-Einstreu sowie Nestbaumaterial, Versteckmaterial und Nagematerial (Holzwohle) sowie Maushäusern gehalten, haben ad libitum Zugang zu Futter und Wasser und werden von erfahrener Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe an den Tieren erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitssymptomen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls frühzeitige Endpunkte zu setzen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2024 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

Über mehrere Dekaden wurde das ZIKV wegen der sporadischen Berichte über humane Infektionen in Asien und Afrika mit mildem Verlauf, als unbedeutend betrachtet. Durch Ausbrüche eines asiatischen ZIK-Virusstammes in Ozeanien und Brasilien, und in weiterer Folge einer Streuung in weite Teile von Zentral- und Südamerika in der jüngsten Vergangenheit, änderte sich jedoch das globale, öffentliche Bewusstsein in Bezug auf Infektionen durch das ZIKV, vor allem durch die Assoziation einer ZIKV-Infektion mit neurologischen Defekten bei Neugeborenen und Erwachsenen. Bei schwangeren Frauen kann das ZIKV die Plazenta passieren und Neuropathologien bei dem sich entwickelnden Fötus verursachen, welche zu der Ausbildung einer Mikrozephalie und anderen kongenitalen Fehlbildungen bei Neugeborenen führen. Bei Erwachsenen wurde das ZIKV des Weiteren mit neurologischen Erkrankungen wie dem Guillan-Barrè-Syndrom in Verbindung gebracht. Zwischen Februar und November 2016 deklarierte die Welt-Gesundheits-Organisation (World-Health-Organization, WHO) das ZIKV und die assoziierten Komplikationen als eine „Notlage der öffentlichen Gesundheit von internationaler Bedeutung“ (public health emergency of international concern, PHEIC). Obwohl dieser Satus mit November 2016 beendet wurde, bleibt das ZIKV eine bedeutende Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen, welche neben einer weiteren Erforschung der ZIKV-Übertragung und der Pathogenese, die Entwicklung eines effektiven und sicheren Impfstoffes zur Prävention der ZIKV-Infektion fordert (WHO, 2016). Projektziel der geplanten Studien ist die ausführliche Testung eines Impfstoff-Kandidaten zur Vorbeugung von ZIKV Infektionen im Mausmodell. Der Schwerpunkt wird dabei auf der Testung der Sicherheit und Wirksamkeit des Vakzin-Kandidaten liegen. Der zu erwartende Nutzen der geplanten Studien liegt weit über dem Schaden der Versuchstiere, da derzeit noch kein Impfstoff zur Vorbeugung von ZIKV Infektionen beim Menschen verfügbar ist und die geplanten Experimente mit den Impfstoffkandidaten lediglich mit einer geringen Belastung der Versuchstiere verbunden sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Studien werden weibliche Wildtypmäuse benötigt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens 7 Lebenswochen beträgt. Die Anzahl der benötigten Versuchstiere beträgt innerhalb von 5 Jahren maximal 2730 Mäuse.

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

Die optimale Haltung von Mäusen in den geplanten Versuchen wird durch die Verwendung von hochqualitativen, zertifizierten, tierschutzgerechten und hygienischen Materialien wie z. B. Käfigsysteme, Labortierfutter, Einstreu-, Nestbau- und Beschäftigungsmaterial sichergestellt. Regelmäßig wird neues Nestbau- und Beschäftigungsmaterial getestet, um das Wohlbefinden der Tiere in unserer Einrichtung zu verbessern. In den geplanten Studien werden in vitro Analysen zur Testung der Immunogenität bzw. Funktionalität des Impfstoffkandidaten durchgeführt, um gezielt Experimente in den Tieren zu ersetzen und zu reduzieren. Wenn möglich werden Experimente kombiniert, um die Tierzahl reduzieren zu können, und die Anzahl der benötigten Mäuse für die Studien mit dem nötigen Minimum durchzuführen. Unter Voraussetzung der Erhaltung einer statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit zur Gewährleistung aussagekräftiger Resultate, ist die Versuchstierzahl basierend auf unserer langjährigen Erfahrung mit Mausmodellen, so gering wie möglich kalkuliert.

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

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

Ziel: Für den Nachweis von Lebensmittelallergenen steigt der Bedarf an immunoanalytischen Schnelltests, die innerhalb kürzester Zeit ein Ergebnis liefern müssen und unter Umständen direkt an der Produktionslinie bzw. bei der Rohwarenanlieferung eingesetzt werden können. Beim Allergiker können bereits Spuren von Allergenen heftige allergische Reaktionen verursachen. Allergene müssen gekennzeichnet werden, allerdings existieren bis heute keine Grenzwerte für deren Nachweis, deshalb werden zur Detektion immunochemische Methoden eingesetzt, die eine selektive und sensitive Bestimmung spezifischer Zielproteine ermöglichen. Das Ziel des Projekts besteht in der Generierung von Mäusen, die monoklonale Antikörper gegen prozessierte allergene Reinproteine bzw. identifizierte prozessierungsstabile Peptidsequenzen produzieren.

zu erwartender Nutzen: Die Herstellung spezifischer monoklonaler Antikörper auf ausgewählte Lebensmittelallergene ermöglicht die Entwicklung von spezifischen ELISAs (Enzyme-Linked-ImmunoAssays) zum Nachweis von prozessierten Allergenen in Lebensmitteln. Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in immunoanalytischen Tests soll deren Anwendbarkeit und den möglichen Einsatz im Sinne der Qualitätssicherung und Unbedenklichkeitsprüfung von Lebensmitteln für Lebensmittelallergiker zeigen. Bisher veröffentlichte Testsysteme sind nicht frei verfügbar, nutzen keine hochaufgereinigten Antigene oder haben keine sonderlich hohe Sensitivität.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden entspricht einem subkutanen Kanüleneinstich bei den Immunisierungen und dem Lanzettenstich bei der Blutentnahme). Boosterinjektionen werden 3 - 5 Mal wiederholt, wobei mit verschieden ausgeprägten Immunreaktionen zu rechnen ist. Zu Versuchsende werden die Tiere nach einer Narkotisierung durch zervikale Dislokation getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

462 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Die Verwendung lebender Tiere kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da es für die Herstellung von monoklonalen Antikörpern keine In-vitro-Alternative gibt.

Verminderung: Für diesen Tierversuch wird nur jene Anzahl an Tieren verwendet, die zur Erreichung der Zielsetzung unbedingt erforderlich ist. Pro Allergen und Behandlungsregime werden 2 Mäuse verwendet; dies ist die Mindestanzahl für Immunisierungen, da sich die Immunantwort von Maus zu Maus unterscheidet.

Verfeinerung: Die Art und Konzentration des Adjuvans werden so gewählt, dass die Belastung der Tiere auf das unumgängliche Minimum reduziert wird. Die Tiere bekommen das bei uns übliche Enrichment (Nestbaumaterial: Minimum 4 Pads, Papptunnel oder -haus). Beim wöchentlichen Käfigwechsel wird, je nach Verschmutzungsgrad, auch das Enrichment und Tunnel oder Haus mit in den sauberen Käfig umgesetzt, damit die Tiere in neuen Käfig ihre gewohnten Geruchsmarken vorfinden.

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: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften zweier Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell. Durch diese Untersuchung wird es möglich sein die quantitative und qualitative Verteilung der Testsubstanzen im Gehirn und Blut der Tiere zu untersuchen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen von 5xFAD Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Da die Substanzen bisher noch nicht im Tier verwendet wurden, könnten die Substanzen unerwartete Nebenwirkungen auslösen. Durch die einmalige intravenöse Behandlung und 2-malige in vivo Blutentnahme entsteht für die Tiere nur leichter, kurzzeitiger Stress und Schmerz. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Neuroinflammation entscheidend zur Entwicklung der Symptome der Alzheimer Krankheit beitragen kann. Die Entwicklung neuer Substanzen gegen die Krankheit richtet sich daher immer häufiger gegen neuroinflammatorische Prozesse. TREM2 ist ein pro-inflammatorischer Rezeptor der sich nur auf Myeloid Zellen findet und somit spezifisch für entzündliche Prozesse ist. Mutationen im TREM2 Gen können autosomal rezessive Formen von Demenz und die Alzheimerkrankheit auslösen. Hier sollen daher neue Substanzen gegen den TREM2 Rezeptor auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 104 weibliche 5xFAD Mäuse im Alter von 6 Monaten 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 4 oder 8 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um die quantitativen und qualitativen Analysen durchführen zu können.

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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: Dendritische Zellen (DC) sind professionelle antigenpräsentierende Zellen des Immunsystems, deren besondere Funktion in der Aktivierung von T-Lymphozyten liegt, ohne die eine effiziente Immunabwehr von Krankheitserregern nicht möglich ist. Dendritische Zellen umfassen eine Reihe von Subtypen, die sich in ihrer Funktion sehr unterscheiden. Ein besonderer Typ sind Langerhanszellen (LC) in den obersten Hautschichten. Diese sind durch die Expression von Langerin gekennzeichnet. Ihre Bedeutung ist nach wie vor nicht besonders klar. Daneben gibt es noch einen weiteren DC Subtyp, der Langerin exprimiert. Dieser befindet sich in tieferen Hautschichten und unterscheidet sich funktionell von LC. Für das Verständnis der Mechanismen, die die Aufrechterhaltung der Gesundheit gewährleisten, aber auch für das Entstehen von Allergien und anderen immunologischen Erkrankungen verantwortlich sind, ist eine möglichst genaue Kenntnis der Funktionen der einzelnen DC Typen eine Grundvoraussetzung. Ein zentraler Faktor für die Entstehung von Allergien ist z. B. das Zytokin Interleukin-4 (IL4). Dieses lösliche Molekül beeinflusst nicht nur die Funktionen von T Lymphozyten und die Produktion von Antikörpern, sondern wirkt auf viele weitere Zelltypen in unterschiedlichster Weise. Ziel des Projektes ist zu untersuchen, inwieweit und in welcher Weise IL4 die Funktionsweise von Langerin-exprimierenden DCs beeinflusst.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der experimentellen Eingriffe kann mit unterschiedlichen Methoden einer Schutzimpfung verglichen werden und belastet die Tiere nur gering. In einem geringeren Anteil der Tiere werden durch Bestrahlung die blutbildenden Zellen im Knochenmark vorübergehend eliminiert. Während dieser Phase von ein bis zwei Wochen können bei diesen Tieren auch strahlungsbedingt mittlere Belastungen auftreten. Außerdem sind die Tiere während dieser Phase einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 480 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Entstehung von einzelnen spezialisierten Zelltypen, wie z. B. DCs, aus ihren Vorläuferzellen oder Stammzellen ist ein äußerst komplexer Vorgang, an dem Wechselwirkungen mit anderen Zellen und mit löslichen Faktoren in den

Körperflüssigkeiten beteiligt sind. Dasselbe gilt für ihre Funktionen und Aktivitäten im Zuge von Immunreaktionen. Daher können solche Vorgänge nur im Kontext des gesamten Organismus untersucht werden. Die vorgeschlagenen Experimente erfordern daher die Durchführung von Tierversuchen.

Verminderung: Durch möglichst effiziente Organisation der Tierzucht werden nur Tiere gezüchtet, die auch für die Versuche verwendet werden können. Die Entstehung von für die Versuche ungeeigneten Tieren wird dadurch minimiert oder gänzlich vermieden. Durch eine möglichst sorgfältige statistische Fallzahl-Berechnung wird eine geeignete Gruppengröße abgeschätzt, die bei der minimal erforderlichen Tierzahl noch statistisch aussagekräftige Ergebnisse erwarten lässt.

Verfeinerung: Das Projekt beruht ausschließlich auf seit langem gut etablierten Methoden, die im Hinblick auf eine möglichst geringe Belastung der Tiere bereits weitestgehend verfeinert sind. Spezifische Verfeinerungen im Projekt beinhalten dennoch die Verwendung einer möglichst leichten Anästhesie, um eingriffsbedingten Stress, z. B. durch längeres fixieren der Tiere, zu vermeiden, andererseits aber auch die Vermeidung von Narkosen, wo diese einen größeren Stress verursachen würden als der eigentliche Eingriff, z. B. Blutabnahmen oder Injektionen. Bei Injektionen wird das jeweils kleinstmögliche Volumen in pyrogenfreien wässrigen Lösungen angestrebt, bei Blutabnahmen wird nur das für die Analytik unumgängliche Volumen genommen. Tiere, die möglichen Belastungen ausgesetzt sind, werden täglich durch qualifiziertes wissenschaftliches Personal inspiziert. Auch das tierpflegende Personal ist in solche Experimente aktiv eingebunden und instruiert, allfällige Vorkommnisse unverzüglich an die Tierhaus- und Projektleitung zu kommunizieren.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Etablierung eines neuen Mausmodells der Parkinsonkrankheit durch Transduktion von humanem mutierten Parkin2 exprimierenden Viruspartikeln in verschiedenen Hirngebieten eines lysosomalen Mausmodells.

Schaden und Nutzenabklärung:

Nutzen: Neue Studien zeigen eine starke mitochondriale Pathologie in Parkinsonpatienten. Daher wird derzeit in der Substanzentwicklung gegen PD dieser neue Ansatz verwendet um ein wirksames Medikament gegen die Krankheit zu entwickeln. Mit dieser Studie wird es möglich sein ein neues Mausmodell der Parkinsonkrankheit zu entwickeln, dass Parkin2 bedingte mitochondriale Veränderungen aufweist. Es wird vermutet, dass die Überexpression von hPark2 oder hPark2 mit W403A Mutation (aktivierende Mutation) spezifisch die Mitophagie bei Mäusen induzieren wird. Da Mito-QC-Mäuse endogen Fluoreszenzmarker exprimieren, wobei unter basaler Mitophagie sowohl mCherry als auch GFP exprimiert werden, wird davon ausgegangen, dass die induzierte Mitophagie aufgrund der Transduktion der oben genannten Vektoren die Translokation von mCherry zu Lysosomen ermöglicht und das GFP-Signal gelöscht wird. Es wäre mit diesem Versuchsaufbau möglich, mCherry puncta sowohl in Vehikel-injizierten als auch Vektor-transduzierten Tieren zu quantifizieren und zu bestimmen, ob eine Mitophagie-Induktion vorliegt oder nicht.

Schaden: Die intraperitoneale Injektion für die Operationsnarkose und die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Außerdem kann durch die intraventrikuläre oder -zerebrale Injektion das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall das Tier paralysiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

werden insgesamt 216 Mäuse im Alter von 2-4 Monaten beantragt. 72 Tiere sind hemizygote, 72 sind homozygote Mito-QC Mäuse und 72 Tiere sind nicht-transgene Geschwistertiere. Tiere beider Geschlechts werden soweit möglich gleichmäßig auf die Gruppen verteilt.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln und 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 6 Tiere verwendet werden. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass einige Tiere während der Operation versterben, sollte diese Gruppengröße für Modelletablierung ausreichend sein. Durch die hier geplante Austestung der Partikel wird es möglich sein, ein Mausmodell für Folgestudien zur Austestung neuer Substanzen zu etablieren. Dadurch werden nicht unnötig Tiere in großer Gruppengröße verwendet, sollte ein Partikeltyp nicht funktionieren.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Mykotoxine sind Stoffwechselprodukte verschiedener Schimmelpilzarten, die weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auftreten. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen und sind daher für die Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln von beträchtlichem Interesse. Aufgrund der bekannten negativen Effekte auf die Produktivität von Nutztieren (z. B. beeinträchtigte Futteraufnahme, Wachstumsrate, Fleischqualität und Fertilität), sind Mykotoxine auch wirtschaftlich relevant. Ochratoxin A (OTA) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine. Angaben zufolge sind 25% des weltweiten Futters und Mischfutters mit OTA kontaminiert. OTA wurde zuerst aus *Aspergillus ochraceus* isoliert und wird hauptsächlich von *Penicillium*- und *Aspergillus*-Arten produziert. OTA ist für Nagetiere und möglicherweise auch für Menschen krebserregend und wirkt bei Tieren, einschließlich landwirtschaftlicher Nutztiere wie Schweine und Geflügel, nephrotoxisch. Mehrere Studien haben die Effekte verschiedener Dosierungen von OTA (von 25 µg/kg Futter bis 3,3 mg/kg Futter) im Schwein getestet. Generell ist auch die OTA hydrolysierende Aktivität von Enzymen in der Literatur bekannt. Bisher fehlen jedoch Fütterungsstudien, die den enzymatischen Abbau von OTA im Magen-Darm-Trakt von Ferkeln untersuchen. In diesem Projekt soll daher erstmals im Zuge eines Fütterungsversuches mit Schweinen untersucht werden, ob verschiedene Arten von Enzympräparaten zu einem enzymatischen Abbau von OTA im Magen-Darm-Trakt führen.

zu erwartender Nutzen: Der enzymatische Abbau von OTA im Magen-Darm-Trakt zielt darauf ab die Gesundheit der Tiere und die Sicherheit der Menschen beim Verzehr von Fleischprodukten zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind bei der gewählten Exposition keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absetzferkel (Ferkel, männlich, 4 Wochen alt, ca. 7-9 kg)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blut-, Kot und Urinproben analysiert werden sollen, um den enzymatischen Abbau von OTA im Magen-Darm-Trakt im intakten

Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: In dieser Pilotstudie wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 2-4$ pro Gruppe) verwendet, um ein deskriptives (2 Tiere/6 Gruppe bzw. 4 Tiere/3 Gruppe) Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 14 in Stoffwechselkäfigen gehalten (2 Tiere/Käfig) und an den Tagen 0/1, 7 und 14 gewogen und beprobt (Blut-, Kot-, und Urinproben). Die Tiere können sich in den Stoffwechselkäfigen frei bewegen und sie haben ständig freien Zugang zu Wasser. Das gruppenspezifische Futter wird in zwei Mahlzeiten vorgelegt. Die Tiere werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

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

Das Ziel des beantragten Tierversuchs ist die Anwendung einer lichtbasierten Technik zur in vivo Bildgebung im Rattenauge. 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 in den Kapillarbereich 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: Vielen der häufigsten Erblindungsursachen gehen strukturelle Veränderungen von Augengewebe voraus. Das Ziel dieses Projekts ist die Etablierung eines kontaktfreien Bildgebungsverfahrens (Optische Kohärenztomographie- OCT), mit dem innerhalb weniger Sekunden hochaufgelöste Bilder von der Netzhaut aufgenommen werden können. Dafür wird ein Lichtstrahl mit niedriger Leistung über das Auge gescannt. Die verwendeten Prototypen können dabei zusätzlich zur Intensität des rückgestreuten Lichts auch die Polarisationsseigenschaften des abgebildeten Gewebes messen. Dieser zusätzliche Kontrast soll verwendet werden, um physiologische und pathologische Zustände verschiedener Gewebe mit Polarisationsseigenschaften, z. B. die Pigmentierung der Netzhaut oder die Doppelbrechung der Nervenfaserschicht, zu erfassen. Des Weiteren soll der Einfluss des Augeninnendrucks auf die optischen und biomechanischen Eigenschaften des Augengewebes in Langzeitstudien untersucht werden. Die damit verbundenen Gewebeveränderungen können hierbei an ein und demselben Auge genauestens analysiert werden und so wichtige Erkenntnisse zur möglichst frühen Diagnose schwerer Augenkrankheiten und deren Pathogenese liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere durch die OCT Studie ist sehr gering, da nur eine leichte Narkose zur Immobilisierung benötigt wird. Der Eingriff am Rattenauge zur Erhöhung des Augeninnendrucks, bei dem das Auge lokal anästhesiert wird, erfolgt mittels einer in der Literatur etablierten Methode, welche

auch bereits in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich angewandt wurde. Durch die lokale Anästhesie und sorgfältige Überwachung der Ratte kommt es nur zur kurzzeitigen, geringen Schmerzen. Der zu erwartenden Schaden wird dem bei Glaukom Patienten nachempfunden und entspricht einer zunehmend, graduellen Sehverschlechterung, wobei die Tiere nach acht Wochen schmerzlos getötet werden. Diese Untersuchungen können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 60 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Eine Etablierung von OCT in der präklinischen Forschung kann zu einem Ersatz der bisherigen Standardmethode für die präklinische Untersuchung verschiedenster Augenkrankheiten— der histopathologischen Untersuchung— führen und so eine vielseitige Nutzung von Tieren ermöglichen, die 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 Tieren in einer Langzeitstunde im Vergleich zu konventionellen, Histologiebasierten Studien auf ein Zehntel 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

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen 9 Wochen alte homozygote TAR6/6 Mäuse wiederholt auf motorische Defizite untersucht werden. Dabei werden die Tiere im Irwin Test, Beam Walk, Pasta Gnawing, RotaRod und Grip Strength Test untersucht. Alle 8 Wochen wird ein Teil der Tiere euthanasiert und Gewebe entnommen. Die verbleibenden Tiere werden auf ihre Überlebensdauer untersucht. Mit dieser Studie soll untersucht werden, wie sich die Überlebensdauer der homozygoten Tiere durch eine frühe Futtergabe auf dem Boden im Vergleich zu früheren Studien ohne extra Futtergabe verändert hat.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Verhaltenstests stellen für die Mäuse grundsätzlich nur geringen Stress dar, können jedoch in motorisch beeinträchtigten Tieren mittelgradigen Stress verursachen. Die homozygoten Tiere, die auf ihre Überlebensdauer untersucht werden, werden mittelgradigem bis schwerem Stress und Leid ausgesetzt sein, da sie erst bei Erreichen der Abbruchkriterien/humanen Endpunkte euthanasiert werden. Mit der vorliegenden Studie soll die Überlebensdauer und der Verlauf der Pathologien von homozygoten TAR6/6 Mäusen erneut untersucht werden, da veränderte Haltungsbedingungen die Überlebensdauer der Tiere verändert hat. Ob die zuvor beobachteten Verhaltensdefizite und Pathologien ebenfalls zeitlich verspätet auftreten, soll in dieser Studie untersucht werden. Diese Untersuchungen sind notwendig, um die homozygoten TAR6/6 Mäuse für die Austestung von neuen Substanzen einsetzen zu können und dabei die Behandlungszeiten so kurz wie möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden homozygote TAR6/6 Mäuse beiden Geschlechts verwendet. Die Tiere sind bei Start der Studie 9 Wochen alt. Nicht transgene Geschwistertiere dienen der Kontrolle. Es werden insgesamt 30 homozygote TAR6/6 Mäuse 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, 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 30 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig um am Ende der Studie genügend Tiere für die Bestimmung der Überlebensdauer zur Verfügung zu haben.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, 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. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Seit einigen Jahren wird an der Herstellung einer klinisch anwendbaren, implantierbaren Elektrodenschnittstelle zwischen peripherem Nerv und Prothese gearbeitet. Dadurch kann man Patienten die ein Körperteil verloren haben ermöglichen, mit ihrer Prothese wieder zu fühlen, da entsprechende Signale über die Elektrode an das Nervensystem weitergeleitet werden können. Eine große Schwierigkeit der bisherigen erprobten Ansätze ist, dass implantierte Elektroden dem Nerv Schaden zufügen, was zu Funktionsverlust der Schnittstelle und zu Schmerzen für den Patienten führt. In diesem Projekt wollen wir einen neuartigen Elektrodentypus (Fahnenelektrode) testen, der den Nerv nicht beeinträchtigt und dadurch dem Körper nur geringstmöglichen Schaden zufügt. Die Fahnenelektrode besteht aus einer flachen Silikonmatte (6 x 4,7mm) auf der Platin-Iridium Elektrodenkontakte angebracht sind. Sie wird implantiert und so an der umliegenden Muskulatur befestigt, dass sie in direktem Kontakt mit dem Nerv steht.

zu erwartender Nutzen: Durch die Durchführung dieses Projektes wird sich zeigen, ob die Fahnenelektrode langfristig verwendet werden kann um periphere Nerven zu stimulieren, ohne von biologischen Abbauprozessen erfasst zu werden. Auf diese Erfahrungen aufbauend kann dann entschieden werden ob die Durchführung weiterer Projekte im Großtier und im Verlauf auch eine klinische Anwendung am Menschen möglich ist. Langfristig kann Menschen mit Verlust einer Gliedmaße durch diese Technologie eine Wiederherstellung des Fühlens mit einer Prothese ermöglicht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird eine Nervenelektrode an einem peripheren Nerv im Tier befestigt und die Elektrodenfunktion beurteilt. Der Eingriff ist für das Tier mittelgradig belastend, wird jedoch durch eine entsprechende Anästhesie und Schmerzbekämpfung weitestgehend reduziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Sprague Dawley Ratten, männlich

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

Vermeidung: Die Testung der Implantate im Tier sind notwendig um später eine sichere Anwendung im Menschen zu gewährleisten. Nur in einem lebenden Organismus ist es möglich alle Einflüsse auf die Elektrodenfunktion darzustellen.

Verminderung: Im Sinne der Verminderung wurde ein Pilotversuch mit geringer Tieranzahl geplant. Die Tieranzahl wurde anhand Erfahrungen mit ähnlichen Projekten so gewählt, dass mit geringstmöglicher Anzahl noch eine statistisch auswertbare Evaluation der entsprechenden Parameter erfolgen kann.

Verfeinerung: Der Versuch wurde insofern verfeinert, dass eine standardisierte Versuchsdurchführung angewandt wird. Die Haltung der Tiere im Großkäfig soll einer übermäßigen Gewichtszunahme vorbeugen. Die Messung der Elektrodenimpedanz wird nach Erreichung der Plateauphase nur noch wöchentlich (statt täglich) durchgeführt werden. Blutabnahmen erfolgen nur zu den jeweiligen Endpunkten der Studie. Der verwendete implantierte Stimulator erfordert keine Hautdurchführungen und kann nach der ersten Programmierung selbstständig stimulieren, was zu einer deutlichen Stressreduktion der Tiere führt und die Infektionsgefahr minimiert.

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 sollen SOD1-G93A Ratten für 17 Tage täglich mit einer von vier Testsubstanzen oral behandelt werden. Vor dem Beginn der Symptome und während der Behandlung werden die Tiere außerdem wiederholt mittels 4 motorischer Verhaltenstests auf Defizite untersucht. Während der Behandlungsphase wird den Tieren auch wiederholt Blut entnommen. Am letzten Behandlungstag werden die Tiere euthanasiert und Gehirn, CSF, Blut und Rückenmark entnommen.

Schaden und Nutzenabklärung:

Schaden: Die Expression des SOD1-G93A 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 tägliche Kontrolle der motorischen Fähigkeiten der Tiere mittels des Matsumoto Scoring Systems sowie die 4 Verhaltenstests stellen für die Tiere keinen oder nur geringen Stress dar. Die 2 Mal tägliche orale Behandlung mit der Testsubstanz für insgesamt 17 Tage stellt für die Tiere leichten Stress, aber keinen Schmerz dar. Vermutlich gewöhnen sich die Tiere mit der Zeit an die Prozedur, so dass der Stress abnimmt. Die Wirkung der Substanzen sollte einen positiven Effekt auf die Krankheitssymptome haben. Da die Substanzen schon vom Auftraggeber in anderen Tierlinien untersucht wurden, ist es unwahrscheinlich, dass es zu starken Nebenwirkungen kommt.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 125 transgene Ratten und 75 nicht transgene Geschwistertiere verwendet.

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

Replace/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.

Reduce/Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 25 bzw. 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 ähnlichen Tierlinien.

Refine/Verfeinerung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Behandlung und Verhaltenstestung durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen und Apparaten vertraut gemacht, um Stressreaktionen zu vermeiden. Dies ermöglicht es außerdem, die geplanten Blutentnahmen ohne Restrainen durchzuführen. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es der Versuchsaufbau, die Tierzahl und die Aggressivität von männlichen Tieren erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Gruppenverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Die Verhaltensversuche arbeiten mit positiver Konditionierung anstelle von Bestrafung. Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantäneraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Humane Endpunkte werden unter Punkte genauer erläutert. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Die nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung (NAFLD) zählt heutzutage zu den weltweit häufigsten Lebererkrankungen. Studien weisen darauf hin, dass die Manipulation der Mikrobiotazusammensetzung sich möglicherweise positiv auf den Leberstatus bei Patienten mit NAFLD auswirken kann und auch die Gallensäurezusammensetzung bei Patienten mit NAFLD eine wesentliche Rolle spielen. Trotz einer Vielzahl von Untersuchungen sind die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung und dem Voranschreiten der NAFLD beitragen bisher nicht vollständig geklärt und neben einer Lebensstilintervention, die mit einer hohen Rückfallquote behaftet ist, stehen bisher keine Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Für die Aufnahme von löslichen Ballaststoffen konnten Studien einen Cholesterin-senkenden Effekt, aber auch protektive Effekte auf die Aminotransferase-Level in NAFLD Patienten nachweisen. Allerdings sind die molekularen Mechanismen dieser Effekte bisher nicht geklärt, weshalb der therapeutische Einsatz bisher limitiert ist. Im vorliegenden Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen möglicher protektiver Effekte löslicher Ballaststoffe auf eine Diät-induzierten NAFLD im Mausmodell untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die dem protektiven Effekt von löslichen Ballaststoffen auf die Entstehung der NAFLD zu Grunde liegen, untersucht werden, um so langfristig zu Entwicklung neuer Behandlungsstrategien der NAFLD beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Blut- und Gewebeentnahme erfolgt jeweils unter terminaler Narkose mit anschließender zervikaler Dislokation. Während des Versuchs sind geringe Belastungen zu erwarten. Die Mäuse werden engmaschig kontrolliert und bei auftretenden Abbruchkriterien aus dem Versuch entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 128 männliche Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Bis heute steht kein in-vitro System zur Verfügung, welches die komplexe Interaktion von Darm und der Leber sowie jeweils in den Organen befindliche unterschiedliche Zellpopulationen abbildet und so die Möglichkeit bietet, die komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge, die der Entstehung der NAFLD

unterliegen, zu untersuchen. Vergleichbare Versuche sind beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Verminderung: 1. Die Versuchstiere der einzelnen Gruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten, so dass eine statistische Streuung innerhalb der Gruppen reduziert werden kann. 2. Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter, sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels "GPower".

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden während des gesamten Versuchs in Gruppen gehalten und haben Zugang zu üblichem Enrichment (Einstreu, Häuschen, Nistmaterial, „non-nutritive“ Pellets, Nagehölzchen), sowie auch Zugang zu Futter und Wasser. Außerdem werden die Versuchstiere täglich überwacht. Die Tiere erhalten eine terminale Narkose zur Blutabnahme und werden einmalig narkotisiert für den durchzuführenden Glukosetoleranztest.

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

Schaden und Nutzenabklärung: Gaucher Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca.10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf, die sich progressive verschlimmern. Da die hier verwendeten Tiere bis zu einem Alter von 18 Wochen verwendet werden, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass motorische Defizite auftreten. Für die intraventrikuläre Behandlung mit den Viruspartikeln werden die Tiere unter Narkose stereotaktisch behandelt. Durch die Verwendung der Isoflurannarkose und entsprechender Analgesie wird dieser Projektteil bei den Tieren nur geringen Stress oder Leid aber keinen Schmerz verursachen. Die Behandlung mit den Viruspartikeln die das Protein Glucocerebrosidase exprimieren, stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar, da das Protein in den transgenen Tieren fehlt und durch die Behandlung möglichst die physiologischen Bedingungen erreicht werden sollen. Die Testung der transgenen Tiere in Verhaltenstests stellt für junge Tiere keinen Stress, Schmerz oder Leid dar. Mit steigendem Alter und damit verbundenem schwereren Phänotyp können die Tests für die transgenen Tiere einen geringen Stress darstellen. Patienten mit Morbus Gaucher werden generell in 3 klinische Phänotypen eingeteilt. Bei Typ 1, der am häufigsten auftretenden Form, sind keine neurologischen Symptome erkennbar. Typ 2 ist die akut-neuronopathische Form, die durch schwere neurologische Schädigungen meist zu einem raschen Tod führt (pränatal oder in den ersten Lebensjahren). Bei der chronisch-neuronopathischen Form, Typ 3, gibt es verschiedenste Ausprägungen, wobei allen gemein ist, dass im chronischen Verlauf der Krankheit zumindest eine neuronale Manifestation diagnostiziert worden ist. In der vorliegenden Studie soll daher ein genetisches Mausmodell der Gaucher Krankheit zur

Austestung einer neuen Enzymersatztherapie eingesetzt werden. Die Studie soll zeigen, ob die neue Substanz die neuronalen Symptome und Pathologien der Krankheit verhindern oder aufhalten kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 4L/PS-NA Mäuse und 30 Kontrollgeschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechter sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Gaucher Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen da sich die Variabilität durch die intraventrikuläre Injektion und die Verhaltenstests erhöht. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Traumatisch bedingte oder degenerative Schädigungen des Gelenkknorpels sind bei Mensch und Tier häufig und führen oft zu Folgeerkrankungen der Gelenke, die zu einer lebenslangen Beeinträchtigung von Mobilität, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität bis hin zur Notwendigkeit einer Gelenkprothese führen können. Einer der wenigen Therapieansätze besteht in der Einbringung von mesenchymalen Stammzellen (MSC) in den Gelenkspalt, um die Knorpelheilung zu stimulieren. Da es derzeit nicht möglich ist, die Zellen gezielt am Ort des Defektes lang genug zu fixieren, soll die Einsatz verschiedener Trägersubstanzen zur Fixierung der Stammzellen am Ort des Knorpeldefekts untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll dazu beitragen, wichtige Fragen zu beantworten, die derzeit einer breiten und sicheren Anwendung von Stammzellen in der Therapie von Knorpelschäden noch entgegenstehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle für die Tiere belastenden Maßnahmen (Induktion des Knorpeldefektes in einem Knie, Einbringung der Stammzellen/Trägersubstanzen) erfolgen unter Vollnarkose und so weit als möglich minimalinvasiv. Prä und postoperativ erhalten die Tiere Schmerzmittel und Antibiotika. Die gesetzten Knorpeldefekte sind nur punktuell und so klein, dass sie bei den Tieren weder dauerhaft Schmerzen noch Bewegungseinschränkungen verursachen. Je nach Versuchsgruppe bleiben die Ratten unterschiedlich lang im Versuch; spätestens nach 6 Monaten werden die Tiere schmerzlos getötet und die behandelten Gelenke sowie weitere Gewebe zur Untersuchung entnommen. Die zur Transplantation vorgesehenen Stammzellen werden aus Spenderratten nach deren schmerzloser Tötung gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

480 männliche adulte Ratten.

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

Vermeidung: In diesem Projekt sollen über einen längeren Zeitraum sowohl Wundheilungsprozesse als auch das Verhalten der transplantierten Stammzellen (z. B. Abwanderung in andere Gewebe) beobachtet werden. Diese systemischen Prozesse können nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Alle geplanten Maßnahmen beruhen auf etablierten, standardisierten Methoden. Die Festlegung der Gruppengrößen orientiert sich an Erfahrungswerten aus

früheren vergleichbaren Experimenten sowie beruht auf der Anwendung statistischer Verfahren. Vor Beginn der in-vivo-Versuche wird in einer umfangreichen in-vitro-Studie die Gewebeverträglichkeit der Trägersubstanzen ausgetestet, sodass nur optimal verträgliche Stoffe an den Tieren angewandt werden.

Verfeinerung: Alle Tiere werden grundsätzlich in Gruppen gehalten. Als Enrichment erhalten alle Tiere reichlich Lagenzellstoff sowie Papprollen. Alle Tiere werden tiermedizinisch überwacht; bei Anzeichen eines gestörten Allgemeinbefindens oder anderen Auffälligkeiten werden sie genauer untersucht und je nach Befund unter Beobachtung gestellt oder aus dem Versuch genommen und schmerzlos 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

Ziel der Studie: In diesem Projekt soll die Pharmakokinetik eines neuen Antikörpers gegen den Tyrosine-Protein Kinase Rezeptor UFO in transgenen Mäusen untersucht werden. Dafür werden die Mäuse einmalig intravenös oder intraperitoneal mit dem Antikörper behandelt. Den Tieren wird einmal in vivo und final Blut entnommen. Bei der in vivo Blutentnahme und final wird den Tieren zusätzlich eine Urinprobe entnommen. Nach der Euthanasie werden zusätzlich verschiedene Organe entnommen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen der Mäuse sollten mindestens bis zu einem Alter von 4 Monaten zu keinem Phänotyp führen. Durch die intraperitoneale und intravenöse Behandlung mit der Testsubstanz und für die finale Narkose entsteht für die Tiere kurzzeitig leichter Stress und Schmerz. Durch die einmalige in vivo Blutentnahme entsteht bei den Tieren kurzzeitiger Stress oder Schmerz. Durch die Uringewinnung entsteht für die Tiere weder Stress, noch Schmerz oder Leid. Durch die Testsubstanz sollte bei den Tieren kein Schmerz, Stress oder Leid entstehen, da die Substanz jedoch noch nie zuvor in dieser Mauslinie verwendet wurde, können Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie soll die Pharmakokinetik eines neuen Antikörpers untersucht werden. Der Antikörper soll in der Therapie von Krebs eingesetzt werden. Mit Hilfe des Antikörpers wird eine selektive Bindung an den Tyrosine-Protein Kinase Rezeptor UFO erreicht und somit deren Aktivität blockiert. Der Rezeptor ist entscheidend für die Stimulation von Zellproliferation und Zellüberleben und er aktiviert den PI3K-AKT-mTOR, MEKERK, NF-kB und JAK/STAT Downstream-Pathway. Im gesunden Gewebe ist der Rezeptor im Knochenmark und Myelinzellen exprimiert. Bei Krebs ist der Rezeptor auf der Tumorzelle exprimiert. Der Rezeptor hemmt die körpereigene Immunantwort. Der Antikörper gegen die Tyrosine-Protein Kinase Rezeptor UFO soll daher die körpereigene Immunantwort fördern und das Wachstum des Tumors hemmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 70 weibliche C57BL/6 huAXL Mäuse im Alter von 7-13 Wochen verwendet.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen Tumorerkrankungen 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 7 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um die quantitativen und qualitativen Analysen durchführen zu können.

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

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

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

Das Projekt untersucht die Evolution visueller Signale basierend auf der Aktivität von Androgen-Hormonen bei Winkerfröschen und Schwarznarbenkröten. Die Winkerfroschart *Stauroides parvus* kommuniziert nicht nur akustisch mit Artgenossen sondern ebenso mit Hilfe von visuellen Signalen. Das auffällige Beinwinken bei dem für kurze Zeit ein hell gefärbter Fuß dem Rivalen präsentiert wird gilt als innerartliches, sexuell-selektiertes Signal. Vorangehende Studien zeigten, dass Frösche die winken 10x mehr Androgen-Rezeptoren in der Beinmuskulatur besitzen, als Arten die nicht winken. Wir nehmen an, dass die Aktivierung von Androgenrezeptoren ebenso die Beinbewegungen an sich beeinflusst und das erhöhte Androgen-level während der Paarungszeit die präzise Kontrolle der Anzeigesignale, bzw. Winkbewegungen ermöglicht. Um diese Hypothese zu testen werden Manipulationen mit Androgenen durchgeführt und Slow-motion-Videoaufnahmen von Winksignalen von Männchen aufgezeichnet, ausgewertet und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Rolle von Androgenen bei visueller Kommunikation wird in einem weiteren optischen Signal – dem dynamischen Farbwechsel oder dynamischer Dichromatismus – getestet. Bei einigen Amphibien wechseln die Männchen während der Paarungsperiode für kurze Zeit die Körperfarbe. Wir nehmen an, dass der dynamische Farbwechsel nicht nur die Partnerfindung erleichtert, da er eine sofortige Geschlechtererkennung ermöglicht, sondern als sexuell selektiertes Signal Informationen über Paarungsbereitschaft und Fitness liefert in einem Paarungssystem wo viele Männchen um eine limitierte Anzahl von Weibchen konkurrieren. Wir nehmen an, dass die Aktivierung der Pigmentzellen durch Testosteron oder Estradiol vermittelt werden. Die Hypothese wird mit Hilfe von Androgenmanipulationen und Reflexionsmessungen der Körperfarbe bei Männchen der Schwarznarbenkröte *Duttaphrynus melanostictus* getestet, die während der Paarungszeit ihre Körperfarbe von einem unscheinbaren braun in ein helles gelb wechseln. In ersten Untersuchung sollen physiologische Manipulationen mit Antiandrogenen durchgeführt werden, um zu testen wie dadurch die die Frequenz und Bewegung von Winksignalen oder der rapide Farbwechsel in der Haut beeinflusst wird. Männliche Winkerfrösche und Schwarznarbenkröten, geteilt in unterschiedliche Behandlungsgruppen, erhalten mittels intraperitonealer Injektion eine Kombination von Testosteron, Aromatase Inhibitor oder Kochsalzlösung als Kontrollsubstanz. Im Anschluss wird das Verhalten der Tiere entweder Video-aufgezeichnet (slow-motion 250fps) oder Reflexionsmessungen der Körperhaut durchgeführt und weiterführend analysiert.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt untersucht zugrundeliegende endokrine Mechanismen von neu entwickelten Kommunikationssignalen. Die Ergebnisse erlauben erstmals fortführende Schlüsse über die Veränderung von adaptiven Bewegungsabläufen und Farbsignalen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu testenden Individuen werden unter möglichst natürlichen Bedingungen in Terrarien mit Wasser und ausreichenden Angebot an Sitz-, Schlafplätzen und Futter gehalten. Abgesehen von der Injektion und Reflexionsmessung erfolgt keine weitere Störung durch den Experimentator. Die Behandlungssubstanzen und deren Dosierung behindern weder die Gesundheit noch die weitere Entwicklung der Tiere, somit wird der zu erwartende Schaden als gering eingeschätzt. Die Winkerschwarzkröte *Staurois parvus* und die Schwarznarbenkröte *Duttaphrynus melanostictus* werden regelmäßig nachgezogen, die Individuen zeigen das arttypische Verhalten. Die Tiere bewohnen Terrarien und werden sowohl vor, während als auch nach der Versuchsreihe dort versorgt und gehalten. Der Gesundheitszustand wird nach Abschluss der Untersuchung 14 Tage beobachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 adulte, männliche Winkerschwarzkröten (*Staurois parvus*)

30 adulte, männliche Schwarznarbenkröten (*Duttaphrynus melanostictus*)

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

Es können keine anderen Entwicklungsstadien für die Versuche, die Aufschluss über Signalverhalten von Adulttieren geben sollen, verwendet werden. Die Versuchsbedingungen sind bereits möglichst optimal und natürlich gestaltet. Die Anzahl der Tiere für die Untersuchung wird so gering wie möglich gehalten. Die Tiere bewohnen Terrarien, die die Bedingungen des natürlichen Habitats simulieren und nach Abschluss des Versuches weiter dort gehalten.

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

Endotoxine spielen beim Entzündungsgeschehen eine große Rolle, und können nicht nur Krankheiten auslösen, sondern auch das Wohlbefinden und die Leistung der Tiere beeinträchtigen. Obwohl Endotoxine in einer gewissen Konzentration immer im Darm vorkommen, verhindert eine intakte Darmbarriere deren Eintritt in den Blutkreislauf. Unterschiedliche Bedingungen (z. B. Hitzestress, falsche Fütterung, Erkrankung) können zu einem massiven Anstieg der Endotoxinkonzentration führen bzw. eine Schädigung der Darmbarriere begünstigen. Als Resultat gelangen Endotoxine in den Blutkreislauf, und lösen eine Entzündungsantwort (Produktion von Cytokinen, Produktion von Akute-Phase-Proteine in der Leber) aus. Einige Studien haben die Entzündungsantwort mittels intraperitonealer Lipopolysaccharid (LPS) Administration überprüft. Mehrere Studien belegen, dass die Gabe von Öl bzw. eine fettreiche Diät den Endotoxinen hilft die Darmbarriere zu überwinden. Eine Studie zeigte, dass die einmalige Gabe von Kokosnussöl, die Endotoxinkonzentration im Blut signifikant steigerte. Unsere vorherige Studie demonstriert ebenfalls, dass die einmalige Gabe von Öl allein oder in Kombination mit LPS, die Endotoxinkonzentration im Blut erhöht. In vivo Studien haben bereits gezeigt, dass die orale Verabreichung eines bestimmten Enzyms bei Mäusen sowohl den negativen Auswirkungen einer einmaligen Gabe von LPS in Öl, als auch einer längeren Fütterung mit einer fettreichen Diät entgegenwirken kann. Ziel des Versuches ist es zu evaluieren, ob die orale Verabreichung (über das Futter) dieses Enzyms über den Zeitraum von einer Woche den negativen Auswirkungen (z. B. erhöhte Endotoxinkonzentration im Blut, veränderte Leberparameter) einer einmaligen Gabe von Öl und LPS entgegenwirken kann. Des Weiteren wird evaluiert, ob eine fettreiche Diät über den Zeitraum von zwei Wochen einen negativen Effekt auf die Tiere hat und ob die, orale Verabreichung (über das Futter) des Enzymes dem erwarteten negativen Effekt entgegenwirken kann.

zu erwartender Nutzen: Die potentielle Wirkung des getesteten Enzyms gegen die Entzündungsantwort ausgelöst entweder durch einen kurzfristigen Stress (einmalige Öl/LPS-Gabe) oder einen langfristigen Stress (2-wöchige fettreiche Diät) soll untersucht werden. Außerdem sollen weiter Informationen bezüglich den negativen Auswirkungen einer Endotoxintranslokation ins Blut gewonnen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind bei der gewählten Exposition keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Absetzferkel (Ferkel, männlich, 5 Wochen alt, ca. 8-10 kg)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blut- und Kotproben analysiert werden sollen, um den Effekt der beiden Stressoren Modelle und dem Entgegenwirken des Enzyms auf die Entzündungsantwort im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (Öl+LPS-Gabe-Test: n = 6 pro Gruppe; fettreicher Diät-Test: n = 6 pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere des Öl+LPS-Gabe-Tests werden während des ganzen Versuches in Stoffwechselkäfigen gehalten (2 Tiere/Käfig), und an zwei genau definierten Zeitpunkten Kot und an einem Zeitpunkt Blutproben gesammelt. Die Tiere des fettreichen Diät-Tests werden die erste Phase in Gruppen zu sechs Tieren in Buchten und anschließend bis Versuchsende in Stoffwechselkäfigen (2 Tiere/Käfig) gehalten und an drei definierten Zeitpunkten beprobt (Blut- und Kotproben). Die Tiere können sich in den Stoffwechselkäfigen frei bewegen und sie haben ständig freien Zugang zu Wasser, das ad libitum angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die einen direkten Effekt auf das Immunsystem haben. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika, Immunsystem und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere, um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien, um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

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

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

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

Projektziel: Das braune Fettgewebe besitzt die Fähigkeit, den Energieverbrauch durch die Freisetzung von Hitze zu erhöhen; daher ist die Strategie, die braune Fettgewebsmasse zu erhöhen, ein attraktiver neuer Ansatz zur Bekämpfung von Fettleibigkeit und assoziierten Folgeerkrankungen. Um das Potential von braunem Fettgewebe ausschöpfen zu können, ist die Charakterisierung seiner biologischen Grundlagen und Signalwege essentiell. Ziel dieser Studie ist es, die Funktion des JAK/STAT Signalweges in Adipozyten auf Fettgewebefunktionen, insbesondere die Thermogenese im braunen Fettgewebe zu untersuchen, da bereits gezeigt wurde, dass Komponenten des JAK/STAT Signalweges eine Rolle in der Pathophysiologie von gestörtem Fettgewebe spielt.

zu erwartender Nutzen: Es werden Erkenntnisse über die Rolle der JAK/STAT Signalweg in der Regulation der Glukosehomöostase sowie in der Physiologie des braunen Fettgewebes spielt. Aus diesen Erkenntnissen können Rückschlüsse auf die Funktion es JAK/STAT-Signalweges in der Fettgewebsphysiologie des Menschen gezogen werden und als Grundlage für zukünftige humane Forschungsansätze dienen. In weiterer Folge können die Ergebnisse für die Entwicklung neuartiger Interventionen zur Behandlung von Fettleibigkeit und der daraus resultierenden Sekundärerkrankungen (Diabetes mellitus, Metabolisches Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs) von Bedeutung sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird mit einer Veränderung des Gesamtenergieverbrauchs durch Transkriptionsfaktoren des JAK/STAT Signalweges gerechnet. Um dies nachzuweisen, werden die Tiere über einen Zeitraum von 4 Stunden bzw. 3 Wochen einer akuten Kälteexposition von 5° C ausgesetzt, wobei die Körpertemperatur mittels Piezo-Elektrode regelmäßig rektal gemessen wird. Weiters wird der Einfluss einer Hochfettdiät auf die Insulinsensitivität mittels Glukose-, Insulin- und Pyruvattoleranztests überprüft. Die Tiere erhalten 4 Monate ein spezielles Futter mit erhöhtem Fettgehalt von 60 %. Die Fetteinlagerung in Organen durch Fettmobilisation wird untersucht. Zu diesem Zweck erhalten die Mäuse eine Langzeitbehandlung mit einem β -adrenergen Agonisten oder eine Hormonbehandlung mittels intraperitonealer Injektionen. Am Versuchsende werden die Tiere euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

537 Labormäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Zur Untersuchung der Effekte auf molekularer bzw. zellulärer Ebene werden Alternativmethoden (Zellkulturen, Explantate von Fettgeweben) eingesetzt. Für die geplante Untersuchung des Fettstoffwechsels, der der Thermogenese und die Energiehomöostase existieren keine alternativen experimentellen Ansätze. Sie kann daher nur im Gesamtorganismus durchgeführt werden.

Verminderung: Die Tieranzahl wird einerseits durch eine standardisierte Tierhaltung und andererseits durch eine effiziente Planung aller Analysen auf jene Anzahl beschränkt, die erforderlich ist, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Weiters erlaubt der sequentielle Ablauf der Versuche eine Entscheidung darüber, ob der darauffolgende Versuch sinnvoll ist und durchgeführt wird oder nicht. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die im Verlauf des Versuches reduziert werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten und von erfahrenem Personal betreut. Die Käfigausstattung beinhaltet genügend Nistmaterial zur Beschäftigung, sowie jeweils ein Mäusehaus aus Pappe pro Käfig als Rückzugsmöglichkeit. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes kontrolliert. Durch stringente Anwendung von Abbruchkriterien wird die Belastung der Tiere möglichst geringgehalten.

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

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

Das Ziel dieses Projekts ist die Validierung der photoakustischen Bildgebung als nicht invasive Bildgebungsmethode für die Darstellung von funktionalen Blutgefäßen im Ischämischen Wundbereich und die Validierung derselben anhand etablierter Parameter gewonnen von Laser Doppler Imaging oder Histologische Analysen. Des Weiteren soll die Fähigkeit dieser nicht invasiven Bildgebung hinsichtlich der Beurteilung der Effizienz von angiogenetischen Therapien getestet werden. Die unterschiedlich zur Anwendung kommenden Modelle erlauben die Untersuchung auf verschiedenen Ebenen bzw. Formen der Wundheilung, beginnend mit der Verbesserung der Lappendurchblutung zum heilen der Exzisionswunde bis hin zu Angiogenese in tieferliegenden Strukturen welche bisher der nicht invasiven Bildgebung verborgen blieben.

zu erwartender Nutzen: Derzeit verwendete Methoden zur Beurteilung des Wundheilungsverlaufes sind eingeschränkt hinsichtlich der Quantität und Qualität der erzielten Auflösung und Kontrast. Die photoakustische Bildgebung als nicht invasive Methode ist prinzipiell in der Lage strukturelle als auch funktionelle Information über die Gefäßstruktur zu gewinnen. Damit kann der zeitliche Verlauf der Wundheilung beurteilt werden, maßgeschneiderte Therapien auf die Patienten angewandt werden um den Heilungsprozess zu beschleunigen. Der Nutzen wäre eine raschere Genesung der Patienten sowie eine Reduktion der Behandlungskosten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wundkontrollen werden jeden 2. Tag nach der Operation, welche den klinischen Wundkontrollen entsprechen durchgeführt. Im Weiteren werden Verbandskontrollen täglich durchgeführt und bei Dislokation oder starke Verschmutzung ein Verbandswechsel in Kombination mit einer Wundkontrolle durchgeführt — dies geschieht in kurzer Inhalationsnarkose. Im Laufe der Wundkontrollen werden die nicht invasiven bildgebenden Verfahren durchgeführt. Nach Ende des Tierversuches werden die Tiere schmerzlos und artgerecht getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Sprague Dawley Ratten und 72 CD-1 Mäuse

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie ist die Validierung der photoakustischen Bildgebung für das Monitoring der Wundheilung an realen Operationsmodellen. Deshalb ist eine Vermeidung von Tierversuchen nicht möglich.

Verminderung: Die Tierzahlen wurden so gewählt, dass die statistische Aussagekraft gewährleistet wird. Sollten sich signifikante Ergebnisse bereits vor der Durchführung aller geplanter Operationen ergeben, wird nach Re-Evaluation das Experiment vorzeitig beendet. In einem ersten Schritt wird eine Pilotstudie an einer Kontrollgruppe mit reduzierter Tieranzahl von 6 Tieren durchgeführt um die Qualität der photoakustischen Bildgebung anhand von den Operationsmodellen zu beurteilen. Die Versuche werden dann im Erfolgsfall der Bildgebung zum Nachweis der Effizienz verschiedener angiogenetischer Therapeutika an den übrigen Tieren mittels Bildgebung durchgeführt.

Verfeinerung: Die Durchführung der Tierversuche erfolgt in einer für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren bestens geeigneten Einrichtung. Die behandelten Tiere werden täglich bezüglich des Allgemeinzustandes kontrolliert, gewogen und nach typischen Symptomen wie Veränderung des Spontanverhaltens, Atemschwäche oder Verlust der Bewegungsfähigkeit untersucht. 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.

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

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

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

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

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere, um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien, um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

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

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

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

Die Verwendung von Antibiotika im Tierfutter war weltweit gängige Praxis. Der Einsatz von Antibiotika steigerte die Effizienz in der Landwirtschaft, indem beispielsweise Futtermittelverwertung und Fleischqualität verbessert, sowie Krankheiten und Sterblichkeitsraten reduziert wurden (1). Insbesondere die Kombination von antibiotischen Wachstumsförderern, Selektions- und Zuchtprogrammen führte schlussendlich zu einer Senkung der Preise für landwirtschaftliche Produkte. Um kosteneffektiv zu wirtschaften, wurden antibiotische Wachstumsförderer routinemäßig zu einer wesentlichen Ergänzung für Tierfutter. Aufkommende Bedenken hinsichtlich der Antibiotikaresistenz bei Nutztieren (2) haben allerdings zu Beschränkungen geführt. In Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika wurde der Einsatz von antibiotischen Wachstumsförderern gänzlich verboten und die therapeutische Verwendung von Antibiotika in der Tierhaltung eingeschränkt. Um die positiven Effekte der antibiotischen Wachstumsförderer zu ersetzen, wird zunehmend auf Alternativen, wie zum Beispiel verbesserte Hygienestandards und den Einsatz von natürlichen Futterzusatzstoffe, wie ätherischen Ölen und / oder Pflanzenextrakten, gesetzt (3). Verschiedene Rohpflanzenextrakte und aufgereinigte Metaboliten (Phytochemikalien) können nachweislich die Tiergesundheit und die landwirtschaftliche Effizienz aktiv verbessern (3). Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit von unterschiedlichen Phytochemikalien zu untersuchen und zu eruieren welche Formulierung die Leistungsparameter und die Magen-Darm-Gesundheit der Broiler verbessert. Dazu werden sowohl zootechnische Parameter gemessen, also auch pathologische Untersuchungen im Magen-Darm-Trakt durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Information über die Effekte einzelner Phytochemikalien auf die Magen-Darm-Gesundheit und einer daraus resultierenden potentiellen Verbesserung der Performance unter Verwendung eines Futtermittelzusatzstoffes im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe, wird wertvolles Wissen für die Produktion des Mastgeflügels liefern. Die daraus gewonnenen Resultate leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Messung der Magen-

Darm-Gesundheit werden allerdings am Ende des Tierversuchs insgesamt 25% der Tiere (insgesamt 80 Tiere) stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

320 Broiler, 308 Küken

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

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

Verminderung: Bei dem geplanten Versuchsvorhaben handelt es sich um eine Pilotstudie zu der bislang keine verfügbaren Referenzdaten vorliegen. Sie dient der Ermittlung erster Daten zur Berechnung von der zu erwartenden Effektstärke, der Gruppenanzahl, sowie der statistischen Aussagekraft $> 0,8$.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 44 in Buchten gehalten (20 Tiere/Bucht) und an den Versuchstagen 0, 14, 28 und 42 gewogen; es erfolgt eine orale Applikation der Testsubstanzen an den Tagen 14 und 28. An den Tagen 36 und 37 bzw. 43 und 44 werden insgesamt 80 Tiere (5 Tiere pro Gruppe) schmerz- und stressfrei euthanasiert, um Blutproben sowie Proben des Darminhalts zu sammeln und Untersuchungen der Darmgesundheit durchzuführen. Der Boden der Bucht ist mit Einstreu bedeckt. Die Tiere können sich in den Buchten frei bewegen, haben ständig freien Zugang zu Wasser und Futter, dass täglich 2-mal (morgens und abends) frisch angeboten wird. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist es, die Rolle von drei verwandten Proteinen im anaplastischen großzelligen Lymphom (ALCL) in einem Mausmodell zu charakterisieren. Das ALCL ist ein seltenes und aggressives Non-Hodgkin T-Zell-Lymphom, das vorwiegend in Kindern und bei jungen Erwachsenen auftritt. Klinisch werden kutane und systemische ALCL unterschieden, wobei letztere weiter in 2 Subtypen eingeteilt werden: Anaplastische Lymphom Kinase positive (ALK+) ALCL und ALK negative (ALK-) ALCL. Ziel dieser Studie ist der Erkenntnisgewinn über krebsfördernde Mechanismen in der ALCL, im spezielleren über den ALK- Subtyp. Ferner wollen wir neue therapeutische Angriffspunkte identifizieren, die nicht mit ALK assoziiert sind und die in Kombination mit bereits angewendeten Therapeutika oder alleine als Therapeutika eingesetzt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da es bei NPM-ALK transgenen Mäusen zu einer spontanen Tumorentstehung kommt, werden jeden zweiten Tag alle transgenen Tiere auf Anzeichen eines Tumors (Ruhedyspnoe, vermindertes Gewicht, reduzierte Bewegung) untersucht. Die Belastung der Versuchstiere wird als schwergradig eingestuft dauert aber nur ca. 1-2 Tage. Davor sind die Mäuse aufgrund der bekannten humanen schmerzfreien Symptomatik nicht belastet, daher ist die Fortpflanzung und Züchtung bis zu einem späten Stadium möglich. Die BATF, BATF3 oder STAT1 Mäuse zeigen keine markanten Abnormalitäten in der Entwicklung, Fruchtbarkeit und Ontogenese. Die Blutbildung wird durch leicht veränderte T-Zell Subgruppen nur gering beeinflusst, daher wird ihre Belastung als gering eingestuft. Knockout Mäuse in NPM-ALK werden analog zu den NPM-ALK Tieren beobachtet und behandelt. Maximale Beobachtungsdauer ist 50 Wochen. Parallel dazu werden wir auch humane Zellen, die wir mit CRISPR/Cas9 Methoden genetisch verändern (BATF/BATF3), subkutan in NSG Mäuse injizieren. Da die Xenograft Mäuse ab Transplantation mit den Tumorzellen mit den Inhibitoren behandelt werden und die Gesamtdauer des Versuchs 6 Wochen beträgt, ist deren Belastung maximal als mittelgradig einzustufen, da während dieses Zeitraumes keine Metastasenbildung auftritt. Für die Bestimmung des Blutbildes wird unter tiefer Narkose der retrobulbäre Venenplexus punktiert. Das Versuchstier wird anschließend durch zervikale Dislokation getötet. Ein Aliquot der Blut- und Knochenmarkszellen wird mittels Durchflusszytometrie auf Oberflächenmarker hin untersucht, die restlichen Zellen werden in Kultur genommen, um sie für weitere Analysen anzuzüchten. Die Tumore

werden entnommen, gewogen und anschließend geteilt. Ein kleiner Teil wird in Paraffin eingebettet und den entsprechenden Analysen zugeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamtzahl der gezüchteten Mäuse: 1888

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

Vermeidung: Es wurden bereits zahlreiche in vitro Analysen durchgeführt, die auf die mögliche Beteiligung von diesen Transkriptionsfaktoren in der Tumorphiliferation hinweisen. Diese Analysemethoden sind nun an ihre Grenzen gestoßen. Um die bisher gewonnenen Daten in einem reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen und deren systemische Bedeutung zu erfassen, ist die Verwendung von Mäuse notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer erfahrenen Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die über umfangreiche Kenntnisse der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit verfügen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2024 vorgesehen.

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

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

Auf zellulärer Ebene ist die Alzheimer Erkrankung durch eine pathologische Ablagerung von beta-Amyloid (A β) gekennzeichnet. Es wird vermutet, dass die Ursache für die Ablagerung solcher Plaques im Gehirn, in einer reduzierten Elimination von A β liegt. Ein Transporter, der nachweisbar A β aus Zellen heraustransportiert, ist der ABCB1-Transporter. Eine stetig wachsende Zahl an Studien zeigt, dass die Aktivität von ABCB1 an der Blut-Hirn Schranke von Alzheimer Patienten als auch in Alzheimer Maus Modellen herabgesetzt ist. Deshalb sollte sich ABCB1 gut dafür eignen, als Zielstruktur für eine Induktion zu dienen. Erhöht man ABCB1, dann sollte auch der Abtransport von A β erhöht werden. Ein Ansatz zu dieser Form der Induktion ist die Verabreichung von Substanzen, die an den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) binden. PXR ist ein Nukleusrezeptor, der toxische Stoffe detektiert und die Expression von Proteinen, die für Entgiftung und Ausscheidung verantwortlich sind, aktiviert. Dieser Effekt konnte schon in verschiedenen in Versuchen nachgewiesen werden. Um diese Behandlungskonzepte auf den Menschen zu übertragen, benötigt es eine analytische Methode um ABCB1 Funktion an der Blut-Hirn Schranke zu messen. Ein vielversprechendes Verfahren könnte die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sein. Diese Methode kann die Verteilung von radioaktiv markierten Substanzen (sogenannte PET Tracer) in allen Organen des Körpers bestimmen. So kann auch ein radioaktiv markiertes Substrat des ABCB1 Transporters die Funktion von ABCB1 an der Blut-Hirn Schranke messen. Ein solcher Tracer ist ¹¹C-Metoclopramid. Es ist ein schwaches ABCB1 Substrat und zeigt deshalb eine ausreichend hohe Aufnahme ins Gehirn von Ratten. Aus diesem Grund sollte sich dieser Tracer gut dafür eignen, die Funktion von ABCB1 mit ausreichender Sensitivität auch in Mäusen zu detektieren. Wir wollen daher in vorliegendem PET Projekt ein häufig verwendetes transgenes Tiermodell der Alzheimer Erkrankung (APP/PS1 Mäuse) im Vergleich mit dem Ausgangsstamm C57BL/6 mit ¹¹C-Metoclopramid PET vor und nach ABCB1 Induktion untersuchen. Ebenso soll der Metabolismus von ¹¹C-Metoclopramid nach Vorbehandlung mit ABCB1-Induktoren bestimmt werden, um einen möglicherweise vorhandenen Effekt auf metabolische Enzyme nachweisen zu können. Das Ziel dieses Projekts ist es, einen wichtigen Beitrag zur Alzheimer Forschung zu leisten. Letztendlich ist geplant, durch die Validierung dieser neuen Analyseverfahren, die Ergebnisse auf neue Therapiekonzepte für die Behandlung von Menschen zu übertragen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnoseansatz, um eine Therapiemöglichkeit der Alzheimer Erkrankung messen zu können. Dies könnte einen erheblichen Beitrag für die personalisierte Therapie von Alzheimer erkrankten Personen darstellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Großteil der Tiere muss innerhalb von sieben Tagen zweimal einer PET-Scan Untersuchung zugeführt werden. Die Auswirkungen auf das Individuum liegen hier hauptsächlich in der wiederholten Narkose, die insgesamt für den Organismus belastend sein kann, als auch in der damit verbundenen, kurzfristigen Manipulation, die einen Distress für das Tier bedeutet. Zusätzlich ist es leider auch nötig, am Ende jedes PET-Scans, aber noch in Allgemeinanästhesie, eine kleine Blutprobe zu gewinnen, um bestimmen zu können, wieviel des Antikörpers zum jeweiligen Zeitpunkt in der Blutbahn zirkuliert. Diese Blutmenge ist sehr klein (circa 20 µl oder ungefähr 3-4 Tropfen) und durch Punktion retroorbitalen Venenplexus gewonnen. Zusätzlich muss einem größeren Teil der Tiere für die Induktion von ABCB1 ein Induktor verabreicht werden. Dies erfolgt mittels intraperitonealer Injektion in die Bauchhöhle. Die Applikation wird nicht in Narkose durchgeführt, weil dies für die Tiere mehr Stress bedeuten würde, als die nötigen Manipulationen für eine Anästhesie. Die Induktionsphase beträgt längstens 7 Tage und maximal wird ein Tier siebenmal gestochen.

2. Art und Anzahl der Tiere

212 Mäuse

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

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

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

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

Blutabnahme, die Applikation der Induktoren, und die Narkose von Mäusen, als auch für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Infektionen, die im Krankenhaus und anderen Gesundheitseinrichtungen erworben werden, werden als „Nosokomiale Infektionen“ (NI) bezeichnet und gehören zu den häufigsten Komplikationen bei medizinischen Behandlungen bzw. Eingriffen. Jedes Jahr erkranken nach Schätzungen des European Center for Disease Control (ECDC) in Europa ca. 4 Millionen Menschen bzw. sterben über 30.000 Menschen an NI. In Risikobereichen, wie z. B. Intensivstationen, sind 15 bis 20% der Patienten betroffen. Aus diesen Gründen wird ständig nach weiteren Optimierungsmaßnahmen für die Prävention von nosokomialen Infektionen gesucht. Seit Jahrzehnten wird versucht zu klären, inwieweit „Oberflächenkontaminationen“ (Verschmutzung von Oberflächen mit Krankheitserregern) in Krankenhäusern eine Rolle bei der Übertragung von NI spielen. In den letzten Jahren konnte in zahlreichen Studien der Nachweis von Übertragungen durch kontaminierte Oberflächen gezeigt werden. Neben den zentralen Maßnahmen Oberflächendesinfektion und Händehygiene wird zunehmend der Einsatz von Materialien mit keimhemmender Wirkung diskutiert. Die Untersuchung der Wirksamkeit von Oberflächen aus solchen Materialien steht im Fokus unserer Forschung. Die bisher durchgeführten Experimente zeigen eine Hemmung von Krankheitserregern durch die neuartigen Oberflächen in vitro (dh unter Laborbedingungen). Bevor sie jedoch im Gesundheitswesen (und auch in der Tiermedizin) eingesetzt werden können, muss die Wirksamkeit gegen die Übertragung von Krankheitserregern zuerst noch im Tierversuch bestätigt werden.

zu erwartender Nutzen: Der Einsatz von keimhemmenden Oberflächen in Einrichtungen des Gesundheitswesens und der Tiermedizin könnte die Anzahl von NI in Zukunft verringern und damit für Menschen und Tiere von großem Nutzen sein. Auch in Laboratorien anderer Wissenschaftszweige könnten diese Materialien Verwendung finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an Infektionen durch die getesteten Krankheitserreger erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

225 Mäuse im Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Ein großer Teil der Experimente zur keimhemmenden Wirkung der neuen Oberflächen wurde und wird weiterhin in vitro (unter Laborbedingungen) mit

verschiedenen Krankheitserregern durchgeführt. Trotzdem ist der völlige Verzicht auf Tierversuche nicht möglich. Die keimhemmenden Eigenschaften der neuen Materialien, vor allem die Verringerung der Übertragungsgefahr durch Krankheitserreger, müssen vor der Anwendung in Einrichtungen des Gesundheitswesens und der Tiermedizin auch an Versuchstieren überprüft werden.

Verminderung: Jede Versuchsgruppe beinhaltet 9 Tiere. Diese Mindestzahl wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter gefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können. Die keimhemmenden Eigenschaften der neuen Oberflächen werden vorerst nur an einigen beispielhaften Krankheitserregern im Tierversuch untersucht. Erst wenn eine deutliche Verringerung des Übertragungsrisikos festgestellt wurde, können weitere Erreger untersucht werden. Ebenso verzichten wir auf einige ursprünglich eingeplante Versuchsgruppen, bis eindeutige positive Effekte der keimhemmenden Oberflächen nachgewiesen sind.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. Um beengte Verhältnisse und sozialen Stress zu vermeiden, werden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4-5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig haben die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu steht zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annehmen (manche Gruppen bevorzugen ein Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen werden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgt für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere werden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei 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 Mäuse zeigen einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Wenn die Tiere während der Versuche Krankheitssymptome zeigen, werden ihnen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichtert. Dieser „Brei“ wird von den Tieren gut angenommen und hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 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 Projekt dient der translationalen oder angewandten Forschung zur Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, der Blutabnahmen und der Durchführung der Wirksamkeitsprüfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 3000 Mäuse und 1000 Ratten für 5 Jahre

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

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

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

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

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

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

Vitamin A ist essentiell für Entwicklung, Differenzierung und Gesunderhaltung des Lebens von Säugetieren. In letzter Zeit wurde erkannt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin A-Stoffwechsel und der Entstehung von Insulinresistenz/Typ 2 Diabetes gibt. Voruntersuchungen haben ergeben, dass unter Nahrungskarenz (Fasten) Vitamin A aus peripheren Geweben (v.a. Fettgewebe) mobilisiert und zur Leber transportiert wird. Eine weitere Antwort auf Nahrungsentzug ist die Ausschüttung eines Hungersignals, des Peptidhormons fibroblast growth factor-21 (FGF-21), aus der Leber. Es ist bekannt, dass FGF-21 den Fettabbau, die Glukoseoxidation, die Glukoneogenese, die Insulinsensitivität u. a.m. stimuliert. Die Ausschüttung von FGF-21 aus der Leber wird vom nukleären Rezeptor PPARalpha reguliert, welcher als Ligand das Vitamin A-Derivat Retinsäure benötigt. Dieser Umstand legt nahe, dass es eine Verflechtung der Vitamin A Mobilisierung aus dem Fettgewebe, der FGF-21 Ausschüttung aus der Leber und dem Glukosestoffwechsel bzw. der Insulinsensitivität gibt. Bislang ist jedoch unklar, welche Rolle Vitamin A-mobilisierende Enzyme im peripheren Geweben und der Leber dabei spielen. Vor allem ist bis dato unbekannt, welche Enzyme in der Leber die Mobilisierung von Vitamin A überhaupt bewerkstelligen. Vorarbeiten der letzten Jahre haben ergeben, dass eine Reihe von Enzymen in der Lage ist, Vitamin A in seiner Speicherform zu hydrolysieren und damit frei zu setzen. Zu diesen Enzymen gehören die Adipozyten-Triglyzerid-Lipase (ATGL), Adiponutrin (PNPLA3), die Hormon-sensitive Lipase (HSL) und die Lysosomale-saure Lipase (LAL). In vorangegangenen Arbeiten konnten wir zeigen, dass diese Enzyme im Vitamin A-Stoffwechsel des Fettgewebes bzw. der Leber eine Rolle spielen. Der jeweilige Beitrag zur Aufrechterhaltung des Vitamin A-Stoffwechsels dieser verschiedenen Enzyme ist bislang unzureichend erforscht. Ziel dieses Projektes ist es, die Rolle von verschiedenen Vitamin A-mobilisierenden Enzymen (ATGL, HSL, LAL) in den Fettgeweben (braunem und weißem Fettgewebe) und der Leber zu untersuchen. Zudem soll der Zusammenhang zwischen der Vitamin A-Freisetzung, der FGF-21 Ausschüttung und der Regulation der Insulinsensitivität ermittelt werden.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten wichtige regulatorische Mechanismen zu identifizieren, mit denen man Insulinsensitivität beeinflussen bzw. regulieren kann. Die Erkenntnisse dieser Untersuchungen werden unser Verständnis über die Mechanismen der Regulation des Vitamin A-Stoffwechsels, den Zusammenhang dieses mit der Ausschüttung und Wirkung des Hungersignals FGF-21 und deren Bedeutung für die

Regulation der Insulinsensitivität verbessern. Diese Erkenntnisse haben das Potential, Mechanismen der Entstehung der Insulinresistenz besser zu verstehen und damit neue Therapieansätze zur Prävention und Behandlung von Insulinresistenz bzw. Diabetes zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen dieses Projektes werden verschiedene genetische Mauslinien auf Änderungen im Vitamin A und Lipidstoffwechsel untersucht. Um kausale Zusammenhänge herstellen zu können, werden einerseits Diätstudien mit lipidreicher Nahrung (z. B. Western type diet), Nahrungsentzug (Fasten) oder einmalige Verabreichungen von Lipiden durchgeführt und kommen andererseits auch Inhibitoren des Fettstoffwechsels und Wirksubstanzen des Leberlipidstoffwechsels zum Einsatz. Viele Parameter können dabei über Blutabnahmen ermittelt werden, was ein minimalinvasives Verfahren darstellt. Auch Änderungen im Energiestoffwechsel bzw. in der Insulinsensitivität (Abnahme des Blutglukose-Spiegels nach Insulingabe) können über Blutabnahmen festgestellt werden. Andere Parameter werden nicht-invasiv über die Messung des Sauerstoffverbrauchs bzw. der CO₂-Produktion gemessen. Die geplanten Untersuchungen erfolgen mit bereits etablierten Methoden, die in dieser Form in unserer Einrichtung seit langem angewendet werden. Das Tierleid wird bei allen Versuchen auf ein absolutes Minimum begrenzt. In Summe wird die Belastung der Tiere durch Tierversuche als gering (80%) oder maximal mittel (20%) eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir suchen im vorliegenden Antrag um 11650 Mäuse an.

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

Vermeidung: Entsprechend internationalen Standards werden Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. Jedem Tierversuch gehen ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Tierversuche sollen nur dann zum Einsatz kommen, wenn in der Zellkultur etablierte Erkenntnisse in einem Tiermodell untersucht bzw. bestätigt werden sollen. Diese Tierversuche reduzieren sich dabei Großteils auf die Züchtung von transgenen bzw. Knock-out Linien. Der Phänotyp dieser Tierlinien wird in Folge untersucht und charakterisiert. Sollten darüber hinaus Tierversuche mit Einbeziehung von Verabreichung von Substanzen oder Wirkstoffen oder infektiösen Materials erforderlich sein, so wird selbstverständlich versucht, Stress, Leid und Anzahl der Tiere auf ein Minimum zu beschränken.

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

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

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, der Blutabnahmen und der Durchführung der Wirksamkeitsprüfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 3000 Mäuse und 1000 Ratten für 5 Jahre

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

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

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

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

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

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

Um den tumorsuppressiven Mechanismus eines Transkriptionsfaktors bei aggressiven Lymphomen (=Lymphdrüsenkrebs) zu identifizieren, werden immunkompetente und immuninkompetente Wildtyp-Mäuse, mit Mauslymphomzellen transplantiert, um zu untersuchen, ob der Verlust des Transkriptionsfaktors Einfluss auf die Ausbreitung bzw. immunregulatorische Funktionen in aggressiven Lymphomen hat.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse entwickeln innerhalb von wenigen Wochen ein aggressives B-Zelllymphom, welches meist asymptomatisch wie beim Menschen verläuft. Sobald das Lymphom sich entwickelt hat, wird das kranke Tier mittels zervikaler Dislokation unter Narkose euthanasiert, um Schmerzen zu vermeiden.

zu erwartender Nutzen: Der Versuch dient der in vivo Charakterisierung bis dato unbekannter Tumor-Suppressorgenen, die in weiterer Folge ggf. auch als neue molekulare „Targets“ therapeutisch verwendet werden können. Die Versuchsanordnung wird unter Bedachtnahme des größtmöglichen Schutzes der Labortiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 Mäuse

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

Im Rahmen des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die somit ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden. Die benötigte Anzahl der Tiere wurde so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine weitere Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. Eine analgetische Behandlung der Tiere erfolgt obligat, um die Belastung der Tiere maximal herabzusetzen. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den TierpflegerInnen und vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, der Blutabnahmen und der Durchführung der Wirksamkeitsprüfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 3000 Mäuse und 1000 Ratten für 5 Jahre

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

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

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

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

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

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

Bisher gibt es nur wenige erste Daten, die den Zusammenhang zwischen soliden kindlichen Tumoren und der Zusammensetzung der Darmbakterien (dem Mikrobiom) herstellen. Diese zeigen jedoch, dass es im Rahmen von Tumorerkrankungen bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern, zu einer Veränderung des Mikrobioms kommt. Diese Veränderungen konnten im Tiermodell bereits näher untersucht werden. Hier hat sich auch ein erheblicher Einfluss der Chemotherapie auf das Mikrobiom gezeigt. Die beobachteten Veränderungen waren mit einer Entzündungsreaktion, Fettgewebsverlust und erhöhter Darmdurchlässigkeit vergesellschaftet. Nun stellt sich die Frage, ob diese negativen Einflüsse durch eine (positive) Beeinflussung des Mikrobioms mittels Prä- und Probiotika vermindert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten Injektionen mit Zellen menschlicher solider kindlicher Tumore beziehungsweise Kontrollmedium. Innerhalb von ca. 9 Wochen bilden sich bei den Tumortieren Metastasen aus. Ein Teil der Tiere erhält eine Standardchemotherapie. Die Tumormäuse unterliegen einer katabolen Stoffwechsellage mit Gewichtsverlust. Die Tiere werden täglich visitiert, erhalten adäquate Schmerztherapie und werden, falls erforderlich, auch frühzeitig von ihren Leiden erlöst.

zu erwartender Nutzen: Das Versuchstier selbst hat von den Eingriffen keinen Vorteil. Für die Anwendung dieser Methode beim Menschen sind die Erkenntnisse aus diesem Tierversuch von großer Bedeutung. Sollten sich positive Einflüsse von Prä- und Probiotika ergeben, so kann die entsprechende Therapie relativ einfach auf menschliche TumorpatientInnen umgelegt werden. Dies könnte erheblich zur Reduktion der Morbidität bei Krebserkrankungen beitragen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Für diese Untersuchung werden 132 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Dauereffekte von Tumorkachexie und Chemotherapie auf Gewichtsentwicklung, Stoffwechsel, Entzündungssystem und Mikrobiom sowie die Untersuchung des Einflusses von Präbiotika/Probiotika auf das Mikrobiom ist an ein Lebdntiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen in diesem Falle unumgänglich.

Verfeinerung: Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den Tierpflegerinnen und vom zuständigen Veterinär 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, um für die Statistik signifikante Ergebnisse zu erhalten, eingeschlossen. Durch eine weitere Verwendung von Serum und Gewebe für zusätzliche biochemische Messungen wird die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, Durchführung, Plasma- und Uringewinnung. Aufgrund der genetischen Modifikation eines zu verwendeten Mausstamms kann es bei der Versuchsdurchführung bei einem geringen Anteil der verwendeten Tiere zu einer schweren Belastung kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 4470 Mäuse und 660 Ratten für 5 Jahre

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

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

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

Verfeinerung: Die Blutabnahmen werden unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt. Die operativen Eingriffe erfolgen an narkotisierten Tieren und werden von fachlich kompetentem Personal durchgeführt, Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie umfassendes klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet. Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc..), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.

Anwendung von „humane endpoints“, Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2024 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

Der Tierversuch (Botulismus-Mäuse-Bioassay) dient zum diagnostischen Nachweis von Botulinumtoxin bei Patienten/innen mit Verdacht auf Botulismus bzw. bei Lebensmitteln, die im Verdacht stehen Infektionsquelle für eine Botulismus-Erkrankung zu sein. Botulismus (deutsch: Wurstvergiftung) kommt beim Menschen in drei Formen vor: Nahrungsmittelbotulismus, Säuglingsbotulismus sowie Wundbotulismus. Unterschiede bestehen primär in der Eintrittspforte für das von *Clostridium botulinum* gebildete Neurotoxin. Nahrungsmittelbotulismus: Als Folge des Verzehrs von inadäquat zubereiteten Lebensmitteln, in denen sich *Clostridium botulinum* vermehren und Toxin bilden konnte, kommt es nach einer Inkubationszeit von wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen (abhängig von Toxin-Typ und Toxin-Menge) zu unspezifischen Symptomen wie Schwäche, Schwindel und Übelkeit, in weiterer Folge als Ausdruck der beeinträchtigten neuromuskulären Reizleitung zu Sehstörungen (Doppelbilder), Sprech- und Schluckbeschwerden sowie beidseitig absteigender, schlaffer Lähmung bis hin zur Atemmuskellähmung. Daneben finden sich auch Zeichen der Blockade des parasympathischen Systems (trockener Mund, Obstipation und Harnretention). Die Betroffenen sind bei klarem Bewusstsein, Fieber fehlt meist. Säuglingsbotulismus: Aufgrund der noch nicht voll entwickelten Säuglingsdarmflora können mit der Nahrung (z. B. mit Honig) aufgenommene *Clostridium botulinum* Sporen auskeimen und Toxin bilden. Die Symptome entsprechen denen des Nahrungsbotulismus, zusätzlich treten Nahrungsverweigerung, Trinkunlust und Ruhelosigkeit, Schreischwäche sowie mangelnde Kopfkontrolle auf. Wundbotulismus: Diese Form des Botulismus entsteht, wenn sich *Clostridium botulinum* in Wunden oder Abszessen unter anaeroben Bedingungen vermehren kann. Neben der Lokalsymptomatik kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu den typischen durch die beeinträchtigte neuromuskuläre Reizleitung bedingten Symptomen, gastrointestinale Symptome fehlen. *Clostridium botulinum* Toxin gilt als die giftigste aller natürlich vorkommenden Substanzen. Von den acht vorkommenden Serotypen sind vor allem die Toxine vom Typ A und B, bei Fischprodukten als Intoxikationsquelle auch Typ E, Ursache von humanen Botulismus-Erkrankungen. Das Standardverfahren für den Toxin-Nachweis ist der Mäuse-Bioassay; andere Nachweismethoden (z. B. ELISA, Immuno-PCR) weisen nach wie vor eine deutlich geringere Sensitivität auf oder sind nur in der Lage einen Teil der insgesamt acht Toxine nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Durch den Nachweis von Botulinumtoxin können bei Patienten/innen mit Verdacht auf Botulismus die Verdachtsdiagnose bestätigt und andere differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen ausgeschlossen werden. Bei einer rechtzeitig durchgeführten Diagnostik kann – speziell beim Säuglingsbotulismus – eine Therapie mittels Antitoxin durchgeführt werden. Durch den Nachweis von Botulinumtoxin bei Lebensmittel, die im Verdacht stehen Ursache für eine Botulismus-Erkrankung zu sein, können die Infektionsquelle bestätigt und damit weitere Erkrankungsfälle verhindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wenn Botulinumtoxin in der Probe eines/r Patienten/in bzw. in einer Lebensmittelprobe vorhanden ist, entwickelt sich beim Versuchstier nach wenigen Stunden bis mehreren Tagen (abhängig von Toxin-Typ und Toxin-Menge) eine anfangs unspezifische Symptomatik (Gänsehaut im Nacken, Verlust der Neugier, Appetitlosigkeit, keine Flüssigkeitsaufnahme, Durchfall), die im weiteren Verlauf zur wespentailenartigen Einziehung der Bauchwand, zur motorischen Lähmung der Beine und schließlich Tod durch Atemlähmung führt. Die Versuchstiere werden engmaschig kontrolliert und beim Auftreten von Symptomen durch Überdosis eines Betäubungsmittels oder zervikaler Dislokation getötet. Für den Tierversuch werden Mäuse verwendet. Um sicherzustellen, dass nicht eine andere Ursache als Botulinumtoxin zu Symptomen geführt hat, wird die Untersuchung zum einen im Doppelansatz durchgeführt, zum anderen werden – wieder im Doppelansatz – Versuchstiere durch die Gabe von Botulinum-Antitoxin geschützt. Gesamt werden also pro Untersuchung 4 Mäuse verwendet, zwei bekommen die aufgereinigte Patienten- oder Lebensmittelprobe, zwei weitere die aufgereinigte Patienten- oder Lebensmittelprobe und gleichzeitig ein Botulinum-Antitoxin.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden im Projektzeitraum (5 Jahre) insgesamt 500 Mäuse benötigt.

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

Um die Anzahl an Untersuchungen so gering wie möglich zu halten, wird nur bei begründetem Verdacht auf Botulismus eine Diagnostik mittels Mäuse-Bioassay durchgeführt. Wann immer möglich wird auf molekularbiologische Methoden zurückgegriffen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2024 vorgesehen.

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

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

Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu chronischem Nierenversagen führt. In Patienten mit FSGS werden eine Reihe von Genen innerhalb der Niere weniger stark exprimiert. Wir möchten die Hypothese überprüfen ob eine genetische Inaktivierung von einem dieser Gene im Mausmodell in vivo zu einer FSGS führt. Weiters möchten wir durch molekularbiologische und therapeutische Untersuchungen überprüfen, welche zellulären Signalwege durch genetische Inaktivierung unseres Zielgens beeinflusst werden. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über die Albumin/Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft.

zu erwartender Nutzen: Das geplante Projekt soll Einblick in die bis heute schlecht verstandene Krankheitsentstehung der FSGS erlauben und helfen, neue Targets für die Therapie dieser schweren Erkrankung aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden über gentechnische Verfahren so verändert, dass das Zielgen in der Niere nicht mehr aktiv ist. Wir gehen davon aus, dass dies zu einer FSGS-ähnlichen Erkrankung führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt **555 Mäuse** unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie.

Verminderung: Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert.

Verfeinerung: Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert.

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 dieser Studie ist es herauszufinden, welche körpereigenen Signale Brutpflegeverhalten bei zwei Arten von Buntbarschen auslösen und Eikannibalismus unterbinden. Um den Einfluss der Hormone auf das Brutpflegeverhalten zu untersuchen, werden die Tiere zu drei verschiedenen Zeitpunkten beprobt, nämlich (1) vor der Eiablage, 2) direkt nach der Eiablage während des Brütens sowie 3) während der Brutpflege).

zu erwartender Nutzen: Der Vergleich der untersuchten Hormonkonzentrationen und dem Brutpflegeverhalten während drei unterschiedlicher Phasen der Brutpflege lässt vertiefte Erkenntnisse über den Einfluss verschiedener Hormone auf die Brutpflege erwarten. Der Versuch trägt dazu bei, die endokrinologischen Prozesse zu entschlüsseln, die soziale Verhaltensweisen, insbesondere der Brutpflege, bei Fischen beeinflussen.

zu erwartender Schaden: Das zum Zweck der Gewichts-, Größen und Geschlechtsbestimmung durchgeführte Handling der Fische ist mit geringem Stress verbunden. Zum Zweck der Messung der Hormonkonzentration in verschiedenen Geweben muss eine kleine Anzahl von Tieren getötet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

330 Fische

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

Vermeidung: Da die Fragestellung mit Hilfe von Verhaltensbeobachtungen und Gewebeproben beantwortet werden soll, ist der Einsatz einer Alternativmethode nicht möglich.

Verminderung: Durch die Standardisierung aller Versuchsbedingungen sowie durch eine entsprechende statistische Planung wird die Streuung bei den Versuchsergebnissen reduziert und gewährleistet, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Versuchsergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Studienergebnisse sind nur relevant, wenn sich die Tiere natürlich verhalten. Während der Verhaltensbeobachtung selbst werden daher keine

Manipulationen an den Versuchstieren durchgeführt. Erforderliche Maßnahmen zum Handling erfolgen fachgerecht und unter Vermeidung von unnötigem Stress. Die Tötung der Tiere erfolgt tierschutzkonform.

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

Therapeutische Hypothermie bei plötzlichem Herzstillstand (also Kühlen des Patienten während und nach Kreislaufstillstand, nach Wiederbelebung) gilt als hoffnungsvoller Therapieansatz zur Minderung neurologischer Schäden und somit besserem Langzeitüberleben. Auch besteht Hoffnung Menschen helfen zu können, die nach Kreislaufstillstand bisher nicht mehr reanimierbar galten, da sie die Erstversorgung und der Beginn der Wiederbelebungsmaßnahmen zu spät erreicht haben.

zu erwartender Nutzen: in diesem Projekt werden spezielle Katheter entwickelt, mit denen Patienten im verlängerten Kreislaufstillstand gezielt gekühlt werden können, um v.a. Hirn und Herz sowie das übrige Nervengewebe zu schützen und eine verspätete Reanimation überhaupt erst möglich zu machen. Weiters werden Oberflächenkühlmethoden entwickelt die den Körper nach Wiederbelebung auf milde Hypothermie sicher und gezielt abkühlen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: die verwendeten Versuchstiere sind während des gesamten Versuchs in Vollnarkose ohne Wiedererlangen der Lebensfunktionen.

2. Art und Anzahl der Tiere

23 Schweine

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

Vermeidung: die neu entwickelten speziellen Katheter und Kühlgeräte wurden vor der ersten Anwendung an Tieren gründlich in Modellen getestet.

Verminderung: aufgrund des Entwicklungsstadiums der beiden Methoden wurde die Tierzahl auf das notwendige Minimum gesenkt.

Verfeinerung: Verwendung eines etablierten Modells unter Vollnarkose und Analgesie ohne Wiedererwachen somit schmerzfrei

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

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

Chronischer Schmerz betrifft zwischen 17-40% der Bevölkerung und stellt somit einen ernstzunehmenden Krankheitszustand dar. Es konnte zwar bereits gezeigt werden, dass das Gehirn die Fähigkeit besitzt, einkommende Schmerzsignale zu verändern. Welche Hirnregionen im Allgemeinen, und welche Nervenzellgruppen im Speziellen für diese Modulation verantwortlich sind, ist jedoch noch nicht gesichert. Die beantragten Experimente werden Fragen nach der regions- und zellspezifischen Modulation von Schmerzsignalen untersuchen und in Folge dazu beitragen, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Das Wissen darüber, wie einkommende Schmerzsignale das Gehirn modulieren wird helfen neue Behandlungsstrategien zu entwickelt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der höchste Schweregrad der beantragten Experimente und Verhaltenstests wird als „mittel“ eingestuft und die Tiere postoperativ mit schmerzlindernden Methoden versorgt. Die stereotaktischen Operationen werden unter Vollnarkose, sämtliche Injektionen von Substanzen unter Isofluran-Anästhesie durchgeführt, um zusätzlichen Stress für die Versuchstiere zu vermeiden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2.478 Mäuse über einen Zeitraum von 3 **+3 Jahren** beantragt.

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

Vermeidung: Die Versuchstierzahlen wurden so gewählt, dass signifikante Ergebnisse zu erwarten sind, jedoch unnötige Tierversuche vermieden werden.

Verminderung: Um die Anzahl der Versuchstiere zu vermindern, wird ein Großteil der Experimente an Zellkulturen u.ä. durchgeführt werden.

Verfeinerung: Sämtliche Injektionen von Substanzen werden unter Isofluran-Anästhesie durchgeführt, um zusätzlichen Stress für die Versuchstiere 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 des vorliegenden Tierversuches ist es, definierte Kontrollseren gegen ausgewählte Viren oder in vitro hergestellte rekombinante Virusbestandteile zu generieren, indem spezifisch pathogenfreie (SPF) Hühner mit den betreffenden Referenzstämmen bzw. 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 daher sehr wichtig, wobei sowohl die Entwicklung neuer serologischer Nachweismethoden als auch möglicher neuer Impfungen auf dem Einsatz von monospezifischen Kontrollseren basiert. Durch das Vorkommen neuer Viren im Feld, sowie Fragen zum Kreuzschutz zwischen unterschiedlichen Virustypen, ist es notwendig, weitere Kontrollseren zu gewinnen, anhand derer eine Kreuzreaktivität nachgewiesen werden kann. Diese Erkenntnisse dienen in weiterer Folge auch zur Optimierung von Impfstudien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Immunisierung der Tiere erfolgt mittels intramuskulärer Injektion. Anschließend erfolgen zu definierten Zeitpunkten Blutabnahmen. Da inaktivierte Viren oder isolierte Virusbestandteile (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

160 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 für die Testverfahren benötigte Menge an Serum gegen die selektierten Virusstämme bzw. deren Antigene zu gewährleisten.

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

216 Haussperlinge

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

Vermeidung: Verhaltensbeobachtungen können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

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

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

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

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

Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden, ist es, eine Gentherapie für Anfallserkrankungen zu entwickeln. Sehr viele Anfallserkrankungen sind derzeit nicht ausreichend behandelbar. Die beantragten Experimente dienen zur Validierung bestehender Daten und der Vorbereitung der klinischen Prüfung (Phase 1).

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen besteht in der möglichen Entwicklung einer neuen Therapie für therapieresistente Epilpesien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dazu ist es notwendig Elektroden und Führungskanülen zu implantieren und Krampfanfälle durch bipolare Stimulation auszulösen. Für weiterführende Analysen des Gehirns wird Gewebe nach Perfusion und Tötung von narkotisierten Tieren gewonnen. Der zu erwartende Schaden für die Tiere entsteht durch die Auslösung von Krampfanfällen und damit verbundenen Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen (zB. Lernfähigkeit)

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 60 Ratten in insgesamt 30 Monaten untersucht.

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

Vermeidung: Da es sich bei der Epilepsie um eine Erkrankung handelt, die auf der Verknüpfung verschiedener Hirnregionen basiert ist es nicht möglich auf Alternativen wie Zellkultur umzusteigen.

Verminderung: Durch die Verknüpfung mehrerer Experimentreihen und genaue statistische Zwischenevaluationen werden nur soviel Tiere wie absolut notwendig behandelt. Die in den Therapieansätzen verwendeten Vektoren werden in Zellkulturen optimiert und nur eine kleine Zahl ausgewählter im Tier getestet.

Verfeinerung: Durch die Narkose und Schmerzbehandlung wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten.

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

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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die durch Störungen in der Produktion des körpereigenen Moleküls miR-193 ausgelöst werden kann und unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Es gilt nun in weiterer Folge abzuklären, wie die FSGS optimal therapierbar ist. Es wird versucht durch verschiedene therapeutische Ansätze die Krankheitssymptomatik zu lindern.

zu erwartender Nutzen: Das geplante Projekt soll Einblick in die bis heute schlecht verstandene Krankheitsentstehung der FSGS erlauben und helfen, neue Targets für die Therapie dieser schweren Erkrankung aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden über gentechnische Verfahren so verändert, dass das Zielgen in der Niere stark vermehrt wird, was auch in manchen Patienten beobachtet wird. Dies zu einer FSGS ähnlichen Erkrankung mit Proteinurie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 2755 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie.

Verminderung: Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert.

Verfeinerung: Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert.

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nichtinsulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. 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, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens von Lipasen und eines wichtigen Autophagiemarkers in den verschiedenen Geweben deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagen; nach OP werden die Tiere mit Schmerzmitteln behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

935 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.

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

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es erfolgen Blutabnahmen (200 ml) in Abständen von mindestens 2 Monaten (Pferde) bzw. 2 x 100 ml im Abstand von 24 Stunden (einmalig, Pferde und Schafe) unter Fixierung der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

55 Schafe

13 Pferde

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

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

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

Verfeinerung: Es kommen lediglich minimal invasive Maßnahmen (Blutentnahmen) zur Anwendung, die von erfahrenen TierärztInnen durchgeführt werden. Die Tiere verbleiben in ihrer vertrauten Umgebung und ihrem Herdenverband. Durch die genaue

Dokumentation der Verwendung der Tiere wird der Zeitabstand von mind. 2 Monaten bzw. 24 Stunden zwischen den Blutabnahmen eingehalten.

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht insulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. 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, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens von Lipasen und eines Triglyzeridsyntheseenzym in den verschiedenen Geweben deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagen; nach OP werden die Tiere mit Schmerzmitteln behandelt

2. Art und Anzahl der Tiere

1224 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 zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen dienen einem besseren Verständnis der Regulation von Körpergewicht und Blutglukose und der Möglichkeiten, diese durch therapeutische Intervention zu senken. Dies ist vor dem Hintergrund eines weltweiten Anstieges von Übergewicht und Diabetes eine der großen medizinischen Herausforderungen der Gegenwart.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zwei Drittel der Tiere durchlaufen Protokolle, die als wenig belastend eingestuft sind, für ein Drittel der Tiere sind mittelgradig belastende Protokolle vorgesehen. Alle Protokolle enden mit der Tötung der Tiere, was zum Sammeln von Blut und Gewebeproben notwendig ist. Eine Minimierung der Belastung ist durch engmaschige Kontrollen und klar definierte Maßnahmen und Abläufe betreffend Narkose und Analgesie (=Schmerzstillung), sowie durch strenge Abbruchkriterien sichergestellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

816 Mäuse; 36 Ratten

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

Im Projekt wird u. a. untersucht, ob Behandlungsprotokolle, wie sie bei Nagern in mehr als tausend Studien zur Wirkung des meistverschriebenen Diabetesmedikaments (Metformin) angewandt wurden, überhaupt bestgeeignet sind, um Schlussfolgerungen über die klinische Wirkungen zu ziehen. Der angestrebte Informationsgewinn hat relevantes Potenzial zu Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung von zukünftigen Experimenten zu diesem Thema. Weitere Maßnahmen im Sinne der „3R“ sind:

Vermeidung: Die Versuche am intakten Organismus werden im Sinne des Replacement (Vermeidung von Tierversuchen) soweit möglich durch in Vitro-Untersuchungen ergänzt bzw. ersetzt. In Vivo Untersuchungen sind aber unumgänglich, da die Regulation von Körpergewicht und Blutglukose untersucht wird, die auf dem Zusammenspiel vieler, teils ungeklärter Mechanismen und Organe beruht.

Verminderung: Durch vorausschauende Fallzahlberechnungen, entsprechende Planung der Abläufe, sowie durch standardisierte Haltungsbedingungen und Versuchsprotokolle wird im Sinne der Reduction (Verminderung von Tierversuchen) maximaler Informationsgewinn bei minimaler Tierzahl sichergestellt.

Verfeinerung: Im Sinne des Refinement (Verfeinerung von Tierversuchen) entsprechen die eingesetzten Arten, Stämme und Krankheitsmodelle (= teils Tiere mit erblichem oder ernährungsbedingtem Übergewicht), sowie das Verwendungsalter langjährigen Konventionen in der Stoffwechselforschung, sodass auch bei geringem Tierverbrauch bestmögliche Vergleichbarkeit und Interpretationssicherheit in Bezug auf frühere Ergebnisse besteht, Versuchsabläufe und Haltungsbedingungen sind standardisiert und folgen dem aktuellen Stand der Wissenschaft.

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

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

Lungenkrebs ist bei Männern die zweit-, und bei Frauen die dritthäufigste diagnostizierte Krebsart. 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 in den Bronchialepithelzellen 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 Tierzahl des Antrags umfasst 4500 Mäuse; **die Laufzeit des Projekts inklusive Verlängerung beträgt 4 Jahre (3 Jahre + 1 Jahr Verlängerung).**

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, dh 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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung und Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der primär sclerosierenden Cholangitis (PSC) für die es bisher noch keine effektive Therapie (ausser Lebertransplantation) gibt. Ein charakteristisches Merkmal von Gallenwegserkrankungen wie der PSC ist die Anhäufung von Gallensäuren in der Leber und im Körper, welche Leberzellen zerstören und schwerwiegende Symptome wie den Juckreiz verursachen. Kürzlich wurde ein G-protein gekoppelter Rezeptor (GPCR) welcher durch Gallensäuren aktiviert wird und bei PSC Patientinnen Störungen aufweist. Da dieser GPCR auch eine wichtige hemmende Wirkung auf Entzündung und Bindegewebsbildung in der Leber hat, haben wir uns zum Ziel gesetzt seine Rolle in der Entwicklung von Gallengangsentzündungen im Mausmodel zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu diesem Zweck werden Mäuse in denen der Rezeptor entweder fehlt oder verstärkt vorhanden ist der Verlauf von entzündlichen Gallengangsschädigungen untersucht.

zu erwartender Nutzen: Dadurch soll gezeigt werden, dass dieser Rezeptor der Entzündung und Bindegewebsbildung bei chronisch entzündlichen Gallenwegserkrankungen vorbeugt. Da seit kurzem auch Medikamente verfügbar sind, welche diesen Rezeptor stimulieren, entstehen durch diese Untersuchungen auch neue Perspektiven für die medikamentöse Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der PSC.

Mus musculus: 7760 (1136 transgene + 1664 nicht-transgene + 4960 für Züchtung)

2. Art und Anzahl der Tiere

7760 Mäuse

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsselsgens verringert. Soweit möglich werden auch Ko-Kulturen der unterschiedlichen Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zelltypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer

mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse erfolgen die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

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

Notoperationen wie nach Darmdurchbruch bei entzündlichen Darmerkrankungen, Darmverschlüsse oder blutende Geschwüre im Magen-Darmtrakt kommen relativ häufig vor und zählen zu den schwierigsten Eingriffen in der Chirurgie. Oftmals befindet sich der Patient sogar in Lebensgefahr, der Arzt muss wichtige und komplizierte Entscheidungen rasch treffen und die entsprechenden Maßnahmen setzen. Im Rahmen eines Workshops werden diese Eingriffe trainiert, die im Rahmen einer klinischen Notfallsituation zum Einsatz kommen. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter durchgehender veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt. Die operativen Eingriffe an den Schweinen werden in offener Technik durchgeführt. In dem praxisorientierten Kurs werden neueste Informationen zur Diagnostik und zum Therapiemanagement vermittelt, die sich an Internationalen Richtlinien orientieren. Auch viele komplexe, aber anschauliche Fallbeispiele werden präsentiert mit der Möglichkeit zur ausführlichen Diskussion. Der Kurs richtet sich sowohl an Ärzte in Ausbildung als auch an Fachärzte, damit sie diese neuen Möglichkeiten zur möglichst schonenden und zugleich hocheffektiven operativen Behandlung von Patienten mit sehr ernsten Erkrankungen im Bauchraum kennen lernen. Es ist bereits einwandfrei wissenschaftlich erwiesen, dass diese Form der Chirurgie die Häufigkeit von Komplikationen und die Anzahl der Todesfälle reduziert. Der Arzt/die Ärztin, der oder die diese Techniken erlernt hat kann sie dann mit gestärktem Selbstvertrauen in seinem/in ihrem Krankenhaus wirkungsvoll einsetzen, sehr zum Wohl der Patienten. Dass der Kurs von nationalen und internationalen Gremien (BÖC) unterstützt und akkreditiert wird, bürgt für die hohe Qualität dieses Lehrgangs.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

45 Hausschweine

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

Solche postpromotionellen Kurse bedürfen einer speziellen Infrastruktur, welche die Möglichkeit von Übungen sowohl am Kadaver als auch an vitalem Gewebe, z. B. in Form von Tierexperimenten erforderlich macht. Aus diesem Grund existieren weltweit nur wenige vergleichbare Ausbildungsprogramme, die inhaltlich dieser Thematik

gewidmet sind. Um die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden alle Übungen zuerst an einem humanen Kadaver vorgeübt. Erst danach wird für die Durchführung von Blutstillungsverfahren (Package, Gewebekleber und andere z.T. neuentwickelte blutstillende Substanzen) und Gewebebehandlung am vitalen Organ an einem Tiermodell gearbeitet. Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten, um dennoch eine ausreichende Trainingsmöglichkeit für jeden einzelnen Chirurgen zu gewährleisten. Die von internationalen Fachleuten im theoretischen Teil vorgetragenen und anschließend im praktischen Teil gezeigten Techniken sollen möglichst realitätsnah geübt werden können. Unsere Veterinärmediziner und Tierpfleger werden regelmäßig geschult um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: In bis zu 20% aller hospitalisierten Patienten kommt es zum Auftreten eines akuten Nierenversagens (ANV). Vor allem bei Intensivpatienten zeigt sich eine noch deutlich erhöhte Inzidenz. Des Weiteren ist ein ANV ist bei kritisch kranken Patienten mit einer deutlich verschlechterten Prognose assoziiert. Verschiedene Effekte des ANV auch auf andere Organsysteme (insbesondere der Lunge) im Sinne einer „distant organ injury“ wurden beschrieben. Neben ANV auf der Intensivstation kommt es auch nach Nierentransplantation in vielen Fällen zu einem ANV durch einen Ischämie Reperfusionsschaden im Rahmen des Transplantationsvorganges und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechtes Transplantatüberleben dar. In unserem aktuellen Projekt möchten wir die Auswirkung des ANV auf die verschiedene Organe untersuchen. Insbesondere liegt unser Fokus auf Veränderungen im Bereich der Inflammation und die darunterliegenden pathophysiologischen Mechanismen auf molekularer Ebene. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse kann im Weiteren zu neuen therapeutischen Ansätzen im Bereich der Behandlung des ANV und der damit assoziierten Probleme führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird als mittelgradig eingestuft. Um die Belastung für die Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, erfolgen alle Operationen in Allgemeinanästhesie. Des Weiteren erhalten sämtliche Tiere vor, während und nach der Operation eine adäquate Schmerztherapie. Das akute Nierenversagen wird in einer Gruppe operativ durch einen Ischämie/Reperfusionsschaden (Klemmung der Nierenarterie) induziert oder alternativ in der zweiten Gruppe durch Verabreichung nephrotoxischer Substanzen. Beide Methoden sind etablierte Modelle des akuten Nierenversagens im Tiermodell. Das dadurch herbeigeführte akute Nierenversagen stellt keine zusätzliche Belastung für die Tiere dar, da sie schon nach 24 bzw. 72 Stunden getötet werden, noch bevor die physischen Symptome eines akuten Nierenversagens auftreten. Zwischen dem Tag der Operation und der Tötung erfolgen dann keine Manipulationen an den Tieren (auch keine Blutabnahmen). Um die Belastung für die Tiere auf ein Minimum zu reduzieren werden Tiere, die sich postoperativ nicht erholen bzw. andere Zeichen einer erhöhten Belastung zeigen, vor dem geplanten Ende des Experiments getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Ratten

227 Mäuse

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

Zum Erreichen unseres Projektzieles sind Tierversuche unabdingbar. Es wird daher die Anzahl an Tieren (Ratten und Mäusen), die für konklusive Ergebnisse nötig sind (statistische Fallzahlberechnung), auf ein Optimum (Minimum) reduziert. Darüber hinaus erfolgte eine umfassende Recherche der zur Verfügung stehenden Fachliteratur mit themenspezifischen Suchbegriffen um redundante Tierversuche zu vermeiden. Erfahrens und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird dahingehend auf ein Minimum reduziert, da wir die Versuche unter Vollnarkose durchführen. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnisse zur Verfügung stehen, werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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

Prostatakrebs (PCa) stellt mit weltweit mehr als 1,11 Millionen Neuerkrankungen jährlich die bei männlichen Erwachsenen am häufigsten diagnostizierte Malignität und die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Die routinemäßige Entdeckung von PCa-Metastasen stützt sich immer noch auf Knochenszintigraphie und einfaches Röntgen. In vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass Metformin oder Methimazole (oral oder intraperitoneal appliziert) eine antineoplastische Wirkung in xenotransplantierten Prostatatumoren in der Progression und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielen. Hierbei soll geklärt werden ob Metformin oder Methimazole und CDK4/CDK6-Inhibitoren bei metastasiertem PCa sowie Knochen- und Lymphknotenmetastasen eine Behandlungsstrategie für PCa darstellt.

zu erwartender Nutzen: Falls sich unsere Hypothese, dass die Applikation von Metformin oder Methimazole und CDK4/CDK6-Inhibitoren zu einer Reduktion des Tumorwachstums führen als zutreffend herausstellt, wäre dies ein vielversprechender Therapieansatz für humane Prostatakarzinompatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle verwendeten Substanzen zur Tumorbehandlung sind von der FDA zugelassen und es sind keine schweren Nebenwirkungen zu erwarten. Die für die Bildgebung verwendeten Biomarker werden in einer so geringen Dosis appliziert, dass keine pharmakologischen Effekte ausgelöst werden. Die Versuchstiere werden unter Narkose dem jeweiligen bildgebenden Verfahren unterzogen und unter Beibehaltung der Narkose schmerzfrei getötet. Da jedoch einige der Substanzen zur Tumorbehandlung mittels oraler Gavage appliziert werden müssen, liegt ein schwerer Schweregrad vor.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 977 Mäuse.

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

Vermeidung: Durch vorherige in vitro Arbeiten in Zellkulturen und in vivo Arbeiten in xenotransplantierten Prostatatumoren konnte ein Effekt von Metformin und Methimazole auf den Prostatakrebs bereits nachgewiesen werden. Um nun zu erforschen welche Effekte eine Kombinationstherapie von Metformin oder Methimazole

mit CDK4/CDK6-Inhibitoren haben, werden nun Messungen mittels μ PET/SPECT/CT durchgeführt.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der xenotransplantierten Prostatatumoren in Mäusen wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben. Weiters wird streng darauf geachtet, dass jene Tiere, die nicht vollkommen gesund sind, von jeglichen Experimenten ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang werden die Mäuse vor Experimenten genau auf Hinweise etwaiger gesundheitlicher Probleme untersucht (Körpergewicht, Porphyrinflecken im Augen-, Mund- und Nasenbereich, Zeichen von Diarrhoe). Nur augenscheinlich vollkommen gesunde Tiere werden für die Experimente herangezogen. Des Weiteren werden Mäuse aus der Studie ausgeschlossen und euthanasiert, wenn das Tumolvolumen 900 mm³ überschreitet.

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

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

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

Seit Jahren finden an unserer Abteilung Workshops in Viszeraltrauma mit österreichischen und internationalen Teilnehmern statt. Das Ziel dieses Workshops ist die theoretische und praktische Vermittlung von strategischen Maßnahmen und die Demonstration der wichtigsten therapeutischen Techniken bei Verletzungen der verschiedenen lebenswichtigen Organe und Strukturen im Rumpf inklusive Bauch, Becken, Thorax und Hals. Solche Ausbildungsmöglichkeiten gibt es nur an ganz wenigen Zentren in Europa und da der Bedarf sehr groß ist, sind unsere Workshops seit Jahren ausgebucht. Unter der Leitung von ausgesuchten internationalen Experten wird das rasche und kompetente Eingreifen bei Rumpferletzungen (Darm, Leber, Milz, Blutgefäße, Becken, Hals, Brustkorb, Herz usw.) geübt, um die Überlebensrate nach Verletzungen eines Organes oder auch mehrerer Organe bzw. Strukturen zu verbessern. Gerade die Unfälle (Verkehrs-, Sport- oder Arbeitsunfälle) mit mehrfachen Organverletzungen sind häufig und stellen eine große Herausforderung für den Chirurgen/die Chirurgen in der klinischen Praxis dar. Hier ist schnelles und sicheres Handeln gefragt, das am besten und effizientesten schon vorher unter kompetenter Anleitung durch strukturierte Übungen erlernt werden kann. Der Chirurg/die Chirurgen in Aus- oder Fortbildung in Traumachirurgie bekommt eine systematische Vorgangsweise vermittelt, die es ihm/ihr ermöglicht, die richtigen Schritte für die lebenserhaltenden Sofortmaßnahmen, die Diagnosestellung und die weitere Vorgangsweise in der richtigen Reihenfolge zu setzen. So wird gewährleistet, dass der Chirurg/die Chirurgen dann in seinem/ihrem Krankenhaus in der Lage ist, auch Schwerstverletzte mit Routine und Sicherheit zu behandeln und seine/ihre Erfahrungen an KollegInnen weiterzugeben. Alle chirurgischen Eingriffe werden unter durchgehender Aufsicht von Tierärzten mit spezieller Ausbildung in der Handhabung und Behandlung von Versuchstieren am vollnarkotisierten Tier ausgeführt ohne anschließende Wiederherstellung der Lebensfunktion. Dieser Workshop wird von den maßgeblichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften unterstützt bzw. akkreditiert und bei einem Kurserfolg können die Teilnehmer Punkte für ihre fachliche Fortbildung beantragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Hausschweine (*suus domesticus*)

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

Zur Verminderung der Anzahl an Versuchstieren werden im Vorfeld zahlreiche Explorationstechniken und Organmobilisierungen an Übungsgeräten (z. B. Pelvi-Trainer, Simulatoren) und nicht vitalem Gewebe trainiert. Zum Erlernen der therapeutischen Schritte an einzelnen Organen ist jedoch normal perfundiertes und organisch zusammenhängendes Gewebe notwendig. Somit ist der beantragte Tierversuch unumgänglich, weil dafür weltweit keine suffiziente Ersatzmethode vorhanden ist. Um den Einsatz der Versuchstiere zu verfeinern halten sich unsere speziell ausgebildeten Veterinärmediziner und Tierpfleger permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

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

Die Zunahme an metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen während der letzten Jahrzehnte wird hauptsächlich durch erhöhte Nahrungsaufnahme von Fett hervorgerufen. Über 50% der Österreicher sind fettleibig, der Anteil an massiv Übergewichtigen liegt in Österreich bei 10-15% mit rapid steigender Tendenz. Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht-insulinabhängiger Diabetes), Herz Kreislaufferkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes. Nach Schätzungen der WHO leiden ca. 146 Millionen Menschen weltweit an Typ 2 Diabetes mit stark steigender Tendenz. Hypertriglyzeridämie, charakterisiert durch die Akkumulierung triglyzeridreicher Lipoproteine, spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Dyslipidämien und ist ein bekannter Risikofaktor für Atherosklerose. Enterozyten des Dünndarms transportieren mit der Nahrung aufgenommene Lipide in den Organismus und sind in hohem Maße an der Bildung triglyzeridreicher Lipoproteine beteiligt. 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. In diesem Projekt untersuchen wir die Auswirkungen des Gendefekts eines wichtigen Enzyms (ATGL) und seines Coaktivators (CGI-58) im Dünndarm. 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, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen der Nahrungsfettabsorption deutlich besser zu verstehen

zu erwartender Schaden für die Tiere: ist bei allen Versuchen mit gering eingestuft. Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagen.

2. Art und Anzahl der Tiere

428 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.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Zusätzlich werden die Mäuse routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Die Literatur gibt uns Hinweise dass Sonic Hedgehog und Idian Hedgehog eine wichtige Rolle in der Skeletogenese spielen. Diese Studien sind zum größten Teil invitro Studien bis dato gibt es kaum invivo Untersuchungen. Diese Studie soll diese Lücke schließen. Durch die Resultate dieser Arbeit erhoffen wir die Knochenbruchheilung zu beschleunigen und zu optimieren. Die aus dieser Studie gewonnen Erkenntnisse sollen neue Ansatzpunkte in der Therapie der Knochenbruchheilung beim Menschen ermöglichen. Die hierfür eingesetzten Versuchstiere müssen für die exakte Analyse des Knochens welche auf biomechanischer und biochemischer Testung beruht getötet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

144 Mäuse, weiblich, C57Bl6

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

Vermeidung: Die Literatur gibt uns Hinweise dass Sonic Hedgehog und Idian Hedgehog eine wichtige Rolle in der Skeletogenese spielen. Diese Studien sind zum größten Teil invitro Studien bis dato gibt es kaum invivo Untersuchungen. Diese Studie soll diese Lücke schließen.

Verminderung: Die Operation sowie sämtliche Nachuntersuchungen werden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Anzahl / Fallzahlplanung der dafür notwendigen Tiere wurde im Vorhinein durch statistische Berechnungen festgelegt.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Der Projektleiter sowie die Projektbeteiligten Personen haben Jahre lange Erfahrung mit Tierexperimentellen Studien. Die beschriebenen chirurgischen Methoden wurden bereits bei einem derzeit laufenden Tierexperiment überprüft und verfeinert. Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und Analgesie. Die postoperative Behandlung erfolgt nach einem standardisierten Regime.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2018 sowie bis spätestens 30. September 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

Histomonose ist eine parasitäre Erkrankung des Geflügels, ausgelöst durch den Einzeller *Histomonas meleagridis*. Seit dem 2003 in Kraft getretenen Verbot aller gegen Histomonose wirksamer Therapeutika und Prophylaktika, kommt es vermehrt zu Ausbrüchen mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten in der Geflügelhaltung. Durch den akuten Therapienotstand führen Ausbrüche der Parasitose nicht nur zu hohen wirtschaftlichen Verlusten für Geflügelbetriebe, sondern stellen durch den oft schweren Krankheitsverlauf auch eine tierschutzrelevante Problematik dar.

zu erwartender Schaden: Eine wichtige Grundlage für die Forschung an *H. meleagridis* ist die Reisolierung des Erregers aus infizierten Tieren zur Stammkonservierung verschiedener Feldstämme.

zu erwartender Nutzen: Ziel des beantragten Versuches ist es, Puten mit verschiedenen Feldstämmen zu infizieren. Dabei sollen verschiedene Techniken der Reisolierung und Kultivierung dieser Stämme getestet und verbessert werden. Eine Optimierung von Extraktions- und Reisolierungsmethoden von *H. meleagridis* wäre von großem Nutzen in der Forschung an diesem Parasiten und wäre auch für Tierversuche im Zuge der Vakzineentwicklung von großem Vorteil.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diesen Versuch ist die Verwendung von 50 Puten geplant.

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

Ein Tierversuch kann hierbei durch Alternativmethoden nicht ersetzt werden. Der Versuch ist jedoch so erstellt, dass eine minimale Anzahl von Tieren verwendet wird. Die Versuchstiere werden in kurzen, regelmäßigen Intervallen beobachtet und ihr Allgemeinbefinden evaluiert. Bei Auftreten einer starken klinischen Symptomatik wird das betroffene Tier euthanasiert und somit, wie gesetzlich vorgeschrieben, das Vermeiden von unnötigem Tierleid aufgrund der genau definierten Abbruchkriterien eingehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2018 sowie bis spätestens 31. Dezember 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

Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ist weltweit steigend. Die Behandlungsmöglichkeiten bei CED sind multipel. Trotzdem gibt es immer wieder Patienten die auf klassische Medikamente nicht ansprechen. Zyklische Peptide, also ringförmige Peptide, sind aufgrund ihrer speziellen Form sehr stabil und deswegen für die orale Anwendung bestens geeignet. In einem vorhergehenden Versuch konnte gezeigt werden, dass ein bestimmtes zyklisches Peptid in einem Mausmodell für Multiple Sklerose, einer Erkrankung bei der das zentrale Nervensystem entzündet ist, den Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst. Das Peptid verhindert das Zellwachstum und die Aktivierung von bestimmten Immunzellen, sogenannten T-Lymphozyten, die auch bei CED eine Rolle spielen. Somit könnte dieses Peptid als Therapeutikum bei CED wirksam sein. Innerhalb dieser Studie soll nun das Peptid auf seine Effektivität und Wirkungsweise bei akuter und chronischer Darmentzündung untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Das zyklische Peptid ist aufgrund seiner stabilen Form, der Möglichkeit der chemischen Synthese und oralen Einnahme und des Mechanismus der Unterdrückung der T-Zellantwort ein vielversprechendes Medikament zur Behandlung von CED Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In beiden verwendeten CED-Modellen wird eine mittelgradige Belastung der Tiere laut der Direktive des Europäischen Parlaments 2010/63/EU erwartet (Induktion einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die einen mäßigen Schmerz/Stress verursacht). Die Belastung entsteht primär durch den chronischen Durchfall im Rahmen der Colitis sowie durch eine fehlende Gewichtszunahme bzw. durch einen leichten Gewichtsverlust. Um die individuellen Abbruchkriterien zu überprüfen und gegebenenfalls stärker beeinträchtigte Tiere frühzeitig vor Leid zu schützen, werden die Tiere täglich kontrolliert und bei Bedarf schmerzlos getötet.

Für die vorgeschlagenen Tierstudien werden maximal 63 C57BL/6 Wildtyp-Mäuse (Tierstudie 1) sowie maximal 93 C57BL/6 1L101 Mäuse (Tierstudie 2). Zwei verschiedene Dosen sollen mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Folglich werden wir mit insgesamt 156 Mäusen arbeiten.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 156 Mäusen

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

Vermeidung: In vitro Versuche, die die Effektivität des zyklischen Peptids untermauern, wurden durchgeführt. In Zellkulturversuchen konnte gezeigt werden, dass das zyklische Peptid das Zellwachstum und die Aktivierung von bestimmten Immunzellen unterbindet und somit entscheidend die Immunantwort beeinflussen kann. Auf Verwendung von Tieren kann allerdings nicht gänzlich verzichtet werden. Der Grund dafür sind einerseits die besonderen Bedingungen im Darm hinsichtlich pH, Löslichkeit, bakterieller Flora und entzündlicher Zellen, die nicht in vitro nachgeahmt werden können, und andererseits die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von überschießenden Immunreaktionen führen.

Verminderung: In vorausgegangenen Versuchen in Mausmodellen für Multiple Sklerose konnte schon eine wirkungsvolle Dosis des Peptids ermittelt werden. Die zu verabreichenden Dosen des Peptids, die gewählten Zeiten und die Art der Verabreichung wurden von dieser Mausstudie abgeleitet und erspart somit das neuerliche Testen einer wahrscheinlich wirkungsvollen Dosis.

Verfeinerung: Um die genetische Variabilität so gering als möglich zu halten, und somit die Streuung der Ergebnisse, werden nah verwandte Tiere für die Versuche verwendet und diese gleichmäßig in den Versuchsgruppen aufgeteilt.

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

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

Die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren induziert in vielen Patienten die Bildung von Antikörpern gegen den betreffenden Gerinnungsfaktor. Diese Hemmkörper verhindern die Wirksamkeit der applizierten Gerinnungsfaktoren und führen wieder zu erhöhter Blutungsneigung. Bei Eintritt dieser oft lebensbedrohenden Komplikationen ist die Therapie mit aktiviertem Prothrombinkomplex oder aktiviertem Gerinnungsfaktor VIIa die Standardtherapie. In diesem Projekt nun soll die Thrombogenität eines neu entwickelten aktivierten Prothrombinkomplex in einem Kaninchenmodell untersucht werden. Zusätzlich soll auch die Wirksamkeit des Produktes getestet werden. **Dazu erhalten die Tiere Faktor VIII Antikörper, die eine dem Menschen ähnliche Blutungsneigung verursachen. Die Blutungsneigung und die Korrektur durch aktivierten Prothrombinkomplex wird anhand von Gerinnungs- und Blutungszeiten analysiert.**

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 308 weiße Neuseeländerkaninchen verwendet.

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

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

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

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

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

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

Thrombosen, also Blutgerinnsel, und ihre Folgen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem, von dem jährlich 1 bis 2 von 1000 Personen betroffen sind. In bis zu 25 Prozent der Fälle kommt es dabei zu einer gestörten Auflösung bzw. zum wiederholten Auftreten dieser Blutgerinnsel, was Krankheiten wie das Postthrombotische Syndrom oder die Chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) zur Folge haben kann. Die Einwanderung von weißen Blutkörperchen in Blutgerinnsel spielt eine wahrscheinlich wichtige Rolle in der Auflösung dieser Blutgerinnsel. Um diese Rolle besser zu verstehen, untersuchen wir die Auflösung der Blutgerinnsel in einem Mausmodell, das die Eigenschaften von humaner Thrombose widerspiegelt.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Auflösung von Blutgerinnsel steht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kommt es kurzzeitig zu einer Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Mäuse

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

Vermeidung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden, da das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden soll.

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen soll die in-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung ermöglichen. Dadurch ist es uns erlaubt, die Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier zu erfassen, was eine Reduktion der Zahl der benötigten Versuchstiere erlaubt. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-

Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt.

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

4516 Mäuse (*Mus musculus*) innerhalb von 4 ½ Jahren

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

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

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

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

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

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

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

Erkrankungen, wie die Aortenklappenstenose oder die arterielle Hypertonie führen zur Ausbildung einer hypersensitiven linksventrikulären Hypertrophie. Im Rahmen dessen kommt es neben zellulären Veränderungen auch zu Veränderungen in der extrazellulären Matrix, die als Gerüst des Herzgewebes dient und dieses stabilisiert. Hierzu gehört unter anderem eine progrediente Vernarbung des Herzgewebes. In weiterer Folge kommt es zu einer Verminderung der Pumpleistung des Herzens. Wird die erkrankte Aortenklappe operativ ersetzt, kommt es zu einer Rückbildung der krankhaften Veränderungen. Dieser Vorgang wird als Reverse Remodeling bezeichnet und ist bis dato nur sehr lückenhaft untersucht. Im Rahmen dieser Studie soll anhand eines Knockout Modells und nach Induktion eines Reverse Remodelings durch Aortic Banding und Debanding der Einfluss eines Glykoproteins der extrazellulären Matrix auf diesen adaptiven Vorgang untersucht werden. In vorangegangenen Studien konnte diesem Glykoprotein bereits eine wichtige Rolle in Umbauvorgängen bei anderen Herzerkrankungen nachgewiesen werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist eine Identifizierung potentieller Angriffspunkte für pharmakologische Therapeutika, die den Vorgang des Reverse Remodeling unterstützen. Weiters sollen potentielle Marker gefunden werden, die Rückschlüsse auf die Prognose nach Aortenklappenersatz erlauben sollen.

zu erwartender Schaden für das Tier: Bei den Tieren wird operativ in Vollnarkose mit anschließender Analgesie eine Einengung der Aorta durchgeführt. Hauptzielparameter stellen neben dem Grad der Vernarbung des Herzgewebes, die Produktion und Identifizierung von Proteinen dar, die für den Umbau des Herzgewebes verantwortlich sind. Außerdem soll die Herzfunktion mittels modernster Bildgebung untersucht werden

2. Art und Anzahl der Tiere

384 Mäuse

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

Der Versuchsaufbau sowie das Protokoll sind international etabliert und erlauben eine standardisierte Untersuchung der Fragestellung. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch Standardisierung aller Haltung- und Versuchsbedingungen und

genaue Versuchsplanung soll eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse erzielt werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2018 sowie bis spätestens 31. Oktober 2020 vorgesehen.

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 Gewebebarrieren 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 sowie bis spätestens 31.März 2020 vorgesehen.

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

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

Wie bereits im Originalantrag beschrieben ist das Projektziel zu untersuchen, ob die Hemmung 15-Prostaglandindehydrogenase (15-PGDH) einen positiven Effekt auf Fibrose und Inflammation im Rahmen eines Tiermodells für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) hat. Nun soll dies zusätzlich in 15-PGDH knockout Mäusen untersucht werden, um mögliche unspezifische Effekte des Inhibitors auszuschließen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Bleomycin-Modell das zu einer Entzündung des Lungengewebes mit nachfolgender Fibrose führt ist inzwischen am Institut etabliert. Es führt zu einer mittelgradigen Einschränkung des Wohlbefindens der Tiere. Die Mortalität ist aber bei einmaliger Anwendung sehr gering.

zu erwartender Nutzen: Wie bereits im Originalantrag beschreiben ist unsere Hypothese, 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. Dies gilt es nun auch den 15-PGDH knockout Mäuse zu bestätigen, um mögliche unspezifische Effekte des Inhibitors auszuschließen. Daher wird durch diese Versuche ein großer Wissenszuwachs gewonnen, der als Grundlage zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze genutzt werden kann.

Es werden 15-PGDH knockout C57/Bl6 und C57/Bl6 wild type Mäuse verwendet. Um relevante Aussagen über den Erfolg der Interventionsstrategie treffen zu können, **werden 144 Tiere zusätzlich benötigt.**

2. Art und Anzahl der Tiere

336 Mäuse.

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

Vermeidung: Wie bereits im Originalantrag beschrieben sind in-vitro Daten vorhanden, die darauf hinweisen, dass die 15-PGDH in der Pathogenese der IPF spielt. Die Untersuchungen an den 15-PGDH knockout Mäusen sind notwendig, da die Beteiligung dieses Enzyms sinnvollerweise nur in einem Tierversuch bestätigt werden kann. 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: wie bereits im Originalantrag beschrieben wird ein international etabliertes Tierversuchsmodell verwendet, sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen. Jegliches unnötiges Leid sowie Stresssituationen werden vermieden. Die 15-PGDH knockout Mäuse werden am Institut gezüchtet. 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir veranschlagen 445 weibliche und 20 männliche Balb/C Mäuse für unsere geplanten Versuche.

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

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

Verminderung: Alle Versuchsbedingungen werden standardisiert. Durch eine gewissenhafte statistische Fallzahlplanung haben wir die geringste Anzahl an Tieren

gewählt, die zu einem statistisch aussagekräftigen Ergebnis unserer Studie führen wird. Um möglichst viele Informationen aus diesem Experiment zu bekommen, werden wir nicht nur die Auswirkung der Behandlung auf den Darm, sondern auch auf andere Organe (Niere, Pankreas, Leber, Milz, Dünndarm, Herz) analysieren.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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. Der zusätzliche Einsatz von intravenös verabreichten Kontrastmitteln verstärkt das vom Blut zurückgeworfene Signal und ermöglicht so eine verbesserte Darstellung von Gefäßsystemen. 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 790 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 Tieren 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

Das Ziel unsers Projekts ist mehr Verständnis über die molekularen Mechanismen, die hinter ASS (Autismus-Spektrum-Störung) und Epilepsie stehen, in vivo zu gewinnen. Um diese Mechanismen zu identifizieren, beabsichtigen wir Mausmodelle für Epilepsie und Autismus zu erzeugen und zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Beantwortung von essenziellen Fragen zu den grundlegenden krankmachend (pathologischen) Mechanismen dieser Erkrankung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: es ist zu erwarten dass die neu generierten Mauslinien einen Phänotyp des zentralen Nervensystems aufweisen. Dh wir erwarten das Auftreten von z. B. Bewegungsstörungen bei Jungtieren dieser neuen Linien. Das ist aber unverzichtbar, wenn wir unsere Annahmen real untersuchen und bestätigen wollen. Für die Generierung dieser neuen Linien ist es notwendig, weibliche Mäuse hormonell vorzubehandeln, anschließend zu verpaaren und etwa 2 Tage nach der Verpaarung diese „Spendermütter“ human zu töten und Embryonen zu gewinnen, die mittels einer kleinen Operation in die Gebärmutter von sogenannten Ammenmüttern „transferiert“ werden. Diese Technik wird seit Jahrzehnten bei der Maus angewandt und ist daher eine gut etablierte Standardtechnik. Die so transferierten Embryonen kommen nach der normalen Tragezeit von etwa 19 Tagen auf natürlichem Weg zur Welt und werden von der Ammenmutter aufgezogen. Die von uns für dieses Projekt beantragten Methoden sind sehr gut etabliert und wir erwarten als schwersten Schweregrad, dem die Tiere ausgesetzt sein können, einen mittleren Schweregrad. Höchster zu erwartender Schweregrad: mittel

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die hier beantragte 2. Änderung zum ursprünglichen Projektantrag melden wir einen **zusätzlichen Bedarf von 370 Tieren an**. Gesamt melden wir daher für den ursprünglichen Antrag und die Änderung einen Bedarf von **7434 Tieren an**.

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

Vermeidung: Epilepsie und Autismus sind komplexe Störungen der Gehirnentwicklung. Während in vitro Techniken (z. B. Zellkulturen) verwendet werden, um bestimmte Fragen zu beantworten, bedingt die Komplexität dieser Erkrankungen die Analyse der Gehirnentwicklung in vivo, und kann nicht in einfacheren Systemen als Tieren dupliziert oder modelliert werden. Die Planung des Projekts umfasst umfangreiche

Recherchen zur Überprüfung der zugänglichen Ressourcen (z. B. Jackson Laboratories) hinsichtlich der Verfügbarkeit bereits vorhandener Modelle in der Maus für anstehende wissenschaftliche Fragestellungen.

Verminderung: Wir werden die minimale Anzahl an Mäusen verwenden die notwendig ist, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontrolle und Experiment zu demonstrieren. Allerdings ist auf Grund der Anzahl an unabhängigen Variablen und der Variabilität der untersuchten Phänotypen der benötigte Stichprobenumfang groß, um statistisch zulässige Proben zu erhalten. Einige dieser Experimente sind technisch anspruchsvoll, und mehrere Versuche werden notwendig sein um ausreichende Daten von jedem Experiment zu erhalten. Gute Versuchsplanung mit einwandfreier Datensammlung und -analyse werden die Anzahl der benötigten Tiere minimieren. Falls eine bestimmte Prozedur im Labor wiederholt verwendet wird, wird ein historisches Protokoll für diese Prozedur erstellt. Wo immer möglich verwenden wir eine sehr kleine Anzahl an Kontrollen und zeigen, dass sie innerhalb der historischen Grenzen der Kontrollen fallen, anstatt ein volles Set an Kontrollen zu verwenden. Die beantragte Generierung von Chimären wird mit embryonalen Stammzellen durchgeführt, die den gewünschten genetischen Hintergrund haben und so ohne langwierige Rückkreuzungen die Generierung der notwendigen Experimenttiere ermöglichen.

Verfeinerung: Genetische, biologische und verhaltensbiologische Charakteristika von Mäusen ähneln denen von Menschen stark, und viele Symptome menschlicher Krankheiten können in Mäusen nachgebildet werden. Außerdem wurden einige Aspekte der Gehirnentwicklung und Physiologie in Mäusen extensiv untersucht, was die Möglichkeit birgt, die Ergebnisse unserer Experimente besser zu interpretieren. Zusätzlich beabsichtigt wir eine unblutige Methode für den Embryotransfer einzuführen. Dies ermöglicht den Embryotransfer von Blastozysten direkt in den Uterus ohne chirurgische Eingriffe. Die Experimente werden ausschließlich von Mitarbeitern durchgeführt die umfangreiche Expertise auf dem Gebiet mitbringen.

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

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

Der Zweck des Projektes ist die Generierung und Zucht von genetisch veränderten Zebrafischen. Um dies zu ermöglichen ist die Identifizierung von genetisch veränderten Zebrafischen durch Gewebebiopsien notwendig. Es handelt sich hierbei um eine züchterische Maßnahme, die die Basis für spätere Experimente legt.

zu erwartender Nutzen: Die Erforschung der Grundlagen von Zellbewegungen erfordert zum einen die Markierung bestimmter zellulärer Komponenten um diese beobachten zu können, zum anderen aber auch die Inaktivierung oder Überaktivierung von Faktoren um deren Einfluss auf das Ganze zu untersuchen. Derartige Experimente können prinzipiell auch in isolierten Zellen durchgeführt werden. Jedoch ist es für ein Verständnis der Vorgänge während der embryonalen Entwicklung und der Bildung von Organen notwendig diese Experimente auch in komplexen Organismen durchzuführen. Um die Markierungen, Inaktivierungen und Überaktivierungen im Embryo zur Verfügung zu haben müssen die Elterntiere bereits die entsprechende genetische Veränderung tragen. Markierungen und Überaktivierung von Genen werden durch die Erzeugung von transgenen Zebrafischen erlangt, eine Inaktivierung von Genen üblicher Weise durch Mutation. In manchen Fällen ist es hierbei möglich mit reinerbigen Elterntieren zu arbeiten. Dies reduziert die Anzahl der für Experimente notwendigen Embryonen (alle nachkommen sind ebenfalls reinerbig) und so auch die Zahl der Elterntiere die für Experimente gehalten und gekreuzt werden müssen. Auch kann nur durch den Einsatz von reinerbig mutanten Elterntieren eine Weitergabe von wildtypischem Genprodukt (Protein) an die Nachkommen verhindert werden. Ein so erzeugter totaler Funktionsverlust kann für die Forschung unverzichtbar sein. Da Individuen, die Träger der genetischen Veränderung sind, nicht immer direkt (z. B. über Farbe, Streifenmuster, Flossengröße, etc.) erkennbar sind, ist der Züchter auf andere Methoden zur Identifikation angewiesen. Dazu existieren Routinemethoden, die eine rasche und sichere Identifizierung von Nachkommen ermöglichen, aber auch die Entnahme einer Gewebeprobe aus den Individuen voraussetzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Erzeugung von genetisch veränderten und reinerbig mutanten Zebrafischen kann eine Behandlung von Embryonen notwendig machen. Die resultierenden Larven können hierdurch Beeinträchtigungen aufweisen. Nur Tiere mit leichten Beeinträchtigungen werden für die weitere Zucht aufgezogen. Mutante Stämme werden in der Regel als mischerbig gehalten und zeigen keinerlei

Auffälligkeiten. Jedoch gibt es einige wenige mutante Stämme, die reinerbig lebensfähig sind, dann aber leichte Beeinträchtigungen zeigen können. Transgene Stämme zeigen üblicherweise auch als reinerbige Zebrafische keine erkennbaren vom wildtypischen Fischen abweichenden Erscheinungsbilder. In Ausnahmefällen können jedoch auch transgene Linien Auffälligkeiten zeigen. Für die molekulare Identifikation von Trägartieren werden wenige Millimeter der Schwanzflosse entnommen. Während der Entnahme sind die Zebrafische betäubt um einen Entnahmeschmerz zu verhindern. Die entstandene Wunde verheilt sehr schnell und das entnommene Material wächst innerhalb weniger Tage nach. Die Zebrafische tragen also keinerlei bleibende Schäden von einer solchen Flossenspitzenbiopsie davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: *Danio rerio* (Zebrafisch)

Anzahl: Erhöhung um 45.324 Zebrafische auf insgesamt 88.844 Zebrafische

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

Vermeidung: Die Notwendigkeit der Erzeugung einer neuen genetisch veränderten Linie wird in Bezug auf die Verfügbarkeit ähnlicher Linien hinterfragt. Wenn möglich werden Identifikationsverfahren angewandt, für deren Durchführung keine Gewebeentnahme notwendig ist.

Verminderung: Genetisch veränderte Zebrafische mit Beeinträchtigungen werden in der minimal möglichen Anzahl gehalten. Die Notwendigkeit der Nutzung von Linien mit Beeinträchtigungen wird in Bezug auf eine Verfügbarkeit ähnlicher Linien hinterfragt. Linien für deren Nutzung Alternativen existieren werden mittels Cryo-Konservierung von Spermien in ihrer Existenz gesichert und anschließend in ihrer Anzahl reduziert bzw. aus der Zucht entfernt.

Verfeinerung: Neue genetisch veränderte Linien werden darauf geprüft ob sie als Alternativen zu bereits bestehenden und eventuell belasteten Linien genutzt werden können.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Konfrontation mit einem infektiösen Erreger kann im Rahmen der Immunantwort zur Grippe-ähnlichen Symptomen sowie einer

kurzfristigen Reduktion der Trinkwasser- und Nahrungsaufnahme der Versuchstiere führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

642 Mäuse

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

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

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2018 sowie bis spätestens 30. September 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

Pro Jahr erkrankt ca. 1/25.000 Personen an akuter myeloischer Leukämie (AML). Obwohl die Krankheit in den meisten Fällen zunächst erfolgreich mittels Chemotherapie behandelt werden kann, erleidet die Mehrzahl der betroffenen Patientinnen früher oder später ein Rezidiv. Zu diesem Zeitpunkt ist die Therapiesensitivität der leukämischen Zellen deutlich reduziert, und dauerhafte therapeutische Erfolge werden nur mehr sehr selten erzielt. Um Gene zu identifizieren, die die bei der Chemotherapieresistenz der AML eine Rolle spielen könnten, wurden umfangreiche Genexpressionsanalysen, bioinformatische Analysen und Literaturrecherchen durchgeführt. Eines der dadurch identifizierten Kandidatengene vermittelt ersten Zellkulturdaten zufolge tatsächlich in isolierten leukämischen Zellen Therapieresistenz. Diese Daten sollen zunächst mittels weiterer in vitro Versuche erweitert und verfeinert werden. Sollte sich dadurch die Hypothese, dass das Kandidatengen eine Rolle bei der Therapieresistenz spielen könnte, weiter erhärten, so sollen diese Ergebnisse durch Versuche an Mäusen bestätigt werden, da nur Tiermodelle die komplexen biologischen Gegebenheiten in einem vielzelligen Organismus in verlässlicher Weise widerspiegeln können. Dazu werden onkogen-tragende Knochenmarkszellen in Empfängermäuse transplantiert werden, und der Einfluss der Expression des Kandidatengens auf die Entstehung und das Chemotherapie-Ansprechen der so verursachten Leukämien untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Sollten die Versuche die Hypothese, dass das Kandidatengen eine Rolle bei der Chemotherapieresistenz der AML spielt, bestätigen, so ist dies von großem klinischen Interesse. Da das betreffende Gen auch in einer anderen, sehr häufigen Erkrankung eine Rolle spielt, wurden bereits mehrere seine Funktion hemmende Substanzen entwickelt, die in klinischen Studien eine niedrige und nur bei wenigen Patientinnen beobachtbare Toxizität aufwiesen. Diese Substanzen würden daher eine sehr interessante Möglichkeit, die Therapie der AML zu verbessern, darstellen. Ziel der beantragten Tierversuche ist es, eine Grundlage für die prä-klinische und klinische Testung dieser Substanzen in der Behandlung der AML zu schaffen, und dadurch zur Heilung oder zumindest Verlängerung des Lebens von Patientinnen mit dieser aggressiven Erkrankung beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsmäuse werden Leukämie entwickeln. Bei einem Teil der Tiere wird durch Verabreichung einer Chemotherapie die Krankheit gelindert und das Leben verlängert. Um das Leiden aller Tiere im Versuch zu minimieren, werden sie bei Eintreten definierter Abbruchkriterien schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir beantragen die Genehmigung von 420 Mäusen mit unterschiedlichen genetischen Veränderungen auf C57BL/6 Hintergrund zur Zucht, und von 552 Mäusen mit C57BL/6 Hintergrund für die eigentlichen Versuche.

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

Die zu untersuchende Hypothese basiert auf eigenen Vordaten und auf publizierter wissenschaftlicher Fachliteratur, und wird vor Beginn der Tierversuche in einer Reihe zusätzlicher Zellkulturexperimente weiter bestätigt werden. Vor einer Translation der erhaltenen Daten in die Anwendung an menschlichen Patienten sind allerdings nach dem derzeitigen Stand des Wissens Tierversuche unvermeidlich, da nur auf diese Weise die komplexen Gegebenheiten in einem vielzelligen Organismus modelliert werden können. Die minimale Anzahl an Tieren, mit der aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können, wurde mittels einer sorgfältigen statistischen Analyse ermittelt. In sämtlichen Experimenten werden Schmerz- und Stresssituationen für die Tiere minimiert: Tiere werden täglich von geschultem Personal kontrolliert, der Krankheitsverlauf genau beobachtet und der Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die definierten Abbruchkriterien eintreten.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Aufgrund der komplizierten Generierung der verschiedenen transgenen Mausstämmen, konnte mit dem *in vivo* Versuchsaufbau bis dato noch nicht begonnen werden. Die bisherigen *in vitro* Ergebnisse legen jedoch eine entscheidende Rolle zentraler Stoffwechsellmoleküle in der Funktion und Differenzierung der Immunzellen nahe. Inwiefern sich diese *in vitro* Erkenntnisse bei der Ausbildung einer humoralen und zellulären Abwehrreaktion *in vivo* auswirken, muss noch weiter untersucht werden. Aufgrund der komplizierten Generierung der verschiedenen transgenen Mausstämmen, konnte mit dem *in vivo* Versuchsaufbau bis dato noch nicht begonnen werden. Da bisher keine Tiere verwendet wurden, kann auch von keinen Schäden für die Tiere bzw. einem aufgetretenen Schweregrad berichtet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

-

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

In diesem Projekt werden, bei voller Charakterisierung aller Genotypen, 1586 Mäuse unterschiedlichen Genotyps für Experimente verwendet.

Vermeidung: Es sind bereits alle Stimulationsversuche an isolierten humanen Immunzellen *in vitro* sowie an primären Mauszellen *in vitro* durchgeführt, sodass eine Tierbelastung hintangestellt werden konnte

Verminderung: Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, und die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Damit wird sichergestellt, dass, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen, etc.) gehalten. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.