

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

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

Erst kürzlich wurde ein nicht-invasives und nicht schmerzhaftes Messverfahren entwickelt, das basierend auf Bildgebung Informationen über die Blutflussgeschwindigkeit in Blutgefäßen am Auge gewinnen kann. Studien zeigen, dass sowohl die Wahl der Anästhetika als auch deren Dosierung einen bedeutenden Einfluss auf die Regulierung der Blutflussgeschwindigkeit im Gehirn als auch auf die gesamte Hämodynamik haben. Dementsprechend beeinflussen Anästhetika die Ergebnisse der Versuche gravierend. Das vorliegende Projekt hat sich zwei Ziele gesetzt: 1. die Evaluierung der am besten geeigneten Anästhesie für Versuche mit dem neuen bildgebenden Verfahren und 2. die Etablierung der Technik dieses bildgebenden Verfahrens zur Blutflussmessung am gesunden Tier.

zu erwartender Nutzen: Die Etablierung einer „Animal Welfare“ konformen Anästhesie und Analgesie sowie die Validierung der bildgebenden Verfahren im Sinne der 3R welche für zukünftige Experimente verwendet werden sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im vorliegenden Projekt sollen mittels zwei Pilotstudien 110 männliche Ratten des Stammes Long Evans verwendet werden, der Schweregrad ist keine Wiederherstellung der Lebensfunktion. Alle Tiere werden vorab „gehandelt“ und erhalten vor den Versuchen eine Sedierung und ein Schmerzmittel. Es ist nicht geplant, dass die Ratten wieder aus der Anästhesie erwachen. Die geplanten Versuche sind somit als keine Wiederherstellung der Lebensfunktion einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 männliche Ratten

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

Vermeidung: Unseres Wissens nach steht derzeit kein ausreichend komplexes in vitro Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Daher können die geplanten Experimente nur im Tierversuch durchgeführt werden.

Verminderung: Basierend auf den Erfahrungen des neuen bildgebenden Verfahrens am Menschen ist davon auszugehen, dass sich der Blutfluss am Auge mit einer deutlich höheren Genauigkeit bestimmen lässt, wie mit bisher verwendeten Methoden. Dies kann zu einer Verminderung der Fallzahlgröße bei zukünftigen Experimenten

führen. Die Gruppengrößen wurden anhand von Erfahrungswerten von vorausgehenden Projekten gewählt, welche zur Erreichung von aussagekräftigen Ergebnissen geführt hatten. Eine geringere Tierzahl könnte die Validität der Ergebnisse negativ beeinflussen.

Verfeinerung: Vor Beginn der Experimente werden die Tiere an die Umgebung und die Personen gewöhnt (Akklimatisationsphase) und nur vollständig gesunde Tiere werden für die Versuche herangezogen. Ein „Animal Welfare“ relevanter Vorteil des neuen bildgebenden Verfahrens besteht darin, dass es im Gegensatz zu anderen Standardverfahren zur Messung des Blutflusses an Kleintieren weder invasiv noch strahlenbelastend ist. Aus diesem Grund ist diese Methode als schonend und wenig-invasiv für das Versuchstier anzusehen. Die Etablierung der Anästhesie soll zur Fallzahlminderung und der Implementierung der 3R für zukünftige Versuche dienen. Alle Tiere erhalten ein Schmerzmittel und werden während der Eingriffe intensiv betreut.

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

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

Projektziele: Das vorliegende Projekt untersucht die genetischen Mechanismen hinter der Entstehung von Farbmustern (z. B. Streifen) in Wirbeltieren. Farbmuster gehören zu den variabelsten phänotypischen Merkmalen im Tierreich, spielen u. a. bei der Diversifizierung von Arten eine Rolle und erfüllen Funktionen in der Kommunikation und Partnerwahl. Verständnis ihrer Evolution erfordert ein Verständnis ihrer genetischen Grundlagen. Das Farbmuster, das in diesem Projekt untersucht wird, äußert sich in einer weißen und einer schwarzen Begrenzungslinie der Rücken- und Schwanzflossen des Buntbarsches *Neolamprologus meeli*. Der bauchseitige Teil der Schwanzflosse und die Afterflosse zeigen dieses Muster nicht. Diese Konstellation ermöglicht den Vergleich von Flossengeweben mit und ohne Muster am selben Fisch. Wir wollen untersuchen, welche Gene die Ausprägung dieser Muster steuern. Dazu ist es notwendig, die Aktivität von Genen in gemusterten und nicht gemusterten Flossen miteinander zu vergleichen. Daraus erwarten wir Aufschlüsse über die Steuerung der Verteilung von Melanophoren (dunkle Farbzellen) und Iridophoren (weiße und irisierende Farbzellen) in individuellen Flossen sowie über die Steuerung der Ausbildung bzw. Nicht-Ausbildung der Musterung.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt wird Aufschluss über die Beteiligung einer Reihe von Genen bei der Steuerung der Anordnung von Pigmentzellen geben. Die gewonnenen Erkenntnisse werden für sämtliche Wirbeltiere relevant sein, möglicherweise auch für die humanmedizinische Forschung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Prozedere umfasst eine vorübergehende Betäubung der Fische, während der von den äußeren weichstrahligen Teilen von Rücken-, Schwanz- und Afterflosse Gewebe entnommen wird. Weder die Betäubung noch die Gewebeentnahme verursachen längerfristige Beeinträchtigungen. Die Regeneration des Flossengewebes wird innerhalb von zwei bis vier Wochen abgeschlossen sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: der Buntbarsch *Neolamprologus meeli*

Anzahl: 6 Fische

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

Vermeidung: Das Ziel ist es, die Aktivität bestimmter Gene in unterschiedlich gefärbten Teilen der Fischflosse zu untersuchen. Das kann nur am tierischen Gewebe erfolgen.

Verminderung: Die Laborarbeit ist dahingehend optimiert, dass mit einer geringen Zahl von Wiederholungen ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann. Daher wird die Studie mit der geringen Zahl von maximal 6 Fischen auskommen.

Verfeinerung: Die Fische werden artgerecht gehalten. Zur Vermeidung von sozialem Stress und Aggression in der Erholungsphase werden die Tiere nach dem Eingriff für einige Tage in Einzelbecken untergebracht. Um eine rasches Nachwachsen der Flossen zu gewährleisten, werden die Gewebe nur aus den weichstrahligen Flossenteilen entnommen.

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

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

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 die 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

210 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): Grundlagenforschung

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Das Projektziel ist es die molekulare Mechanismen, die zu diesen Krankheiten führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für den Menschen zu nutzen.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheiten bei Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es ist zu erwarten, dass durch diese Ergebnisse die neuen Therapien auch weniger Nebenwirkungen haben werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie z. B. erhöhter Blutdruck, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit oder die Zahl der Atemzüge der Tiere unter Belastung kann leicht erhöht werden, sie können sich aber gut anpassen. Die Tiere erfahren möglicherweise kurzzeitigen geringen Schmerz (z. B. bei der Injektion der Anästhetika für die Vorbereitung der Narkose).

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 235

Ratten, insgesamt 40

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

Vermeidung: Herz-Kreislauf-Krankheiten umfassen eine Gruppe von Krankheiten, die verschiedene Organe (wie Herz, Niere, Gehirn oder Lunge) betreffen. Die Mechanismen, die zu Schädigung dieser Organe führen sind noch nicht verstanden. Um die Entstehung dieser Krankheiten zu verstehen sind Tierversuche unerlässlich. Bisher sind zu diesen Erkrankungen nur Daten und Erkenntnisse aus Tierversuchen bekannt.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen Plan vor, der die Anzahl der Tiere in den Kontrollgruppen reduziert und eine Kontrollgruppe auslöst. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Laut WHO-Schätzung leiden circa 6 bis 8 % der Weltbevölkerung unter Diabetes, einer Erkrankung deren molekularen Entstehungsmechanismen meist noch im Dunkeln liegen. Die Therapiemöglichkeiten sind daher oft wenig zielgerichtet und meist auf die Injektion von Insulin oder Insulin-freisetzenden Medikamenten beschränkt. Diabetes entsteht als Folge eines Mangels an oder einer Unempfindlichkeit gegenüber dem Peptidhormon Insulin, welches in allen Wirbeltieren einschließlich Mensch und Zebrafisch ausschließlich in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Neue Methoden der Genomsequenzierung und Genotypisierung lassen vermuten, dass weit über 60 genetische Faktoren an der Entstehung von Diabetes beteiligt sind. Viele dieser Gene scheinen auf Bildung und Funktion der β -Zellen zu wirken, wobei jedoch die genauen Funktionen erst für einen Bruchteil dieser Gene verstanden sind. Die hier geplanten Versuche am Modelltier Zebrafisch soll dazu beitragen dies zu ändern. Ein zentrales Problem bei der Aufklärung Diabetes-relevanter Genfunktionen ist die versteckte Lage der Bauchspeicheldrüse mitten im Bauchraum. Dies macht eine direkte Beobachtung der β -Zellen im lebenden Organismus so gut wie unmöglich. Im Gegensatz zu den bisher meist in der Diabetes-Forschung genutzten Säuger-Modellen entwickeln sich Zebrafische außerhalb der Mutter. Da die Embryonen und Larven des Fisches darüber hinaus sehr klein und fast durchsichtig sind, bieten sie optimale Möglichkeiten für hochaufgelöste in vivo Beobachtung auch intern liegender Zellen wie den β -Zellen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass sich die Bauchspeicheldrüsen von Mensch und Fisch sowohl in ihrem Aufbau als auch in ihrer Funktion sehr ähneln. Aufgrund der evolutionär hoch konservierten Regulation und Funktion der β -Zellen bei der Steuerung des Blutzuckerspiegels ist der Zebrafisch heute das wichtigste Nicht-Säuger-Modell der biomedizinischen Diabetes Forschung. Zentrales Ziel der hier beantragten Versuche am Modell Zebrafisch ist die Untersuchung physiologischer Ursachen genetisch bedingter Diabetes. Dazu sollen Diabetes-Kandidatengene im Zebrafisch mutiert werden, und die Mutanten dann mittels neu-erstellter in vivo Reporterlinien auf Defekte bei der Insulin-Freisetzung hin untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Versuche werden neue Erkenntnisse zur Funktion der β -Zellen sowie zur Entstehung von Diabetes liefern und damit neue Modelle zur Erforschung von Typ 2-Diabetes-Therapieoptionen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund der hohen Toleranz des Zebrafischs gegenüber Hyperglykämie sind die erwarteten Schäden durch den Diabetes-Phänotyp maximal mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

10170 Zebrafische (Danio rerio) (5270 Transgene Tiere und 4900 Mutante Tiere)

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

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

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

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

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

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

In dieser Studie wird die Bioäquivalenz eines neuen Generikums zum Original (beide enthalten den Wirkstoff "Methylprednisolon") untersucht. Methylprednisolon wird eingesetzt zur Behandlung von allergischen und Autoimmunerkrankungen, Hautkrankheiten, als Begleitmedikation in der Krebs- und Schmerztherapie, bei Schockzuständen und Hirnödemen, zur Schubtherapie bei Multipler Sklerose, bei schwerem Asthmaanfall sowie bei anderen lebensbedrohlichen Zuständen.

zu erwartender Nutzen: Der Nachweis der Bioäquivalenz ist Voraussetzung für die Markteinführung eines neuen, sicheren österreichischen Arzneimittels. Ist das generische Arzneimittel nicht bioäquivalent, dann verhindert diese Studie, dass Patienten zu Schaden kommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden an den Pfleger gewöhnt, sodass die Studienprozeduren möglichst stressfrei in ihrer gewohnten Umgebung stattfinden können. Zur regelmäßigen schmerzfreien Blutentnahme wird eine Venenverweilkanüle gelegt; das erfolgt nach Ruhigstellung des Tieres und unter lokaler Betäubung. Die Injektion des Medikaments ist für das Tier schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Schafe

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

Vermeidung: Das Versuchsziel (Bioäquivalenz) kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden weil die zu untersuchenden Parameter nur in vivo getestet werden können und weil eine Zellkultur oder andere in vitro Experimente die zeitliche und mengenmäßige Ausbreitung des Wirkstoffes im Körper (Kinetik) nicht widerspiegeln kann.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die Studie wird daher als „Cross-Over Studie“ durchgeführt. Das bedeutet,

dass jedes Tier mit zeitlichem Abstand beide Medikationen erhält, sodass Unterschiede bestmöglich herausgearbeitet werden können. Das maximiert die Aussagekraft und erlaubt eine Verminderung der Versuchstiere in der Bioäquivalenzstudie.

Verfeinerung: Die Tiere werden zunächst für zwei Wochen unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Es findet über den Versuchszeitraum ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch die Experimentatoren und Tierpfleger statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und die studienspezifischen Maßnahmen (Injektion des Medikamentes, Blutprobenentnahmen) idealerweise ohne oder mit nur geringer Sedierung durchgeführt werden können. Die Schafe werden in Gruppen gehalten, haben Kontakt, stehen auf Mikrostroh und haben Weidefläche.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
 - Bestimmung des mutagenen und cytotoxischen Potentials von Umweltproben (Wasser, Luft): In Kooperation wird das gen- und cytotoxische Potential durch Industrie- und städtische Abwässer belasteter Flüsse erhoben sowie die Luftqualität in Städten mit Industrieanlagen. Ziel ist die Belastung der Bevölkerung und der Umwelt zu verbessern.
 - Bestimmung des antimutagenen/antioxidativen und cytoprotektiven Potentials von Extrakten traditioneller Heilkräuter und gegebenenfalls Identifikation der Wirkstoffe: In Kooperation soll insbesondere die Gattung Ephedra genauer untersucht werden.
 - Zellbiologische Untersuchungen: Mechanismus der Apoptose-Auslösung durch Ferritin: Ferritin ist bekannt als ein Speicher für Eisen und damit als Antioxidans, da es auf diesem Wege die Bildung des Hydroxylradikals über die Fenton-Reaktion verhindert. Mit Kulturüberständen von Hepatocyten wurde andererseits nachgewiesen, dass sie in anderen Kulturen Apoptose auslösen und dass diese Aktivität auf Ferritin zurückzuführen ist. Nun soll der genaue Wirkmechanismus abgeklärt werden. Hepatocyten sind auch aufgrund ihrer sehr heterogenen Ploidie hochinteressant, wobei die Polyploidie durch unterschiedlich ploide Kerne oder Mehrkernigkeit erreicht wird. Speziell im Hinblick auf proliferierende Langzeitkulturen stellt die Polyploidie ein Problem dar, da unterschiedliche Ploidie auch Auswirkung auf die Ausbildung des Spindelapparats hat: es werden multipolare Spindeln gebildet, die keine erbgleiche Aufteilung der Chromosomen ermöglichen. Die wissenschaftliche Frage ist daher, wie Hepatocyten dazu gebracht werden könnten, die Ploidie auf diploid zu reduzieren. Nur auf diesem Wege könnten Langzeitkulturen ermöglicht werden, was gerade für die medizinische Anwendung von Interesse wäre.
 - Verwendung primärer Hepatocyten in der zellbiologischen Lehre: Hepatocyten sind aufgrund ihrer Größe hervorragend für zellbiologische Demonstrationen geeignet. Einerseits können lebende Kulturen für die Darstellung des Zellzyklus verwendet werden, andererseits fixierte und Fluoreszenz-gefärbte Kulturen für das Kennenlernen der Mitosestadien, Apoptose und Nekrose sowie für die Darstellung von Komponenten der Zelle (etwa das Cytoskelett) über

Immuncytochemie. Darüber hinaus kann das Verhalten lebender Zellen über „Life Imaging“ zeitaufgelöst dargestellt werden.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen ist aufgrund der Biotransformationskompetenz primärer Hepatocyten sehr hoch, da Hepatocyten im Gegensatz zu Zelllinien sehr verlässliche und sensitive Ergebnisse in den toxikologisch/pharmakologischen Tests erwarten lassen. Die spezifischen zellbiologischen Fragestellungen wiederum können nur an Hepatocyten untersucht werden. Der pädagogische Wert ist ebenfalls sehr hoch, da die Studierenden erkennen, dass die landläufige Vorstellung, dass die somatische Zelle diploid ist, nur bedingt richtig ist. Das kann an Kulturen sehr schön gezeigt werden und es können darüber hinaus über „Life Imaging“ sehr gute Einblicke in das Verhalten dieses hoch interessanten Zelltyps gewonnen werden, was wiederum nicht überall möglich ist. Die Ergebnisse kommen Mensch, Tier und Umwelt zugute. Eine toxikologischen Testung von Umweltproben ist darauf fokussiert, dass die Ergebnisse dazu dienen eine Verbesserung für Mensch, Tier und Umwelt zu erreichen. Bei den Testungen traditioneller Heilkräuter steht der Mensch durch die eventuelle Identifikation pharmakologisch aktiver Substanzen im Vordergrund, und auch die zellbiologischen Fragestellungen sind primär auf potentielle Anwendungen für den Menschen gerichtet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind vollständig betäubt und erlangen das Bewusstsein vor ihrem Tod nicht mehr. Schmerzen, Leiden und Ängsten wird über die Vorbetäubung vorgebeugt, und allfällige Umweltauswirkungen sind nicht gegeben.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 weibliche Ratten (30/Jahr)

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

Vermeidung: Durch die Verwendung primärer Hepatocyten in Zellkultur können Schadstoffe und Schadstoffgemische, sowie pharmakologisch interessante Substanzen auf ihre potentielle Toxizität und Gentoxizität über einen breiten Konzentrationsbereich getestet werden, ohne dass ein eigentlicher Tierversuch durchgeführt werden muss. Zudem erlauben die Primärkulturen auch Wirkungen auf zellbiologischer Ebene wie z. B. Enzyminduktion, etc. zu testen, sodass gegebenenfalls nur noch ergänzende in vivo Versuche im pharmakologisch interessanten Konzentrationsbereich durchzuführen sind. Die restlichen Zellen können entweder für

Fragestellungen anderer Arbeitsgruppen zur Verfügung stehen, oder für die spätere Verwendung eingefroren werden.

Verminderung: Wie unter „Vermeidung“ schon angeführt führt die in vitro Verwendung von primären Hepatocyten nicht nur zu einer Vermeidung von Tierversuchen respektive einer Reduktion von Versuchstieren, sondern die quantitative Verwendung unter Einfrieren der nicht sofort benötigten Hepatocyten führt auch zu einer Verminderung der benötigten Versuchstiere.

Verfeinerung: Eine Verbesserung der Gewinnung von Hepatocyten durch in situ Perfusion ist derzeit nicht möglich.

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

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

Das Ziel dieser Studie ist es zwei induzierte „Dementia with Lewy Bodies“ (DLB) Mausmodelle zu etablieren. Dafür sollen alpha-synuclein transgene D-Linie Mäuse bzw. alpha-synuclein transgene A53T Mäuse chronisch entweder mit Scopolamin oder Haloperidol behandelt werden. Im Anschluss werden die Tiere im „Morris Water Maze“, „RotaRod“ und „PrePuls Inhibition Test“ auf Defizite untersucht. Danach werden die Tiere euthanasiert und die Gewebe auf Krankheits-spezifische Pathologien untersucht.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden für 14 Tage fast täglich intraperitoneal behandelt, wofür die Tiere fixiert werden müssen. Nach Beendigung der Behandlung werden die Tiere im „Morris Water Maze Test“ und „RotaRod Test“ auf ihr Verhalten untersucht. Beide Tests stellen nur geringen Stress für die Tiere dar. Im Anschluss werden die Tiere im „PrePuls Inhibition Test“ untersucht. Dabei werden die Tiere durch einen Ton erschreckt, was bei den Tieren leichten Stress auslösen kann. Da die Tiere durch die Behandlung und die Verhaltenstests nur leichtem Stress ausgesetzt werden, wird die Studie insgesamt als Schweregrad „gering“ eingestuft.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird es möglich sein zwei DLB Tiermodelle zu etablieren, die die Austestung neuer Substanzen gegen diese humane Krankheit erleichtern werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 192 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Um die „Dementia with Lewy Bodies“ erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich Tiermodelle zu entwickeln und für die Austestung neuer Testsubstanzen einzusetzen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität der Verhaltenstests insbesondere durch die

Verwendung induzierter Modelle in transgenen Tieren erhöht ist. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle 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 Anzahl an Patienten welche an chronischen Wunden leiden lag 2010 bei 1 bis 2% der europäischen bzw. US-amerikanischen Bevölkerung. Verzögerte Wundheilung erhöht das Risiko chronische Wunden zu entwickeln. Ein grundlegendes Verständnis des Wundheilungsprozesses kann Spitalskosten reduzieren und die Effektivität neuer therapeutischer Entwicklungen verbessern. Ein noch größerer Schaden entsteht durch chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), wobei Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) die am meisten diagnostizierten Formen sind. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit CU über 30 Jahre gesehen ein dreifach erhöhtes Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken. Die aktuelle Forschung konnte kürzlich zeigen, dass das Protein Filamin A (FLNA) modifiziert wird. Diese Modifikation kommt in allen höheren Organismen vor und beeinflusst die Migration von Zellen. Diese Studie wird klären, ob eine Reduktion von Filamin-Modifikation eine reduzierte Wundheilung hervorruft und mit einem höheren Risiko für gastrointestinalen Inflammationen, und damit an Darmkrebs, einhergeht.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie können dazu beitragen Prozesse zu verstehen, welche in der Pathogenese menschlicher Erkrankungen (Metastasierung, Colitis, Wundheilung) eine Rolle spielen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird das gewonnene Wissen mittelfristig auch der Humanmedizin zugutekommen. Der Modifizierungs-Status kann in Zukunft als therapeutisches „Target“ bzw. als prognostischer Marker zur Intervention bzw. zur Vorhersage von Wundheilungsstörungen, Colitis und Kolonkarzinomen dienen.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen dieser Studie werden Wildtyp-Mäuse, sowie Mäuse welche ausschließlich die nicht modifizierte Variante von FLNA bilden analysiert. Im Rahmen von Wundheilungs-Untersuchungen werden den Tieren unter Narkose jeweils zwei oberflächliche Wunden von geringem Durchmesser in der Haut beigebracht und deren Heilung durch tägliches Vermessen dokumentiert. Diese Individuen sind einer Belastung des Schweregrads „mittel“ ausgesetzt. Zur Untersuchung des Verlaufs von Colitis wird diese induziert. Colitis ist durch Diarrhö und eventuell auftretende rektale Blutungen gekennzeichnet. Je nach Schwere des Entzündungsverlaufs sind die Individuen einer Belastung bis zum Schweregrad „mittel“ ausgesetzt. Die Tiere werden täglich auf ihren Gesundheitszustand untersucht und spätestens 7 bis 10 Tage nach spontanem Auftreten bzw. Einleiten der Colitis

euthanasiert und histologisch untersucht. Bei Auftreten von Leid jeglicher Art werden die Tiere umgehend euthanasiert um unnötiges Leid zu verhindern. Für die Analyse der Wundheilung und Colitis werden maximal 92 Mäuse benötigt, um mit statistischer Aussagekraft festzustellen ob Editierung von FLNA einen Einfluss auf den Verlauf der Wundheilung hat oder den Verlauf und die Empfindlichkeit gegenüber Colitis beeinflusst. Sollten signifikante Unterschiede schon bei einer geringeren Zahl an Mäusen sichtbar sein, werden die Experimente vorzeitig abgebrochen.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 92 Mäuse

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

Vermeidung: Diese Studie untersucht den Einfluss von Filamin A Modifikation auf Zellmigration und Wundheilung sowie die Begünstigung von Inflammationen des gastrointestinalen Trakts. Ob eine verringerte Modifizierungsrate von FLNA das Auftreten von (gastrointestinalen) Inflammationen begünstigt und damit ein Risiko für cancerogene Folgeerkrankungen bedingt, kann nicht mit Hilfe von zellbasierten Untersuchungen aufgedeckt werden. Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteten Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die für diesen Tierversuch gezüchteten Versuchstiere werden unter pathogenfreien Bedingungen (SPF) in Kleingruppen gehalten, um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegen zu wirken.

Verminderung: Zur Züchtung werden Mäuse herangezogen welche das FLNA Protein modifizieren können. Nachkommen dieser Mäuse bilden jeweils die modifizierte und nicht modifizierte Variante von FLNA. Somit werden beide experimentelle Gruppen im Rahmen der Züchtung gebildet. Die Induktion der Wunden und Colitis erfolgt unter Anwendung internationaler etablierter und optimierter Protokolle. Der Schweregrad der auftretenden Colitis soll mikroskopisch erfasst werden. Dieses „Scoring“ erlaubt die Differenzierung unterschiedlicher Schweregrade und ermöglicht die Detektion relativ geringer Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen den einzelnen Genotypen. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und einer genauen Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Es wurden Fallzahlberechnungen durchgeführt, um mit geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten. Werden im Verlauf des Experiments keine signifikanten

Unterschiede zwischen beiden Gruppen detektiert wird der Versuch abgebrochen um unnötiges Tierleid zu vermindern.

Verfeinerung: Nach Wundinduktion, Induktion von Colitis werden die Tiere intensiv überwacht. Die Versuchstiere können sich frei bewegen und werden keinen weiteren Manipulationen ausgesetzt. Alle Untersuchungen der Tiere werden von geschultem Personal unter konstanten Bedingungen durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt zu erzielen und die Tiere nicht unnötig zu belasten. Tägliche Kontrollen stellen ein zeitgerechtes Erkennen von humanen Abbruchkriterien sicher. Die Tiere werden nach klar definierten Zeiträumen bzw. bei vorzeitigem Auftreten der klar definierten Abbruchkriterien schmerzfrei euthanasiert.

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

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

Störungen der Nierenfunktion sind häufige und schwerwiegende Komplikationen bei cholestatischen Lebererkrankungen. Sie gelten auch als klinische Hochrisikosituationen und wichtige prognostischen Faktoren für Lebertransplantationskandidaten. Die funktionelle und strukturelle Nierenschädigung bei Cholestase wird als „cholämische Nephropathie“ bezeichnet. Dieser Terminus leitet sich vom typischen makroskopischen und histologischen Erscheinungsbild der Nieren ab, die bei länger dauernder Cholestase eine grünliche Farbe annehmen. Die Langzeit-Gallengangsligatur (CBDL) stellt ein verlässliches Mausmodell für dieses Erkrankungsbild dar. Pathogenetisch spielen vor allem erhöhte Gallensäuren im Serum und Harn eine wesentliche Rolle. Dennoch konnte bislang nicht ausreichend geklärt werden, wie es durch erhöhte Gallensäurespiegel zur strukturellen Nierenschädigung kommt. Autophagie/Autophagozytose ist ein zellulärer Vorgang, bei dem geschädigte Zellbestandteile abgebaut und verwertet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Autophagie in Stresssituationen eine protektive Rolle in der Niere zu spielen scheint und ein gezieltes Ausschalten von Autophagie zu einer gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Noxen und einer damit verbundenen vermehrten Gewebsschädigung führt. Ziel dieses Projekts ist die Klärung der Bedeutung der Autophagozytose für die Tubuluszellen unter pathologischen Bedingungen wie sie bei Cholestase durch die vermehrte Ausscheidung von Gallensäuren über die Niere vorliegen.

zu erwartender Nutzen: Die beschriebenen Experimente und Untersuchungen werden neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie der cholämischen Nephropathie bringen, die direkte diagnostische und therapeutische Implikationen für die Humanmedizin nach sich ziehen sollten. Die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen bei cholämischer Nephropathie, insbesondere die Bedeutung des Autophagozytose-Signalweges, eröffnet hoffentlich Möglichkeiten für neue Therapien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Beurteilung des Einflusses von Gallensäuren auf die Autophagie in der Niere werden folgende Experimente durchgeführt:

- Operationen am Bauch in Narkose und unter adäquater Schmerztherapie (Abbinden des Gallengangs, Entfernung der Nebennieren)

- Tötung der Tiere unter Narkose

Ogleich die verwendeten Tiere genetisch verändert sind, sind diese durch ihre Mutation alleine in ihrem Dasein nicht beeinträchtigt und weisen eine normale Lebenserwartung auf. Der höchste Schweregrad der Experimente ist den langjährigen Erfahrungen des Projektleiters zufolge als „mittel“ einzustufen. Alle oben beschriebenen Versuche werden schon seit mehreren Jahren durchgeführt und laufend optimiert, um den Schaden gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse

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

Vermeidung: Die Experimente sind Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierte Interaktion der erkrankten, cholestatischen Leber mit der Niere im Gesamtorganismus erfordert.

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

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

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

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

Die Haut ist ein komplexes, immunologisch äußerst interessantes Organ. Sie beherbergt eine Reihe von antigen-präsentierenden Zellen den sogenannten dendritischen Zellen (DC). In der obersten Hautschicht, der Epidermis, findet man nur eine DC-Population, die Langerhans Zellen (LC). Im Unterschied dazu beinhaltet die darunterliegende Dermis zumindest vier verschiedene DC-Subklassen, die sogenannten dermalen DC. Alle DC in der Haut haben Kontakt mit vielen Umwelttoxinen und Pathogenen, aber auch mit harmlosen Umweltantigenen. DC zeichnen sich dadurch aus, dass sie als sogenannte "Wächter" des Immunsystems, gefährliche von ungefährlichen Antigenen unterscheiden. D h. sie können einerseits eine Immunreaktion einleiten, welche zur Bekämpfung des Pathogen führt oder, andererseits, Toleranz gegen eine ungefährliche Substanz induzieren. Bedingt durch die enorme Komplexität von DC in der Haut, sind die spezifischen Funktionen der einzelnen DC-Subklassen für diese immunologischen Vorgänge jedoch noch nicht vollständig geklärt. Ein weitgehend akzeptiertes Paradigma besagt, dass die Qualität und Quantität einer Immunreaktion durch Pathogen-assoziierte Moleküle, wie z. B. Zellwandbestandteile, bakterielle oder virale DNA u. a. bestimmt wird. DCs erkennen und binden die verschiedenen Pathogene über ihre charakteristischen Oberflächenstrukturen. Dadurch werden DC aktiviert und leiten eine adäquate Immunreaktion ein. In Gegensatz dazu, galten Proteine jedoch immer als inerte Substanzen, die wenig bis keinen Einfluss auf die Qualität und Quantität einer Immunreaktion haben. Unseren jüngsten Beobachtungen zufolge haben jedoch Proteine, aufgrund bestimmter Eigenschaften eine unterschiedlich Wirkung auf DC bzw. werden von unterschiedlichen DC-Subklassen wahr- und aufgenommen. Somit scheinen Proteine selbst einen unerwartet direkten Einfluss auf nachfolgende Immunreaktionen zu haben. Im geplanten Projekt soll nun der Mechanismus, der diesen Beobachtungen zugrunde liegt, im Detail erforscht werden. Dazu möchten wir Wildtypmäuse, als auch Mäuse, denen eine oder mehrere Klassen an DC fehlen über die Haut immunisieren. Für diese Immunisierungen werden wir unterschiedliche genetische Vakzine verwenden, welche wir mit der sogenannten „Gene Gun“ in Hautzellen einbringen. Danach wollen wir feststellen, welche DC Klassen die gebildeten Proteinantigene aufnehmen und somit Immunreaktionen oder immunologische Toleranz einleiten kann.

zu erwartender Nutzen: In Hinblick auf die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Viren oder Bakterien, Tumoren oder Allergie ist ein besseres Verständnis über die spezifische Funktion von DC in der Haut unumgänglich, da viele Impfstoffe über die Haut verabreicht werden. Dieses Projekt soll uns helfen herauszufinden, ob verschiedene Proteinantigene von unterschiedlichen DC in der Haut aufgenommen werden und somit Immunreaktionen entweder aktivieren oder bremsen. Diese Erkenntnisse würden einen großen Einfluss auf die Verbesserung von Impfstoffen, als auch auf die Behandlung von Autoimmunerkrankungen haben.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 520 Mäuse benötigt, von denen 360 aus gentechnisch veränderten Linien stammen.

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

Vermeidung: Zweck des beantragten Projekts ist die Analyse von zytotoxischen Immunreaktionen, welche nach Proteinimmunisierung über die Haut eingeleitet werden sollen. Immunreaktionen entstehen durch die Wechselwirkung verschiedener Zelltypen, die im Körper in peripheren Organen/Geweben, in den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz) sowie in Blut und Lymphe zu finden sind. Eine authentische Repräsentation immunologischer Gesamtprozesse erfordert das Zusammenwirken dieser Zelltypen im Kontext des gesamten Organismus. Wegen der Komplexität und Dynamik all dieser Prozesse können die beabsichtigten Fragestellungen nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf.

Verfeinerung: Alle Eingriffe an lebenden Versuchstieren werden grundsätzlich so geplant, dass sie die geringstmögliche Belastung verursachen. In Relation zur geringen Belastung durch die Eingriffe selbst, stellt das „Handling“ der Tiere, z. B. eine kurzzeitige Fixierung in der Hand einen nennenswerten Stressfaktor dar. Bei den Manipulationen am lebenden Versuchstier wird diesem daher, wo immer vertretbar,

die größtmögliche Bewegungsfreiheit eingeräumt, die eine sichere Handhabung noch gewährleistet. Unnötiger Transportstress wird vermieden, indem Eingriffe die keine speziellen Instrumente erfordern in den Tierräumen durchgeführt werden.

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

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

Unheilbare Erkrankungen wie cystische Fibrose oder Tumore der Lunge, Parkinson oder Alzheimer im Gehirn erfordern bis heute neue Ansätze in der Therapie. Für all diese Erkrankungen sind eine Vielzahl von Veränderungen auf genetischer Ebene vorhanden, welche einen Angriffspunkt für neu entwickelte Therapeutika darstellen. Um die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe evaluieren zu können, werden spezifische Mausstämme benötigt um Veränderungen ohne invasive Eingriffe sichtbar zu machen. Hierfür werden Lumineszenzgene in das Erbgut der Tiere eingebracht, die nach Ein-/Ausschaltung durch die zu testenden Substanzen mittels schonender und moderner Bildgebungssysteme sichtbar gemacht werden können. Um derartige Mauslinien zu generieren, werden in Zusammenarbeit mit spezialisierter Institution transgene Tiere generiert. Durch züchterische Maßnahmen werden in weiterer Folge in wenigen Generationen neue Mausstämme gezüchtet. Um diese zu charakterisieren werden die Tiere den Richtlinien entsprechend genotypisiert und vor allem durch nichtinvasive Techniken wie Bildgebung phänotypisiert. Da bereits eine Vielzahl von ähnlichen Reporterstämmen in der Wissenschaft vorhanden ist, wird für die Tiere durch diese Transgene kein Schaden erwartet. Die Tiere werden auf mögliche Belastung geprüft und nur belastungsfreie Tiere werden für die Zucht weiterverwendet. Nach diesen Maßnahmen sollen somit 3 neuartige unbelastete Lumineszenz-Reporterstämmen entstehen, welche für eine Vielzahl an therapeutischen Methoden zur Verfügung stehen sollen.

zu erwartender Nutzen: Die neuartigen Lumineszenz-Reporterstämmen stehen für die Evaluierung neuartiger Gentherapeutika zur Verfügung, um die Behandlung unheilbarer Erkrankungen des Gehirns und der Lunge auf genetischer Ebene zu ermöglichen. Diese Evaluierungen können somit weitestgehend nicht- und minimalinvasiv durch bildgebende Verfahren durchgeführt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch Einbau des Transgens sowie der Methoden zur Geno- und Phänotypisierung soll den Tieren kein Schaden entstehen. Für die Zucht und Erhaltung dieser Linien wird keine Belastung erwartet bzw. toleriert. Als Eingriffe kommen Allgemeinnarkosen, sowohl Inhalations- als auch Injektionsnarkosen gemäß den Empfehlungen zum Einsatz und nur geringen Einfluss auf das Tierwohl nehmen. Außerdem werden für die Lumineszenzmessung subkutane

Injektionen in Narkose durchgeführt, um die Signalaktivität im Gewebe auszulösen. Wenngleich diese Maßnahmen für zwei Stämme ausreichend sind, um die Lichtemission zu bestimmen, muss zusätzlich dazu im dritten Reporterstamm eine weitere Behandlung für die Bildgebung erfolgen. Da die Aktivität jedoch in allen Organen ausgeprägt ist, kann die Behandlung daher vorwiegend minimalinvasiv mittels Inhalation nach Intubation in Narkose durchgeführt und die Lunge als Referenz herangezogen werden. In Ausnahmefällen werden intravenöse bzw. Sturzinjektionen für die Phänotypisierung durchgeführt, wobei die Tiere anschließend in jedem Fall ausreichend mit Schmerzmitteln abgedeckt werden. Der Gesamtschweregrad der Studie beträgt dadurch mittel. Um in wenigen Referenztieren Blutparameter bestimmen zu können, werden in sehr tiefer Anästhesie als Endversuch größere Mengen Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden ausschließlich Mäuse verwendet. Für die Zucht werden 785 Tiere eingeplant.

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

Vermeidung: Jegliche neuen Therapieansätze werden in Zellkultur ausführlich getestet und nur solche für in vivo Versuche herangezogen, welche einen deutliche Erfolg ohne bedenkliche Toxizität in dieser zeigen. Die Linien werden somit nach Etablierung nur in einer Anzahl gezüchtet und erhalten, sofern die Anwendung für die Evaluierung derartiger Therapeutika von Nöten ist.

Verminderung: Durch den Einsatz moderner bildgebender Methoden wird die benötigte Tierzahl für die Zucht und Etablierung der Linien vermindert. Die meisten Tiere müssen hierfür weder getötet noch invasive Proben durch z. B. operative Eingriffe und Gewebsbiopsien gewonnen werden und stehen somit weiter als Zuchttiere zur Verfügung.

Verfeinerung: Moderne Bildgebung in Allgemeinnarkose stellt eine fortschrittliche und schnelle Methode zur Evaluierung der Lumineszenzaktivität im Gewebe dar. Innerhalb weniger Minuten können die Tiere gemessen werden. Durch den vorwiegenden Einsatz von Inhalationsnarkosen wird eine rasche Erholung sowie die Rückkehr zum physiologischen Status gewährleistet. Da die Lumineszenzaktivität in einem der Stämme nicht unmittelbar gemessen werden kann, muss eine spezifische Behandlung vor der Bildgebung durchgeführt werden um eine Genaktivität im Gewebe auszulösen.

Durch die vorwiegende Anwendung der minimalinvasiven Inhalationsmethode kann jedoch die belastendere Sturzinjektion nahezu vollständig vermieden werden.

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

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

Krebs-assoziierten Fibroblasten (KAFs) wird eine bedeutende Rolle in der Krebsentstehung und -progression zugesprochen, weshalb sie ein attraktives Ziel für Krebstherapien darstellen. Allerdings ist die Herkunft der KAFs sowie deren phänotypische und funktionelle Heterogenität weitgehend ungewiss. Es wurde kürzlich gezeigt, dass die Dermis der Haut aus zwei unterschiedlichen Fibroblastenlinien aufgebaut ist, welche in der Homöostase und Regeneration unterschiedliche Funktionen haben. Daher ist es wahrscheinlich, dass diese beiden Fibroblastentypen auch während der Krebsentstehung und -progression sowie auch in anderen Hauterkrankungen (z. B. Fibrose) einzigartige Funktionen ausüben. In diesem Projekt wollen wir den Mechanismus herausfinden, wie Krebszellen normale Fibroblasten zu Krebs-assoziierten Fibroblasten reprogrammieren bzw. wie KAFs ihre Mikroumgebung derart verändern, dass das Tumorwachstum und die Metastasierung verstärkt werden, und das vor allem im Plattenepithelkarzinom und Melanom, welches enorm zur malignen Entwicklung neigt und in 44 bis 64% der Patienten Gehirnmastasen hervorruft. Durch die Verwendung sogenannter „lineage tracing“ Techniken in Kombination mit Einzelzellen RNA-Sequenzierung sowie der Analyse von Chromatinmodifikationen wollen wir Aufschluss über die Herkunft der KAFs geben und die Heterogenität des Tumorstromas sowohl auf molekularer als auch funktionaler Ebene analysieren, sowie den Einfluss verschiedener KAF Subpopulationen auf die Entwicklung maligner Tumore erörtern.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie soll nicht nur unser Verständnis über die Rolle des Tumorstromas und der Mikroumgebung während der Krebsentstehung und Metastasierung verbessern. Die Ergebnisse werden auch neue Zielscheiben für die Krebstherapie aufzeigen und neue Marker für die Immuntherapie bieten. Außerdem wird die Studie neue Biomarker für die Evaluierung des Metastasierungspotenzials eines Tumors bereitstellen, die möglicherweise einen großen Schritt in Richtung personalisierte Krebstherapie darstellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch genau definierte Abbruchkriterien soll ein Leiden der Tiere vermieden werden. Bei einem Großteil der geplanten Versuche wird die Belastung als gering, maximal jedoch als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

4160 Labormäuse für den Zeitraum von 5 Jahren (2660 Labormäuse für Tierversuche und weitere 300 pro Jahr zur Stammerhaltung)

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

Vermeidung: Fibroblasten aus der Haut können in Zellkultur wachsen und man kann ihre Signalisierungswege und Funktionen (teilweise) in vitro analysieren. Allerdings haben diese Kulturen eine limitierte Lebensdauer von wenigen Wochen und können die Homöostase in der Haut nicht imitieren. Das Verhalten dieser Zellen in gesundem Gewebe wie auch in Krankheiten wird durch die Kommunikation mit verschiedenen anderen Zelltypen wie z. B. Keratinozyten, Immun- oder Endothelzellen stark beeinflusst, und diese Interaktionen können in der Zellkultur nicht nachgestellt werden. Den gesamten Prozess der Tumorentwicklung vollständig zu klären gelingt somit nur in einem lebenden Organismus. Außerdem hängt die Effektivität von Anti-Krebs-Therapien nicht nur vom Target ab, sondern auch von der Pharmakokinetik und -dynamik, was nur in vivo festgestellt werden kann. Die Labormaus ist derzeit das am intensivsten genutzte Tiermodell in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Gründe dafür sind die gute Übereinstimmung zur Biologie des Menschen, die Verfügbarkeit genetisch stabiler und detailliert charakterisierter Stämme und die Verfügbarkeit von Techniken zur genetischen Modifikation. Für die oben beschriebene Fragestellung gibt es naturgemäß keinen in vitro Ersatz. Zur Vermeidung von Tierversuchen werden immer Untersuchungen und Experimente vorab in Zellkultursystemen durchgeführt. Ergebnisse aus den Zellkulturexperimenten sind die Grundlagen für weiterführende Versuche.

Verminderung: Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch fundierte Erfahrungswerte und Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen sowie genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Anzahl der Versuchstiere auf ein Minimum reduziert.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) mit Nistmaterial gehalten. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet, und für jeden experimentellen Ansatz werden klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

Die Entwicklung und Funktion von B-Zellen wird stark von ihren Interaktionen mit dem lymphoiden Mikromilieu beeinflusst, indem dies zu Zellaktivierung, Zellvermehrung und Zellentwicklung führen kann. Diese Interaktionen und das gezielte Einwandern von B-Zellen in lymphatische Organe, das sogenannte „Homing“, sind abhängig von einer Vielzahl von Adhäsionsmolekülen und daran gekoppelten signalvermittelnden Proteinen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass das Adhäsionsmolekül VLA-4 eine essentielle Rolle für die Infiltration der CLL Zellen in das Knochenmark spielt und darüber hinaus auch als prognostischer Faktor zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes geeignet ist. Kindlin-3 ist ein Signalmolekül, das sich unterhalb von VLA-4 befindet und dieses mit den aktivierenden und mit Proliferation- und Differenzierungs-induzierenden Signalwegen verbindet. Die Funktion und Rolle von Kindlin-3 in gesunden sowie in malignen B-Zellen wurde bisher noch nicht untersucht und ist demnach Forschungsgegenstand dieser Studie. In dieser Arbeit werden wir untersuchen, ob und mit welcher Funktion Kindlin-3 an der gesunden B-Zell Reifung beteiligt ist. Die Ergebnisse der gesunden B-Zellen werden es uns erlauben, gezielte Untersuchungen im Leukämie-Mausmodell durchzuführen, zum Nutzen des besseren Verständnisses der Entwicklung der Krankheit, aber auch um zu einer möglichen Behandlungsstrategie beitragen zu können.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die transgenen Mäuse entwickeln eine B-Zell-Leukämie die zu einer Tumorlast in allen lymphatischen Organen führt. Der Krankheitsverlauf ist langsam, daher treten erst in einem Alter von circa 9 Monaten ersten Anzeichen von leichter Belastung auf. Im Endstadium äußert sich die Erkrankung hauptsächlich durch eine Vergrößerung der Milz und die Mäuse zeigen verringerte Motorik. Die Belastung für die Versuchstiere wird auf das geringste Maß vermindert. Wir gewährleisten dies durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. tägliche Kontrolle des Gesundheitszustandes und 3. die Sachkunde der beteiligten Personen.

2. Art und Anzahl der Tiere

714 Mäuse

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

Vermeidung: Die Grundlage zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen ist die Gewinnung von Informationen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf, die im Falle der CLL stark vom Einfluss des Mikromilieus abhängig sind. Darüber hinaus handelt es sich bei in vitro Ansätzen um Momentaufnahmen eines eher späten Krankheitszeitpunkts, der nicht die Tumorentstehung und den Krankheitsverlauf wiedergeben kann. Aus diesen Gründen sind Tiermodelle essenziell, um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, sind Experimente mit lebenden Tieren notwendig. Für die hier vorliegenden Tierversuche gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmöglichkeiten.

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Verlauf der Haltung und Beobachtung auf das geringste Maß vermindert werden. Diese Kriterien werden durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. tägliches Belastungsmonitoring um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 3. Einhaltung des ethisch vertretbaren Endpunkts durch vordefinierte Abbruchkriterien 4. die Sachkunde der beteiligten Personen.

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

Kutane humane Papillomviren (PV) verursachen gemeinsam mit UV-Licht Plattenepithelkarzinome (SCC) der Haut bei Epidermodysplasie verruciformis-Patienten und scheinen darüber hinaus auch eine Rolle in der Hautkarzinogenese bei immunsupprimierten Individuen zu spielen. Bei Patienten unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren wird eine erhöhte Inzidenz kutaner SCC als Nebenwirkung beobachtet. Ein experimenteller Beweis für eine kausale Beteiligung kutaner PV in der SCC Entstehung wurde jedoch noch nicht erbracht. Mit Hilfe des murinen PV Mus musculus PV1 (MmPV1), das in immunkompetenten Labormäusen transiente Hautinfektionen, immunsupprimierten persistierende Infektionen und kutane Papillome verursachen kann, werden wir die Rolle kutaner PV in der Pathogenese kutaner SCC untersuchen. Hierfür werden Mäuse an der Haut mit MmuPV1 inokuliert und festgestellt, ob dieses murine PV zusammen mit UVB Bestrahlung kutane SCC in immunkompetenten bzw. immunsupprimierten Tieren verursachen kann. Des Weiteren werden wir die Auswirkung einer MmuPV1 Infektion in der Hautkarzinogenese unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren untersuchen und die Funktionen der MmuPV1 Onkogene E6/E7 charakterisieren.

zu erwartender Nutzen: Im Falle eines experimentellen Beweises einer karzinogenen Rolle kutaner PV könnte die Überwachung, Prophylaxe und/oder Therapie für Hautkarzinome bei immunsupprimierten und immunkompetenten Menschen optimiert bzw. neu etabliert werden und zu besseren Präventionsmöglichkeiten und neuen therapeutischen Ansatzpunkten führen. Wenn wir den experimentellen Beweis gegen eine Beteiligung kutaner PV an der Entstehung kutaner SCC erbringen sollten, würden die Experimente helfen eine langjährige Fragestellung in der viralen Hautkarzinogenese zu lösen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: maximaler Schweregrad „mittel“. Kutane Papillome stellen keine Einschränkung der Lebensqualität der Tiere dar. Im Falle des Auftretens ausgedehnter, blutender bzw. nekrotischer SCC werden die Tiere gemäß der Standardrichtlinien eingeschläfert. Die Tiere erhalten ausreichende Analgesie, um eine vollständige Schmerzfreiheit zu gewährleisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

990 Mäuse

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

Vermeidung: Bislang publizierte vielversprechende Resultate von in vitro Versuchen, epidemiologischen Studien in Menschen und Mausmodellen bilden die Grundlage für diesen Tierversuch. Der endgültige experimentelle Beweis für eine kausale Beteiligung kutaner PV an der Entstehung von SCC der Haut konnte allerdings noch nicht erbracht werden. Aus diesem Grund sind in vivo Untersuchungen unerlässlich, um neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Verminderung: 3 unterschiedliche Hautareale werden an einem Tier inokuliert und untersucht. Dies reduziert die benötigte Anzahl der Versuchstiere und erlaubt auch Rückschlüsse über mögliche regionsspezifische Unterschiede in der Hauttumorgenese. Abgeleitet aus in vitro Daten, den bisherigen Erkenntnissen und Literatur, einer genauen Planung der Versuche, sowie durch die Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen möglichst gering gehalten. Die Anzahl der für die Versuche verwendeten Tiere ist einerseits so hoch gewählt, dass eine wissenschaftlich gesicherte Aussage möglich ist, die Tiere also nicht „umsonst“ verwendet wurden, andererseits werden nach Erreichen der für die wissenschaftliche Aussagekraft ausreichenden Tierzahl die Experimente unverzüglich beendet. Gegebenenfalls wird so die oben genannte maximale Tierzahl unterschritten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter artgerechten Bedingungen und gesetzeskonform gehalten und von ausgebildeten Tierpfleger und Tierpflegerinnen entsprechend versorgt. Zusätzlich erfolgt eine regelmäßige tierärztliche Überprüfung, um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten. Alle Mäuse werden mindestens 2-mal pro Woche durch die am Projekt beteiligten Mitarbeiter auf den Hautzustand und die Entstehung von Hauttumoren untersucht. Die Dauer sämtlicher Eingriffe wird stets so kurz wie möglich gehalten.

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 Immunonkologie hat sich als äußerst vielversprechendes Gebiet etabliert, um neuartige und potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatienten zu entwickeln. Die körpereigene Immunabwehr ist häufig nicht in der Lage, Tumore abzustößten, da sie nicht ausreichend als körperfremd erkannt werden. Es kommt sogar oft zu einer Depression des Immunsystems durch den Tumor. In den letzten Jahren konnten einige Tumorarten erfolgreich mit sogenannten „Checkpoint-Inhibitoren“ behandelt werden, die die körpereigene Immunabwehr steigern. Die Anwendungsbereiche dieser Biologika sind jedoch beschränkt. Trotz ihrer beeindruckenden klinischen Wirksamkeit hat sich herausgestellt, dass optimale Resultate nur bei einer Kombination dieser Hemmstoffe (derzeit überwiegend monoklonale Antikörper) miteinander oder mit anderen Antitumor-Therapeutika erzielt werden können.

zu erwartender Nutzen: innovative Wirkstoffe zur Behandlung von soliden und hämatopoetischen Tumoren durch die Steigerung der Antitumorwirkung menschlicher Lymphozyten zu verfolgen. In Kooperation erfolgt die Identifizierung neuartiger niedermolekularer Substanzen und ihrer Zielmoleküle für immunonkologische Therapien der nächsten Generation. Es wird erwartet, dass dieser Ansatz das derzeitige therapeutische Spektrum von Checkpoint-Inhibitoren deutlich erweitern wird. In einem Substanz-Screen mit humanen peripheren Blutzellen wurden drei verschiedene chemische Substanzklassen identifiziert, die hervorragende Wirkung auf Schlüsselparameter der anti-Tumor Immunabwehr von primären humanen T- und NK-Zellen zeigen. Diese Aktivitäten wurden in vitro in murinen Zellen bestätigt. Die wirksamsten Verbindungen, die derzeit medizinalchemisch hergestellt werden, sollen in Mäusen auf ihre anti-Tumor Eigenschaften geprüft werden.

zu erwartender Schaden: Insgesamt kann die Belastung für die verwendeten Mäuse als mittel eingestuft werden. Bei den Tieren wird unter Narkose mittels Injektion von Tumorzellen ein auf die Haut begrenzter Tumor induziert, der täglich kontrolliert wird. Der Versuch wird spätestens dann beendet, wenn der Tumor die Tiere in ihrem Bewegungsablauf behindert. Die Mäuse erhalten neuartige Testsubstanzen entweder per Schlundsonde oder als Injektion. Während des Beobachtungszeitraums von maximal 3 Wochen wird den Mäusen zweimal Blut abgenommen, um die

Konzentrationen von aktiver Substanz zu bestimmen. Am Ende des Versuchs werden die Mäuse sanft getötet und wissenschaftlich relevante Organe werden für Nachuntersuchungen isoliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

3000 Mäuse von zwei verschiedenen Genotypen (für eine Untersuchungszeit von 3 Jahren)

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

Vermeidung: Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die Anzahl der benötigten Tierversuche wird durch die vorgeschalteten Untersuchungen in der Zellkultur reduziert.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert. Darüber hinaus wird eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Verbesserung der Untersuchungen wie z. B. eine Verkürzung des Untersuchungszeitraums.

Eine rückblickende Bewertung ist nach Abschluss des Projektes (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

In dieser Studie soll eine Inzucht-Mauslinie für Ängstlichkeit und eine Mauslinie für verringerte Ängstlichkeit mit Positivsubstanzen behandelt werden und die Effekte in unterschiedlichen Tests analysiert werden. Durch die Etablierung der Positivsubstanzen sollen die Mauslinien zügig für die Austestung neuer Medikamente gegen Angstzustände und Depressionen eingesetzt werden können.

zu erwartender Schaden: Sowohl die Behandlungen als auch der „Open Field Test“, „Elevated Plus Maze Test“ und „Sukrose Präferenz Test“ stellen für die Tiere nur geringen Stress und/oder Schmerz dar. Der „Forced Swim Test“ wird jedoch als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da das Tier der unangenehmen Situation nicht entkommen kann. Da alle Tiere im „Forced Swim Test“ untersucht werden sollen, wird diese Studie daher insgesamt als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Am Ende der Studie werden alle Tiere euthanasiert und Gewebe entnommen.

zu erwartender Nutzen: Die in der vorliegenden Studie zu etablierenden Positivsubstanzen sollen die Aussagekraft von zukünftigen Substanzaustestungen in diesem Ängstlichkeits- und Depressionsmodell erhöhen. Erste Studien mit dieser Mauslinie belegen den ängstlichen Phänotyp der Tiere, hier soll nun dieser Phänotyp und der angstlösende Effekt von Ketamin und Fluoxetin als Positivkontrollen bestätigt werden, so dass die Tiere in Zukunft für die Austestung von neuen Medikamenten gegen Angstzustände und Depressionen eingesetzt werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 160 Mäuse im Alter von 12 Wochen beantragt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität der Verhaltenstests sehr hoch ist und durch

die Gabe der Substanz noch weiter erhöht wird. Außerdem wird davon ausgegangen, dass der Inzuchteffekt zwischen einzelnen Tieren variabel sein kann, da es sich nicht um transgene Tiere handelt.

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

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

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

An der Einrichtung wird ein Ausbildungsprogramm für Wissenschaftler und Studierende, die im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit Versuche an lebenden Tieren durchführen müssen, etabliert. Im Rahmen des Kursprogramms werden auch fachspezifische Grundkenntnisse über experimentelle Eingriffe vermittelt. Fachspezifische Kenntnisse sind eine gesetzliche Voraussetzung für die eigenverantwortliche Durchführung von Tierversuchen. Die Zahl der Zentren, die entsprechende Ausbildungen durchführen ist begrenzt; ihre Möglichkeiten externen Interessenten eine Teilnahme anzubieten kann dabei den EU-weiten Bedarf derzeit nur unzureichend abdecken. Ausbildungsprogramme an lokalen Einrichtungen gewährleisten zudem eine bedarfsorientierte Ausbildung für die lokalen Forscher und können durch entsprechende Fortbildungskurse auch rasch und gezielt auf veränderte Anforderungen reagieren, z. B. wenn neue Projekte bisher nicht verwendete Methoden erfordern.

zu erwartender Nutzen: Eine fundierte Ausbildung auf dem Gebiet der Versuchstierkunde ist nicht nur eine gesetzliche Anforderung. Sie gewährleistet auch die Sicherstellung des Tierwohls in Zucht und Haltung, sowie während und nach experimentellen Verfahren. Fundierte Fachkenntnisse sind auch eine Grundvoraussetzung für den Erhalt bestmöglicher Forschungsergebnisse mit der geringstmöglichen Tierzahl bei geringstmöglicher Belastung der Versuchstiere.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die in den Kursen vorgestellten Methoden der Substanzapplikation über verschiedene Injektionsrouten und Methoden zur Blutprobennahme, sowie verschiedene Anästhesieverfahren beschränken sich ausnahmslos auf den Schweregrad „gering“. Es werden ausschließlich Tiere verwendet, die aus dem routinemäßigen Zuchtbetrieb von den Forschergruppen zur Euthanasie freigegeben wurden, sodass für die Ausbildung keine zusätzlichen Tiere erforderlich sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die beantragte Laufzeit von 5 Jahren werden insgesamt 1250 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Ziel der praktischen Übungen und Trainingsaktivitäten ist die Vermittlung fachspezifischer Kenntnisse und Fertigkeiten um Umgang mit lebenden Versuchstieren. Experimentelle Eingriffe können daher nicht vollständig vermieden werden. Die meisten Methoden werden aber von den Kursteilnehmern zuerst an vorrätig gehaltenen Tierleichen geübt. Ein wichtiger Lehrinhalt des Ausbildungsprogramms ist außerdem die Anwendung von alternativen Methoden als Ersatz für Tierversuche.

Verminderung: Im Basiskurs des Ausbildungsprogramms wird jeder Kursteilnehmer die Möglichkeit erhalten, die vorgesehenen experimentellen Techniken einmal selbst auszuführen, um einen Überblick über grundlegende Arbeitsmethoden zu vermitteln. Für das vertiefende Training werden jedoch Spezialkurse angeboten, in denen die Teilnehmer zielgerichtet nur die in ihren zukünftigen Projekten erforderlichen Eingriffstechniken üben können. Der Verbrauch von Versuchstieren wird dadurch auf Ausbildungszwecke beschränkt, die unmittelbar dem Einsatz in anstehenden Forschungsprojekten dienen. Das angebotene Trainingsprogramm soll auch dazu beitragen, den Verbrauch an Versuchstieren in den Forschungsprojekten zu minimieren, weil routiniert durchgeführte Eingriffe zu einer Verringerung experimenteller Ausfälle führen werden.

Verfeinerung: Wo mehrere alternative Ansätze für einen experimentellen Eingriff zur Verfügung stehen, wird in der Ausbildung derjenige favorisiert, mit dem bei gleichem Resultat die geringste Belastung verbunden ist. Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Verbesserung der Methodik sind die manuelle Fertigkeit und das tiefere Verständnis der mit einem Eingriff verbundenen Belastungsproblematik. Wo mehrere Varianten der Ausführung möglich sind, kann daher diejenige die beste sein, die vom Experimentator am routiniertesten beherrscht wird. Das Ausbildungsprogramm zielt daher auch darauf ab, bevorzugt Methode vorzustellen, die mit dem geringstmöglichen Übungsaufwand erlernt werden können.

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

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

Die Immunonkologie hat sich als äußerst vielversprechendes Gebiet etabliert, um neuartige und potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatienten zu entwickeln. Die körpereigene Immunabwehr ist häufig nicht in der Lage, Tumore abzustößten, da sie nicht ausreichend als körperfremd erkannt werden. Es kommt sogar oft zu einer Depression des Immunsystems durch den Tumor. In den letzten Jahren konnten einige Tumorarten erfolgreich mit sogenannten „Checkpoint-Inhibitoren“ behandelt werden, die die körpereigene Immunabwehr steigern. Die Anwendungsbereiche dieser Biologika sind jedoch beschränkt. Trotz ihrer beeindruckenden klinischen Wirksamkeit hat sich herausgestellt, dass optimale Resultate nur bei einer Kombination dieser Hemmstoffe (derzeit überwiegend monoklonale Antikörper) miteinander oder mit anderen Antitumor-Therapeutika erzielt werden können.

zu erwartender Nutzen: innovative Wirkstoffe zur Behandlung von soliden und hämatopoetischen Tumoren durch die Steigerung der Antitumorwirkung menschlicher Lymphozyten zu verfolgen. In Kooperation erfolgt die Identifizierung neuartiger niedermolekularer Substanzen und ihrer Zielmoleküle für immunonkologische Therapien der nächsten Generation. Es wird erwartet, dass dieser Ansatz das derzeitige therapeutische Spektrum von Checkpoint-Inhibitoren deutlich erweitern wird. In einem Substanz-Screen mit humanen peripheren Blutzellen wurden drei verschiedene chemische Substanzklassen identifiziert, die hervorragende Wirkung auf Schlüsselparameter der anti-Tumor Immunabwehr von primären humanen T- und NK-Zellen zeigen. Diese Aktivitäten wurden in vitro auf murinen Zellen bestätigt. Als Voraussetzung für ihren späteren Einsatz beim Menschen sollen die wirksamsten Verbindungen, die derzeit medizinalchemisch hergestellt werden, in Mäusen auf ihre Antigen-spezifische Immunstimulation geprüft werden.

zu erwartender Schaden: Insgesamt kann die Belastung für die verwendeten Mäuse als mittel eingestuft werden. Den Tieren werden unter Narkose T-Zellen von anderen Mäusen injiziert. Die Mäuse erhalten neuartige Testsubstanzen entweder per Schlundsonde oder als Injektion. Während des Beobachtungszeitraums von 4 Tagen wird den Mäusen in Einzelfällen zweimal Blut abgenommen, um die Konzentrationen von aktiver Substanz zu bestimmen. Am Ende des Versuchs werden die Mäuse sanft

getötet und wissenschaftlich relevante Organe werden für Nachuntersuchungen isoliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

2520 Mäuse von zwei verschiedenen Genotypen (für eine Untersuchungszeit von 3 Jahren)

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

Vermeidung: Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die Anzahl der benötigten Tierversuche wird durch die vorgeschalteten Untersuchungen in der Zellkultur reduziert.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert. Darüber hinaus wird eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Verbesserung der Untersuchungen.

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

Knochenaufbauende Verfahren zur Wiederherstellung von Knochendefekten nehmen aufgrund der steigenden Lebenserwartung sowohl in den Bereichen der Zahnmedizin als auch Unfallchirurgie und Orthopädie weiterhin zu. Die Resorption von Knochen und Knochenersatzmaterialien ist ein häufiges Ereignis, die Ursachen dafür sind aber nicht bekannt. Das Verständnis rund um die Resorption von Knochen und Knochenersatzmaterial ist die Grundvoraussetzung um therapeutische Strategien zu entwickeln. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es in 2 unterschiedlichen anatomischen Regionen 1. im Weichgewebe (mittels „Airpouch Model“) und 2. an der knöchernen Oberfläche („Calvaria Osteolysis Model“) durch die Induktion von 3 Modellen und jeweils 1 Kontrollgruppe (LPS, Mikropartikel und Mikroabrieb des angewandten Biomaterials) das Resorptionsverhalten eines knöchernen Biomaterials bei 112 Tieren (inklusive 6 Tiere Pilotversuch) zu untersuchen. Mithilfe Histologie und Histomorphometrie, radiologischer Diagnostik (Micro-CT) und der Untersuchung der lokalen Flüssigkeitsansammlung wird die Resorption des Knochenersatzmaterials am Versuchsende evaluiert.

zu erwartender Nutzen: Es gibt unterschiedliche Erklärungsmodelle, die die Ursachen welche zur Resorption führen beschreiben. Es ist nicht klar ob 1. der Kontakt mit Weichgewebe 2. eine Fremdkörperreaktion des Materials oder 3. eine bakterielle Entzündung die Ursache für eine übermäßige Resorption ist. Die eingereichte Studie hat zum Ziel anhand unterschiedlicher Modelle die Ursachen und biologischen Hintergründe der Resorption zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren kommt es zur Simulation einer künstlichen Entzündung, die jedoch lokal ist. Im ersten Modell 1. wird der Kontakt von Knochenersatzmaterial mit Weichgewebe simuliert, hier wird es auch zu einer Entzündungsreaktion im Weichgewebe kommen. Im zweiten Modell wird 2. an der Schädelkallotte das Knochenersatzmaterial eingebracht. Es werden drei verschiedene Modelle in zwei anatomischen Regionen, die zur Resorption führen können angewandt. Die Fremdkörperreaktion wird anhand von 1. Mikropartikeln, 2. Abrieb von Biomaterial getestet, 3. eine bakterielle Entzündung wird mittels lokaler LPS Injektion durchgeführt. Diese 3 Modelle werden mit einer 4. Kontrollgruppe verglichen. Die angewandten Modelle sind in der Literatur gut beschrieben und die Eingriffe sollten

von den Tieren gut vertragen werden, eine mögliche Ausbreitung der Entzündung kann aus heutiger Sicht nicht ausgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere.

insgesamt 112 Mäuse

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

Die Versuchsplanung basiert auf einer Vielzahl vorangegangener histologischer Studien, welche Resorptionen von Knochen und Knochenersatzmaterialien zeigen. Die Anzahl der Versuchstiere basiert auf einer Studie die das Resorptionsverhalten dieses Biomaterials getestet hat. Es wurde auf mehrere Beobachtungszeitpunkte verzichtet, da die meisten Umbauvorgänge nach 8 bzw. 15 Tagen zu erwarten sind. Die Analysemethoden sind auf dem aktuellen Stand des Wissens und bestens etabliert.

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

Cathelicidine sind antimikrobielle Peptide, die ein breites Aktivitätsspektrum gegen diverse Mikroorganismen aufweisen und als potente Immunregulatoren wirken. Neben ihrer Aktivität gegen Bakterien, sind Cathelicidine auch gegen Viren, wie Herpes simplex-, Varicella zoster- und Vaccinia-Viren, in vitro und in vivo wirksam, indem sie unter anderem die virale Replikation hemmen oder die Virushülle schädigen. In vitro konnte durch Cathelicidin-Gabe eine Infektion mit humanen Papillomviren verhindert werden. Mit Hilfe des murinen Papillomvirus Mus musculus PV (MmPV), das in immunkompetenten Mäusen transiente Hautinfektionen, in bestimmten Mauslinien unter Immunsuppression auch kutane Papillome verursachen kann, wollen wir nun den Einfluss des murinen Cathelicidins CRAMP auf die kutane Papillomvirusinfektion untersuchen. Hierfür werden CRAMP-defiziente Mäuse und Wildtyp-Mäuse als Kontrolle an der Haut mit MmuPV inokuliert und der natürlich Verlauf der kutanen Infektion untersucht, sowie mögliche Unterschiede in der Virusreplikation/Viruslast und Papillomentstehung zwischen den beiden Mauslinien dokumentiert.

zu erwartender Nutzen: Wenn Cathelicidine die in vivo Infektion mit kutanen Papillomviren verhindern oder verringern könnten, könnte dies die Entwicklung von anti-viralen Breitspektrum „Compounds“, die z. B. als topische Mikrobizide oder systemische Therapie Verwendung finden, unterstützen, um die virale Transmission zu verhindern. Die Resultate über die stamm-spezifische CRAMP Expression könnten zum einen Aufschluss über stamm-spezifische Unterschiede in der CRAMP Expression sowie in der Empfänglichkeit gegenüber einer MmuPV1 Infektion geben und zum Anderen die Grundlage für eine zukünftige Auswahl des geeigneten Mausstamms für „Compound-Testungen“ bilden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: maximaler Schweregrad „mittel“. Kutane Papillome stellen keine Einschränkung der Lebensqualität der Tiere dar. Die verwendeten CRAMP-defizienten Mäuse zeigen eine normale Entwicklung, Fertilität und Lebenserwartung und sind durch das Fehlen von CRAMP nicht beeinträchtigt. Die Tiere erhalten ausreichende Analgesie, um eine vollständige Schmerzfreiheit zu gewährleisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Projekt werden insgesamt maximal 105 Mäuse, für die Versuche verwendet.

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

Vermeidung: Cathelicidine weisen in vitro Aktivität gegen eine Papillomvirusinfektion auf und sind auch gegen andere Viren, wie Herpes simplex-, Varicella zoster- und Vaccinia-Viren, in vitro und in vivo wirksam. Der in vivo Beweis für einen Einfluss von Cathelicidinen auf eine kutane Papillomvirusinfektion konnte allerdings noch nicht erbracht werden. Aus diesem Grund ist eine Untersuchung im Tiermodell unerlässlich, um neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Verminderung: 2 unterschiedliche Hautareale werden an einem Tier inokuliert und untersucht. Dies reduziert die benötigte Anzahl der Versuchstiere. Abgeleitet aus den in vitro Daten, den bisherigen Erkenntnissen, einer genauen Planung der Versuche, sowie durch die Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen möglichst gering gehalten. Die Anzahl der für die Versuche verwendeten Tiere ist einerseits so hoch gewählt, dass eine wissenschaftlich gesicherte Aussage möglich ist, die Tiere also nicht „umsonst“ verwendet wurden, andererseits werden nach Erreichen der für die wissenschaftliche Aussagekraft ausreichenden Tierzahl die Experimente unverzüglich beendet. Gegebenenfalls wird so die oben genannte maximale Tierzahl unterschritten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter artgerechten Bedingungen und gesetzeskonform gehalten und von ausgebildeten Tierpfleger und Tierpflegerinnen entsprechend versorgt. Zusätzlich erfolgt eine regelmäßige tierärztliche Überprüfung, um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten. Alle Mäuse werden durch die am Projekt beteiligten Mitarbeiter auf den Hautzustand und die Entstehung von Hauttumoren untersucht. Die Dauer sämtlicher Eingriffe wird stets so kurz wie möglich gehalten.

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

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

Um die Erreichung der Ziele zur Wiederherstellung des „guten ökologischen Zustandes“ gemäß EU-Wasserrahmenrichtlinie bestmöglich zu unterstützen, soll im Rahmen eines als Freilandstudie konzipierten Projekts das Wanderverhalten der Fischbiozönose an einem Kleinwasserkraftwerk untersucht werden. Ziel des Projekts ist es, auch auf andere Fließgewässer umlegbare Aussagen und Erkenntnisse hinsichtlich der für den Fischbestand schonendsten Konfiguration eines Kleinwasserkraftwerks zu erzielen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, Fischpopulationen an österreichischen Gewässern nachhaltig zu schützen bzw. die negativen Auswirkungen der Wasserkraft zu minimieren und eine Verbesserung für die Fischfauna zu erreichen. Um sämtliche Wanderkorridore am betroffenen Kleinwasserkraftwerk über einen längeren Zeitraum zu überwachen, sollen Wildfische mittels passiven Transponders ausgestattet werden, die beim Vorbeischwimmen der Fische von Registrierstationen erfasst werden können. Dadurch werden wertvolle Einblicke in das wissenschaftlich noch unzureichend untersuchte Migrationsverhalten (vor allem der flussab-gerichteten Wanderung) von unterschiedlichen Arten möglich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den ausgewählten Fischen wird ein passiver Transponder eingesetzt um eine kontaktlose Registrierung zu ermöglichen. Die Applikation der Transponder erfolgt mittels Injektor und Kanüle subkutan unter der Rückenflosse. Die Fische werden vor dem Eingriff, der selbst nur wenige Sekunden dauert, betäubt und anschließend in ein Erholungsbecken gesetzt. Nach kurzer Regenerationsphase (wenige Minuten) werden die Fische schonend in das Gewässer rückgesetzt. Der Transponder kann über mehrere Jahre im Fischkörper bleiben. Eine weitere Verwendung oder erneuter Fang der Tiere ist dadurch nicht notwendig.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen folgende Fischarten für den Versuch verwendet werden:

- Aitel (*Squalius cephalus*): 150 Individuen
- Barbe (*Barbus barbus*): 150 Individuen
- Nase (*Chondrostoma nasus*): 100 Individuen
- Rotaugen (*Rutilus rutilus*): 100 Individuen

- Hecht (*Esox lucius*): 50 Individuen

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

Vermeidung: Durch die Notwendigkeit bei geplantem Projekt das natürliche Wanderverhalten von Wildfischen zu beobachten, ist ein Tierversuch unvermeidlich. Die Verwendung der Tiere hat jedoch das dezidierte Ziel, Erkenntnisse zu erzielen die auch für ähnliche Anlagen/Fließgewässer in Österreich Gültigkeit haben und somit weitere Tierversuche möglichst vermieden werden können.

Verminderung: Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass die geringstmögliche Anzahl an Tieren und Arten verwendet wird, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Eine Minderung von Schmerzen, die während der Applikation des Transponders auftreten können (nach dem derzeitigen Wissenstand ist das Schmerzempfinden von Fischen nicht restlos geklärt), wird durch die Verwendung eines geeigneten Anästhetikums (Nelkenöl) sichergestellt. Sämtliche Arbeitsabläufe bei der Markierung der Fische sind so konzipiert, dass die Interaktionen auf ein Minimum reduziert werden.

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

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

In diesem Tierversuch wird die Wirkstoffkonzentration neuer Arzneistoffe in verschiedenen Schichten der Haut gemessen. Es werden Arzneimittel für die dermatologische Anwendung wie z. B. Salben oder Cremes getestet. Ziel dabei ist es den geeignetsten Arzneistoff für die Weiterentwicklung auszuwählen um diesen dann in klinischen Studien zu prüfen.

zu erwartender Nutzen: Durch diesen Tierversuch ist es möglich die Entwicklung der Arzneistoffe effizienter und mit einer geringeren Anzahl von Experimenten durchzuführen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei einzelnen Wirkstoffen können als Nebenwirkung lokale Hautreaktionen auftreten. Da aber keine wiederholten Applikationen durchgeführt werden und die Wirkstoffe maximal für 30 Stunden auf die Haut aufgetragen werden gilt diese Nebenwirkung als unwahrscheinlich. Die Applikationsstellen werden während der Applikationszeit vom Tierpflegepersonal mehrfach kontrolliert, um bei etwaigen Nebenwirkungen die Behandlung abzubrechen. Nach der Sakrifizierung werden Hautbiopsien genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Hausschweine

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

Vermeidung: Am Menschen können diese Wirkstoffe noch nicht untersucht werden, da sich die Wirkstoffe in einem frühen Stadium der Entwicklung befinden und noch keine klinischen Prüfungen zulässig sind. Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, weil die zu untersuchenden Parameter nur in vivo getestet werden können, weil:

- In vitro und ex vivo Versuche bereits durchgeführt wurden, um eine Vorauswahl potentieller Arzneistoffe zu treffen

- nur in vivo die Abtransport-Prozesse in der Haut durch die Lymphe oder durch das Blut zu tragen kommen. (Die ex vivo Versuche zeigen eine erhöhte Wirkstoffkonzentration in der Haut)

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch Mehrfachapplikation an unterschiedlichen Stellen am Versuchstier gewährleistet. Dadurch wird die Anzahl der notwendigen Tiere möglichst gering gehalten. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 7 bis 14 Tagen, wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („Enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und Tierpflegerinnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

Emotionen sind zentraler Bestandteil unseres mentalen Selbst. Emotionale Störungen sind oft Auslöser für psychische Erkrankungen wie Angststörung, Trauma, Sucht und gesteigerte Impulsivität. Die Frage, wie Emotionen im Gehirn reguliert werden, ist deshalb zugleich anthropologisch interessant und biomedizinisch wichtig. Das Gehirn ist ein komplexes Netzwerk verschiedenster neuronaler Schaltkreise.

zu erwartender Schaden: Im gegenständlichen Forschungsvorhaben wird im Mausmodell untersucht, wie lokale Schaltkreise mit globalen, gehirnweiten Netzwerken das emotionale Verhalten bestimmen. Unsere Initiative vereint hierzu optogenetische Methoden mit Verhaltensexperimenten und Magnetresonanztomographie sowie computergestützten Analysemethoden, um in und zwischen den hochkomplexen lokalen und globalen Aktivitätsmustern funktionelle Zusammenhänge aufzuspüren, die einen bestimmten Reiz in eine passende Emotion und eine geeignete Verhaltensantwort überführen. Weitere Experimente untersuchen, wie diese Gehirnaktivität und letztendlich die Emotionen durch Erfahrungen, Gene und Psychopharmaka beeinflusst werden.

zu erwartender Nutzen: Da sowohl der Grundbauplan des Säugetier-Gehirns als auch das emotionale Verhalten evolutionär stark konserviert sind, können die Forschungsergebnisse auch auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden. Die Versuche helfen somit, emotionale Vorgänge und Veränderungen beim Menschen besser zu verstehen. Sie liefern auch wertvolle Erkenntnisse, um wirksame vorbeugende Maßnahmen und Therapien für psychische Erkrankungen zu entwickeln. Dies ist deshalb bedeutsam, weil emotionale psychische Störungen zu einem immer größeren Gesundheitsproblem moderner Gesellschaften werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind Versuche an maximal 4656 Mäusen vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden abiotische Modelle bzw. Zell- oder Gewebekulturen eingesetzt, um Tierversuche zu reduzieren und zu vermeiden. Die komplexen

Mechanismen, die der Funktion neuronaler Schaltkreise für emotionales Verhalten zugrunde liegen, können jedoch nur im lebenden Organismus ausreichend studiert werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler 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 der Tiere auf ein Minimum reduziert werden kann. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt. Um unnötige Tierversuche zu vermeiden, wird durch tägliche Publikationsvergleiche sichergestellt, dass die dem Versuch zugrundeliegende Fragestellung nicht bereits hinreichend beantwortet ist.

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

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

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 besteht ein dringender Bedarf nach verlässlichen, effektiven und beschleunigten Methoden zur Knochenregeneration. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von Exosomen die Regeneration eines segmentalen Knochendefektes ermöglicht, bzw. beschleunigt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Durch den Einsatz von Exosomen als biologische Therapeutika kann die Transplantation von lebensfähigen Zellen umgangen werden. In mehreren präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass EVs eine immunmodulatorische Wirkung haben und so die endogenen Regenerationsprozesse unterstützen können. 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 mittelbelastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 8 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt sollen Ratten verwendet werden. Insgesamt werden für den Versuch 82 Versuchstiere benötigt (4 Behandlungsgruppen, Positiv- und Negativkontrolle), um signifikante Aussagen treffen zu können.

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

Vermeidung: Die Knochenheilung ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. In-vitro

Versuche in der Gewebekultur wurden vollständig ausgeschöpft um die Wirkung von Exosomen auf adulte Stammzellen zu untersuchen und um geeignete Trägermaterialien für die Transplantation („Scaffolds“) zu identifizieren. 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 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 auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteten Beschäftigung („Enrichment“) und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um falls nötig entsprechend reagieren zu können (Analgesie, Versuchsabbruch).

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Von allen Fusariumtoxinen ist Deoxynivalenol (DON) das am meisten untersuchte. Die Sensitivität gegenüber DON ist bei diversen Spezies unterschiedlich, wobei Schweine besonders sensitiv gegenüber DON sind. Die Gründe für diese Empfindlichkeit der Schweine sind nicht vollständig klar, wobei sicherlich der große Getreideanteil in Schweinerationen diese Spezies höheren DON Konzentrationen und anderen Mykotoxinen aussetzt. Unter anderem ist DON dafür bekannt, die Darmbarriere negativ zu beeinflussen. Dies führt dazu, dass auch andere unerwünschte Toxine z. B. Endotoxine, in den Blutkreislauf kommen und eine Entzündungsantwort auslösen können. Da momentan noch Großteils invasive Methoden wie Blut oder sogar Gewebeproben notwendig sind um die Darmgesundheit näher zu evaluieren, wäre es von Vorteil auch nicht-invasive Methoden, wie sie in der Humanmedizin verwendet werden, zu nutzen. Da es im Schwein noch wenig Informationen zu nicht invasiven Parametern gibt, ist es notwendig eine Korrelation von invasiven Parametern (wie Blutwerte) mit nicht invasiven Parametern (Urinwerte, Speichelwerte, Kotwerte) zu erstellen, mit dem Ziel, dass die nicht invasiven die invasiven Parameter in der Zukunft ersetzen können. Das Ziel dieses Projektes ist es nicht invasive Parameter für die Darmdurchgängigkeit sowie für Entzündungen im Darm bei Absatzferkel zu finden.

zu erwartender Nutzen: Mithilfe dieser Studie sollen nicht invasive Parameter für die Darmdurchgängigkeit sowie für Entzündungen im Darm gefunden werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absatzferkel

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der notwendigen Biomarker in Blut, Urin und Kot nicht in Form einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (4 weibliche und 4 männliche) je Gruppe verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Bei der eingesetzten DON-Konzentration von 4 ppm sind keine klinischen Krankheitserscheinungen zu erwarten.

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

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

In diesem Projekt zur Erforschung neuer Mechanismen während der Embryonalentwicklung wird der Zebrafisch als Modellorganismus verwendet. Es geht vor allem darum, bisher unbekannte, essentielle Gene während der Embryonalentwicklung zu identifizieren, funktional zu charakterisieren und deren Wirkungsmechanismen zu erforschen. Die Existenz derartiger essentieller Faktoren, die noch nicht bereits in früheren Mutagenese-Projekten identifiziert wurden, haben frühere Forschungen bewiesen. So konnte ein embryonales Peptid-Hormon entdeckt werden, das essentiell für die Herzentwicklung ist. Ziel unserer zukünftigen Forschung ist daher, weitere essentielle Peptide zu identifizieren, die biologisch aktiv sind und daher weitreichende biomedizinische Anwendungen haben könnten. Die embryonalen Prozesse, die wir erforschen, basieren auf einem komplexen Zusammenspiel vieler verschiedener Zellarten, die zusammen einen vollständigen Embryo bilden. Die embryonalen Zellen durchlaufen eine schnelle und gezielte Abfolge von speziellen Entwicklungs-Stadien und Zuständen und wandern über weite Distanzen in dem sich entwickelnden Embryo, bevor sie ihre endgültige Position erreichen und ihren endgültigen Zustand annehmen. Diese komplexen Interaktionen während der Embryogenese sind in einem Zellkultur-System nur unzureichend rekonstruierbar und können in Computer-Simulationen nicht mit der nötigen Präzision modelliert werden. Zebrafische sind ein idealer Modellorganismus für die Erforschung der frühen Embryonalentwicklung in Wirbeltieren, da Signalwege und embryonale Mechanismen, die für die Etablierung des Wirbeltier-Körperplans verantwortlich sind, bei Fisch und Mensch weitgehend übereinstimmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen, dem Schweregrad „gering“ zugeordneten Projektes sind Versuche an maximal 11000 Zebrafischen vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden abiotische Modelle bzw. Zell- oder Gewebekulturen eingesetzt, um Tierversuche zu reduzieren und zu vermeiden. Die komplexen Mechanismen, die der Embryonalentwicklung zugrunde liegen, können jedoch nur im lebenden Organismus ausreichend studiert werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler garantieren

dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Belastungen für die Fische so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Fische erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert werden kann. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt. Um unnötige Tierversuche zu vermeiden, wird durch tägliche Publikationsvergleiche sichergestellt, dass die dem Versuch zugrundeliegende Fragestellung nicht bereits hinreichend beantwortet ist. Eine rückblickende Bewertung ist nach Abschluss des Projektes (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 Syndrom des „Trockenen Auges“ stellt eine der häufigsten Erkrankungen der Augenoberfläche bei älteren Menschen dar. Einer der wichtigsten therapeutischen Ansätze besteht in der Verabreichung von befeuchtenden Augentropfen. Die sehr geringe Verweildauer der Substanzen an der Augenoberfläche stellt jedoch ein häufiges Problem dar. Dies führt dazu, dass die Augentropfen mehrmals täglich eingetropt werden müssen, was eine große Belastung für die Patienten darstellt. Aus diesem Grund wäre die Entwicklung von befeuchtenden Augentropfen mit höherer Verweildauer an der Augenoberfläche wünschenswert. Dazu müssen jedoch die Wirkung und die Verweildauer verschiedener Inhaltsstoffe der derzeit verwendeten Lubrikantien ermittelt werden. In der vorliegenden Studie soll der Effekt verschiedener Biopolymere auf den Heilungsverlauf in einem Modell des „Trockenen Auges“ untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Daten der Studie sollen es in Zukunft ermöglichen Augentropfen zu entwickeln die über eine bessere und länger andauernde Wirkung an der Augenoberfläche verfügen. So soll die Belastung der betroffenen Patienten vermindert werden und die Nebenwirkungen der Therapie reduziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Tiere müssen sich einem mittelgradig invasiven Eingriff (Implantation der Alzet-Pumpe zur Induktion des trockenen Auges) unterziehen, welcher jedoch unter Narkose stattfindet. Nach dem Eingriff erhalten alle Tiere Schmerzmittel. Im Anschluss werden die Tiere für 10 Tage in einer Umweltkammer gehalten wodurch mit erhöhtem Stress zu rechnen ist. Danach leiden die Tiere unter den Symptomen des trockenen Auges welches geringe Schmerzen auslösen kann. Im Bedarfsfall erhalten diese Tiere ein Schmerzmittel. Das trockene Auge ist selbst heilend wodurch sich kein bleibender Schaden für die Tiere ergibt. Die höchste zu erwartende Belastung des einzelnen Tieres liegt für alle Tiere bei mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden in Summe 30 weibliche Mäuse mit induziertem trockenem Auge benötigt.

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

Vermeidung: Derzeit ist kein ausreichend komplexes in vitro Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche verfügbar. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der Komplexität der Pathogenese ist es notwendig, die Versuche an einem standardisierten Modell durchzuführen welches nur im Tierversuch zur Verfügung steht um aussagekräftige Daten zu erhalten.

Verminderung: Eine Fallzahlberechnung zur Reduktion der benötigten Gruppengrößen bei gleichzeitigem Erhalt von aussagekräftigen Ergebnissen wurde durchgeführt. Alle Haltungs- und Versuchsbedingungen sind standardisiert, um die Streuung der Versuchsergebnisse möglichst gering zu halten. So ist es möglich aussagekräftige Daten bei einer reduzierten Tierzahl zu erhalten. Um eine Verminderung der Tierzahl zu erreichen wird das kontralaterale Auge als Kontrolle verwendet.

Verfeinerung: Die Hornhautfärbung mit Fluorescein Augentropfen ist eine nicht invasive Methode zur Ermittlung des Heilungsverlaufs von Hornhautschäden welche als etablierte Methode regelmäßig Anwendung in der veterinärmedizinischen Praxis findet. Lediglich das Fixieren der Tiere führt zu einer stressbedingten Belastung welche aber selbst bei Wiederholung als gering einzustufen ist. Eine standardisierte Verabreichung einer kleinen Menge Fluorescein mittels Mikropipette sollte selbst bei mehrmaliger Wiederholung keine Nebenwirkung auslösen. Um dies sicher zu stellen werden die Mäuse einmal täglich klinisch untersucht und im Bedarfsfall wird ein geeignetes Schmerzmittel subkutan verabreicht. Die Induktion des trockenen Auges wird von externen Fachleuten durchgeführt um die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

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: Aus Sicht der Tierernährung und Futtermittelkunde wäre es wünschenswert, Maßnahmen zu entwickeln, die zur Verbesserung des Futterwertes von Weizenkleie beitragen. Somit könnte die Nahrungskonkurrenz zum Menschen im Rahmen der Eiproduktion weiter reduziert werden. Die Verfütterung von fermentierter Kleie könnte den Vorteil bieten, ein Nebenprodukt zu verwerten, das aus physiologischen Gründen bei Legehennen bisher nur in geringen Anteilen eingesetzt wurde, obwohl es ernährungsphysiologisch wertvolle Inhaltsstoffe enthält. Verbesserungen resultieren in einer gesteigerten Futtermittelverwertung und schonen somit die begrenzten pflanzlichen Ressourcen innerhalb der Produktion tierischer Lebensmittel. Daher soll die vorliegende Studie klären in wieweit eine „solid-state Fermentation“ von Weizenkleie Einfluss auf Leistung (Legeleistung, Eimasse, Futtermittelverwertung), Verdaulichkeit, Nährstoffbilanz und Eiqualität nimmt.

zu erwartender Schaden: Es stehen 24 Stoffwechsel käfig für Legehennen mit angeschlossenem Legenest zur Verfügung. Dies ist mehr Fläche als den Tieren laut Verordnung zur Verfügung gestellt werden muss. Jeder Käfig ist überdies mit einer erhöhten Sitzstange ausgestattet. Eine quantitative Sammlung der Exkremente und Eier ist unumgänglich um die „Carry-over Effekte“ der einzelnen Nährstoffe bzw. Fettsäuren berechnen zu können. Die Tiere haben während der Haltung im Käfig freien Blickkontakt zueinander und werden täglich individuell beobachtet. Während des ganzen Versuches haben die Tiere permanent freien Zugang zu Futter und Trinkwasser. Mit Versuchsbeginn werden 24 Tiere mit einem Alter von circa 35 Lebenswochen für 21 Tage einzeln in die 24 Stoffwechselkäfige eingesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Legehennen

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

Die Forschungsfrage kann nicht über Ersatzmethoden beantwortet werden, da Ausscheidungs- und Leistungsprodukte eines intakten und gesunden Organismus untersucht werden müssen. Eine quantitative tierindividuelle Sammlung der Exkremente und Eier ist unumgänglich um die „Carry-over Effekte“ der einzelnen

Nährstoffe bzw. Fettsäuren berechnen zu können. Die Indikatormethode zur Bestimmung der Verdaulichkeit kann somit nicht herangezogen werden. Eine Anzahl von 6 Tieren pro Versuchsgruppe, stellt die geringste Anzahl von Stichproben dar die eine aussagekräftige statistische Auswertung zulassen. Eine geringere Tieranzahl als 24 (= 6 Tiere pro Versuchsgruppe und vier Versuchsgruppen) kann somit nicht in Betracht gezogen werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2018 vorgesehen.

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

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

zu erwartender Nutzen: In dem vorliegenden Projekt werden neue Verbindungen entwickelt, die als Grundlage für radioaktive Arzneimittel zur bildgebenden Diagnostik mittels der sogenannten Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dienen sollen. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass insbesondere metallische Radionuklide wie Gallium-68 und Zirkonium-89 sehr vielversprechende Eigenschaften für die PET haben. Moleküle sollen möglichst spezifisch in Krankheitsprozesse eingeschleust werden, um einerseits Infektionen, andererseits Tumore sichtbar zu machen. Basierend auf Vorarbeiten werden in dem vorliegenden Projekt neue synthetische metallbindende Moleküle entwickelt und charakterisiert, die mit Radiometallen markierbar sind und hochspezifisch auf Zielstrukturen wie Pilze oder Tumorzellen gerichtet sind. Dadurch kann die Basis für neue sensitive bildgebende Diagnosemöglichkeiten gelegt werden. Die Moleküle werden in aufwändigen Experimenten im Labor mittels Zell- oder Pilzkulturen und hochempfindlichen Analysemethoden getestet und die vielversprechendsten Kandidaten ausgewählt. Jedoch können bestimmte, für die Bildgebung wesentliche Eigenschaften, im Speziellen die Verteilung, Anreicherung und Stabilität im lebenden Organismus nicht ausschließlich im Reagenzglas getestet werden. Diese werden an Mäusen durchgeführt, einerseits in normalen, gesunden Tieren und in geringem Ausmaß in Tumormodellen.

zu erwartende Schaden für die Tiere: Für die Tumormodelle werden Nacktmäusen Tumorzellen injiziert und nach ein paar Wochen wächst an der Injektionsstelle ein subkutaner Tumor. Bevor diese Tumore eine Größe erreichen, die für das Tier stärker belastend sind, werden die selektierten radioaktiv markierten Moleküle verabreicht. Die Radioaktivitätsmenge ist dabei so gering, dass es für die Tiere keinerlei Belastung darstellt. Nach vorher bestimmten Zeitpunkten (1 bis 4 Stunden) werden die Tiere getötet und die Radioaktivitätsverteilung gemessen. Die Länge der Versuche stellt dabei für die Tiere eine geringe Belastung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden für diesen Antrag maximal 470 Mäuse im Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

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

Die Versuche sind so ausgelegt, dass durch ausgedehnte Vorversuche die Zahl der Tiere so gering wie möglich gehalten, durch Einsatz spezieller Tumormodelle die Zahl verringert und die Aussage verfeinert wird. Zudem gibt es im Rahmen des Projekts Kooperationen, wo ein neues bildgebendes Verfahren (Mikro-PET) sowie neue Infektionsmodelle eingesetzt werden. Durch diese Kooperationen kann die Zahl der Tiere weiter verringert, die Belastung vermindert und die Aussage verbessert 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

Mykotoxine, sekundäre Metabolite von Schimmelpilzen, können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen. Wie aus der Literatur bekannt, führen Fumonisine zu Leistungseinbußen und pathologischen Veränderungen im Atmungstrakt (Lungenödeme) und wirken hepato- und nephrotoxisch. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisin im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, wird unser Hauptaugenmerk auf biologische Entgiftung in Form von Enzymen gelegt. Diese Enzyme sollen im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Detoxifikation des Mykotoxins im Schwein führen. Die Aktivität des Enzyms wurde in vivo und in vitro bestätigt.

zu erwartender Nutzen: Dieser Versuch soll Aufschluss geben, welche Enzymformulierungen am effektivsten bzw. welche Konzentrationen noch ausreichend sind, um eine Entgiftung des Mykotoxins im Verdauungstrakt von Schweinen nach Zugabe zum Futter zu bewirken. Diese Fragestellung soll anhand des Verhältnisses von Sphinganine/Sphingosin im Serum und Kot, welche in der Literatur als verlässlicher Biomarker beschrieben sind, beantwortet werden. Die daraus gewonnenen Resultate leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus im Schwein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird während der Versuchsdauer an 4 definierten Zeitpunkten Blut abgenommen. Bei der eingesetzten Fumonisin-Konzentration von 5mg/kg sind keine klinischen Krankheitserscheinungen zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Absatzferkel (Suis suis)

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der notwendigen Biomarker in Blut und Kot nicht in Form einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (3 weibliche und 3 männliche) je Gruppe verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Bei der eingesetzten Fumonisin Konzentration von 5 ppm sind keine klinischen Krankheitserscheinungen zu erwarten.

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

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

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), an der viele Krebs-, Rheuma- und Arthritis-Patienten leiden, ist nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Blutarmutsform. Bei Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, ist sie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig wurden Patienten, die an einer Anämie der chronischen Erkrankung litten, mit Erythropoietin (EPO) behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass Erythropoietin vor allem in Tumorpatienten auch deutliche, ungewünschte Nebenwirkungen haben kann. Da in den letzten Jahren durch intensive Forschung ein großer Wissenszuwachs über die zu Grunde liegenden Mechanismen möglich war, wurden neue Therapiekonzepte entwickelt. Zwei neue Therapieansätze, die initial getestet wurden, befinden sich nun schon in Phase2 Studien im Menschen. Diese basieren hauptsächlich darauf, dass man versucht negative Effekte des aktivierten Immunsystems auf die Blutbildung zu reduzieren bzw. vermehrt Eisen, das für die Bildung des roten Blutfarbstoffes unbedingt nötig ist, vermehrt aus den körpereigenen Fresszellen zu mobilisieren. Leider ist bekannt, dass viele Mechanismen des Eisenstoffwechsels in Zellkulturexperimenten die Vorgänge im menschlichen Körper nicht widerspiegeln. Unser Interesse fokussiert sich auf ein Modell der Anämie der chronischen Erkrankung bei Ratten mit einer chronischen Gelenkentzündung. Die bisherigen Daten zu diesem Tiermodell zeigen eindeutig, dass es eine große Ähnlichkeit mit der beim Menschen auftretenden ACD aufweist und somit Daten aus dem geplanten Projekt gut auf den Menschen übertragbar sind. Interessanterweise steht uns nun auch eine orale Eisenquelle (neue Formulierung die eine Aufnahme auch bei ACD Patient erlauben soll) zur Verfügung, die auch in unserem Modell getestet werden soll, bevor sie im Menschen zum Einsatz kommt.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen des Projektes erhalten Ratten die an einer Arthritis leiden jeden Tag das neue Therapeutikum verabreicht. Am Ende des Versuchs werden die Ratten tief narkotisiert und somit schmerzfrei eingeschläfert.

zu erwartender Nutzen: Zusammenfassend soll dieses Projekt helfen die Therapie von Patienten die an einer chronischen Blutarmut im Rahmen von Krebserkrankungen und Rheuma leiden zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu steigern.

2. Art und Anzahl der Tiere

850 Ratten (über 5 Jahre).

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

In Zellkulturversuchen konnten wir die potentielle Wirksamkeit eines Antikörpers gegen BMP6 zeigen, die möglichen Aussagen sind aber, aufgrund der oben beschriebenen Gründe, wie schon für andere Stoffe, leider limitiert. Trotzdem helfen die Zellkulturexperimente, die nötigen Tierzahlen zu reduzieren, weil Dosisfindungsexperimente reduziert werden können. Auch wird die geplante genaue Datenaufzeichnung zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit bei eventuell weiteren Projekten führen, was dazu beitragen wird, die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren. Die Ratten werden fachgerecht gehalten und von ausgebildeten Tierpfleger und Tierpflegerinnen betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmern sich Tierärzte und Tierärztinnen um das Wohl der Tiere.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 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

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist ein gezieltes und zeitlich begrenztes Einsetzen von Nervenwachstumsfaktoren mittels sequentieller nicht viraler Gentherapie zur Erhöhung der Überlebensrate von betroffenen Motoneuronen sowie zur Verbesserung der Regeneration von Motoraxonen nach Wurzelausriss in der Ratte auszutesten.

zu erwartender Schaden: Die zu erwartenden Schmerzen sind vorübergehende mittelgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dass der sofortige Tod. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 Ratten (für eine Untersuchungszeit von 4 Jahren)

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

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

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

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

Ziel dieses Projektes ist die Erforschung der Rolle der Perizyten in der diabetischen Retinopathie mit Hilfe eines Perizyten-spezifischen Reportergens in einer transgenen Maus. In den transgenen Mäusen wird durch eine Streptozotocin-Injektion Typ 1-Diabetes erzeugt. Zum Zeitpunkt der Diabetes Induktion sind die Zielzellen (Perizyten) bereits markiert und ihr Zellschicksal (Apoptose, Migration, Differenzierung) kann während dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie über die Reporterproteine verfolgt und untersucht werden. Durch eine engmaschige Analyse der Perizyten im Krankheitsverlauf der diabetischen Retinopathie, soll zum einem der Mechanismus/Verlauf des Perizytenverlustes im Zuge der DR untersucht werden und zweitens für spätere Interventionsstudien ein optimaler Zeitpunkt für eine medikamentöse Intervention definiert werden.

Für die Untersuchungen werden transgene Mäuse verwendet. Mit Hilfe dieser transgenen Tiere kann die Funktion, Migration, Apoptose sowie Differenzierung der Perizyten während der diabetischen Retinopathie zu definierten Zeitpunkten durch eine induzierbare Cre-Rekombinase studiert werden. Die Fragestellungen des Projektes werden sequentiell bearbeitet und innerhalb von 2 Jahren sollen 126 transgene Mäuse untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

126 Mäuse

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

Mit Hilfe dieses transgenen Mausmodells wird es uns möglich sein, das Verhalten markierter Perizyten sowie ihre Tochterzellen und transdifferenzierte Zellen im Krankheitsverlauf der diabetischen Retinopathie zu studieren. Durch die Verwendung dieser speziellen transgenen Maus und einem etablierten Modell zur Induktion des Diabetes Typ 1 werden Daten generiert, die die Definierung eines optimalen Zeitpunktes für eine medikamentöse Intervention, um den Perizyten Verlust abzuwenden, ermöglichen. Im humanen Auge können nur Endpunkte des Perizyten Verlustes nach dem Tod des Patienten untersucht werden. Obwohl Gefäßaussackungen, Neovaskularisierungen, Einblutungen und ein veränderter Blutfluss in humanen Patienten visualisiert und untersucht werden können, ist die Darstellung von Perizyten und deren Verlust/Migration in vivo nicht möglich.

Vielversprechende protektive Substanzen, die einem Verlust der Perizyten im Kapillargebiet entgegenwirken, können nicht am Menschen getestet werden, sondern müssen zuerst im Tiermodell validiert werden. Die im Projekt beschriebenen Untersuchungen werden sequentiell im gleichen Tier durchgeführt und damit die Anzahl der Tiere minimiert.

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

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

Während der Entwicklung von einer befruchteten Eizelle zu einem komplexen und vielzelligen Organismus stellt die Ausbildung der drei Keimblätter - Endoderm, Mesoderm und Ektoderm - einen entscheidenden Schritt dar. Hierbei entstehen aus den pluripotenten Zellen des frühen Embryos die Vorläuferzellen aller Organe und Gewebe. Auch wenn die Organisation eines Embryos und dessen zellulärer Aufbau zwischen einzelnen Arten und Tiergruppen verschieden sind, so sind doch die molekularen und genetischen Mechanismen im Tierreich stark konserviert. Ziel der beantragten Versuche im Wirbeltier-Modell Zebrafisch ist die Aufklärung grundlegender Mechanismen der Meso- und Endodermbildung. Die korrekte Entstehung der Keimblätter basiert auf der komplexen, zeitlich und räumlich genauestens gesteuerten Regulation von Signalwegen. Der Fokus dieser Studien liegt auf der bisher nur in Ansätzen verstandenen Interaktion zwischen dem Nodal- und dem FGF-Signalweg. Beide Signalwege haben unter anderem evolutionär konservierte, zentrale Funktionen bei der Bildung von Endoderm und Mesoderm, und damit bei der Entstehung aller endodermalen (u. a. Magen-Darm-Trakt, Atmungssystem) und mesodermalen Organe (u. a. Herz-Kreislauf-System, Niere, Knochen, Muskeln). Ein Verlust dieser Signalwege hat dramatische Folgen für den Embryo und führt beim Menschen in der Regel zum Absterben des Embryos oder Fötus. Während die Signalwege und ihre einzelnen Komponenten für sich genommen durch frühere Studien speziell auch im Zebrafisch bereits sehr gut untersucht sind, ist das Zusammenspiel noch weitgehend unerforscht.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist ein tieferes Verständnis über das Zusammenspiel frühembryonaler Signalwege bei der Zellspezifizierung und Zelldifferenzierung, und damit neue Erkenntnisse und Ansätze zur Bildung mesodermaler und endodermaler Gewebe und Organe im Rahmen der Regenerativen Medizin.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist gering, da die ausgewachsenen Fische keine Defekte aufweisen.

2. Art und Anzahl der Tiere

3300 Zebrafische (*Danio rerio*)- (1900 Transgene Tiere und 1400 Mutante Tiere)

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

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

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

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

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

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

In der vorliegenden Studie soll die Wirkung eines Probiotikums auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit in APP transgenen Mäusen und nicht-transgenen Geschwistertieren und in ängstlich gezüchteten Mäusen als Modell von Angstzuständen untersucht werden. Dafür werden männliche APP transgene Tiere ab einem Alter von 6 Monaten und männliche ängstlich gezüchtete Mäuse ab einem Alter von 3 Monaten über das Trinkwasser mit einem Probiotikum oder Placebo behandelt. Nach 11 Wochen Behandlung über das Trinkwasser werden die Tiere in einer Serie von Verhaltenstests auf generelle Gesundheit, Aktivität und Kognition untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und die Gewebe auf Krankheits-spezifische Pathologien untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch die vorliegende Studie wird die Wirkung eines bereits zugelassenem Probiotikums auf typische Alzheimer- und Angstsymptome untersucht, so dass dieses in Folge zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden kann.

zu erwartender Schaden: Da die Tiere über das Trinkwasser behandelt werden, werden die Tiere durch die Behandlung nicht belastet. Die Substanz ist ein bereits für den Menschen zugelassenes diätetisches Lebensmittel und stellt daher für die Tiere keine gesundheitliche Gefahr dar. Die geplanten Verhaltenstests stellen grundsätzlich auch keine Gefahr oder Stress für die Tiere dar. Ausschließlich der „Contextual Fear Conditioning“ wird bei den Tieren einmalig kurzen Stress auslösen, daher wird diese Studie insgesamt mit Schweregrad mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

180 Mäuse.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie laut „Power Analyse“ erforderlich da Verhaltenstests durchgeführt werden, bei denen die Variabilität meist hoch ausfällt.

Verbesserung: Stressminimierung: Der Tierversuch wird unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Gesundheitszustand: Zur Durchführung des Tierversuchs werden nur Tiere verwendet, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

In dem beantragten Projekt werden trächtige Jungsauen im letzten Drittel der Trächtigkeit mit einem von 2 aktuellen Isolaten des porzinen reproduktiven und respiratorischen Syndrom-Virus (PRRSV) infiziert, wobei eine Gruppe gegen PRRSV geimpft wurde und die andere ungeimpft ist. Es kommt dabei eine neue, seit kurzem in Österreich kommerziell erhältliche PRRSV-Vakzine zum Einsatz. Die Wirksamkeit der neuen Vakzine gegenüber aktuellen Feldisolaten von PRRSV soll im Experiment getestet werden, da bislang keine Erfahrungen mit dieser Vakzine in Betrieben vorliegen. Zusätzlich werden umfangreiche Untersuchungen lokaler und systemischer Immunreaktionen gegen PRRSV durchgeführt, die Aufschlüsse über die derzeit noch weitgehend unbekannt Mechanismen der reproduktiven Form von PRRSV geben sollen.

zu erwartender Nutzen: Die in diesem Versuch verwendeten PRRSV Isolate führen zu großen Problemen im Feld, sowohl in Betrieben, die keine Impfstoffe gegen das Virus einsetzen als auch in Impfbetrieben. Bisher zugelassene PRRSV Impfstoffe bewirken nicht immer einen ausreichenden Schutz vor klinischer Erkrankung. In diesem Projekt soll die Effektivität einer neuen Vakzine getestet werden, um künftig den Einsatz von Impfstoffen gegen PRRSV besser abschätzen zu können. Die Untersuchung von Immunmechanismen im Zusammenhang mit PRRSV Infektionen sollen künftig bei der Entwicklung neuartiger Vakzinen helfen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Infektion der Tiere erfolgt mittels Injektion oder intranasal. Vorangegangene Studien und auch die Erfahrungen aus dem Feld zeigen, dass bei den Jungsauen mit klinischen Symptomen wie Husten oder erhöhter Körpertemperatur zu rechnen ist. Durch regelmäßige Blutabnahmen soll die Viruslast im Blut ermittelt werden. Nach der Euthanasie der Tiere wird die Viruslast in Lunge, lymphatischem Gewebe und der Gebärmutter bestimmt.

2. Art und Anzahl der Tiere

312 Hausschweine (*Sus Scrofa domestica*) (24 Jungsauen und 12 Föten pro Jungsau)

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

Vermeidung: Zur Testung der Vakzine sowie zur Untersuchung der Immunreaktion ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung nur eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Die Anwendung von Ersatzmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere in dem beantragten Projekt wird auf ein statistisch berechnetes Minimum von 4 Tieren pro Gruppe reduziert. Zur Fallzahlberechnung wurden vorangegangene Experimente verwendet.

Verfeinerung: Durch eine Eingewöhnungsphase von einer Woche vor dem Versuchsbeginn wird den Tieren die Möglichkeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die Tiere werden so untergebracht und betreut, dass die physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere angemessen berücksichtigt werden. Die Haltung der Tiere in diesem Projekt erfolgt in Gruppen zu 4 Tieren. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Ebenso ist für adäquates Beschäftigungsmaterial für die Tiere gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 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

Bei vielen Krebserkrankungen sind bestimmte Signalwege unkontrolliert aufgrund von Veränderungen in vorgelagerten Kinasen oder durch Mutationen im STAT5 Protein. Die direkte Hemmung der von einer Mutation betroffenen Proteine durch Medikamente birgt ein großes therapeutisches Potential für Patienten und Patientinnen mit hämatopoetischen Erkrankungen (bösartigen Erkrankungen des Blutbildenden Systems). Durch die geplante Untersuchung soll die Wirkung der Inhibitoren in vivo studiert werden, um die bestehenden therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern.

zu erwartender Nutzen: Durch die Beschreibung der Wirksamkeit eines selektiven und wirksamen STAT3/5-Hemmstoffes im Mausmodell sind nicht nur weitere Erkenntnisse über mechanistische Details der STAT-Gen-Aktivierung, sondern auch die Entwicklung neuer spezifischer und weniger toxischer Verbindungen für die klinische Anwendung zu erwarten. Durch die Kombination mit bereits in der Klinik eingesetzten Substanzen können Nebenwirkungen und Resistenzen vermindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Humane Tumorzelllinien oder murine Knochenmarkszellen werden in Empfängertiere (Rezipienten) subkutan oder intravenös appliziert, um anschließend die Wirkung von STAT5-Inhibitoren zu bestimmen. Weiters werden transgene Tiere mit klinisch relevanten humanen Mutationen mit den STAT3/5 Inhibitoren behandelt. Manche der verwendeten genetischen Modifikationen erhöhen die spontane Entstehung von Leukämie.

2. Art und Anzahl der Tiere

3254 Labormäuse (*Mus musculus*) für einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Es werden Versuche an humanen Zelllinien in vitro (Zellkultur) durchgeführt, um ein möglichst umfangreiches Verständnis der Wirkungsweise, Effektivität und Dosis der STAT5-Inhibitoren zu erhalten. Eine gänzliche Vermeidung von Mausmodellen ist nicht möglich, da die systemischen Auswirkungen des STAT5-Inhibitors auf die Hämatopoese, Leber- und Nierenparameter sowie das pharmakokinetische Verhalten nicht in vitro analysiert werden können.

Verminderung: Die Tieranzahl wird einerseits durch eine standardisierte Tierhaltung und andererseits durch eine effiziente Planung aller Analysen vermindert. Die Analysemethoden entsprechen dem „State-of-the-Art“, was eine geringe technische Variabilität gewährleistet. Weiters erlaubt der sequentielle Ablauf der Versuche eine Entscheidung darüber, ob der darauf folgende Versuch sinnvoll ist und damit 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 experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach national und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert. Durch stringente Anwendung von Abbruchkriterien wird die Belastung der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

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

Die menschliche Lunge ist ein resorbierendes, also Stoffe aufnehmendes, und auch sezernierendes, also Stoffe abgebendes Organ. Aufgenommen werden z. B. Gase (O₂) und andere inhalierte Substanzen sowie Wasser und Salz. Die Abgabe ist bei weitem vielfältiger und umfasst verschiedenste Bronchialsekrete sowie Surfactant in den Alveolen (Lungenbläschen). Surfactant ist ein komplexes, proteinreiches Fettgemisch. Es hat immunologische Funktionen, bildet aber auch einen biomechanischen Schutzfilm der die Atmung erleichtert und insbesondere einen lebensgefährlichen Lungenkollaps verhindert. Gebildet wird dieses Stoffgemisch in speziellen Epithelzellen die seine Vorstufen aus der Blutbahn entnehmen, den neu gebildeten Surfactant in großen Zelleinschlüssen speichern und ihn in den luftgefüllten Alveolarraum freisetzen. Dieser Prozess erfolgt kontinuierlich, kann aber bei erhöhtem Ventilationsbedarf (Sport) deutlich gesteigert werden. Experimentelle Befunde deuten darauf hin, dass diese Zellen nicht nur die Baustoffe für Surfactant aus der Blutbahn entnehmen sondern alle zirkulierenden Chemikalien sofern sie ähnliche chemische Eigenschaften besitzen. Wie im natürlichen Prozess gelangen diese Fremdsubstanzen dann in dieselben Zelleinschlüsse wo sie sich massiv ansammeln und für Tage gespeichert werden. Die Lunge verhält sich also wie ein Ausscheidungsorgan: Sie entnimmt Substanzen aus der Blutbahn und gibt sie nach außen (Alveolarlumen) ab. Für ein bestimmtes, weltweit eingesetztes Herzmedikament mit extremen lungentoxischen und bisweilen tödlichen Nebenwirkungen liegen solche Daten bereits vor.

zu erwartender Nutzen: Der Zweck des Tierversuchsprojekts, ist eine umfassende Erforschung dieses neuen, vektoriellen Stofftransports. Immerhin listet eine Datenbank über 900 Chemikalien mit bekannten Nebenwirkungen in der Lunge auf, deren Ursache in dem eben beschriebenen Mechanismus liegen könnte. Umgekehrt erhofft man sich neue Erkenntnisse für einen gezielten Medikamententransport ins Lungengewebe.

zu erwartender Schaden: Die geplanten Untersuchungen werden ausschließlich an isolierten Zellen aus den entnommenen Lungen durchgeführt, beruhen letztlich also auf Tierversuchen, wobei die Organentnahme am getöteten Tier unter strenger Einhaltung der Vollnarkose und Schmerzfreiheit erfolgt. Die Tiere werden in ihrer gewohnten Umgebung narkotisiert. Das Schmerzempfinden wird während der

gesamten Narkosedauer ausgeschaltet und die Tiere erwachen nicht aus dieser Narkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 250 Ratten für eine Dauer von 5 Jahren

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

Alternative Untersuchungsmethoden sind zurzeit nicht durchführbar, wenig aussagekräftig oder nur an Lebewesen möglich und deshalb problematisch. Im Sinne der 3R ist zu erwähnen, dass die Zellausbeute pro isolierte Lunge bis zu 100 Einzelanalysen erlaubt. Abgesehen von der Vermeidung („Replacement“) von Versuchen an Lebewesen bedeutet dies einen um ein Vielfaches gesteigerten Datenoutput („Reduction“) mit stark erhöhter statistischer Sicherheit und wissenschaftlicher Aussagekraft („Refinement“). Da die verwendeten Tiere zudem weder Stress, Leiden noch Schmerzen ausgesetzt sind und die Ergebnisse von erheblicher Bedeutung sein dürften ist das zu erwartende Schaden-Nutzen Verhältnis extrem gering.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamt 158 Mäuse

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

Der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind sich der 3R-Regel bewusst. Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der

Labortiere denselben Stellenwert wie der erfolgreiche Ausgang der Studie. Im Hinblick auf die 3R-Regel kommen wir zu folgender Feststellung:

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

Verminderung: Experimente sollten so entworfen sein, dass ein vergleichbarer Level an Information von der geringstmöglichen Anzahl an Tieren erreicht werden kann oder dass mehr Erkenntnisse von der gleichen Anzahl an Tieren erlangt werden können. Wir haben uns dazu entschieden, eine in vivo Detektionsmethode anzuwenden, da dies den Vorteil einer Überwachung der gleichen Gruppe an Mäusen über einen längeren Zeitraum bringt. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten:

- Sorgsame Definition unserer Ziele,
- Effizienter Entwurf des Experiments um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden, und
- Verwendung der gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch

- Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie,
- Sachkunde der beteiligten Personen,
- Optimale Operationstechniken und
- Optimale post-operative Betreuung, einschließlich exakter Anwendung von möglichst schmerzlosen Endpunkten.

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

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

Die entzündliche, nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nichtalkoholische Steatohepatitis, NASH) ist eine schwere Form der Fettleber, die sich in weiterer Folge auch zur Zirrhose und zum Leberkarzinom weiterentwickeln kann. NASH ist, neben Herz-Kreislaufkrankungen, eine Manifestation des metabolischen Syndroms (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz, Diabetes Typ 2), und Schätzungen besagen dass etwa 50% der Personen mit Diabetes Typ II auch eine Fettlebererkrankung aufweisen. Da diese, und somit auch NASH, für lange Zeit beinahe symptomlos bleiben, sind nicht nur Diagnose und frühzeitige Behandlung schwierig, es ist auch der Entstehungsmechanismus nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Im Mausmodell lassen sich hingegen solche Entstehungsmechanismen einfacher studieren. Eine zufällige Mutation in einem der häufigsten Mausstämmen hat in einer Unterlinie dazu geführt, dass ein bestimmtes Enzym seine Funktion verloren hat. Das Enzym sorgt unter anderem für eine ausgeglichene Balance von Substanzen, die in der Energieversorgung der Zelle, sowie in zellulären Prozessen wie Stressantwort und Altern eine Rolle spielen. Diese Mutation zeigt ohne zusätzliche Belastung keinen besonderen Phänotyp. Interessanterweise zeigt aber unter den Bedingungen, die in Mäusen normalerweise NASH induzieren, die Linie ohne funktionelles Enzym den Phänotyp nicht. Damit ist dieses Enzym ein offensichtlich wichtiger Teil des Entstehungsmechanismus von NASH, und der Vergleich der Reaktionen der Sublinien mit und ohne dieses Enzym erlaubt es, den Entstehungsmechanismus besser zu verstehen. Da auch die Darmflora nachweislich ein wesentlicher Faktor der Entstehung von NASH ist, wird auch das Wechselspiel der Veränderung im Mikrobiom und im Metabolismus der Leber untersucht.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns wichtige Erkenntnisse über den Entstehungsmechanismus von NASH, und die Rolle, die Alterung und Stress bei deren Entstehung spielen. Dies ist die Voraussetzung für verbesserte Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 90 Mäuse verwendet.

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

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

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

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

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

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

Der Antrag dieses Tierversuchsprojektes wird vor dem klinisch wichtigen Hintergrund gestellt, dass die Anzahl von ein- und beidseitigen Stimmlippenlähmungen mit Stimmproblemen und Atemnot unterschiedlichen Ausmaßes zunimmt. Auf der Suche nach Behandlungsmethoden, die weder einen Luftröhrenschnitt mit lebenslang notwendiger Kanüle oder eine operative Kehlkopferweiterung mit bleibender Heiserkeit bedeuten, stellt die Implantation eines sogenannten Kehlkopfschrittmachers eine vielversprechende Alternative dar. Dieser stimuliert den gelähmten, aber elektrisch erregbaren Stimmlippenöffner.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist die Beobachtung und Langzeitverlaufsbeurteilung eines Kehlkopfschrittmacher-Systems im Tierversuch als Vorbereitung für später geplante Humanstudien zur Anwendung bei beidseitiger Implantation.

zu erwartender Schaden: Es sollen die Elektroden in den Stimmlippenöffner auf operativem Wege eingebracht werden und das gesamte Elektroden- und Schrittmacherzubehör unter sterilen Operationsbedingungen unter der Haut eingenäht werden. Die Systeme sind bereits so konfiguriert, dass sie den täglichen Bewegungen und Schluckvorgängen über Jahre standhalten sollen. In diesem Projekt soll das Kehlkopfschrittmachersystem hinsichtlich Stabilität und Funktionalität über 2 Jahre nachbeobachtet werden. Die Elektroden sind in diesem Zeitraum nicht aktiv. Im Studienzeitraum sind verschiedene Methoden zur Überprüfung der Elektroden und deren Funktion (Telemetrie ohne Sedierung, radiologische Schluckuntersuchungen in leichter Sedierung, Videoendoskopien mit Probestimulationen in Kurznarkose). Nach Abschluss der Studie ist nach operativer Entfernung der Kehlkopfschrittmachersysteme eine histologische Gewebeuntersuchung vorgesehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Studie soll mit maximal 40 Tieren (max. 20 kleinwüchsige Schweine, max. 20 Schafe) durchgeführt werden.

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

Vermeidung: Die Tierstudien im Rahmen dieses Studienantrages sind für spätere Zulassungen des Kehlkopfschrittmachers für die Anwendung am Menschen unverzichtbar. Eine Vermeidung dieses Tierversuches scheint nicht möglich, da das Erlernen der optimalen Operationszugänge und der Operationsschritte für die beidseitige Implantation eines Kehlkopfschrittmacher-Systems unverzichtbar ist. Bis zum humanen in-vivo-Einsatz sollen die bestgeeignetsten Operationszugänge und Operationsschritte getestet und das Kehlkopfschrittmachersystem auf seine Langzeitfunktionalität getestet werden.

Verminderung: Von den Antragstellern wird eine minimale Anzahl von Versuchstieren angestrebt. Die Studie wird vorzeitig beendet, sobald 12 Tiere über 24 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter kontrollierten, standardisierten Bedingungen in Gruppen auf Stroheinstreu gehalten. Die operativen Eingriffe werden von erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Während einer OP wird ein striktes und standardisiertes Narkose- und Schmerzbehandlungsregime eingehalten. Am Ende der Studie werden die implantierten Kehlkopfschrittmachersysteme operativ in Narkose entfernt und Gewebeproben für histologische Untersuchungen entnommen. Die Versuchstiere werden am Ende des Beobachtungszeitraumes mit einer Überdosis Phenobarbital 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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

2500 Mäuse für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren (bis zu maximal 500 Mäuse pro Jahr)

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

Vermeidung: Im Tierversuchs 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.

Verminderung: Durch die mehrstufigen Testverfahren (siehe Vermeidung) wird die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Um die auftretende Belastung 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 28. Februar 2022 vorgesehen.

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

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

Ziel dieses Projekts ist die Evaluierung von ketogener Diät bzw. des Antidiabetikums Metformin in der Therapie von aggressiven Hautkarzinomen bei Patienten mit Epidermolysis bullosa (EB). Rezessive dystrophe EB ist eine erblich bedingte Hauterkrankung die durch Mutation im Collagen VII (COL7A1) Gen verursacht wird. Bereits durch geringe mechanische Belastung bilden sich Blasen auf der Haut und Schleimhäuten, die chronische Wunden und Narben bei den Patienten verursachen. Des Weiteren können diese Patienten im jungen Alter an einem sehr aggressiven Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom) erkranken, der zudem die Haupttodesursache darstellt. Diese Tumore zeichnen sich durch eine hohe Invasivität und hohes Potential zur Metastasierung aus wobei es bis dato noch keine erfolgreiche Therapiemöglichkeiten für diese Tumore gibt. Die Beeinflussung des Tumormetabolismus stellt hierbei eine vielversprechende Möglichkeit zur Therapie dar. Mit Hilfe einer ketogenen Diät bzw. Metformin soll die Hauptenergiequelle der Tumorzellen (Glucose) reduziert werden indem der Blutzuckerspiegel gesenkt wird. Gesunde Zellen können sich an diese Diät anpassen und einen anderen Weg der Energiegewinnung (oxydative Phosphorylierung) einschlagen. Tumorzellen hingegen können ihren Metabolismus nicht so gut anpassen, weswegen sich hier neue Möglichkeiten in der Antitumorthherapie eröffnen.

zu erwartender Nutzen: Positive Resultate dieser Studie werden die Basis für eine klinische Studie bilden, in welcher die Möglichkeiten diätärer Maßnahmen zur Modifikation des Tumormetabolismus für die Behandlung eines RDEB-SCC untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird im Zuge des Versuchs Tumorzellen intradermal injiziert und das Tumorwachstum wird über den Zeitraum der diätären Behandlung bzw. Metformin Verabreichung beobachtet. Durch optimale Haltungsbedingungen wird der Schaden für die Versuchstiere so gering wie möglich gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

288 weibliche Mäuse

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

Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der Labortiere einen hohen Stellenwert, denn leidende Tiere, die euthanasiert werden müssen, tragen nicht zum positiven Ausgang der Studie bei. Das Wohlergehen der Tiere ist daher nicht nur im Sinne des Tierschutzes, sondern auch für die erfolgreiche Durchführung des Projekts von großer Bedeutung.

Vermeidung: Forscher sollten immer Methoden wählen, die auf Tierversuche verzichten, sofern es für die Erlangung des wissenschaftlichen Zieles möglich ist. Im präklinischen Entwicklungsgang von neuen Therapieansätzen ist das Sammeln von Informationen für die Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit durch Studien in Tieren essenziell, da dies die Grundvoraussetzung für eine sichere Studie im menschlichen Körper ist. Um richtig testen zu können, ob der Tumormetabolismus wirksam beeinflusst werden kann, sind Experimente mit lebenden Tieren erforderlich. Tiermodelle stellen das beste System dar, um die Effekte dieser therapeutischen Maßnahmen auf den Tumormetabolismus zu untersuchen, da die Bedingungen des Tumor-Mikroumfelds aufgrund der Schwankungen hinsichtlich Oxygenierung (Sauerstoffsättigung), pH Wert und Verfügbarkeit von Metaboliten in einer Zellkultur nicht optimal nachgeahmt werden können. Für den vorliegenden Tierversuch gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmethoden.

Verminderung: Experimente sollten so entworfen sein, dass ein vergleichbarer Level an Information von der geringstmöglichen Anzahl an Tieren erreicht werden kann, oder dass mehr Erkenntnisse von der gleichen Anzahl an Tieren erlangt werden können. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgender Maßnahmen so gering wie möglich zu halten:

- sorgsame Definition unserer Ziele,
- effizienter Entwurf des Experiments um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden, und
- Verwendung der gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele.

Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf Forschungsdesign, technischen Grenzen und Forschungserfahrungen.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch

- artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie,
- die Sachkunde der beteiligten Personen,
- optimale Operationstechniken und
- optimale post-operative Betreuung, einschließlich exakter Anwendung von möglichst schmerzlosen Endpunkten.

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

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

Projektziele: Lange Zeit galt die Annahme, dass es zur Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese) im erwachsenen Säugerhirn nur in zwei räumlich begrenzten Gehirnarealen kommt. Diese Annahme gilt als widerlegt. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass adulte Neurogenese auch außerhalb der räumlich begrenzten Nischen vorkommen kann. Der Ursprung neuer Neurone außerhalb dieser begrenzten Areale, sowie deren Phänotyp, Funktion und Relevanz im alternden Gehirn sind größtenteils unbekannt. Ziel dieses Tierversuches ist eine morphologische, ultrastrukturelle und elektrophysiologische Analyse der adulten Neurogenese, außerhalb der typischen Nischen für Neurogenese in drei verschiedenen transgenen Mauslinien.

zu erwartender Nutzen: Die Kombination der angewandten Methoden führt zu einer detaillierten Beschreibung der Herkunft, des Schicksals und der funktionellen Relevanz adulter Neurogenese in therapeutisch wichtigen Gebieten des zentralen Nervensystems, wie zum Beispiel dem Kortex und dem Rückenmark. Der kurzfristig zu erwartende Nutzen ist eine Einschätzung des endogenen regenerativen Potentials dieser Regionen, relativ zum Alter der Tiere. Langfristig ist der potentielle Nutzen des vorliegenden Versuchs ein Verständnis der endogenen kortikalen und rückenmarksspezifischen Regenerationsprozesse und deren Potenz den Mechanismen des Alterns entgegen zu wirken. Dieses Verständnis ist von großer klinischer Relevanz und ohne Tierversuch aktuell nicht möglich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schweregrad der Belastung ist „gering“, leichte, kurzfristige Belastung, geschätzt. Die orale Gabe von Tamoxifen (notwendig zur Nachverfolgung neugebildeter Neurone) in den drei transgenen Mauslinien führt zu keinerlei Schmerzen. Eine mögliche Stressbelastung ist nur kurzfristig zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden sechshundert Mäuse aus drei verschiedenen transgene Reporterlinien (je zweihundert pro Linie) verschiedenen Geschlechts und Alters für diesen Grundlagenversuch herangezogen.

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

Vermeidung: Der vorliegende Versuch kann nicht durch in-vitro Experimente ersetzt werden. Es ist wissenschaftlich unvermeidlich diesen Versuch, die Identifizierung, Nachverfolgung und physiologische Funktion von neuen Nervenzellen, direkt im Tiermodell durchzuführen. Allerdings wird durch die Verwendung akuter Gehirnschnitte, nach schmerzfreier Tötung der Mäuse, ein Tierversuch am noch lebenden Tier vermieden. Ergo ist nur das Induzieren des Transgens als Versuch am noch lebenden Tier notwendig. Alle histologischen und physiologischen Untersuchungen finden ausschließlich nach der schmerzfreien Tötung der Mäuse statt.

Verminderung: Zur Verminderung bedienen wir uns stereologischer Zählmethoden und standardisierter statistischer Verfahren. Dies senkt den Aufwand an Versuchstieren signifikant.

Verfeinerung: Zur Minimierung des Tierleids (Verfeinerung) wird Tamoxifen ausschließlich via Magensonde verabreicht. Diese Form der Applikation verursacht keine Schmerzen, Leiden oder Schäden, führt zu keiner schweren Angst und beeinträchtigt das Allgemeinbefinden der Tiere nicht. Da keine Schmerzen im Rahmen dieser Versuche zu erwarten sind, und die Abbruchkriterien präzise eingehalten werden, ist keine Analgesie notwendig.

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

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

Das Immunsystem des Menschen ist jeden Tag mit einer Vielzahl von Gefahren, aber auch unzähligen harmlosen Substanzen konfrontiert. Die Entscheidung, ob eine Abwehrreaktion eingeleitet oder Toleranz induziert wird, entscheidet über Gesundheit und Krankheit und wird maßgeblich von dendritischen Zellen beeinflusst. Die Einleitung der passenden Immunantwort hängt von der eindringenden Substanz, aber auch maßgeblich von der Polarisierung der dendritischen Zelle ab. Eine Reihe von Signalen an die dendritische Zelle, aber auch Signale innerhalb der dendritischen Zelle beeinflussen diese Polarisierung. Ein interessanter Kandidat für ein Signal innerhalb der dendritischen Zelle ist der Pathogen Sensor NOD1. Als NOD1 erstmals beschrieben wurde lag der Fokus auf seiner Rolle bakterielle Strukturen zu erkennen, jüngste Literatur schreibt NOD1 jedoch weitere Funktionen zu, die weit über die Erkennung von bakteriellen Strukturen hinausgehen. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob die Fähigkeit anti-inflammatorische Immunantworten einzuleiten, von der NOD1 Expression in dendritischen Zellen beeinflusst wird. Dafür sollen tolerogene dendritische Zellen von NOD1 defizienten, NOD2 defizienten und Wildtyp-Mäusen in vitro aus Knochenmarkszellen differenziert und ihre Fähigkeit in vivo regulatorische T-Zellen zu generieren beobachtet werden.

zu erwartender Nutzen: Hier könnte eine neue Funktion von NOD1 beschrieben werden, die unabhängig von dessen bisher erforschter Funktion als Pathogenrezeptor ist. Der Nachweis, dass NOD1 auch in Abwesenheit von NOD1-Liganden eine Rolle in der Entstehung von Immunantworten haben könnte, würde zum besseren Verständnis einer wichtigen immunologischen Funktion beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im vorliegenden Antrag stellen alle Eingriffe eine geringe Belastung für die Versuchstiere dar. Bei der Fußballeninjektion sind keine Entzündungen zu erwarten, da die Injektion in Abwesenheit von Adjuvantien durchgeführt wird und die Narkose durch Isofluran genügend Zeit lässt, damit das Gewebe das Injektionsvolumen resorbiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

295 Mäuse werden für die Versuche benötigt.

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

Vermeidung: Es wurde eine Reihe von in vitro Versuchen durchgeführt, um die Funktionen von NOD1 in dendritischen Zellen zu verstehen. Um jedoch die Rolle von NOD1 im Kontext einer Immunantwort zu untersuchen, muss die Komplexität von Immunantworten, die sich durch die Interaktion verschiedener Zelltypen in unterschiedlichen Geweben und Organen auszeichnet, beachtet werden. Deshalb kann die Frage nach der Rolle von NOD1 in der Immunantwort nur in vivo beantwortet werden.

Verminderung: Mittels statistischer Fallzahlplanung wurde die minimale Anzahl an Tieren berechnet, die erforderlich ist, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird bei allen Eingriffen darauf geachtet, dass man die Versuchstiere der geringstmöglichen Belastung aussetzt. Bei der Fußballeninjektion wird mit Isofluran narkotisiert, damit das gesamte Injektionsvolumen noch während der Narkose resorbiert werden kann. Zusätzlich wird in einer eigens dafür vorgesehenen Versuchsreihe die Fußballeninjektion mit der abdominalen i.d. Injektion verglichen, da diese keine Anästhesie erfordert.

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

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

Seit 2013 gilt Adipositas in den USA offiziell als Krankheit und ist ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen, wie Diabetes, Fettleber, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Schlaganfall und bestimmte Krebsformen. Adipositas ist dadurch zu einer der größten Herausforderungen für nahezu alle Gesundheitssysteme der Welt geworden. Ein Hauptproblem zur Behandlung von Adipositas und Diabetes ist, dass viele molekulare Faktoren und Mechanismen, die in der komplexen Pathogenese von Diabetes lokal oder systemisch eine Rolle spielen, noch unbekannt sind bzw. erst nach und nach identifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Im vorgelegten Tierversuch planen wir, mit einem konditionalen Mausmodell die Ribonuklease EAR2 gewebspezifisch auszuschalten, wodurch es erstmals möglich ist, die physiologische Rolle dieses Enzyms in der Entwicklung des Diabetes und der Adipositas zu verstehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Tierversuch bedingt keine Operationen oder länger anhaltende Schmerzen. Die Belastung der Mäuse ist daher als „gering“ einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 700 Mäuse veranschlagt.

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

Vermeidung: Ziel der Studie ist es, die Rolle der Ribonuklease EAR2 im Diabetes und der Adipositas zu studieren. Mäuse sind derzeit immer noch die einzige Wirbeltierspezies in der Gene einfach zelltyp-spezifisch ein- und ausgeschaltet werden können. Zellkultursysteme für Adipozyten können das Mausmodell nicht ersetzen, da in vitro differenzierte Zelllinien sich mit ihrer multi-lokulären Fettverteilung erheblich von reifen Adipozyten im Fettgewebe unterscheiden. Des Weiteren kann man mittels Zelllinien keine Aussage über Fettdepotspezifische Unterschiede treffen und primäre Vorläuferzellen aus Fettdepots von Wildtyp-Mäusen sind bereits zur Differenzierung vorprogrammiert, wodurch mögliche Effekte übersehen werden könnten. Daher existieren für den vorgelegten Tierversuch keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung: Um die Variabilität der Ergebnisse möglichst gering zu halten, werden alle Versuche standardisiert durchgeführt. Diese Vorgangsweise garantiert nicht nur eine internationale wissenschaftliche Vergleichbarkeit, sondern ermöglicht auch eine Reduktion der Anzahl benötigter Mäuse. Unterstützt von der Verwendung geeigneter statistischer Methoden hilft diese Vorgangsweise - unter Einhaltung der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt - die Anzahl der benötigten Tiere möglichst gering zu halten. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zell-Kultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

Verbesserung: Die Versuche werden unter möglichst stressfreien Bedingungen durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch „bekannte“ Gesichter sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Geräusche, Gerüche, Licht, Luftfeuchtigkeit) sollen Dystress jeglicher Art möglichst vermeiden helfen. Damit einhergehen auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl benötigter Versuchstiere.

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

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

Für medizinische Fragestellungen stehen Humanmedizinern und Forschern eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen zur Verfügung. Dabei rückt der Fokus immer mehr weg von rein anatomischer Betrachtung von Bildern und der Beurteilung pathologischer Veränderungen, hin zu funktioneller Untersuchung dieser Veränderung, vor allem auch in Hinblick auf die anzuwendende Therapie. Der Vorteil der molekularen Bildgebung ist es, dass sie physiologische und pathologische Prozesse in vivo sichtbar machen kann. Hierfür wird vor allem die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet. Bei einer PET-Untersuchung wird an ein Molekül ein Radionuklid gekoppelt, welches mit der Zielstruktur im Körper reagiert. Nun gibt es auch erste Versuche die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) Richtung molekulare Bildgebung weiter zu entwickeln. MRT nutzt eine physikalische Eigenschaft von Atomen aus, weil sie Unterschiede im Kern- beziehungsweise Elektronspin messen kann. Diese Daten werden dann zu einem Bild rekonstruiert und ausgewertet. Der Nachteil des MRT liegt in der Natur der Sache. Das Signal, das man vom Spin erhält ist sehr klein. Deshalb bleibt diese Methode wenig empfindlich und benötigt, um gemessen werden zu können, eine ausreichende Menge an zu messendem Probenmaterial. Somit sind dem Auflösungsvermögen und dem Kontrast systemimmanent Grenzen gesetzt, wenn es um kleine anatomische Strukturen geht. In der klinischen Onkologie ist es sehr wichtig, Tumore schon in ihren Anfangsstadien, also wenn sie noch sehr klein sind, zu detektieren. Die gängigen Therapieverfahren versprechen zu diesem frühen Entwicklungszeitpunkt den größten Erfolg. Deshalb wäre es sehr hilfreich, wenn man diese mit dem MRT detektieren könnte. Ein Lösungsansatz, um den Einsatzbereich des MRT auf kleine Strukturen ausweiten zu können, ist es sogenannte hyperpolarisierte Substanzen einzusetzen. Durch die Hyperpolarisierung werden Substanzen so verändert, dass eine größere Differenz zwischen dem Spin von den nicht hyperpolarisierten Substanzen und hyperpolarisierten Substanzen zu erkennen ist. Somit funktionieren hyperpolarisierte Substanzen analog zu Kontrastmittel in der Röntgenologie oder bei der Computertomographie und erhöhen den Kontrast der Zielstruktur im MRT. In dem vorliegenden Tierversuchsantrag geht es nun darum, die Ergebnisse einer MRT-Hyperpolarisierungsstudie mittels PET zu evaluieren und gegebenenfalls zu validieren. Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Pharmakokinetik von Fluordesoxyglucose

([18F]FDG) und [11C]Cholin zu charakterisieren um damit einen direkten Vergleich zur entsprechenden Hyperpolarisierungs-MRT Studie, wo [U-13C6, U-D8]2-deoxy-D-glucose (analog zu [18F]FDG), [1-13C, D4]Cholinchlorid und [2-13C, D4]Cholinchlorid (analog zu [11C]Cholin) verwendet werden, erstellen zu können. Das Forschungsziel ist es nachzuweisen, dass hyperpolarisierte Substanzen im MRT technisch eingesetzt werden können und eine Verbesserung der bildgebenden Darstellung ermöglichen. Die neugewonnenen Erkenntnisse sollen im Erfolgsfall auch die Basis für weitere internationale Forschungsprojekte in diesem Zusammenhang bilden.

zu erwartender Nutzen: Verbesserte Kenntnis über eine neue Methode, um sehr kleine Tumore und Metastasen erkennen zu können.

zu erwartender Schaden: Für eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomographie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Für eine Untersuchung mittels Magnet-Resonanz-Tomographie wird der jeweiligen Maus ein Kontrastmittel verabreicht. Diese Verabreichungen erfolgen in Narkose und intravenös über denselben Venenkatheter. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Um die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, wird dieselbe Maus an 2 aufeinanderfolgenden Tagen gescannt. Das ist eine signifikante Mehrbelastung durch die zweifache Narkose innerhalb von 24 Stunden. Am letzten Versuchstag wird die Maus noch in Narkose schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

192 Mäuse.

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

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

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

Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als auch für die eigentliche Durchführung der Experimente sämtliche nötigen infrastrukturellen Güter vorhanden. Das betrifft insbesondere ausreichend geschultes Fachpersonal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem

(z. B. „environmental enrichment“) und physischem Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Die Parkinson'sche Erkrankung (Morbus Parkinson, MP) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und ist durch den Verlust dopaminergischer Nervenzellen in der sogenannten „substantia nigra“ des Gehirns gekennzeichnet. Sie führt zu motorischen Defiziten, wie verlangsamte Bewegungen, Steifheit und Zittern. In den Nervenzellen finden sich sogenannte „Lewy Körper“ als morphologische Charakteristika. Zurzeit leiden geschätzte 24 Millionen Patienten unter MP, mit etwa 4,6 Millionen jährlicher Neuerkrankungen. Die Krankheit kann derzeit nicht geheilt, sondern lediglich die Symptome behandelt werden, die Effizienz dieser Behandlung lässt jedoch nach 5-10 Jahren nach, wodurch der Patient letztlich verstärkte kognitive Defizite, sowie motorische Probleme und schwere Behinderungen bis hin zum Tod, erleidet. Eines der Probleme, diese Erkrankung besser zu verstehen, liegt darin, dass bestehende Tiermodelle keine „Lewy Körper“ ausbilden, und damit ein möglicherweise wesentlicher Teil des Entstehungsmechanismus der Erkrankung nicht untersucht werden kann. Offensichtlich spielt ein Protein, p62/sqstm1, in diesen Prozessen eine wichtige Rolle, insbesondere auch, da „Lewy Körper“ dieses Protein enthalten. Um dies untersuchen zu können, entwickeln wir ein Tiermodell in dem wir menschliches p62/stqstm1 in Mäusen zur Expression bringen, um die Bildung von „Lewy Körpern“, und die damit zusammenhängenden molekularen Vorgänge studieren zu können.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns neue Erkenntnisse hinsichtlich des Entstehungsmechanismus von Morbus Parkinson, die mit bisher angewendeten Methoden nicht zugänglich waren. Dieses neue Modell wird die Untersuchung der molekularen Mechanismen von MP vorantreiben, und zur Entwicklung verbesserter Therapien beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden frühe Symptome der Parkinson'schen Erkrankung zeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt maximal 1050 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die wesentlichen Charakteristika des Morbus Parkinson sind an ein intaktes Organ, bzw. einen intakten Organismus gebunden. Alternative Methoden, wie

etwa Untersuchungen in Zell- und Gewebekultur sind bereits durchgeführt worden. Somit ist zur Bestätigung und Erweiterung der daraus gewonnenen Erkenntnisse ein Versuch im Tier unabdingbar.

Verminderung: Für die Durchführung der Experimente wurde eine minimale Tierzahl festgesetzt, die Signifikanz der Resultate erlaubt. Weiter kann ein solches verbessertes, für die humane Erkrankung relevantes, Tiermodell überlappende Experimente mit weniger ausgereiften Modellen ersetzen.

Verfeinerung: Für das Tierwohl wird durch tägliche Überwachung der Tiere, sowie durch tierärztliche Betreuung im Fall von Erkrankungen oder Verletzungen Sorge getragen. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppen, um Stresslevel so gering wie möglich zu halten. Überdies ist es durch die Durchführung des Versuchs möglich, den zeitlichen Ablauf der Krankheitsentwicklung zu verfolgen, um für künftige, weiterführende Untersuchungen gezielt die geeignetste Versuchsdauer wählen zu können.

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

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

Das Projekt erforscht die Rolle von Entzündungen in thrombotischen Ereignissen. Die Experimente sollen spezifische Fragestellungen zu Atherosklerose und Plättchenfunktion mithilfe derzeitig genehmigten oder neu hinzugefügten Mausstämme beantworten. Es soll die Bedeutung von Entzündungsprozessen bei der Entstehung lebensbedrohender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Lungenembolie, Schlaganfall oder Gefäßverkalkung im Allgemeinen geklärt werden. Dabei soll einerseits die Rolle der Endothelzellen untersucht werden und andererseits auch die Bedeutung der Megakaryozyten, als Vorläuferzellen der Blutplättchen.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse aus diesem Projekt sollen dazu dienen neue Therapieansätze zu entwickeln, die im Speziellen die entzündungsvermittelte Auslösung pathologischer Blutgerinnung betreffen. Wir erwarten tiefere Einblicke in die inflammatorische Modulation von Endothelzellen und Blutplättchen zu bekommen und dadurch neue Ansätze zur Behandlung von thrombotischen Krankheitsprozessen zu erlangen. In weiterer Hinsicht sollen dadurch Strategien aufgebaut werden, wie man in thrombotische Krankheitsprozesse therapeutisch eingreifen kann ohne die normale Blutgerinnung zu beeinträchtigen. Dies soll, längerfristig betrachtet, zur Entwicklung eines neuen Therapieansatzes am Menschen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In den Tieren werden thrombotische und entzündliche Prozesse induziert bzw. genetisch hervorgerufen. Den Tieren wird in Narkose Blut abgenommen und sie werden unter Narkose operiert. Des Weiteren erhalten einige Mäuse Futter mit erhöhtem Fettgehalt. Zur Minderung eventuell auftretender Schmerzen werden ihnen Analgetika präventiv verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

1428 Mäuse (*Mus musculus*) unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Diese Studien können nur in Tiermodellen durchgeführt werden, da nur in diesen die komplexen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Zellen und Blutgefäß-Strukturen in natürlicher Weise vorhanden sind.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen

angestrebt wird. Des Weiteren wird eine möglichst niedrige Anzahl der eingesetzten Tiere durch eine Standardisierung gewährleistet bei der die experimentelle Variabilität so gering wie möglich gehalten wird. Um das zu erreichen werden Tier-Gruppen verglichen, bei denen eine genau definierte genetische Veränderung vorliegt, wobei alle anderen Bedingungen gleichgehalten werden. Um die unnötige Wiederholung der Experimente durch andere Arbeitsgruppen zu vermeiden, werden unsere Ergebnisse in internationalen Fachzeitschriften publiziert und auf Kongressen präsentiert.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“ und die Versuche werden von hochqualifiziertem Personal durchgeführt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2023 vorgesehen.

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

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

Organtransplantation ist noch immer die Therapie der Wahl bei einer großen Anzahl an Krankheiten, welche ansonsten zum Tod der Patienten führen würde. Die Nachfrage an Organen steigt ständig, sodass der Organspenderpool erweitert werden muss. Aus diesem Grund sind Strategien notwendig, um die Organqualität von Spendern, mit grenzwertigen Organen zu verbessern. Neben hirntoten Organspendern ist die Organspende nach Herztod eine Methode Spenderorgane zu generieren. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Strategien erforscht, welche die Spenderorganqualität verbessern sollten. Unter anderem wurden unterschiedliche Methoden zur Konditionierung von Donatoren, sowohl auf medikamentöser Basis, als auch schon im Bereich der Genforschung ausgetestet. Diese Methoden zeigten jedoch nur eingeschränkte Erfolge, oder konnten nur einzelne Organgruppen begünstigen. Andere Methoden sind wiederum zu aufwendig, um im klinischen Alltag angewandt zu werden. Im Rahmen dieser Studie soll eine Substanz getestet werden, die eventuell in Zukunft der oben beschriebenen Problematik entgegenwirken kann.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Studie ist es, eine Substanz zu finden, die die klinischen Abläufe so wenig wie möglich beeinflusst, möglichst vorteilhaft auf alle Organe wirkt und außerdem keine negativen Auswirkungen auf die Organempfänger hat. Auf lange Sicht soll dieser Tierversuch dazu beitragen die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane im Menschen zu erhöhen und somit der ständigen Knappheit an Spenderorganen entgegenwirken was wiederum eine Verkürzung der Wartezeiten von für Organspende-gelisteten Personen nach sich ziehen soll.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden genauso behandelt, wie menschliche Organspender bzw. Empfänger. Die Eingriffe werden, wie auch beim Menschen unter Vollnarkose durchgeführt und die Empfänger werden nach der Operation von Tierärzten versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 60 Hausschweine verwendet werden.

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

Vermeidung: Weil transplantierte Organe immer den Einflüssen des gesamten Organismus ausgesetzt sind und die Studie darauf abzielt die Organqualität der Spenderorgane zu verbessern ist ein Tierversuch unerlässlich. Der Erfolg oder Misserfolg einer Transplantation, bzw. eine Verbesserung der Funktionalität und Qualität der implantierten Organe können nicht im Rahmen von Zellkulturmodellen dargestellt werden.

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

Verfeinerung: Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl Veterinärmediziner als auch entsprechend ausgebildete Tierpfleger, betreut. Die gesamten Eingriffe werden, wie beim Menschen unter Vollnarkose, durchgeführt sodass die Tiere keine unnötigen Schmerzen erleiden müssen.

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

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

Mit dem Begriff „Vorhofflimmern“ beschreibt man eine unregelmäßige, schnelle Erregungsbildung in den Vorhöfen, welche die langsamere physiologische Erregungsbildung im Sinusknoten überdeckt, funktionell die Vorhofkontraktion aufhebt und zu einer Dilatation und einem bindegewebigen Umbau der Vorhöfe führt. In den erweiterten Vorhöfen kommt es lokal zu einer Stase des Blutflusses mit der Gefahr der Thrombenbildung und embolischer Ereignisse, in der gefährlichsten Ausprägung zu einem Schlaganfall. Vorhofflimmern ist mit einem erheblichen Leidensdruck, einer erhöhten Morbidität (5-fach erhöhtes Risiko eines Schlaganfalls) und gesellschaftlichen Kosten verbunden. Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Bisher gibt es leider nur wenige Daten darüber, wie Diabetes mellitus das Vorhofflimmern hervorruft.

zu erwartender Nutzen: Ziel des beantragten Projektes ist es, den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Vorhofflimmern besser zu verstehen und neue Behandlungsansätze zu entwickeln. Diese Versuchsreihe hat zum Ziel, die Mechanismen zu untersuchen, die der endemisch auftretenden Erkrankung Vorhofflimmern zugrunde liegen, um personalisierte Behandlungskonzepte für betroffene Patienten zu finden und somit die Morbidität und Mortalität durch die Erkrankung zu reduzieren.

zu erwartender Schaden: In Akutversuchen werden beim Schwein unter Vollnarkose hohe Blutzuckerspiegel ausgelöst und die darunter entstehenden elektrophysiologischen Veränderungen gemessen. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden ebenso bei Patienten eingesetzt (elektrophysiologische Untersuchung der Vorhöfe). In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich niemals ein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Angesichts der Hinfälligkeit, Morbidität und Sterblichkeit von Patienten mit Vorhofflimmern halten wir die mit dem Projekt verbundene Belastung der Tiere für vertretbar.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 weibliche Hausschweine

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da Herzrhythmusstörungen wie das Vorhofflimmern eine systemische Pathophysiologie umfassen und nicht z. B. in Zellkulturen nachgestellt werden können. Da Vorhoffunktion und Erregungsbildung und -leitung in den Vorhöfen gemessen werden, ist ein Großtiermodell erforderlich. Für die Spezies Schwein spricht die dem Menschen sehr ähnliche Anatomie des Herzkreislaufsystems und Reaktion auf Blutzuckerauslenkungen. Durch die aufwendigen Messungen wird angestrebt, den größtmöglichen Wissenszuwachs aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren zu gewinnen. Sollten sich statistisch eindeutige Ergebnisse bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden. Dies liegt über den Tierschutz hinaus angesichts der aufwendigen Messungen im Interesse des Antragstellers.

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

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

Depression gehört weltweit zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen, die nicht nur für den Patienten und seine Angehörigen besonders belastend ist, sondern auch bedeutende sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich bringen. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen sind derzeit nur unvollständig erforscht. In dem hier beschriebenen Projekt soll die Bedeutung metabolischer Einflüsse auf emotionales Verhalten untersucht bzw. deren Relevanz für die Pathogenese von affektiven Störungen auf systemischer, zellulärer und molekulare Ebene erforscht werden. Dazu werden die Einflüsse von genetischen und von Umweltfaktoren - während der Entwicklung und im adulten Organismus - und deren Interaktion experimentell charakterisiert. Ziel ist es, durch ein verbessertes Verständnis der an der Krankheitsentstehung dieser komplexen Pathologien des Gehirns beteiligten biologischen Grundlagen, den Weg zur Ermittlung neuer therapeutischer Strategien vorzubereiten.

zu erwartender Nutzen: Ergebnisse dieser Studie können neue Einblicke in die Pathophysiologie der Depression vermitteln und durch das Aufzeigen der involvierten Moleküle eventuell zusätzliche therapeutische Ziele für pharmakologische Substanzen zur Bekämpfung der Krankheit aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: bis zu mittelgradige Belastung durch angewandte Untersuchungsmethoden bzw. genetische Veränderungen

2. Art und Anzahl der Tiere

1178 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen umfassen notwendiger Weise die Beurteilung es zugehörigen Verhaltensphänotyps, welche, per definitionem, nur am lebenden Tiere erfolgen kann. Entsprechend dem Anspruch des Tierversuchs-Gesetzes werden also nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in-vitro-Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen psychischer Erkrankungen, wie hier beschrieben für Depression, soll aber

in der Zukunft dazu beitragen, dass einzelne Aspekte dieser Krankheit auch ohne lebende Tiere, unter Verwendung von Ersatzmethoden, untersucht werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auch gering gehalten, da wir Tiere aus einem homogenen genetischen „Background“ verwenden, die unter standardisierten Bedingungen gehalten werden. Gleiches gilt für den Ablauf der Experimente, die unter ebenfalls standardisierten Bedingungen durchgeführt und ausgewertet werden.

Weiters ermöglicht eine apriori Fallzahlberechnung die Zahl der Tiere so gering wie möglich zu halten, um noch aussagekräftige Ergebnisse mit statistischer Relevanz liefern zu können.

Verfeinerung: Die beschriebenen Untersuchungstechniken stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langer Erfahrung und ausgewiesener Expertise nach international anerkannten Protokollen durchgeführt werden.

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

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

Eisen stellt für den Körper ein überlebenswichtiges Metall dar das für eine Vielzahl an biologischen Prozessen benötigt wird. Aufgrund seiner besonderen Eigenschaften ist freies Eisen jedoch für Zellen toxisch. Daher wird freies Eisen an bestimmte Eiweißmoleküle gebunden um diese Toxizität zu reduzieren und die Aufnahme sowie Abgabe von Eisen in Zellen streng reguliert. Dmt1 ist ein Eiweißmolekül das Eisen in die Zelle transportiert, Fpn1 transportiert es aus der Zelle hinaus und Ferritin ist ein Eiweißmolekül das Eisen speichern kann. In diesem Projekt soll die Rolle dieser drei Eiweißmoleküle bei Infektion mit bakteriellen Erregern untersucht werden. Da Eisen für eindringende Pathogene als auch für die Zellen der Immunabwehr wichtig ist, existieren auf beiden Seiten Regulationsmechanismen um Eisen für die jeweils eigenen Zwecke nützen zu können. Erste, grundlegende Ergebnisse zur Infektionsabwehr durch die Umverteilung und Speicherung von Eisen konnten schon erbracht werden und wurden auch in Zellkulturversuchen gewonnen. Um ein genaueres Verständnis für die Rolle von Ferritin bei Infektionen zu gewinnen ist es nötig Versuche in vivo durchzuführen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die wechselseitigen Einflüsse von Immunantwort bei Infektion und Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen durch ein besseres Verständnis der Interaktion von Eisen, infektiösen Erregern und Immunabwehr neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten für Infektionskrankheiten zu entwickeln, die unabhängig von etablierten Antibiotika wirken.

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. Des Weiteren werden den Tieren Substanzen injiziert und Blutabnahmen in Allgemeinnarkose getätigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

2350 Mäuse in einem Zeitraum von fünf Jahren

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

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und Immunantwort können in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert gewonnen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage 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. 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

Das Ziel dieses Projekts ist es, die Kombination einer Immunisierung und „checkpoint blockade“-Therapie gegen Hautkrebs an Mäusen zu testen. Dabei sollen Fusionsmoleküle aus Tumor-proteinen und Antikörpern eine starke Immunantwort gegen den Tumor auslösen. Zusätzlich soll die Wirksamkeit von therapeutischen Antikörpern untersucht werden, ob die, durch die vorherige Immunisierung hervorgerufene, Immunantwort verstärkt werden kann. In weiterer Folge werden wir testen, ob dies zu einer deutlich verbesserten Abwehr gegen den Tumor führt. Das Ziel ist zu untersuchen, ob durch diese kombinierte Immunisierung ein Therapieansatz soweit verbessert werden kann, dass ein Einsatz an Krebspatienten vorstellbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Da die Entwicklung der behandelten Tumore in diesen Tieren durch die gleichen wie im Menschen vorkommenden Mutationen induziert werden befinden wir, dass der verwertbare Nutzen einer verbesserten Tumorthherapie den erwartbaren Schaden, welcher den Tieren zugefügt wird, übersteigt. Mit dem erzielten Wissen wollen wir immuntherapeutische Ansätze für Hautkrebs effizienter machen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 2340 Tiere für einen Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die immunologischen Auswirkungen einer Impfung gegen Hauttumore untersucht werden. Die hier untersuchten immunologischen Funktionen können nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Diese Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von verschiedenen Zelltypen und Organen ab und können nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden.

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren: Alle Experimente sind so geplant, dass in einem Versuch möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die genaue Definition der

Versuchsabläufe wurde aus vergangenen Untersuchungen optimiert und reduziert daher die Zahl jener Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Erweisen sich erste Tests als wirkungslos werden diese folglich im Projektverlauf nicht mehr durchgeführt.

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

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

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

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

zu erwartender Nutzen: In der heutigen Zeit stellt die Alzheimer'sche Erkrankung (AD) die häufigste altersbedingte Demenz in den Industrieländern dar. Bei dieser Form der Neurodegeneration kommt es zu einem erheblichen Verlust an Hirngewebe und zu Veränderungen im Großhirn, die zu Gedächtnis- und Orientierungsverlust führen. Im Frühstadium ist die Erkrankung nicht erkennbar, so dass auch keine effektiven Möglichkeiten der Diagnose oder Therapie zur Verfügung stehen. Zu den klassischen histomorphologischen Merkmalen der AD zählen extrazelluläre Aggregate, so genannte senile Plaques und AD-Fibrillen, die sich in der Großhirnrinde und im Hippokampus anhäufen. Während die neurofibrillären Bündel hauptsächlich aus dem Protein TAU bestehen, sind die Plaques zu einem Großteil aus Beta-Amyloid-Protein aufgebaut. Die Plaques enthalten degenerierte Axone und Dendriten und sind außerdem umgeben von aktivierter Mikroglia und von Astrozyten, was auf einen entzündlichen Prozess während der Neurodegeneration hinweist. Die extrazellulären Amyloidablagerungen in Form diffuser oder distinkter seniler Plaques und die intrazellulären neurofibrillären Tangles (NFT) bei der AD, sowie die anormale Aggregation des synaptischen Proteins α -Synuclein bei der AD und auch bei der Parkinson'schen Krankheit, dürften eine zentrale Rolle in der Entstehung von Synapsenverlust und anschließendem neuronalem Zelltod spielen. Für die Austestung von kognitiven Defiziten in Tiermodellen der AD werden unterschiedliche Verhaltenstests herangezogen. Der häufigste verwendete Test ist der „Morris Water Maze Test“ der räumliches Lernen und Gedächtnis testet. Zur Analyse des emotionalen Lernens wird meist der „Fear Conditioning Test“ verwendet. Dabei finden sich in der Literatur viele unterschiedlichste Protokolle die teilweise einen konditionierten Reiz beinhalten und teilweise nicht. Derzeit wird ausschließlich ein Protokoll verwendet, das den Kontext als Stimulus verwendet („Contextual Fear Conditioning“). Dieses Protokoll funktioniert jedoch nicht in allen kognitiven Tiermodellen. Daher soll hier ein „Cued Fear Conditioning Protokoll“ im Vergleich zum „Contextual Fear Conditioning Protokoll“ in zwei unterschiedlichen AD Modellen etabliert werden.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt sollen zwei Protokolle für den „Fear-Conditioning-Test“ zur Analyse von emotionalem Lernen etabliert werden. Dafür

werden 5xFAD transgene Mäuse und ihre Geschwistertiere oder Geschwistertiere die mit Scopolamin behandelt wurden mit zwei unterschiedlichen „Fear Conditioning Protokollen“ auf kognitive Defizite untersucht. Das erste Protokoll beinhaltet die emotionale Verbindung eines elektrischen Reizes mit einem akustischen Tons und das zweite Protokoll die emotionale Verbindung eines elektrischen Reizes mit einer räumlichen Umgebung. Durch diese Testetablierung wird es möglich sein zukünftig diese Tests für die Austestung neuer Medikamente gegen die Alzheimer Krankheit einzusetzen und somit kann die Wirksamkeit der Substanz detaillierter analysiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 135 Mäuse beantragt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie laut „Power Analyse“ erforderlich da Verhaltensanalysen durchgeführt werden die eine relativ hohe Standardabweichung aufweisen. Durch die Verwendung von nur einer Kontrollgruppe die Vehikel-behandelt wird, können 15 Tiere die sonst als weitere Kontrolle gedient hätten eingespart werden. Durch die Etablierung und detaillierte Austestung von neuen Tests wird verhindert, dass Tiere in Tests analysiert werden die keine aussagekräftigen Resultate liefern. Somit wird das Leid der Tiere verringert.

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

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen nach Antigeninjektionen in genetisch veränderten Mäusen verfolgt werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post-mortem entnommenen Geweben geschehen.

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

zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Bei den geplanten weiterführenden Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe, es wird ein Antigen durch intravenöse Injektionen an transgene Mäuse, die gleichzeitig einer fettreichen Diät ausgesetzt sind, verabreicht. Durch die Durchführung dieser gezielt ausgerichteten Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (Le. „enriched environment“) helfen den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

Mehr als 90% aller Karzinompatienten versterben an der Metastasierung des primären Tumors in Fernorgane. Die molekularen Mechanismen, die der Dissemination von Karzinomzellen zugrunde liegen, sind bisweilen wenig untersucht. In diesem Projekt wollen wir die Rolle möglicher Schlüsselgene in der Tumorprogression und Metastasierung des Leberkrebses untersuchen. Dazu werden genetisch modifizierte Leberkarzinomzellen der Maus sowie des Menschen nach Transplantation in immundefiziente oder genetisch-veränderte Mäusen auf eine mögliche Tumorentstehung und/oder metastatische Kolonienbildung makroskopisch, zell- und molekularbiologisch analysiert. Des Weiteren wird der Einfluss von spezifischen Hemmstoffen auf die Tumorentwicklung untersucht. Durch diese Tierversuche werden die Einflüsse spezifischer Genprodukte sowie Hemmstoffe in der Karzinomprogression verstanden, um in weiterer Folge neue diagnostische und verbesserte therapeutische Strategien zur Bekämpfung des Leberkrebses zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Neue Therapiemöglichkeiten für eine der häufigsten Krebsformen des Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erleiden eine Krebserkrankung in abgemilderter Form (Tumor unter der Haut, Metastasen nur mit molekularen Methoden nachweisbar).

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden im Maximalfall 541 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die hier beschriebenen Tiermodelle für Krebswachstum und Metastasierung können nicht ersetzt werden. Darüber hinaus benötigen Studien zur Wirksamkeit von Hemmstoffen Versuche am Tier. Sollten sich jedoch in den ersten Phasen der Studie Zelllinien oder Hemmstoffe als unbrauchbar erweisen, wird der entsprechende Ansatz nicht weiter verfolgt. Somit werden durch den stufenförmigen Aufbau des beantragten Projekts nicht notwendige Tierversuche a priori vermieden.

Verminderung: Alle erwähnten Leberkrebs-Zelllinien sind gut erprobt, wodurch keine Tests für die Tumorigenität erforderlich sind und eine geringe Versuchstierzahl notwendig ist. Zusätzlich werden weitestgehend Zellkulturexperimente im Vorfeld

durchgeführt, um von der Sensitivität der Zelllinien auf die geplante Behandlung zu schließen. Somit wird nur die minimale Anzahl an Versuchstieren für die Experimente eingesetzt. Unsere Erfahrungen aus vorangegangenen Studien mit Tierversuchen haben gezeigt, dass acht Versuchstiere pro Gruppe notwendig und ausreichend sind.

Verfeinerung: Alle Eingriffe sowie die Tötung der Versuchstiere werden durch erfahrene Mitarbeiter unter humanen Bedingungen nach dem letzten Wissensstand bezüglich Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens der Tiere durchgeführt. Diese Vorgangsweise reduziert das Leiden der Tiere auf ein absolutes Minimum beziehungsweise schließt dieses aus.

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

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

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

Die Fähigkeit, Magnetfelder wahrzunehmen (auch als Magnetrezeption) bezeichnet, ist bei einer Reihe von Tierarten nachgewiesen worden. Besonders eindrucksvoll ist in dieser Hinsicht die Orientierungsfähigkeit von Zugvögeln, die sich bei langen Flügen vom Erdmagnetfeld leiten lassen. Die genauen Mechanismen, die dieser erstaunlichen Fähigkeit zugrunde liegen, sind allerdings nach wie vor nicht ausreichend erforscht. In der biologischen (bzw. neurologischen) Forschung ist die Maus einer der am besten beschriebenen Modellorganismen. Aus Verhaltensuntersuchungen ist bekannt, dass auch Mäuse durch Magnetfelder beeinflusst werden. Ziel der Untersuchungen im vorliegenden Projekt ist es daher, bei Mäusen jene Gehirnareale und Neuronen zu identifizieren, die durch Magnetfelder aktiviert werden können.

zu erwartender Nutzen: Dazu werden die Tiere Magnetfeldern unterschiedlicher Stärke ausgesetzt und anschließend mittels molekularbiologischer Methoden und Verhaltensexperimenten untersucht. Der Versuch ist dem Schweregrad „mittel“ zugeordnet.

zu erwartender Nutzen: Die daraus gewonnen Erkenntnisse über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Magnetrezeption könnten in weiterer Folge dazu verwendet werden, gezielt bestimmte Zellen in der Maus durch Magnetfelder zu aktivieren, um damit neurologische Krankheitsbilder zu beeinflussen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projektes sind maximal 1440 Mäuse vorgesehen.

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

Wenn immer möglich werden mathematische und physikalische Modelle angewendet, um den Einfluss von Magnetfeldern auf bestimmte Zellen zu studieren. Dadurch kann die für die Experimente benötigte Anzahl von Tieren verringert werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler und 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 bestehender Standardlaborpraxis, sodass die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert wird. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt.

Eine rückblickende Bewertung nach Abschluss des Projekts (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

Im Rahmen dieses Projekts sollen alternative Therapiemethoden für Antibiotika-induzierte Diarrhö (AAD), bakterielle Infektionserkrankungen des Darms und Entzündungserkrankungen des Darms charakterisiert werden. AAD tritt bei bis 40% der Patienten während eine Antibiotikatherapie auf. Bislang beruht die Behandlung bei AAD auf Wechsel zu einem potenteren Antibiotikum und/oder Gabe von Immunsuppressoren mit teilweise starken Nebenwirkungen. Bakterielle Infektionserkrankungen stellen heutzutage immer noch die 3-häufigste Todesursache weltweit dar, wobei Atemwegsinfektionen und Darminfektionen mit Abstand die häufigsten Fälle vereinen. Die derzeitige Behandlung sieht eine Antibiotikatherapie vor, was zu AAD führen kann, und in Zeiten steigender Resistenzzahlen von Bakterien die Therapie erschwert. Entzündungserkrankungen des Darms sind rasant zunehmend und betreffen derzeit 5% der Bevölkerung mit beschränkter Therapiemöglichkeit.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen für den Menschen ergibt sich aus neuen, besseren Therapiemöglichkeiten, wobei die Therapie der aufgeführten Erkrankungen bisher sehr eingeschränkt und mit hohen Nebenwirkungen belastet ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Tierversuch wird als mittlerer Schweregrad eingeteilt, da Antibiotikagabe bzw. Auslösen einer Entzündung im Darm mir anschließender Verabreichung der therapeutischen Substanz oder eines Placebos durchgeführt werden. Es werden keine schweren Schmerzen, Ängste oder Leiden der Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Das vorliegende Projekt beantragt 2080 weibliche Mäuse.

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

Vermeidung: Da die systemische Betrachtung der Darmphysiologie auf komplexe Krankheitsbilder (Entzündungsreaktionen) derzeit nur im Tiermodell möglich ist, wird es kurzfristig keine Möglichkeit des „Replacements“ geben. Durch die zu Beginn durchgeführten Zellkulturexperimente können im Rahmen der Studie Korrelationen aus der Zellkultur und dem Tiermodell gemacht werden. Diese könnten zu neuen

Erkenntnissen führen, welche Parameter sich aus der Zellkultur gut ins Tiermodell übertragen lassen und zukünftig zur Vermeidung bestimmter Tierversuche führen.

Verminderung: Durch die neue Etablierung des Kleintier-MRT können dynamische Studien bzgl. des Krankheitsbildes laufend am Tier bei geringer Belastung durchgeführt werden. Bislang war dies nur durch Endpunktmessung mit Organentnahme möglich. Dadurch konnte die Tierzahl bereits jetzt und künftig reduziert werden.

Verfeinerung: Durch regelmäßige Überwachung wird der Gesundheitszustand der Tiere protokolliert. So lassen sich künftig die jeweiligen oralen Gaben hinsichtlich Frequenz und Dosis verbessern. Die Mehrheit der beantragten Techniken ist jedoch bereits etabliert und gut auf das Tiermodell angepasst.

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

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

Projektziel: In dieser Studie soll die Rolle von Galanin-Rezeptoren in der krampfhemmenden Wirkung des Neuropeptides Galanin untersucht werden.

Neuropeptide wirken im Nervensystem als Co-Botenstoffe klassischer Botenstoffe wie GABA und Glutamat. Seit einigen Jahren wird ihre Rolle im Rahmen der Ausbildung der Epilepsie erforscht. So werden zum Beispiel Neuropeptid Y und seine Y2-Rezeptoren nach epileptischen Anfällen vermehrt gebildet und ihnen eine Wirkung als körpereigenes anfallshemmendes Prinzip zugesprochen. Eine ähnliche Rolle wurde dem Neuropeptid Galanin zugesprochen. Galanin entfaltet seine Wirkung über 3 verschiedene Rezeptoren (GAL1, GAL2 und GAL3), von denen GAL1 und GAL2 bisher am besten untersucht sind. In der vorliegenden Studie soll nun die Rolle von GAL3-Rezeptoren in der Epilepsie untersucht werden und mit der des GAL2-Rezeptors verglichen werden. Einerseits soll durch Injektion einer niedrigen Dosis Pentylentetrazol getestet werden, ob GAL2- oder GAL3-Rezeptor-knock-out Mäuse eine im Vergleich zum Wildtyp veränderte Krampfschwelle haben, andererseits soll mittels intrahippocampaler Injektion von Kainsäure ein Einfluss der verschiedenen Galanin-Rezeptoren für die Entstehung der Epilepsie (Epileptogenese) untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Im Rahmen dieser Studie sollen einerseits Informationen über die Angriffspunkte von Galanin bei seiner anfallshemmenden Wirkung gewonnen werden, andererseits eine Grundlage für die Entwicklung von Galanin-Rezeptoragonisten als Antiepileptika geschaffen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden beim Test der Anfallsschwelle kurze epileptische Anfälle erfahren, die sie aber nicht wahrnehmen und von denen sie sich in kürzester Zeit vollständig erholen. Bei den Untersuchungen zur Rolle von Galanin-Rezeptoren in der Entstehung von Epilepsie wird in den Mäusen unter Vollnarkose ein Status epilepticus ausgelöst (durch Injektion von Kainsäure). In den folgenden Wochen können die Mäuse kurze (10 bis 20 Sekunden) spontan auftretende epileptische Anfälle (1 bis 2 pro Tag) entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen in einem Zeitraum von 2 Jahren 74 Mäuse verwendet werden.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da es sich beim Gehirn um ein sehr komplexes System handelt und die von uns angestrebten Untersuchungen zur Rolle der Galanin-Rezeptoren in der Epilepsie nur in vivo beantwortbar sind.

Verminderung: Durch die stufenweise Durchführung der Experimente mit einer Zwischenevaluation kann die Zahl der im folgenden Experiment verwendeten Mäuse relativ gering gehalten werden.

Verfeinerung: Im Gegensatz zu früheren Modellen wird die Setzung eines anfänglichen Status epilepticus (mit Ausnahme sehr weniger Tiere) vermieden bzw. erfolgt unter Narkose und unter Einsatz krampfhemmender Substanz (Diazepam).

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

Schmerzen haben pathophysiologische Auswirkungen, die Versuchsergebnisse in nicht kontrollierbarer Weise beeinflussen und damit verfälschen können. Bei chirurgischen Eingriffen an Labortieren ist eine adäquate Schmerzausschaltung und -behandlung daher unumgänglich und zudem gesetzlich gefordert. Die in der Fachliteratur angeführten Empfehlungen zum Einsatz einzelner Schmerzmittel weisen im Hinblick auf ihre Anwendung (z. B. Art der Eingriffe, Dosierung) und ihre Wirkung bei verschiedenen Mausstämmen deutliche Unterschiede auf, die in neueren Publikationen immer wieder diskutiert werden. Gerade für Routineeingriffe in einer experimentellen Maushaltung ist ein wirksames, gut verträgliches Schmerzmittel in adäquater Dosierung in verschiedener Hinsicht jedoch unverzichtbar. Ziel dieses Projekts ist es daher, die Wirkung der im Versuchstierbereich am häufigsten verwendeten Schmerzmittel bei leichten chirurgischen Routineeingriffen an Mäusen auf ihre Wirksamkeit und Praxistauglichkeit zu überprüfen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt soll die Schmerzbehandlung von Labormäusen nachhaltig verbessern und damit einen Beitrag zum Schutz der Versuchstiere („Refinement“) leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden im Zuge dieses Projekts unter Vollnarkose einem operativen Eingriff unterzogen. Anschließend ist eine Schmerzmedikation mit verschiedenen Substanzen bzw. Dosierungen vorgesehen, deren Wirksamkeit mittels Verhaltensanalyse und Stressmessung überprüft werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Mäuse aus drei verschiedenen Stämmen

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

Vermeidung: Da die Wirksamkeit von Schmerzmitteln bzw. Verhaltensbeobachtungen und Stressmessungen nur am lebenden Organismus durchgeführt werden können, ist der Einsatz alternativer Methoden nicht möglich.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Alle operativen Eingriffe sind minimalinvasive Routineverfahren und werden von erfahrenem und speziell geschultem Personal ausgeführt. Durch eine engmaschige prä- und postoperative Überwachung der Tiere durch Tierärzte und ausgebildete Tierpfleger wird sichergestellt, dass erste Anzeichen von möglicherweise auftretenden Problemen frühzeitig erkannt und geeignete Abhilfemaßnahmen getroffen werden. Die Verhaltensanalysen werden -soweit möglich- im Heimkäfig durchgeführt, um Stress durch „Handling“ und ungewohnte Umgebung zu vermeiden.

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

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

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden häufiger an Thrombosen und damit verbundenen thromboembolischen Ereignissen, die eine der häufigsten Todesursachen bei diesem Patientenkollektiv darstellen. Die Ursache für die vermehrte Entstehung von Thrombosen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht hinreichend geklärt. Weiters sind die Mechanismen, die zu einer erhöhten Thromboseneigung führen, noch unklar. Ziel dieses Projekts ist es anhand eines Tiermodells die Entstehung von Thrombosen bei chronischer Darmentzündung näher zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die Mechanismen besser zu verstehen, die zu einer erhöhten Thromboseneigung und den damit verbundenen Komplikationen in Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die spontan auftretende bzw. induzierte Darmentzündung im verwendeten Mausmodell stellt eine bis zu mittelgradige Belastung für die Tiere dar, die mit Gewichtsverlust und Blutungen einhergehen kann. Im Zuge des Thrombosemodells werden die Tiere 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. In Kombination beider Methoden resultiert eine schwergradige Belastung der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

128 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. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 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

In den vergangenen Jahren wurden viele Studien zum kleinkalibrigen Gefäßersatz mit dezellularisierten, allo- oder xenogenen Spendergefäßen (sogenannte dezellularisierte Matrixprothesen) durchgeführt. Leider ist die Verwendung von xenogenen und allogenen Materialien Einschränkungen unterlegen. Bei allogenen Geweben ist die Gewinnung problematisch (hirntote Spender) und bei xenogenen Implantaten stellen potentielle biologische Sicherheitsrisiken wie Restimmunogenität und die Möglichkeit einer Übertragbarkeit von Krankheitserregern eine große Einschränkung ihrer Anwendung dar. In dieser Studie sollen Gefäßprothesen aus dezellularisierten Nabelschnurarterien aus menschlichen Plazenten hergestellt werden. Die Grafts sollen durch die Anwendung eines gewebsschonenden Dezellularisierungsschemas präserviert werden. Dadurch sollen die Gewebsstrukturen der Prothesen besser erhalten bleiben und die Einwanderung von gewebespezifischen Zellen gefördert werden. Eine Charakterisierung der dezellularisierten Blutgefäßprothesen in einem Kleintiermodell soll weiteren Aufschluss über ihr Potential für eine zukünftige klinische Anwendung geben.

zu erwartender Nutzen: Es gibt derzeit keine Gefäßprothese für den kleinkalibrigen Gefäßersatz (<4-6 mm), die zufriedenstellende Offenheitsraten zeigt. Materialien, die eine bessere Biokompatibilität aufweisen, würden Reoperationen und Gliedmaßenamputationen reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Matrixprothesen werden in die Aorta abdominalis in männlichen Ratten implantiert. Die Gefäße werden nach 2 Wochen, 1 Monat und 6 Monaten entnommen und ausgewertet. Die Tötung der Tiere erfolgt in Narkose. Die Tiere vertragen die Implantationen gut. Die Belastung der Tiere wird als mittelgradig eingestuft. In früheren Implantationsstudien konnte eine schnelle postoperative Erholung (< 24 h) der Tiere festgestellt werden. Die Ausfallsraten sind sehr gering (circa 2 %). Der Allgemeinzustand der Tiere wird täglich kontrolliert und bei etwaiger Beeinträchtigung wird der Versuch sofort beendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Ratten

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

Vermeidung: Die Versuche können nicht durch Ersatzmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Es werden die minimalen Tierzahlen verwendet, die für eine statistisch repräsentative Aussage notwendig sind.

Verfeinerung: Die Untersuchungen finden unter standardisierten, reproduzierbaren Bedingungen statt. Das Modell der Aorteninterposition wird von erfahrenen Mikrochirurgen durchgeführt (keine technischen Schwierigkeiten bei der Anastomosierung, kurze Implantationszeiten).

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Mit diesem Experiment wird untersucht, welche Funktion Mikroglia-Zellen und periphere Immunzellen in der Alzheimererkrankung haben. Hierzu wird transgenen Alzheimer Mäusen ein etablierter Mikroglia-Rezeptor-Inhibitor verabreicht. Dies ermöglicht die Mikroglia-Zellpopulation im Gehirn von Mäusen zu ablatieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zum Zeitpunkt ausgeprägter Amyloid-Plaques Pathologie und Neuroinflammation wird den transgenen Alzheimer Mäusen der Mikroglia-Rezeptor-Inhibitor verabreicht und anschließend wird das Verhalten der Tiere und das Gehirn histologisch sowie mittels Durchflusszytometrie untersucht, um die Identität von verbleibenden Immunzellen zu analysieren. Dies gibt nicht nur einen Hinweis auf die Identität verbliebener Immunzellen im Gehirn, sondern liefert auch wichtige Informationen über mögliche einwandernde Immunzellen aus der Peripherie und deren Interaktion/Abhängigkeit mit den Mikroglia-Zellen. Nach erfolgreicher Ablation von Mikroglia-Zellen wird in einem weiteren Experiment in einer Gruppe von transgenen Alzheimer Tieren eine Repopulationsstudie durchgeführt. Anschließend wird eine detaillierte histologische Analyse dieser Gehirne durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

270 Mäuse

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

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

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

Verfeinerung: Die Tiere werden sorgfältig beobachtet und sollte ein allgemein negativer Eindruck oder eventuelle Anzeichen von Schmerzen auftreten, werden mit Rücksprache der tierhaltungsinternen Tierärzte und Tierärztinnen sofortige Gegenmaßnahmen eingeleitet. Wir sind unter anderem bemüht Stress und Schmerzen für die Tiere zu vermeiden. Die Verabreichung des Mikroglia-Rezeptor-Inhibitors erfolgt schmerzfrei über orale Gabe anhand von Futterpellets ad libitum und verursacht den Tieren keine Schmerzen.

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: Ziel des Projektes ist die Evaluierung des therapeutischen Effektes einer Stathim-Therapie in einem diabetischen Wundheilungsmodell.

zu erwartende Schaden: sind vorübergehend mittelgradige Schmerzen (durch Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod. Der Versuch ist dem Schweregrad „mittel“ zugeordnet. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose, Analgesie und Flüssigkeitsversorgung, durch die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung inklusive Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Ratten möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 215 Mäuse im Versuchszeitraum von drei Jahren untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

Verfeinerung: durch potente, wirksame Analgesie gegeben.

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

Phosphor ist für den Mineralhaushalt und damit für die Knochengesundheit von großer Bedeutung. Ein gesunder Bewegungsapparat fördert das Wohlbefinden der Schweine. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob das Vorbehandeln von Getreide mit Milchsäure die Phosphorverfügbarkeit aus pflanzlichem Phytat-Phosphor für das Schwein erhöhen kann und ob diese mit einer Phytase-Supplementierung von Mastschweinefutter vergleichbar ist. Außerdem sollen Serum-Marker für den Phosphorhaushalt evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse könnten dazu beitragen, eine ausreichende Phosphor-Versorgung von Schweinen mit pflanzlichem Phosphor sicherzustellen und gleichzeitig den Einsatz von mineralischen Phosphorquellen zu reduzieren, was der Umwelt zugutekommt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Jedes Schwein wird einzeln gehalten, hat aber Sicht-, Hör- und Riechkontakt zu den anderen Tieren im Raum. Das Versuchsfutter entspricht in seiner Zusammensetzung typischem österreichischem Schweinefutter. Am Ende der Studie werden die Schweine zur Blut- bzw. Probenentnahme von Darm- und Knochengewebe durch einen Tierarzt bzw. Tierärztin fachgerecht euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 männliche Schweine ab 20 kg

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

Vermeidung: Die Untersuchung der relevanten Parameter (Phosphor-Verdaulichkeit, Genexpression von Transportproteinen im Darmgewebe, Darminhalt, Serum-Parameter, Knochenmineralstoffe) ist nur in vivo möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse vorliegt, welches in seiner Gesamtheit untersucht werden soll. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf ein Minimum von 8 Tieren pro Versuchsgruppe begrenzt. Diese Anzahl ist notwendig, um eine statistisch abgesicherte Aussage zu treffen.

Verfeinerung: Die Tiere haben Sicht-, Hör- und Riechkontakt zu Artgenossen und trotz Einzelhaltung ausreichend Bewegungsmöglichkeit. Kot und Urin werden vom Boden bzw. in einem Eimer gesammelt. Der Versuch wird in einem klimatisierten und modern ausgestatteten Tierstall durchgeführt. Die Tiere werden regelmäßig gefüttert und haben ständig Zugang zu sauberem Trinkwasser. Betreuung und Überwachung der Tiere sowie die Probenentnahme 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

Es gibt immer noch einen großen Bedarf an neuen Impfstoffen gegen

Infektionskrankheiten. In diesem Projekt soll ein HIV Impfstoff entwickelt werden.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen des Projektes ist sehr groß, da HIV trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten weltweit immer noch ein sehr großes Problem ist, welches vermutlich nur durch einen Impfstoff gelöst werden kann.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 80 Kaninchen über einen Zeitraum von 5 Jahren verwendet werden.

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

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

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

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

Das Projektziel besteht in der Erforschung der Wirkungsweise von Toxinen auf Herzmuskelzellen von Wildtyp-Mäusen, welche zu diesem Zweck gezüchtet werden.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Erkenntnisse über die Wirkung von Toxinen auf den Schrittmacherprozess zu gewinnen, um Informationen zur Entwicklung therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Sepsis zu generieren.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

400 Mäuse werden gezüchtet und anschließend für die geplanten Versuche verwendet.

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

Vermeidung: Für die Abklärung des Schlagverhaltens einzelner Herzzellen ist es unabdingbar, diese aus dem lebenden Herzen zu isolieren, da weder Zelllinien noch Herzen von Nicht-Säugetieren die erforderlichen Kriterien erfüllen.

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

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

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

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

Bestimmte Formen der Uveitis (Entzündung der mittleren Augenhaut) haben noch teilweise unbekannte Ursachen, meist liegt jedoch eine Fehlsteuerung des Immunsystems vor. Bei schweren Verlaufsformen kann es bis zur Erblindung kommen. Derzeit verwendete und grundsätzlich potente Therapeutika stehen nicht in geeigneter Formulierung zur Verfügung, um nach topischer Applikation im Auge ausreichend hohe Wirkspiegel erreichen zu können. Bei systemischer Gabe haben diese Wirkstoffe ein breites Spektrum an schwerwiegenden Nebenwirkungen. Ziel des Versuches ist es daher, die Permeationsfähigkeit neuartiger Augentropfen an Schweinen zu testen.

zu erwartender Nutzen: Sollte sich die neuartige Formulierung als effizient erweisen, wäre sie eine Alternative zu den bisher verfügbaren Präparaten, mit denen kaum ausreichend hohe Wirkspiegel im Auge erreicht werden können. Damit würde eine wirksame Alternative zu Behandlungen der Uveitis zur Verfügung stehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die im neu entwickelten Lösungsmittel verwendeten Bestandteile werden bereits in der Humanmedizin eingesetzt und sind sehr gut verträglich. Um die Konzentration des Wirkstoffs in den einzelnen Augenkompartmenten bestimmen zu können, werden die Tiere euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Schweine (*Sus scrofa*)

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

Vermeidung: Da das Auge ein komplexes Organ ist und auch der Tränenflüssigkeitsfilm ein Hindernis für die Penetration von Ophthalmologika darstellen kann, ist derzeit kein in vitro-System als Alternative zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung geeignet.

Verminderung: Dieses Experiment ist als Pilotstudie konzipiert. Die Verwendung von 3 Tieren pro Gruppe ist die minimale Anzahl, um einen Dosis- und Frequenzeffekt der topischen Applikation auf die in den inneren Augenstrukturen erreichbaren Wirkstoffspiegel zeigen zu können. Es werden nur die am häufigsten angewandten

Applikationsintervalle von Augentropfen getestet, um mit der unbedingt erforderlichen Anzahl an Tieren das Auslangen zu finden.

Verfeinerung: Alle experimentellen Maßnahmen (Blutentnehmen, Applikation der Augentropfen) werden von sachkundigem Personal durchgeführt, um Stress zu minimieren. Die Tiere werden in Vollnarkose euthanasiert, um unnötige Leiden bzw. Ängste zu vermeiden.

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

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

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation, WHO, stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Im folgenden Projekt sollen deshalb neuartige Therapieverfahren mit Hilfe von Prolyl-hydroxylase-Inhibitoren zur Verbesserung der Sterblichkeit und der Erholung der Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt im Mausmodell untersucht werden. Da die Anzahl an Spenderherzen sehr limitiert ist, sind neue alternative Therapieformen bei chronischer Herzschwäche dringend notwendig. Ziel des Projektes ist es neuartige Therapieansätze zur Verbesserung der Herzfunktion nach Herzinfarkt zu untersuchen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird ein akuter Herzinfarkt induziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden insgesamt 408 Mäuse über einen Zeitraum von 3 Jahren verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist es, den Einfluss eines phytogenen Futtermittelzusatzstoffes auf die Darmgesundheit beim Schwein zu evaluieren.

zu erwartender Nutzen: Mithilfe dieser Studie sollen neue Einblicke in die Wirkungsweise eines phytogenen Futtermittelzusatzstoffes gewonnen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, werden die Tiere am Ende des Projektes für 24 Stunden einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Weiters wird den Tieren an zwei definierten Zeitpunkten Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absatzferkel

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der vorgesehenen Untersuchungen der Blutproben nicht in Form einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (12 Absatzferkel pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Die Versuchsdauer (22 Tage) wurde so gewählt, dass die Ferkel nur so kurz als möglich unter Stress stehen. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Wasser gehalten und täglich von geschultem Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Als „Enrichment“ wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist es den neuroprotektiven Effekt spezifischer Inhibitoren auf das Überleben retinaler Ganglienzellen (RGCs) im experimentellen Glaukom der Ratte zu untersuchen. Dieser Therapieansatz ist neuartig und stellt ein potentielles neues Medikament in der Behandlung des Glaukoms dar.

Für die beantragten Versuche sollen Ratten (männlich und weiblich) verwendet werden. Basierend auf der Analyse retinalen Ganglienzellen/mm² in der Rattenretina, werden pro Gruppe 23 Tiere benötigt, um einen Effekt mit $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ und einer Power von 0.8 nachweisen zu können. Da nicht alle Tiere den gewünschten Druckanstieg entwickeln werden und daher nicht in den Versuch eingeschlossen werden können, ergibt sich eine Gruppengröße von 26 Tieren. Die einzelnen Gruppen werden sequentiell bearbeitet, insgesamt ist bei 78 Versuchstieren mit einer Gesamtdauer von 2 Jahren zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

78 Ratten

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

Im vorliegenden Projektantrag wird die neuroprotektive Eigenschaft eines spezifischen Inhibitors im experimentellen Glaukom untersucht. In einem Tier wird sowohl der Effekt des Inhibitors auf die Aktivierung immunologisch aktiver Zellen, dessen Einfluss auf das Gefäßsystem sowie die Anzahl der retinalen Ganglienzellen untersucht. Damit wird die Anzahl der Tiere gering gehalten. Da diese Untersuchungen am humanen Augen nicht möglich sind, ist eine Versuchsreihe an Tieren unumgänglich. In unserem Labor wurde das Model der okulären Hypertension in der Ratte bereits etabliert und damit kann die Anzahl der Tiere auf ein Mindestmaß reduziert werden. Insgesamt ist die oben angeführte Versuchsplanung auf eine Minimierung der Versuchstiere ausgelegt.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Optimierung einer Methode zur Messung des evaporativen Wasserverlustes durch die Haut („cutaneous water loss“) mit Hilfe einer Respirometrie-Ausrüstung. Diese Methode soll später in einer Studie zur Untersuchung der physiologischen Einschränkungen von Zugvögeln während der Wüstenüberquerung eingesetzt werden. Respirometrie wurde schon in der Vergangenheit an Wildvögeln angewendet, doch wurde das für die geplante Studie vorgesehene Maskensystem, das zur Isolierung des ausgeatmeten Wasserdampfes erforderlich ist, noch nie an kleineren Arten angewendet, die im Mittelpunkt des geplanten Projektes stehen.

zu erwartender Nutzen: Der unmittelbare Nutzen besteht in einer verbesserten und optimal funktionierenden Respirometrie-Anlage, mittels der eine genaue Bestimmung der Wasserverlustrate verschiedener Vogelarten erfolgen kann. Dies ist insbesondere für Grundlagenforschung mit kleinen Vogelarten relevant, u.U. kann das System auch für veterinärmedizinische Untersuchungen angewendet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unmittelbar vor und während des Versuchs einem Stresslevel ausgesetzt, der mit dem Fang und der kurzzeitigen Käfighaltung verbunden ist. Es sind keine langanhaltenden negativen Auswirkungen auf die Tiere zu erwarten. Die Tiere werden unmittelbar nach dem Versuch wieder in die freie Wildbahn entlassen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zilpzalp (*Phylloscopus collybita*): 20 Individuen

Teichrohrsänger (*Acrocephalus scirpaceus*): 20 Individuen

Mönchsgrasmücke (*Sylvia atricapilla*): 20 Individuen

Drosselrohrsänger (*Acrocephalus arundinaceus*): 20 Individuen

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

Vermeidung: Diese Studie kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da die Erprobung und Verbesserung einer Respirometrie-Anlage nur an lebenden Tieren möglich ist.

Verminderung: Die Anzahl der Vögel wird auf jenes Minimum beschränkt, das unbedingt erforderlich ist, um das Messsystem zu optimieren. Sobald dieses optimal funktioniert, wird der Versuch beendet.

Verfeinerung: Das bereits an anderen Vogelarten angewandte Respirometrie-System mit Maske wird unter größtmöglicher Schonung adaptiert. Durch persönlichen Erfahrungsaustausch mit Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, wird sichergestellt, dass den Tieren keine über das unvermeidbare Ausmaß hinausgehende Belastung zugefügt wird.

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

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

Ziel dieses Versuches ist es zu untersuchen, wie Wildschweine auf den Klimawandel reagieren. In weiten Teilen Europas nehmen die Populationen von Wildschweinen erheblich zu, was vermutlich auch mit den zunehmend warmen Wintern in Verbindung zu bringen ist. Es werden aber nicht nur die Winter milder sondern auch die Sommer heißer und trockener. Bei hohen Temperaturen sind Wildschweine auf eine Abkühlung in Schlamm und Tümpeln angewiesen; es liegt daher nahe, dass heiße Sommer einen Nachteil für Wildschweine bedeuten könnten. Da noch unbekannt ist, wie Wildschweine langfristig auf die Klimaänderung reagieren, sollen diese Zusammenhänge untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll Aufschluss darüber geben, wie Wildschweine auf den fortschreitenden Klimawandel reagieren. Informationen über das thermoregulatorische Verhalten (z. B. Suhlen im Schlamm) und über den Einfluss des Klimas auf den Reproduktionserfolg sollen das Grundlagenwissen über diese Tierart vertiefen und zur Entwicklung von Strategien für das effektive Management der Populationen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden in Narkose Datenlogger implantiert, um die Körpertemperatur, die Herzfrequenz und den Aufenthaltsort zu erfassen. So können genaue Informationen über die Stoffwechsellistung und andere physiologische Daten sowie den jeweiligen Aufenthaltsort der Tiere gesammelt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 adulte weibliche Wildschweine

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

Vermeidung: Die Thermoregulation einer Spezies kann nur an lebenden Individuen der Zieltierart untersucht werden.

Verminderung: Durch statistische Berechnungen wurde sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren untersucht wird, die für eine statistisch abgesicherte Aussage unbedingt erforderlich ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einem bewachsenen Gehege gehalten, in dem sie sich frei bewegen können. Für die Studie ist es sehr wichtig, dass sich die Tiere

normal verhalten; schon aus diesem Grund werden alle Messungen so schonend wie möglich durchgeführt. Durch den Einsatz bester Technologie (qualitativ hochwertige Messtechnik) sowie durch sorgfältige Betreuung und Versorgung der Tiere wird die Belastung so gering wie möglich gehalten. Durch die geplante Publikation der angewandten Methoden erhalten Fachkollegen Informationen über verbesserte Techniken und Verfahren.

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 vorliegende Tierversuchsantrag hat mehrere Ziele. 1. Die Untersuchung der Pathogenität und Pathogenese adenoviraler Muskelmagenläsionen bei juvenilen und adulten Legetieren im Tiermodell mittels oraler Inokulation mit einem Hühneradenovirus des Serotyp 1, isoliert aus pathologisch veränderten Muskelmägen von Legehühnern. 2. Die Untersuchung der Pathogenität eines Stammes von Hühneradenovirus der Spezies FAdV-E, welcher ebenfalls aus diesen pathologisch veränderten Muskelmägen isoliert wurde. 3. Die Untersuchung und Vergleich der Schutzwirkung einer einmaligen bzw. zweimaligen Lebendvakzination gegen Infektion mit pathogenen FAdV-A Isolaten bei adulten Legetieren.

zu erwartender Nutzen: Schaffung von Wissen um die Pathogenese adenoviraler Muskelmagenerosionen in juvenilen und adulten Legetieren. Evaluierung der Schutzwirkung einer ein- bzw. zweimaligen Lebendvakzination.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Anhand Erfahrungswerten von vorangegangenen Tierversuchen sind bei den experimentell infizierten Tieren Erosionen der Koilionschicht, Entzündung der Muskelmagenschleimhaut sowie verminderte Futteraufnahme als Schaden zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

84 Hühner

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

Vermeidung: Da im geplanten Versuch zur Erörterung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, ihn durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über pathologische Veränderungen infolge einer Infektion mit Hühneradenoviren des Serotyp 1 bei adulten Legehennen zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet und täglich der klinische Gesundheitszustand bestimmt. Unnötiges Leid der Tiere wird durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden. Die Tiere werden der Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht.

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

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

In diesem Tierversuch werden chronische Wunden im Schwein untersucht, da die Schweinehaut sowohl im Aufbau als auch im Heilungsprozess der menschlichen Haut am ähnlichsten ist. Es werden die speziellen pathologischen Vorgänge humaner chronischer Wunden im Schwein initiiert um dann neue Arzneistoffe an diesen chronischen Wunden im Schwein zu testen. Ziel dabei ist es den geeignetsten Arzneistoff für die Weiterentwicklung auszuwählen um diesen dann in klinischen Studien zu prüfen.

zu erwartender Nutzen: Durch diesen Tierversuch ist es möglich die Entwicklung der Arzneistoffe effizienter und mit einer geringeren Anzahl von Experimenten durchzuführen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten kleine chronische Wunden, welche im Laufe des Versuches verheilen dürfen. In der ersten Phase der Versuche können Schmerzen durch die Wunden entstehen. Daher erhalten die Tiere in dieser Phase obligatorisch schmerzstillende Medikamente. Falls nach dieser Phase weiterhin Anzeichen von Schmerzen zu erkennen sind, wird die Schmerzbehandlung fortgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 Hausschweine

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden weil die zu untersuchenden Parameter nur in vivo getestet werden können, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter einer Wunde nicht ausreichend beschreibt.
- in vitro Experimente nicht die Reaktion des lebenden Gewebe nachstellen können.
- nur in vivo das komplexe Gefüge einer Wunde nachgestellt werden kann.

Eine detaillierte Untersuchung chronischer Wunden wie sie in diesem Versuchsantrag angestrebt ist, kann nicht an menschlichen Wunden durchgeführt werden, da viele Biopsien nötig sind. Des Weiteren befinden sich die zu testenden Wirkstoffe noch in Entwicklung und eine klinische Prüfung ist noch nicht zulässig.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch viele Wunden an unterschiedlichen Stellen am Versuchstier gewährleistet. Dadurch wird die Anzahl der notwendigen Tiere möglichst gering gehalten. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 7 bis 14 Tagen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („Enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und Tierpflegerinnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

In diesem Projekt werden Mauslinien verwendet, die durch eine Immunisierung ein Krankheitsbild entwickeln, das dem der humanen Spondyloarthritis gleicht. Die Merkmale dieser Krankheit sind Entzündungen und Verknöcherungen des axialen Skelets insbesondere der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke. Ziel des Projekts ist es zu analysieren, welche Mechanismen in der Krankheitsentstehung und Progression beteiligt sind. Diese Erkenntnisse könnten zum allgemeinen Verständnis der Krankheit beitragen und dabei helfen die Behandlung von Patienten zu verbessern.

zu erwartender Nutzen: Untersuchungen von unterschiedlichen Mauslinien sollen zeigen, welche pathophysiologischen Mechanismen in der Krankheitsentstehung und Progression beteiligt sind. Die Ursache von Spondyloarthritis ist bis heute unklar, was die Voraussetzungen sowohl für Diagnose und Behandlung der Krankheit erschwert. Es ist keine gezielte Therapie verfügbar, die zur Heilung oder zur kompletten Verhinderung der Verknöcherung führt. Diese Ergebnisse könnten zum allgemeinen Verständnis der Krankheit beitragen und dabei helfen sowohl die Diagnosestellung als auch die Behandlung von Patienten zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Entzündungen und Verknöcherungen im Bereich der Wirbelsäule und der Iliosakralgelenke sind zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 224 Mäuse in 5 Jahren für das Projekt herangezogen.

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

Vermeidung: In vitro Versuche können das Zusammenspiel einzelner Mechanismen nicht widerspiegeln. Der Tierversuch ist notwendig um Entzündungen und Verknöcherungen im Krankheitsverlauf zu untersuchen und festzustellen welche Faktoren zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung involviert sind. Zudem werden Zellen für in vitro Versuche entnommen.

Verminderung: Die oben genannte Anzahl an Tieren ist notwendig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Des Weiteren werden Zellen für in vitro Versuche isoliert, um auf diese Weise Versuche ohne zusätzliche Tiere durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Käfige sind mit Häuschen, Nistmaterial und Nagehölzchen ausgestattet. Alle Tiere erhalten ein Schmerzmittel über den gesamten Projektzeitraum um ihre Lebensqualität zu verbessern.

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

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

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

Bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen wird beobachtet, dass sich die Immunantwort im Verlauf der Erkrankung verbreitert, und dass dann weitere, bislang unbetroffene Abschnitte des krankheitsursächlichen Autoantigens erkannt werden oder neue Proteine in den Entzündungsprozess einbezogen werden können. Es ist dann sogar möglich, dass bei betroffenen Patienten eine weitere, zusätzliche Autoimmunerkrankung entsteht. Um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen, werden wir in einer Serie von Experimenten zuerst eine Muskel-spezifische Autoimmunerkrankung induzieren und dann wiederholt leichte entzündliche Prozesse bzw. lokal begrenzte Regenerationsprozesse im Muskel in Gang setzen, wie sie auch bei betroffenen Patienten auftreten können. Im Anschluss daran werden die Tiere getötet und die Antigen-Erkennung ihrer Antikörper und T-Zellen in vitro charakterisiert.

zu erwartender Nutzen: Die Experimente bieten die Möglichkeit, die Ursache der Ausweitung von Immunantworten, wie sie im Verlauf von Autoimmunerkrankungen wie z. B. im Verlauf der Myasthenia gravis bei vielen Patienten zu beobachten sind, durch ein Tiermodell besser zu verstehen und zu charakterisieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Anästhesie, anschließend werden die Tiere nach standardisierten Protokollen mit Schmerzmitteln behandelt. Am Ende der Experimente werden die Tiere schmerzfrei getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Experimente werden 116 Ratten benutzt, die eine genetische Veranlagung zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zeigen.

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

Vermeidung: Um unnötige Tierversuche zu vermeiden, werden nur jene T-Zell-Linien für den Transfer verwendet, die sich bei in vitro Austestungen bewährt haben.

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: Für alle beschriebenen Vorhaben werden gut etablierte Protokolle benutzt. So kann auch ein möglichst geringer Schweregrad klinischer Symptome bei den Autoimmunerkrankungen erreicht werden.

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Innerhalb der Fusarium Toxine sind Fumonisine (FUM) und Deoxynivalenol (DON) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits zwischen 55 und 65% des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind.

zu erwartender Nutzen: Dieser Versuch soll Aufschluss geben, ob der getestete Futtermittelzusatzstoff einen Einfluss auf die Darmgesundheit des Broilers hat und eine Entgiftung der Mykotoxine im Verdauungstrakt von Broilern nach Zugabe zum Futter bewirkt. Diese Fragestellung soll anhand von analysierten Fumonisin-Konzentrationen im Kot (FUMs = FUM und dessen Metabolite) Kot sowie Untersuchung anderer Metabolite im Serum beantwortet werden. Weiters sollen histologische Untersuchungen des Verdauungsapparates eventuelle Auswirkungen zeigen. Die daraus gewonnenen Resultate leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Am Tag 35 werden zufällig 32 Broiler (aus jeder Bucht ein Tier) zur Probennahme ausgewählt. Diese Tiere werden mit CO₂ euthanasiert und anschließend die Blut- und Gewebeproben entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

640 Broiler

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der notwendigen Biomarker in Kot und der vorgesehenen histologischen Untersuchungen nicht in Form einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren 160 je Gruppe verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis für die notwendigen Performanceparameter zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Broiler so gering als möglich gehalten werden. Alle Tiere werden in Buchten mit jeweils 20 Broilern gehalten. Die Tiere haben ständigen Zugang zu Futter und Wasser und werden täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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: Krebszellen beziehen ihre Energie vor allem aus Zucker. Mittels einer kohlenhydratarmen, fettreichen Diät (ketogene Diät; mit spezieller Zusammensetzung der Fette) soll das Wachstum der Krebszellen im Tiermodell verlangsamt werden. Die ketogene Diät soll anschließend als adjuvante Behandlung zur traditionellen Chemotherapie verwendet werden. Damit soll die Ansprechrate erhöht und die Dauer der Behandlung bzw. Dosis der Chemotherapie reduziert werden. Die Therapie von subkutanen Tumoxenografts (Adenokarzinom der Brust) in athymischen Nacktmäusen dient der Entwicklung von adjuvanten Therapien, die das Reduzieren der in der klinischen Anwendung befindlichen hoch toxischen Chemotherapie ermöglichen sollen. Hier wird sowohl die Auswirkung auf die Tumordynamik festgehalten, als auch molekulare Mechanismen, die zu dieser Beeinflussung führen. Getestet werden nur bereits für andere Einsätze validierte Diäten, die sowohl im Tierversuch, als auch bereits in der Klinik Anwendung finden und bei der eingesetzten Dosierung ein sehr mildes Nebenwirkungsspektrum zeigen.

zu erwartender Schaden: Mögliche Schäden sind eine verstärkte Gewichtsabnahme, welche jedoch zweimal wöchentlich kontrolliert und dokumentiert wird. Weiters wird auf mögliche Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und gastrointestinale Störungen geachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Eingesetzt werden maximal 370 Mäuse.

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

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

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Das Ziel des beantragten Projekts ist es, über eine periphere Modulation des Immunsystems Zellen im Zentralnervensystem zu beeinflussen. Die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse könnten in weiterer Folge dazu dienen, Therapien für den Einsatz im Menschen zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu erwartende Belastung für die Tiere ist gering. Trotzdem werden die Tiere über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Falls wider Erwarten sichtbare Anzeichen für Schmerzen oder Leiden auftreten sollten, wird der Versuch sofort abgebrochen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 1256 Wildtyp-Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Um zukünftige Tierversuche zu vermeiden, werden parallel zum beantragten Versuch, in vitro Studien durchgeführt, um weiterführende Fragestellungen zu beantworten. Ein kompletter Ersatz des beantragten Versuchs durch in vitro Modelle ist zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht möglich, da die untersuchten Zusammenhänge zwischen peripherem Immunsystem und Zentralnervensystem zu komplex sind.

Verminderung: Um die Anzahl von Tierversuchen zu verringern, wird versucht, mit dem beantragten Versuch so viele Fragestellungen wie möglich zu beantworten und z. B. das zur Verfügung stehende Gewebe mit anderen Arbeitsgruppen geteilt. Gleichzeitig werden alle Halte- und Versuchsbedingungen sorgfältig standardisiert, um eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erzielen. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Anzahl der verwendeten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, so dass aber noch eine statistische valide Auswertung mit der zu erwarteten Effektgröße möglich ist.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Es wird versucht, jeglichen Stress für die

Versuchstiere zu reduzieren, darum ist z. B. eine Adaptationsphase eingeplant, in der die Tiere langsam an den regelmäßigen Kontakt zu den Experimentatoren gewöhnt werden.

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

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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnen.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist es, das therapeutische Potenzial von Sekretom (Überstand humaner Fettstammzellen) in einem klinisch relevanten Modell in Ratten auszutesten.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend mittelgradige Schmerzen (durch Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose, Analgesie und Flüssigkeitsversorgung, durch die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung inklusive Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Ratten möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 150 Ratten im Versuchszeitraum von drei Jahren untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

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

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

Plattenepithelkarzinome und Melanome gehören bei Mensch und Tier zu jenen häufigen Tumorarten, die trotz beachtlicher wissenschaftlicher Fortschritte nach wie vor nur schwer therapierbar sind. Aufgrund der starken Nebenwirkungen und der teilweisen Ineffizienz herkömmlicher Behandlungsmethoden, wie etwa Chemo- oder Strahlentherapie, wird vermehrt an der Entwicklung neuartiger, nebenwirkungsärmerer Strategien gearbeitet, die auf eine selektive Zerstörung von Tumorzellen unter aktiver Mitwirkung des körpereigenen Immunsystems abzielen. In diesem Tierversuch erfolgt die erste in vivo-Evaluierung eines auf onkolytischen Viren basierende Immuntherapeutikums.

zu erwartender Schaden: Nach erfolgter Implantation von Hauttumoren, die für die Versuchstiere per se nicht schmerzhaft sind, wird das Immuntherapeutikum in regelmäßigen Abständen intratumoral injiziert.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll einen Beitrag zur Etablierung effizienterer Therapien für diese schwer zu behandelnden Tumorarten bei Mensch und Tier leisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 Mäuse

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

Vermeidung: Da dem Immunsystem eine tragende Rolle für den zu untersuchenden therapeutischen Effekt zukommt, kann der Versuch nur in vivo durchgeführt werden.

Verminderung: Durch standardisierte Versuchsbedingungen und einen gestaffelten Vorversuch wird gewährleistet, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Mäuse werden über den gesamten Verlauf des Versuchs täglich sorgfältig beobachtet (Gewicht, allgemeiner Eindruck, Anzeichen von Schmerzen oder neurologischer Symptomatik). Erforderlichenfalls werden Gegenmaßnahmen eingeleitet. Weiters wird großer Wert darauf gelegt die Stressbelastung der Tiere so gering wie möglich zu halten. Die Tiere erhalten Standardfutter und Wasser ad libitum und werden unter konventionellen Haltungsbedingungen bei einem natürlichen Tageslichtzyklus gehalten.

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

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

Patienten mit Leberzirrhose (Leberverhärtung) entwickeln wegen erhöhtem Widerstand in der verhärteten Leber einen Überdruck im Pfortadersystem (portale Hypertension). Daraufhin können Umgehungskreisläufe entstehen, welche die Entgiftungsfunktionen der Leber beeinträchtigen und schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen verursachen können. Aktuell gibt es nur wenige Therapiemöglichkeiten bei portaler Hypertension und auch noch keine die Leberverhärtung hemmende (antifibrotische) Therapien.

Ziel: Testung von möglichen antifibrotischen und Pfortaderdruck-senkende Wirkungen von neuen Substanzen bei experimenteller Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

358 männliche Ratten

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

Vermeidung: Nebst in vivo Versuchen, werden die Substanzen auch in vitro getestet wodurch die Zahl an Versuchstieren reduziert werden kann.

Verminderung: Für das Projekt wird basierend auf bisherigen Erkenntnissen und einer Fallzahlberechnung die kleinstmögliche Anzahl an Tieren beantragt, um eine wissenschaftlich signifikante Aussage treffen zu können. Weiters werden multiple Datenwerte erhoben um bei gleicher Tierzahl mehr Informationen durch dieses Projekt gewinnen zu können.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methodiken angewendet, die Experimente von sachkundigen und erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, und die Tiere unter standardisierten

Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

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

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

Etwa 400.000 Patienten jährlich in Europa oder USA trifft das Schicksal eines plötzlichen Herztodes. Trotz modernen Gesundheits- und Rettungswesen gelingt es nur etwa 4 bis 10% dieser Patienten erfolgreich zu reanimieren und in Folge in guter Verfassung aus dem Spital zu entlassen. Tiermodelle liefern Ansätze und Strategien zur Verbesserung von Wiederbelebarkeit und neurologischem „Outcome“ nach erfolgter Wiederbelebung.

zu erwartender Nutzen: Mittels unseres Rattenmodells sollen die Pathomechanismen des Herzstillstands weiter erforscht werden, um die Vorgänge rund um den Herzstillstand besser verstehen zu können. Dazu werden mittels Mikrodialyse biochemische Vorgänge im Gehirn gemessen, die Zelluntergänge an Nervenzellen durch den Herzstillstand genauestens untersucht sowie die Beeinflussung des Enzymsystems im Gehirn durch den Herzstillstand erforscht. In allen drei Bereichen wird versucht durch neue Therapiestrategien positiven Einfluss auf diese Vorgänge zu nehmen um neue Methoden zur Erhöhung der Chancen für Wiederbelebung und Milderung der Folgen eines Herzstillstandes für Patienten zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind während Herzstillstands und Wiederbelebung in Vollnarkose und werden danach unter Schmerzausschaltung intensiv betreut. Auftretende gesundheitliche Probleme werden tierärztlich behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

390 Ratten

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

Vermeidung: aufgrund des bereits etablierten Modells kann man sich nun auf die spezifischen Fragestellungen konzentrieren ohne große Tiermengen für den Modellaufbau zu verbrauchen.

Verbesserung: Wir haben uns ausführlich mit Verbesserungen und Verminderung der zu verbrauchenden Tierzahlen in unseren Modell beschäftigt, ein erfahrenes Team aus geschulten Ärzten und Tierärzten ist mit der Durchführung des Versuches betraut.

Verminderung: Mittels Schmerztherapie und Intensivbetreuung der Tiere garantieren wir eine möglichst umfassende Reduktion der Belastung der Tiere während des Versuchs.

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

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

Laut Angaben der WHO sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache weltweit. Daher ist die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zur Senkung der Mortalität infolge kardiovaskulärer Komplikationen von enormer medizinischer und sozialökonomischer Bedeutung. Für Adenosin sind antiinflammatorische, antifibrotische und kardioprotektive Eigenschaften beschrieben worden. Die Erhöhung des intrazellulären Adenosinspiegels durch verschiedene Substanzen wird derzeit als Therapieoption für unterschiedliche Krankheitsbilder getestet. Ziel dieser Studie ist es, mögliche Effekte von ABT-702 (Adenosin-Kinase Inhibitor) und Pentostatin (Adenosin-Deaminase Inhibitor) auf die Pathogenese und Progredienz der moderaten Herzhypertrophie zu charakterisieren.

zu erwartender Nutzen: Basis zur Entwicklung eines neuen Therapiekonzepts.

zu erwartender Schaden für die Tiere: subkutaner Schnitt (0,5 cm) im Nackenbereich (unter Narkose); Injektionen der Substanzen, nicht-invasive Echokardiographie zur Beurteilung der Herzfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Mäuse

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

Vermeidung: Vielversprechende Ergebnisse aus Vorversuchen an isolierten Herzmuskelzellen können die Austestung der Substanzen am lebenden Gesamtorganismus in keiner Hinsicht ersetzen.

Verminderung: Mittels statistischer Verfahren wurde die kleinstmögliche Gruppengröße berechnet. Zur Reduktion der Tierzahl wurden die Analysemethoden auf geringste Gewebemengen angepasst.

Verfeinerung: Haltung, Pflege und Behandlung der Tiere erfolgt durch geschultes Personal und unter Berücksichtigung neuester Aspekte zur Förderung des Tierwohls. Die nicht-invasive Echokardiographie stellt eine schmerzfreie, tierschonende und sehr aussagekräftige Methode zur Beurteilung der Herzfunktion dar.

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

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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnen.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen des geplanten Projekts ist die Verbesserung der Patientensicherheit bei chirurgischen Eingriffen. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und durch 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.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden für einen Teil der Tiere ist der sofortige Tod, für den anderen Teil der Tiere vorübergehend mittelgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

220 Kaninchen (für eine Untersuchungszeit von 3 Jahren)

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

Verfeinerung: durch potente, wirksame Analgesie

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 vorliegende Projekt hat zum Ziel, die Pathogenität und Pathogenese adenoviraler Einschlusskörperchenhepatitis bei spezifiziert-freien (SPF) Broilern unterschiedlichen Alters zu untersuchen. Gleichzeitig soll der Einfluss der Virusinfektion auf das Immunsystem der Tiere detailliert untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Schaffung von Wissen um die Pathogenese adenoviraler Einschlusskörperchenhepatitis bei SPF-Broilern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Anhand von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Tierversuchen sind bei den experimentell infizierten Tieren Entzündungen der Leber und des Pankreas zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 Hühner

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

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

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über pathologischen Veränderungen infolge einer Infektion von SPF-Broilern mit Hühneradenoviren zu erhalten.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt, untergebracht und regelmäßig beobachtet. Der klinische Gesundheitszustand wird täglich kontrolliert. Unnötiges Leiden der Tiere wird durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden.

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

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

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

Der Weg aus der Drogensucht ist für viele Abhängige sehr schwer, weil sie den Weg zu den Mitmenschen (inklusive ihrer Psychotherapeutin) so schwer finden und weil sie dieser angstvollen sozialen Interaktion meist nach wie vor künstliche Ruhe und Allmacht vorziehen, die ihnen die Droge vermittelt.

zu erwartender Nutzen: Wir beabsichtigen den Substanzabhängigen zu helfen, sich von der Droge abzuwenden und wieder ihren Mitmenschen zu öffnen. Wir haben dazu ein Tiermodell entwickelt, in dem kokainerfahrende Individuen die soziale Interaktion dem Kokain vorziehen. Dieses experimentelle Modell ermöglicht es uns, die neurobiologischen Grundlagen für diese therapeutisch hoch erwünschte Neuorientierung zu erforschen, um die Zuwendung zu den Mitmenschen und die Befreiung von der Droge durch eine Hirnzellgruppen-gezielte pharmakologische und/oder transgene Therapie zu unterstützen.

zu erwartender Schaden: Der Schaden für die Tiere ist, dass sie süchtig nach Kokain werden. Aber als positiven Effekt können die Tiere dafür soziale Interaktion mit ihren Sozialpartner erleben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das von uns geplante Projekt werden insgesamt 456 Ratten benötigt.

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

Für alle Einzelprojekte wird auf Basis von statistischen Verfahren die geringste mögliche Anzahl von Tieren verwendet. Außerdem werden wir die geplanten Experimente soweit verfeinern, dass Stress und andere Belastungen für die Tiere so gering wie möglich bleiben. Unser Projekt entspricht daher dem Konzept der „3R“ („Replacement“, „Reduction“, „Refinement“). Sowohl in der Tierhaltung (Sachkundiges Pflegepersonal, Einstreu und Nistmaterial in den Käfigen, Rückzugsmöglichkeit in den Käfigen, usw.) als auch während der experimentellen Phase.

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

Implantat-assoziierte Infektionen sind eine schwerwiegende Komplikation bei orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Patienten mit weitreichenden Konsequenzen. Insbesondere Infektionen mit Antibiotikaresistenten Bakterien sind in der täglichen Praxis eine besondere Herausforderung. In der vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit neuer Antibiotika in der Behandlung von Implantat-assoziierten Infektionen des Knochengewebes untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die vorliegende Studie dient als Grundlage für die Behandlung von Implantat-assoziierten Knocheninfektionen mit neuen Antibiotika die auch gegen resistente Bakterien wirksam sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird im Rahmen eines kurzen Eingriffes in Vollnarkose eine Infektionen im Knochen hervorgerufen und in weiterer Folge behandelt. Die Belastung der Tiere wird durch eine adäquate Schmerztherapie minimiert. Die Infektion bleibt streng auf den Knochen beschränkt.

2. Art und Anzahl der Tiere

58 Ratten

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

Vermeidung: Für die Testung der klinischen Wirksamkeit bei Implantat-assoziierten Infektionen sind keine Ersatzmethoden verfügbar. Die gute Penetration ins Knochengewebe des zu testenden Antibiotikums wurde in Vorversuchen an Mensch und Tier evaluiert.

Verminderung: Durch das angewandte Studiendesign werden inkongruente Ergebnisse im Hauptversuch ausgeschlossen.

Verfeinerung: Durch die Anwendung von standardisierten Methoden an Hand eines gut etablierten Tiermodells wird eine maximale Reduktion der notwendigen Tiere erreicht.

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

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

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

Es gibt derzeit keine synthetische, kleinlumige Gefäßprothese (kleiner als 4 bis 6 mm Innendurchmesser), die klinisch langfristig zufriedenstellende Ergebnisse zeigen. Gründe dafür sind die Thrombogenität der Materialien bzw. Unterschiede in den biomechanischen Eigenschaften von Gefäßprothese und Aufnahmegefäß des Patienten. In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Biomaterialien an Kleintieren (Ratten) getestet. Die biologische Prüfung der Produkte muss jedoch auch am Großtier erfolgen, um möglichst patientennahe Bedingungen zu simulieren.

zu erwartender Nutzen: Bei entsprechender Langzeitfunktionalität der neuentwickelten Implantate könnten in Zukunft Patienten schwere Komplikationen bzw. Reoperationen erspart bleiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine mittelgradige Belastung für die Tiere ist nur in der unmittelbaren postoperativen Phase (bis zu 72 Stunden) gegeben. Anschließend erholen sich die Tiere sehr schnell und können auch auf der Weide gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Schafe

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

Vermeidung: Die Implantate werden umfangreich in-vitro getestet. Vor der Anwendung im Menschen muss die Funktion des Implantates in-vivo bestätigt werden um Komplikationen weitgehend auszuschließen.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Funktionsbeurteilung der Implantate notwendig sind.

Verfeinerung: Alle Untersuchungen finden unter standardisierten kontrollierten Bedingungen statt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Das Hauptziel des vorliegenden Projektes ist der Beweis, dass Komplex 1 der Atmungskette und HIF-1alpha als Ziel für die Tumorthherapie in Betracht gezogen werden, da sich Tumoren an Sauerstoffmangel anpassen müssen um ihr malignes Potential zu erhöhen/entfalten.

- Der Beweis, dass der Verlust von Komplex 1 eine Verminderung des tumorigenen Potentials von soliden Tumoren mesenchymalen und epithelialen Ursprungs verursacht,
- Der Beweis, dass Komplex 1 für die Tumorprogression aufgrund seiner Rolle bei der HIF-1a Stabilisierung benötigt wird,
- Der Beweis, dass Komplex 1 das Wachstum von Xenografts inhibieren kann.

zu erwartender Schaden: Der Schaden für die Tiere ist als gering einzustufen. Der Nutzen ist hoch anzusehen, da eine Vielzahl von soliden Tumoren beschriebene Veränderungen im Energiestoffwechsel ausweisen müsste und daher der Komplex 1 ein attraktives Ziel für die Tumorthherapie darstellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beschriebene Projekt werden 160 Mäuse benötigt.

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

Zur Einhaltung der „3R“ werden gezielte Maßnahmen gesetzt um das Wohlergehen der Versuchstiere zu fördern und die Anzahl der verwendeten Tiere zu reduzieren. Um die Belastung für die Versuchstiere zu vermindern wurde ein subkutanes Tumor Xenograft-Modell gewählt. Dies bedeutet den Verzicht auf ein orthotopes Modell, mit operativem Eingriff und Implantation des Tumors. Obwohl dies dem natürlichen Umfeld der Tumoren am nächsten kommen würde, und zur Nachahmung einer komplex metastasierten Erkrankung führt, ist die daraus resultierende Belastung für die Versuchstiere im Verhältnis zum Wissensgewinn nicht zu rechtfertigen. Die subkutane Injektion der Tumorzeilen führt zu einem nicht disseminierenden Tumor, mit einer geringen Beeinträchtigung der Versuchstiere und ist für eine grundlegende Evaluierung des Therapieeffektes repräsentativ. Die Belastung jedes einzelnen Versuchstieres und der Versuchsgruppen werden laufend anhand eines standardisierten Untersuchungsprotokolls gemonitort. Dieses unten angeführte Schema

umfasst die fünf Kategorien „Körpergewicht“, „äußere Erscheinung“, „Klinik“, „Spontanverhalten“, „provoziertes Verhalten“ für welche wenigstens ein Kriterium untersucht wird. Durch die Bewertung der fünf Kriterien je nach Befund mit Punkten von 0 bis 3 bei ansteigender Belastung erfolgt zweimal wöchentlich die Dokumentation des Gesundheitszustandes der Versuchstiere. Für das Endergebnis werden die Punkte der fünf Kategorien addiert. Bei Vergabe der maximalen Punktezahl in zwei Kategorien werden diese im Endergebnis mit einer erhöhten Punkteanzahl von vier berücksichtigt. Ergibt sich in zwei Kategorien die maximal erreichbare Zahl von drei Punkten, werden in der Endsumme alle Kategorien, in denen diese drei Punkte erreicht wurden, mit der erhöhten Zahl von vier gewertet. Damit wird dem Sachverhalt Rechnung getragen, dass sich bei hoher Belastung die Einzelbelastungen gegenseitig verstärken können. Durch diese Untersuchungsmethode kann ein ausreichendes Maß an Objektivität erreicht werden. Bis zu einer maximalen Anzahl von elf Punkten kann die Belastung als mäßig eingestuft werden. Dieses Untersuchungsergebnis bewirkt einen Verbleib in der Versuchsreihe. Bei einer Überschreitung von elf Punkten gerät das Tier in einen Zustand erheblicher Belastung und wird schmerzfrei mit CO₂ getötet. Die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere während des gesamten Versuchs ist als gering einzuschätzen. Weitere objektive Abbruchkriterien sind neben dem Erreichen des zeitbedingten Therapieendes ein Anstieg der Tumorgroße über das Volumen von 3000 mm³ oder das Ulzerieren des Tumors. Sollten bei Tieren unerwartete Krankheitszeichen auftreten, erfolgt ebenfalls der schmerzfreie Abbruch des laufenden Experimentes. Die Untersuchungen werden zumindest zweimal wöchentlich durchgeführt, wobei dies zusätzlich zu den täglichen Kontrollen durch die ausgebildeten Tierpfleger der Einrichtung erfolgt. Als sofortige Abbruchkriterien gelten:

- Apathie (völlige Inaktivität, fehlende Reaktion auf äußere Reize);
- Auffallende Abwehrreaktion/Aggressivität beim Palpieren der Tumoren als Zeichen für starke Schmerzen;
- stark verminderte Futter- bzw. Wasseraufnahme;
- Behinderung der Futter und Wasseraufnahme durch Tumore;
- Auffällige Atembeschwerden;
- Motorische Auffälligkeiten;
- unphysiologische, abnormale Körperhaltung;
- Gewichtsverlust ab 25% des Körpergewichts;

- Tumolvolumen von max. 3000 mm³;
- invasives Tumorwachstum.

Verminderung: Um die Anzahl an Versuchstieren und Pilotexperimenten maximal zu reduzieren bzw. die Xenograft-Experimente zu optimieren, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Im Speziellen, wurde sehr darauf Bedacht gelegt intensiv beforschte Zelllinien und Mausstämme zu verwenden. Alle verwendeten Zellmodelle wurden erfolgreich für die Generierung von Xenografts herangezogen. Die optimalen Bedingungen für die Doxycyclin-Behandlung (Dauer, Dosierung, Verabreichungsmethode) wurden der Literatur entnommen.

Vermeidung: Um die Versuchstieranzahl auf ein Minimum zu beschränken, wurden zahlreiche in vitro Experimente durchgeführt, die zeigen, dass signifikante Unterschiede in der Tumorprogression zwischen Komplex 1-positiven und -negativen Xenografts zu erwarten sind. Komplex 1-KG Zellen zeigen eine reduzierte klonogene und verankerungsunabhängige („anchorage independent growth capability“) Wachstumskapazität und 2D-Migrationskapazität. Um zu zeigen, dass der Verlust von Komplex 1 die Tumorprogression tatsächlich hemmt, kann man allerdings nicht auf in vivo Experimente verzichten.

Verfeinerung: Um den Stress für die Tiere auf ein Minimum zu reduzieren und allen ethischen und praktischen Erwägungen gerecht zu werden, werden alle Experimente von Personal mit Erfahrung und Ausbildung im Umgang mit Tieren durchgeführt. Die Eingriffe wurden auf ein Mindestmaß reduziert und nur die beschriebenen für das Projekt absolut notwendigen Eingriffe werden getätigt. Die beiden verabreichten Substanzen sind intensiv hinsichtlich Toxizität und Nebenwirkungen charakterisiert. Die LD₅₀ von Doxycycline beträgt bei Mäusen etwa 1900 mg pro kg Körpergewicht. Mäuse konsumieren 15 ml pro 10 g Körpergewicht pro Tag. Das Durchschnittsgewicht der Mäuse beträgt etwa 20 bis 30 g. Sie sollten daher etwa eine tägliche Dosis von maximal 400 mg pro kg Körpergewicht was ein Fünftel der LD₅₀ entspricht aufnehmen. Doxycyclin wird häufig bei Mäusen und Menschen angewendet und zeigt wenig und relativ mild ausgeprägte Nebenwirkungen (Gastritis, Diarrhoe, gesteigerte Photosensitivität). Die in der Literatur verwendeten Pimonidazole Dosen reichen von 30 bis 100 mg pro kg. Dabei zeigten sich keine toxischen Nebenwirkungen in Mäusen und Ratten. In folgender Studie werden 60 mg pro kg Körpergewicht verwendet. Die LD₅₀ Dosis beträgt 728 mg pro kg Körpergewicht.

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

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

Das Projektziel besteht in der Erforschung der Wirkungsweise von pharmakologisch aktiven Substanzen auf Herzmuskelzellen von Meerschweinen.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Erkenntnisse über die Wirkung von teilweise bereits therapeutisch angewandten Substanzen auf Herzzellen zu gewinnen, um Informationen über die Wirkungsweisen und Nebenwirkungen von pharmakologischen Substanzen zu erhalten.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Meerschweine

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

Vermeidung: Für die Abklärung der Fragestellung an einzelnen Herzzellen ist es unabdingbar, diese aus dem lebenden Herzen zu isolieren, da weder Zelllinien noch Herzzellen von Nicht-Säugetieren die erforderlichen Kriterien erfüllen.

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

Verfeinerung: Die Meerschweine werden konventionell gehalten. Die Versorgung und Betreuung erfolgt durch geprüfte Tierpfleger und wird vom zuständigen Veterinär in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen „Handling“ unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen.

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

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

Das aktuelle Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Analyse einer neuen Behandlung bei Mäusen die eine progressive Gehirnkrankheit, ähnlich der des Menschen entwickeln. Wir wollen die Entwicklung neuen Therapiemöglichkeiten für diese derzeit noch unheilbare menschliche Gehirnkrankheit untersuchen, und dies ist nur mit einem Versuch an diesen speziellen Mäusen möglich.

zu erwartender Nutzen: Wir hoffen durch unsere Erkenntnisse zukünftig die Therapie von Patienten ermöglichen zu können.

zu erwartender Schaden: Um die neuen Behandlungen bei Mäusen zu ermöglichen, wird die neue Substanz mit dem Futter gegeben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im aktuellen Projekt ist die Verwendung von bis zu 60 Mäusen über einen Zeitraum von drei Jahren geplant.

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

Alle Experimente sind nach dem 3R-Prinzip geplant und durchgeführt. Daher werden die Mäuse in eine angereicherte Umgebung gezüchtet. Um die Schmerzen und Leiden der Mäuse so gering wie möglich zu halten, werden die Tiere unter einer strengen tierärztlichen Beobachtung stehen und werden rechtzeitig mit Schmerzmitteln versorgt. Es wird während der gesamten Versuchsdauer großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Leiden der Mäuse so gering wie möglich gehalten werden. Alle Mäuse werden in Gruppen gehalten und täglich von geschulten Tierpflegerinnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht.

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

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

Mit diesem Antrag ersuchen wir um die Verlängerung der Bewilligung zur Zucht transgener Mäuse und Genotypisierung mittels Schwanzspitzenbiopsie der Mäuse für den **Zeitraum bis 30.6.2021**. Der Schwerpunkt unserer Forschung liegt in der Analyse von Reaktionen der Blutgefäße, die für physiologische, pathophysiologische und klinisch wichtige Prozesse wie Wundheilung, Gefäßversorgung von Tumoren und Atherosklerose von Bedeutung sind. Basierend auf dem Verständnis solcher Prozesse ist es ein weiteres Ziel Strategien für Diagnose und Behandlung solcher Krankheiten zu entwickeln, einschließlich neuer Medikamente und Gentherapie. Hinsichtlich der angewandten Methodik sollen die oben erwähnten Forschungsziele mittels biochemischer, molekularbiologischer, zellbiologischer und tierexperimenteller Untersuchungen erreicht werden. Darüber hinaus werden auch Aspekte anderer Wissensgebiete in interdisziplinärer Weise mit einer Reihe von nationalen und internationalen Kooperationspartnern bearbeitet. Die angestrebten Versuchsziele können nicht durch andere Methoden und Verfahren (Ersatzmethoden) erreicht werden.

zu erwartender Nutzen: Erhalt neuer Erkenntnisse, vor allem im Bereich Physiologie und Pathophysiologie der humanen Erkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die gezüchteten Mäuse einer Linie werden durch die Modifizierung des Genoms gering- bis mittelgradig belastet. Alle anderen Linien sind durch Zucht nicht belastet, sollen aber mittels Schwanzspitzenbiopsie genotypisiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

4645 Mäuse. **Durch diese Verlängerung wird die ursprünglich bewilligte Anzahl der belasteten Tiere nicht überschritten.**

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

Vermeidung: Die Zucht der, in diesem Antrag angegebenen transgenen Mäuse und deren Genotypisierung sind für die Schwerpunkte unserer Forschung und unserer Kooperationspartner - die Erforschung der physiologischen und pathophysiologischen Prozesse - notwendig. Die angestrebten Versuchsziele können nicht durch andere

Methoden und Verfahren (Ersatzmethoden) erreicht werden. Mit dieser Zucht wird die Verfügbarkeit dieser Linien für die Forschung und für Organentnahmen gewährleistet. Die geplante Analyse der Rolle der von uns untersuchten Proteine kann nicht in einem in vitro Modell durchgeführt werden.

Verminderung: Die Anzahl der gezüchteten Tiere und der Tiere, die genotypisiert werden, wird mittels Standardisierung der Versuchsbedingungen so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Erfahrung mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben.

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

Veränderungen in unserem Lebensstil sind Ursache einer besorgniserregenden Zunahme des Typ 2-Diabetes („Zuckerkrankheit“ = erhöhte Glukosekonzentration im Blut). Vor diesem Hintergrund besteht die dringende Notwendigkeit, Strategien zur Prävention und Behandlung dieser Stoffwechselstörung zu entwickeln. Das vorliegende Projekt beschäftigt sich mit aktuellen Fragestellungen zu diesem Themenkomplex und untersucht die Wirkung diverser Interventionen auf den Glukosestoffwechsel von Mäusen und Ratten. Das Projekt besteht aus drei Teilen: Teil 1 untersucht, wie neu entwickelte Appetithemmer (sogenannte MCH1-Antagonisten) auf den Glukosestoffwechsel wirken. Die erwarteten Ergebnisse sind für die weitere Entwicklung und für die Einschätzung der zukünftigen Brauchbarkeit solcher Mittel entscheidend. Diese Experimente haben unter anderem das Potenzial, unbrauchbare Substanzen mit nachteiligen Eigenschaften zu identifizieren und so zur Reduktion bzw. Vermeidung tierverbrauchender Entwicklungsprogramme beizutragen. Teil 2 vergleicht die Wirkung von reduziertem Sauerstoff in der Atemluft mit jener des derzeit meistverwendeten Medikaments für Typ 2-Diabetes (Metformin). Dies ist unter anderem für das Verständnis der Wirkungsweise von Metformin wichtig, weil Metformin eine hemmende Wirkung auf die Zellatmung haben dürfte. Die Informationen könnten zur zukünftigen Entwicklung optimierter Behandlungsstrategien wesentlich beitragen. Teil 3 beinhaltet die erstmalige Untersuchung der antidiabetischen Wirksamkeit von Substanzen, die aus einem Naturheilmittel entwickelt wurden und als neue Diabetesmedikamente in Frage kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Untersuchungen werden insgesamt maximal 555 Ratten und **292 Mäuse** benötigt.

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

Die Versuche am intakten Organismus werden im Sinne des „Replacement“ (Vermeidung von Tierversuchen) durch in vitro-Untersuchungen ergänzt. Sie können aber nicht gänzlich durch in vitro-Forschung ersetzt werden, weil es in allen Teilen des

Projekts um Wirkungen auf die Blutglukose geht, die im Zusammenspiel vieler, teilweise noch ungeklärter, Mechanismen und Organe reguliert wird. 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. So ist beispielsweise die Reihenfolge der Untersuchungen bewusst in einer Weise gestaltet, dass zuerst in Experimenten mit äußerst geringem Belastungsgrad und Tierbedarf Informationen über geeignete Dosierungen und Versuchsbedingungen gesammelt werden. Auf Basis dieser Daten kann der Bedarf an nachfolgenden Versuchen minimiert werden. Im Sinne des „Refinement“ (Verfeinerung von Tierversuchen) entsprechen die eingesetzten Arten, Stämme und Krankheitsmodelle (= Tiere mit erblichem oder ernährungsbedingtem Übergewicht), sowie das Verwendungsalter der Tiere 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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. ATOH8 ist ein Transkriptionsfaktor in den Podozyten und ist in bestimmten FSGS-Patienten verringert. Dieser Verlust von ATOH8 korreliert mit einem Verlust von Nephrin und Synaptopodin. Wir konnten zeigen, dass die ATOH8-Expression in Mäusen mit miR493aÜberexpression stark zurückgeht und dass ATOH8 direkt von miR-193a reguliert wird. Dementsprechend wollen wir die Hypothese überprüfen, ob ein Knock-out von ATOH8 in Podozyten in vivo zu FSGS führt. Das weitere Ziel ist, den zugrunde liegenden Signalweg aufzuklären. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über das Albumin:Creatinin-Verhältnis. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden **212 Mäuse (Erhöhung um 106 Mäuse)** unterschiedlichen Genotyps benötigt.

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative. Durch Standardisierung der Haltung und Methodik wird die biologische Streuung der Versuche verringert, für die signifikante Aussage der Studie wurde die Anzahl der Tiere durch eine Fallzahlberechnung auf das Minimum eingeschränkt.

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

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

Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Sox9 ist einer der am stärksten erhöhten Transkriptionsfaktoren in Patienten mit FSGS und in vitro wurde bereits gezeigt, dass die Überexpression des Transkriptionsfaktors Sox9 die kleine, regulatorische RNA miR-193a hochreguliert. Dementsprechend möchten wir in vivo die Hypothese überprüfen, ob eine Überexpression von Sox9 und daraus resultierende Hochregulation mi-R193a in der Niere zu einem FSGS Phänotyp führt. Das weitere Ziel ist, die durch Sox9-Überexpression in spezifischen Nierenzellen (Podozyten) via miR-193a Hochregulation ausgelöste FSGS-Symptomatik durch selektives Blockieren von miR-193a mittels „tiny LNAs“ („locked nucleic acids“) signifikant zu reduzieren, sowie den zugrundeliegenden Signaltransduktionsweg aufzuklären. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über die Albumin Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Ram und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft. Zusätzlich soll in einer weiteren Kreuzung überprüft werden ob, die Überexpression von beta-Catenin die Hochregulation von Sox9 anregen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

490 Mäuse

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine in vitro Alternative. Die benötigte Tierzahl wurde durch eine Fallzahlberechnung ermittelt, um eine gesicherte Aussage zu erzielen. Zur weiteren Minimierung werden die Versuche unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen durchgeführt.

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

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

Das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) bildet eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel des menschlichen Körpers. Die biologische Wirkung von MCH wird über 2 Rezeptor-Subtypen gesteuert. Die Beteiligung und der Ausbildungsgrad des Melanin-konzentrierenden Hormon Rezeptors 1 (MCHR1) wird mit unterschiedlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht, welche mit einer Fehlregulierung des Energiestoffwechsels einhergehen. Hierzu zählen unter anderem Fettleibigkeit, Diabetes und Insulin-Resistenz. Aus diesen Gründen stellt dieser Rezeptor eine vielversprechende Zielstruktur für die Diagnose und Therapie von MCHR1-assoziierten Erkrankungen dar. In diesem Zusammenhang wurden chemische Leitstrukturen entwickelt, welche eine hohe Bindungsstärke am menschlichen MCHR1 besitzen. SNAP-7941 und FE@SNAP stellen hierbei potentielle Kandidaten dar, um radioaktiv markiert als Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt zu werden. PET ist ein sehr sensitives, bildgebendes Verfahren zur Visualisierung von Stoffwechselfvorgängen und wird daher zur Diagnose von Erkrankungen, welche mit einer Fehlregulierung des Stoffwechsels in Verbindung gebracht werden, eingesetzt. In dem vorliegenden Projekt ist geplant die Bioverteilung, von radioaktiv markierten SNAP-7941, sowie FE@SNAP, mittels hochauflösender μ PET/CT/MR-Bildgebung in einem Tiermodell zu bestimmen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Bildgebung mithilfe von radioaktiv markierten Substanzen, sollen Erkenntnisse über die Verteilung und Häufigkeit von Rezeptoren, Stoffwechselfvorgängen und Hormonen bei zerebralen und peripheren Erkrankungen gewonnen werden, die mit einer Fehlregulation des Energiestoffwechsels in Verbindung gebracht werden. Diese Informationen können Rückschlüsse über die Entstehung und mögliche Therapieansätze von Erkrankungen wie der Fettleibigkeit, Diabetes und Insulinresistenz liefern und das Wissen über die Beteiligung von braunem Fettgewebe im Energiestoffwechsel verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Konzentration des Radiopharmakons (trägerfreie Zubereitung) ist so gering, dass keine pharmakologischen oder toxikologischen Wirkungen zu erwarten sind (nanomolare Stoffmenge). Die Versuchstiere werden unter Narkose dem jeweiligen bildgebenden Verfahren

unterzogen und unter Beibehaltung der Narkose schmerzfrei getötet. Eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen ist nicht gegeben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Tierstudien werden insgesamt 80 Tiere von zwei unterschiedlichen Rattenmodellen benötigt. **Als Kontrollgruppe werden zusätzlich 25 Mäuse verwendet.**

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

Vermeidung: Zur Vermeidung wurden vorab intensiv moderne und dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft entsprechende in-vitro Versuche durchgeführt. Die nun vorgestellten in-vivo Versuche sind vor einer erstmaligen Applikation im Menschen unerlässlich. Die Verteilung und Wechselwirkungen dieser radioaktiv markierten Substanzen hängen von vielen Prozessen ab und müssen mit einem lebenden Gesamtorganismus charakterisiert werden. Derartige Prozesse sind mit alternativen in-vitro oder ex-vivo Systemen nicht nachzustellen.

Verminderung: Zur Verminderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt. Durch die Standardisierung sämtlicher Einflussgrößen wie Hygiene, Versuchstierhaltung und aller Versuchsbedingungen wird die Variabilität vermindert, weshalb geringere Tierzahlen benötigt werden.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Versuche werden angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt. Des Weiteren wird streng darauf geachtet, dass Tiere, die nicht vollkommen gesund sind, von jeglichen Experimenten ausgeschlossen werden. Jedes Tier wird vor den Experimenten genau auf Hinweise etwaiger gesundheitlicher Probleme untersucht (Körpergewicht, Porphyrinflecken im Augen-, Mund- und Nasenbereich, Zeichen von Diarrhoe, etc). Nur augenscheinlich vollkommen gesunde Nager werden dann für die Experimente herangezogen.

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** vorgesehen.

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

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

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt ist eine ergänzende Untersuchung eines bereits bewilligten Projektes, in welchem wir den molekularen Mechanismus von Typ 2-Diabetes untersuchten. Dieses Projekt war sehr erfolgreich und wir verstehen nun, dass Adipositzellen ein bestimmtes Molekül besitzen, welches die Entstehung von Typ 2-Diabetes beeinflusst. Dieses Molekül reguliert bestimmte Lipide (Ceramide), welche bekannt dafür sind, eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Typ 2-Diabetes zu spielen. Typ 2-Diabetes ist eine Pandemie, welche eine der größten Herausforderungen der Medizin in diesem Jahrhundert ist und zum Teil durch eine Adipositas-Epidemie verursacht wird.

zu erwartender Schaden: Um eine auf diesen Erkenntnissen basierende Therapie entwickeln zu können, sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Mäuse unterschiedlichen Genotyps werden bis zu 26 Wochen mit fettreicher Diät gefüttert und die Insulin- bzw. Glukose-Toleranz getestet. **Während dieser Zeit wollen wir das oben erwähnte Molekül aktivieren, sowie die Lipide, die es beeinflusst, blockieren. Wir erwarten, dass diese Arbeit großen Einfluss auf die Behandlung von Typ II-Diabetes bei Menschen haben wird. Es werden hierfür Mäuse verwendet, wobei einem Teil der Tiere ein bestimmtes Molekül, welches die Typ II-Diabetes negativ beeinflusst, fehlt. Diese Tiere sind gesund und auch alle genetisch veränderten Mäuse zeigen keinerlei Krankheitszeichen.**

2. Art und Anzahl der Tiere

In Summe werden 804 Mäuse für diese Experimente eingeplant. (612 Mäuse plus 192 Mäuse unterschiedlichen Genotyps).

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

Zur Vermeidung der Tierversuche wurden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, diese in vitro Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche. Unsere Experimente wurden so verfeinert, dass die Tiere so wenig wie möglich leiden: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt; 2. Wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte

Versuchsbedingungen Wert gelegt. 3. Alle Prozeduren in diesem Versuch ausführen, sind nicht-invasiv um das geringste Leiden sicherzustellen.

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

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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der bisher medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der PSC ist die Bildung von Bindegewebe rund um den Gallengang, was zu Störungen des Gallenflusses und Infektionen führt. Da die komplexen Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsgepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), in der Pathogenese der PSC eine essentielle Rolle spielen, sind Tierversuche leider unumgänglich. Es wird angenommen, dass bestimmte Gallensäuren (die nach ihrer Synthese in den Leberzellen über bestimmte Transportproteine in den Gallengang gepumpt werden) Auslöser für diese Gallenwegserkrankung sein könnten.

zu erwartender Schaden: Zu diesem Zweck wird untersucht ob transgene Mäuse, denen bestimmte Gallensäuretransporter bzw. deren regulatorische Transkriptionsfaktoren fehlen, gegenüber etablierten Auslösern einer Cholestase geschützt sind.

zu erwartender Nutzen: Auf diese Weise soll gezeigt werden, dass die Verringerung des Gallensäuretransportes durch die Leber in den Gallengang, die Entstehung von Gallenwegserkrankungen deutlich verlangsamt bzw. möglicherweise verhindert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nochmalige Erhöhung der Tiere um **zusätzlich 20 (transgene Mäuse) auf 5204 Mäuse**.

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsseligens verringert. Soweit möglich werden auch Ko-Kulturen der unterschiedlichen Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zellentypen

feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

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 weibliche Schafe benötigt, an welchen die Auswirkungen chronischer elektrischer Stimulation des n. laryngeus recurrens, bzw. dessen Endäste auf die Kehlkopfmuskulatur exploriert werden sollen. Die Kehlköpfe von Schafen weisen anatomisch-funktionell eine große Ähnlichkeit zu humanen Kehlköpfen auf. Die Auswirkungen chronisch-elektrischer Stimulation können weder in-vitro noch in humanen Versuchen untersucht werden. Die Ergebnisse sollen zum einen Aufschluss über die physiologischen Alterungsvorgänge liefern und zum anderen die Auswirkungen eines völlig neuen Therapieansatzes explorieren.

zu erwartender Schaden: Vergleichbare Versuche zeigten keine Beeinträchtigung der Tiere in puncto Vitalität. Die während der Lebenszeit der Tiere geplanten Untersuchungen erfolgen mit etablierten Methoden (Operationen unter Narkose), die das Tierleid auf ein absolutes Minimum begrenzen. An den Tieren soll der die Kehlkopfmuskulatur versorgende Endast des Kehlkopfnerven (n. laryngeus recurrens) direkt stimuliert werden. Nach Fixierung der Elektrodenspitze im Bereich des Cricothyreoidal Gelenkes wird die Elektrode mit dem Schrittmacher verbunden. Dieser ist im Bereich des Brustbeines unter der Haut angebracht. Da der Schrittmacher elektronisch von außen gesteuert werden kann, sind keine weiteren Narkosen für den Versuch notwendig. Der Eingriff sowie die postoperative Phase werden dabei von geschulten Tierärzten geleitet und überwacht.

zu erwartender Nutzen: Die Versuche stellen die einzigartige Gelegenheit dar, einen lebenden Organismus hinsichtlich chronisch-elektrischer Stimulation der Larynxmuskulatur zu untersuchen. Dies ist wissenschaftlich von größter Bedeutung und war bis dato aufgrund technischer Limitationen auch noch nicht durchführbar. Diese Experimente stellen einen großen Wissenszuwachs in Aussicht, der in weiterer Folge zur Entwicklung weiterer therapeutischer Ansätze genutzt werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 24 Schafe auf 72 Schafe.

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

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

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Nach ihrer Anlieferung bekommen die Schafe zwei Wochen Zeit, um sich, unter tierärztlicher Aufsicht, an die neue Umgebung zu gewöhnen, und um sich von etwaigen transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Über den gesamten Versuchszeitraum findet ein täglicher Umgang mit den Tieren durch geprüfte Tierpfleger und die Experimentatoren statt, sodass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen, und zusätzlicher Stress bei Messungen vermieden wird. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht.

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

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

Die Verabreichung von T-Zellen, welche mit Tumor-spezifischen chimären Antigenrezeptoren (CARs) ausgestattet sind, ist eine der vielversprechendsten Formen der Immuntherapie und stellt für kindliche Hochrisiko-Tumore eine äußerst attraktive neue komplementäre Therapiemöglichkeit dar. Wir haben daher eine solche CAR-basierte Strategie zur Behandlung kindlicher Hochrisiko-Tumore in vitro entwickelt und wollen nun - als unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung einer klinischen Studie - diese Strategie in einem Mausmodell auf Wirksamkeit testen und weiterentwickeln.

zu erwartender Nutzen: Bei eindeutigem Nachweis eines Anti-Tumor-Effekts in vivo ist eine unmittelbare klinische Anwendung geplant. Dabei will man Patienten mit minimaler Resterkkrankung nach Chemotherapie behandeln und bevorzugt T-Zellen mit nur vorübergehender Expression des chNKG2D einsetzen. Der für die klinische Umsetzung erforderliche präklinische Wirkungsnachweis von zellulären Immuntherapien erfordert nach wie vor die Testung im Mausmodell. Aussagekräftige und anerkannte alternative experimentelle Strategien existieren nicht.

zu erwartender Schaden: Bei den vorgesehenen Experimenten kann es durch das Tumorwachstum bzw. durch xeno-spezifische GVHD in einigen Versuchsgruppen möglicherweise zu mittleren bis schweren Belastungen kommen. Schwere Belastungen sollen allerdings durch die genau definierten Abbruchkriterien, sowie durch Monitoring des Tumorwachstums mittels „in vivo Imaging“ weitestgehend verhindert werden. Das bedeutet, wir werden bereits vor Auftreten von manifesten funktionellen Störungen durch das Tumorwachstum die Versuche beenden und die Tiere töten. Das geschieht ebenso im Fall von bereits gering ausgeprägter GVHD, da die GVHD die Ergebnisse verfälschen würde und somit ein Ausschlussgrund ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind für unser Projekt **bis zu 1088 Mäuse vorgesehen**.

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

Diese Zahl beinhaltet bereits die Mäuse, welche den normalerweise zu erwartenden Ausfall kompensieren sollen, und kann sich reduzieren, falls im Zuge der Etablierung

weniger Wiederholungen der Vorexperimente nötig sein sollten. Bei der Planung der Experimente legten wir größten Wert darauf, die Anzahl der Versuchsgruppen so klein wie möglich zu halten. Außerdem erlaubt uns die Verwendung des hochsensitiven Biolumineszenz-Imagings das Tumorwachstum in der lebenden Maus bereits sehr früh und exakt zu verfolgen und so die Belastungen der Tiere sowie Versuchswiederholungen zu vermeiden. Mit dieser Messmethode können wir bei einem bestimmten Biolumineszenz-Schwellenwert bereits vor Auftreten von manifesten funktionellen Störungen den Versuch beenden und zusätzlich durch die hohe Messgenauigkeit die Gruppengröße reduzieren. Eine optimale Planung und Durchführung der Versuche ist gewährleistet durch die Unterstützung unserer lokalen und internationalen Kooperationspartner, welche extensive Erfahrung mit adoptivem T-Zell-Transfer besitzen.

Eine rückblickende Bewertung ist am Ende des Projekts (2021) vorgesehen.

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

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

Lungenfibrose ist eine seltene Krankheit, jedoch gibt es aktuell keine wirksame und nebenwirkungsfreie Behandlungsstrategie. Bei der Lungenfibrose versteift die Lunge und es wird mehr Kraft benötigt, um die Lungenflügel ausreichend zu belüften, damit ein Gasaustausch stattfinden kann. Dadurch nimmt der Sauerstoffanteil im Blut ab und das Atmen fällt den Patienten schwer. Das Projektziel ist es, die Mechanismen, die zu dieser Krankheit führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Patienten zu nutzen.

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

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

Mäuse, insgesamt: 1463 (Erhöhung um 35 Mäuse)

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

Vermeidung: Zahlreiche in vitro Vorversuche zeigten eine mögliche relevante Rolle spezifischer, durch Wachstumsfaktoren-induzierter Moleküle bei kardiovaskulären Erkrankungen und lassen eine Rolle dieser Gene in Lungenfibrose vermuten.

Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge, die der Lungenfibrose zugrunde liegen, können nur im lebenden Organismus untersucht werden. Deshalb können wir zur Entwicklung neuer Therapeutika den Einsatz von Tiermodellen nicht vollständig verhindern.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl von an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Nach Herzinfarkten kommt es durch Gewebsuntergang zu massiven Einschränkungen der Pumpfunktion des Herzens. Dies geht einher mit einer drastischen Verschlechterung der Lebensqualität und einer erhöhten Sterblichkeit, da das Herz den Körper nicht mehr ausreichend mit Blut versorgen kann. Momentan stellt das Ersetzen des geschädigten Organs mittels einer Herztransplantation die einzige Möglichkeit dar die Patienten von ihrer Erkrankung zu heilen. Spenderorgane sind jedoch rar, und die medikamentöse Vorbeugung der Abstoßung geht einher mit ernsthaften Nebenwirkungen. Stoßwellen sind Schalldruckwellen, die seit den 70er-Jahren zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt werden. Seit einigen Jahren hat sich Stoßwelltherapie (SWT) mit niedriger Energiedichte als Standardtherapie oder alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von orthopädischen Pathologien und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes etabliert. Am Herzen konnte gezeigt werden, dass SWT die Bildung neuer Blutgefäße anregt, die Größe des Infarktareals reduziert, Symptome reduziert und die Pumpfunktion nach Herzinfarkten verbessert. Trotz der überzeugenden klinischen Effekten ist der genaue Mechanismus der Gefäßneubildung nach SWT weitgehend unverstanden. Das Verständnis des Mechanismus wäre aber essentiell, um eine breite klinische Anwendung zu ermöglichen und damit vielen Patienten, die momentan nicht therapiert werden können, zu helfen. Mikrovesikel sind sehr kleine Abschnürungen aus der Zellmembran, die durch verschiedene Reize z. B. mechanische Reize, freigesetzt werden können und mit umliegendem Gewebe kommunizieren können. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob nach SWT Mikrovesikel frei werden und ob diese für den therapeutischen Effekt der SWT verantwortlich sind. Zu diesem Zweck werden aus menschlichen Zellen nach SWT Mikrovesikel gewonnen und mit einem speziellen Gel Mäusen unter die Haut gespritzt. Dieses Gel wird fest und ist so konzipiert, dass Blutgefäße einsprießen können. Nun soll untersucht werden, ob Mikrovesikel nach SWT zu vermehrter Blutgefäßbildung führen. Bei jeglichem Anzeichen von Leiden werden die Tiere sakrifiziert. **Sollte dies gelingen, werden in einem nächsten Schritt Herzinfarkte herbeigeführt durch das Abbinden eines Koronargefäßes. Um zu untersuchen, ob die Mikrovesikel tatsächlich zur Herzregeneration führen, werden sie in den Herzmuskel gespritzt. Einige Wochen später wird die**

Herzfunktion und die Anzahl der Blutgefäße evaluiert. Es wird versucht, die Tierzahl möglichst gering zu halten. Bei jeglichem Anzeichen von Leiden werden die Tiere sakrifiziert. Der Schweregrad des Versuches ist als „schwer“ einzustufen.

Eine verminderte Pumpfunktion als Folge von Herzinfarkten ist sehr häufig in der westlichen Welt. Nach wie vor existiert außer Organersatz keine heilsame Therapie. Betroffene Patienten haben eine massiv eingeschränkte Lebensqualität als auch Lebenserwartung. Die Stoßwelltherapie stellt eine vielversprechende neue Therapieoption dar, von der betroffene Patienten sehr profitieren könnten. Daher ist dieses Projekt von höchster klinischer Relevanz. Die subkutane Injektion stellt für die Tiere eine Belastung dar, die aber mittels der angegebenen Methoden so weit wie möglich vermindert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 3 Jahren **bis zu 255 Mäuse** verwendet.

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

Vermeidung: Für alle Detailfragestellungen, die in Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, werden Tierversuche unterlassen. Wir verwenden beispielsweise zur detaillierteren Erkundung der angiogenetischen Vorgänge einen „tube formation assay“ als auch unterschiedliche Proliferationsassays für Blutgefäßzellen.

Verminderung: Das Projekt ist stufenweise aufgebaut. Nur bei positiven Ergebnissen, d. h. 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 Haltung der Tiere erfolgt in Gruppenhaltung mit „environmental enrichment“. Die Tiere werden täglich visitiert und regelmäßig klinisch untersucht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis 31. Mai 2019 vorgesehen.

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

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

Die hochenergetische Stoßwellentherapie wurde im Jahr 1980 erstmals erfolgreich in der Urologie zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt. In den darauffolgenden Jahren führten viele Studien und klinische Ansätze zu einer weiten Verbreitung der sogenannten niederenergetischen extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT), unter anderem im Bereich der Orthopädie, Kardiologie, Urologie und Wundheilung. Trotz des breiten therapeutischen Einsatzgebietes extrakorporaler Stoßwellen (ESW) sind die ablaufenden Prozesse und Effekte auf zellulärer und molekularer Ebene nicht geklärt. Basierend auf Ergebnissen verschiedener Tierstudien scheinen ESW die Expression von bestimmten Signal- und Wachstumsfaktoren in mehreren Geweben, darunter Knochen, Knorpel und Herzmuskulatur, zu stimulieren. Dies kann zur Neubildung von Gefäßen im Gewebe führen, wodurch die Blutversorgung erheblich gesteigert wird. Zudem wird die Aktivierung und nachfolgende Differenzierung von Vorläufer- und Stammzellen angeregt. Außerdem zeigt die ESW entzündungshemmende Wirkungen. Eine Reihe von Geweben und Organen wurde bereits mit ESW behandelt, wohingegen äußerst wenig Information zur Therapie von skelettmuskulären Dysfunktionen oder Schädigungen vorliegt. Skelettmuskelgewebe besitzt hochregenerative Eigenschaften und damit könnte die Beschallung von Muskelschädigungen mit ESW von großer Bedeutung sein. Nach einer Verletzung werden Stammzellen (Satellitenzellen) aktiviert und geschädigtes Muskelgewebe kann repariert und erneuert werden. Signalfaktoren, welche bei der Muskelregeneration eine Rolle spielen, werden bei Behandlung mit ESW in (geschädigtem) Knorpel und Knochengewebe verstärkt exprimiert. In dieser Studie soll nun zum einen untersucht werden, welche Auswirkungen die ESW auf gesundes Skelettmuskelgewebe hat, zum anderen, welchen Einfluss ESW auf die Regeneration geschädigter Skelettmuskulatur haben.

zu erwartender Schaden: Die Beschallungen werden am Oberschenkel durchgeführt. Durch mehrere Humanstudien belegt, verursacht die niederenergetische Therapie keine Schmerzen, sodass diese am Patienten ohne Narkose und/oder lokale Betäubung durchgeführt werden kann. Da jedoch das Festhalten und Fixieren der Tiere über die Dauer der Therapie einen höheren Stressfaktor darstellt, als die nicht invasive Betäubung durch ein Inhalationsanästhetikum, werden die Tiere narkotisiert.

Um den Einfluss von ESW auf die Regeneration von Skelettmuskelgewebe beobachten zu können, wird unter Narkose mittels Cardiotoxin eine Schädigung im Oberschenkelmuskel der Ratten herbeigeführt. In der Regel ist der Oberschenkelmuskel nach zwei bis drei Wochen wieder vollständig regeneriert.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, mit dieser Studie die Hintergründe und die genaue Wirkungsweise einer bereits angewandten Therapiemethode besser verstehen zu können, sodass die Therapie an die jeweilige Indikation angepasst und optimiert werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Da komplexe, dynamische Vorgänge in Folge der ESWT zu erwarten sind, dessen authentische Repräsentation nur am gesamten Organismus durchführbar ist, wurden für das Projekt **162 Ratten (Erhöhung um 26 Ratten)** beantragt.

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

Die geringstmögliche Anzahl an benötigten Tieren, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wurde durch statistische Verfahren berechnet. Um die Anzahl der Versuchstiere weiter zu vermindern, werden Teilversuche der Studie so geplant und nacheinander durchgeführt, dass gegebenenfalls auf einige der Versuchstiere verzichtet werden kann, sollten sich entsprechende Ergebnisse zeigen. Sollte erkennbares Leid, Schmerzen oder Verhaltensänderungen, die auf Leiden der Tiere hindeuten, auftreten, wird sofort reagiert und das Tier nach Absprache mit dem Veterinärmediziner vorzeitig unter Narkose euthanasiert.

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

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

Ziel dieser Studie ist es, mittels modernster Sequenzierungsmethoden Informationen über Routen beider Phänotypen dieser Vogelart (Südwest- vs. Südostzieher), deren Orientierung und die zeitliche Koordinierung der Zugstrategien zu ermitteln. Damit wird es erstmals möglich sein, die molekularen Grundlagen dieser Verhaltensweisen zu bestimmen. Weiters sollen die den verschiedenen Zugstrategien zugrunde liegenden Genexpressionsmuster untersucht werden. Zu diesem Zweck wird das Orientierungsvermögen von Jungvögeln sowie von Wiederfängen im Rahmen von Verhaltensexperimenten getestet. Um das Expressionsmuster im Gehirn, dem primären Integrationsorgan der Vögel, analysieren zu können, werden verschiedene Hirnregionen seziiert und das Expressionsprofil der isolierten RNA charakterisiert.

zu erwartender Schaden: Um die formulierten Hypothesen zu testen, werden Blutproben von Vögeln genommen und Geolokatoren (wie ein Mini-Rucksack) am Körper fixiert. Um die Vögel mit den Geolokatoren auszustatten werden sie mit Netzen gefangen, beringt, vermessen und für die Blutentnahmen fixiert, was zu einer Stressreaktion führt. Die Geolokatoren werden über ein Jahr von den Vögeln getragen. Im Rahmen früherer Studien wurden keine negativen Effekte einer solchen Anwendung festgestellt, wenn das Gewicht des Gerätes weniger als 5% des Körpergewichts beträgt. Die zum Zweck der Analyse des Expressionsmusters im Gehirn erforderlichen Vögel werden getötet.

zu erwartender Nutzen: Die gewählten technologischen Ansätze sind sowohl auf Ebene der Phänotypcharakterisierung als auch auf Genotypisierungsebene hoch innovativ und wurden an Mönchsgrasmücken noch niemals angewandt. Durch diese Studie wird das Wissen über das Zugverhalten der Mönchsgrasmücke und ihrer Hybride erweitert; dies hat das Potenzial, zu einem vertieften Verständnis des Vogelzugs auf verschiedenen Ebenen (Evolution, Verhalten, Genomik) beizutragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um 200 Mönchsgrasmücken auf 750 Mönchsgrasmücken (*Sylvia atricapilla*)

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

Vermeidung: Dieses Projekt kann nur mit freilebenden Vögeln durchgeführt werden, da die Tiere und ihr Zugverhalten in der natürlichen Umgebung untersucht werden sollen.

Verminderung: Für das beantragte Projekt wurde anhand der Anwendung statistischer Poweranalysen die Anzahl von 100 wiedergefangenen Tieren als unbedingt erforderlich bestimmt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die zu untersuchenden Parameter detektieren zu können. Aufgrund der antizipierten Wiederfangrate von 20% planen wir daher, im gesamten Versuchszeitraum insgesamt 550 Individuen mit Geolokatoren auszustatten. **Für die Verhaltensstudien zum Genexpressionsmuster wurden insgesamt 200 Vögel als unbedingt erforderlich bestimmt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die zu untersuchenden Parameter detektieren zu können.**

Verfeinerung: Die Dauer der Manipulationen (Fang und Behandlung der Vögel) wird durch große Erfahrung und Routine der involvierten Feldarbeiter so kurz wie möglich gehalten (weniger als 15 Minuten), um die Stressreaktion zu minimieren. Im Rahmen früherer Studien wurden keine anhaltenden Schäden durch Fangstress nachgewiesen. Für die Genotypisierung werden 3% der gesamten Blutmenge eines Vogels benötigt, was deutlich unter dem empfohlenen Grenzwert von 10% liegt. Das Gewicht der angebrachten Geolokatoren bleibt mit 4% des Körpergewichts ebenfalls unterhalb des einschlägigen Richtwertes von 5%. Die Haltung und Betreuung der Tiere während der Verhaltensexperimente erfolgt unter optimierten Bedingungen bzw. durch erfahrenes Tierpflegepersonal.

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

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

Ziel ist das Erlernen des klinischen Untersuchungsganges sowie praktischer Handgriffe und Tätigkeiten am Tier, um diese im Berufsalltag fachgerecht und tierschutzkonform ausüben zu können.

zu erwartender Schaden: An/mit den Tieren werden verschiedene Manipulation und Eingriffe durchgeführt (z. B. klinische Untersuchungsgänge, rektale Untersuchung, Blutabnahmen, Injektionstechniken, Setzen der Nasenschlundsonde und Laufbandtraining).

zu erwartender Nutzen: Die auszubildenden Personen werden für den Praxisalltag vorbereitet und erwerben praktische Fertigkeiten für die zukünftige Tätigkeit im Bereich der Pferdehaltung.

2. Art und Anzahl der Tiere

27 Pferde (Erhöhung um 2 Pferde)

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

Vermeidung: Da praktische Übungen nach der Einschulung an „Dummies“ nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können, ist eine Vermeidung nicht möglich.

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

Verfeinerung: Die Ausbildung wird im Vorfeld durch den Einsatz von audiovisuellen Medien (Computersimulation) sowie durch Üben an einem „Dummy“ (Modell) ergänzt, sodass sowohl die Häufigkeit der Durchführung der Maßnahmen am lebenden Tier als auch die Belastung der Tiere reduziert werden. Alle Maßnahmen an den Tieren werden unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal durchgeführt, so dass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden.

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

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

Histomonose ist eine Erkrankung des Geflügels, die zu hoher Mortalität bei infizierten Tieren führen kann. Bis dato gibt es keine Möglichkeit der Prophylaxe oder Therapie gegen diese Krankheit, daher ist die Entwicklung eines Impfstoff gegen Histomonose für den Einsatz im Feld dringend notwendig. Vorhergehende Experimente haben gezeigt, dass die Impfung mit attenuierten Histomonaden gegen eine Infektion („Challenge“) mit virulenten Parasiten schützen kann. In diesen Versuchen wurde für die Impfung und den Challenge jeweils dasselbe Isolat, mit unterschiedlicher Passagenzahl, verwendet. Bisher gab es jedoch noch keine Untersuchungen zum protektiven Effekt des Impfstoffkandidaten gegen genetisch Unterschiedliche Isolate von *H. meleagridis*. In den vergangenen Jahren ist es gelungen von verschiedenen Ausbrüchen von Histomonose in europäischen Geflügelbetrieben den Erreger zu isolieren. Ergebnisse aus Infektionsversuchen haben gezeigt, dass die verschiedenen Isolate bei Puten hochvirulent sind. Weiters konnten phylogenetische Unterschiede der verschiedenen Isolate nachgewiesen werden, was Fragen zur Kreuzprotektivität aufgeworfen hat.

Ziel des Tierversuches war es einen protektiven Effekt eines möglichen Impfstoffes bei Puten auch gegen genetisch heterologe Histomonaden zu untersuchen. Die Ergebnisse sind eine wichtige Grundlage für die Verwendung eines Impfstoffes gegen Histomonose im Feld.

Einzelne Puten sind an Histomonose erkrankt. Für die Weiterentwicklung eines Impfstoffes war der Versuch von großem Nutzen, um zukünftig Geflügel in kommerziellen Betrieben vor Morbidität und Mortalität durch Histomonose schützen zu können. Erhobene Schweregrade: 40 Tiere schwer, 50 Tiere gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der Studie wurden 90 Puten untersucht.

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

Vermeidung: Die Untersuchungen der Wirkung eines Impfstoffes in vivo waren unerlässlich, da es alternativ dazu keine in vitro Systeme gibt.

Verminderung: In kurzen, regelmäßigen Intervallen wurden die Tiere beobachtet um protrahierte klinische Symptome zu vermeiden.

Verfeinerung: Der dazu nötige Versuch war so erstellt, dass eine minimale Anzahl von Tieren verwendet wird, ohne die statistische Berechenbarkeit von Ergebnissen zu gefährden.

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

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

Die „invasive Aspergillose“ ist eine sehr gefährliche Pilzkrankung, die von verschiedenen Arten des Schimmelpilzes „Aspergillus“ verursacht wird. Sie tritt fast ausschließlich bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion) auf und endet in vielen Fällen tödlich. In diesem Projekt wurde im Maus-Modell erforscht, wie sich die Erkrankung entwickelt, wenn unterschiedliche Stämme des Pilzes als Verursacher auftreten, und wie sich dabei die Verwendung eines bestimmten Pilzmedikaments auf den Verlauf der Krankheit auswirkt. Der bezweckte Nutzen der Studie besteht in einem besseren Verständnis, wie gefährlich (virulent) verschiedene Stämme des Pilzes sind, wie die von ihnen verursachte Erkrankung verläuft und wie empfindlich sie auf das Medikament reagieren. Durch die neuen Erkenntnisse sollen zukünftig die Therapiemöglichkeiten erweitert und verbessert werden können.

Im Experiment verursachten beide verwendeten Pilz-Isolate invasive Aspergillose. Der Pilz, der im Labor empfindlich gegen das verwendete Pilzmedikament ist (sensitiv), war im Krankheitsverlauf weniger aggressiv („virulent“), verursachte eine geringere klinische Symptomatik und zeigte über den Versuchszeitraum eine geringere Sterblichkeitsrate. Der andere Stamm, der unter Laborbedingungen unempfindlich (resistent) gegen das Medikament ist, bewirkte eine erhöhte Sterblichkeit.

Von großer Bedeutung für die Therapie ist das Ergebnis, dass in diesem Versuch die Behandlung der Tiere mit dem Pilzmedikament nicht nur gegen den im Labor empfindlichen Pilz, sondern auch gegenüber dem resistenten Stamm eine deutliche Wirkung zeigten. Dies zeigt, dass die Wirkung eines Medikaments gegen einen Krankheitserreger im Körper des Wirts beziehungsweise des Patienten eine andere sein kann als „im Reagenzglas“. Nach unseren Ergebnissen spricht auch nichts dagegen, dieses Medikament weiterhin als Mittel erster Wahl bei invasiven Pilzkrankungen zu verwenden. Es wird weiterhin intensiv an der Aufklärung der Mechanismen geforscht, die Pilze resistent gegenüber Pilzmedikamenten machen können, um der Bedrohung vor allem immunschwacher Patienten durch Pilze zu begegnen.

2. Anzahl und Art der verwendeten Tiere

56 Mäuse

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

Vermeidung: Bisher wurden bereits zahlreiche Experimente zur Klärung der Frage, wie sich der Pilz vor dem Medikament schützt, *in vitro*, (d. h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Für die Fragen, die sich für den Krankheitsverlauf und die Therapie im Körper stellen, sind wir jedoch auf das Tiermodell angewiesen. Die Möglichkeit der Verwendung alternativer Methoden ist hierfür nicht gegeben.

Verminderung: Durch eine Fallzahl-Kalkulation verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig, um (statistisch) aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können.

Verbesserung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. In jedem Käfig steht ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit zur Verfügung. Nach der Lieferung der Tiere werden sie 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“) und so Angst und Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu vermindern. Die

Umgebungsbedingungen werden möglichst konstant gehalten: Beleuchtung mit Zeitschaltuhr, Beheizung über die Zuluft, Raumtemperatur. Durch die Anschaffung eines modernen Blutzellmessgerätes können viele Blutwerte in einer einzigen Probe gemessen werden.

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

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

Viele klinisch relevante Fragestellungen und Probleme beruhen auf Prozessen, die vom Immunsystem eingeleitet und unterhalten werden (z. B. Autoimmunität, Inflammation, Organtransplantation, Tumormimmunologie, Infektionsimmunologie). Um die Physiologie und Pathophysiologie des Immunsystems verstehen zu können, ist es unabdingbar, die molekularen Mechanismen, die der Einleitung, Unterhaltung und Beendigung einer Immunantwort zu Grunde liegen, aufzuklären. Die Entschlüsselung dieser zellulären Aktivierungsprozesse ist nicht nur für das Verständnis der Physiologie des Immunsystems von Bedeutung, sondern sie liefert auch den Schlüssel, Störungen des Immunsystems zu verstehen und, was noch wichtiger erscheint, in der Zukunft besser therapieren zu können.

Unser Projekt war und ist aus wissenschaftlicher Sicht höchst erfolgreich: Als neuer Lichtblick in der Krebstherapie konnte im Rahmen dieses Projekts ein neuer intrazellulärer Immunkontrollpunkt als besonders lohnendes Krebsimmuntherapieziel jenseits von CTLA-4 und PD-1 validiert werden. Die Hemmung dieses intrazellulären Immunkontrollpunkts stellt einen neuen Angriffspunkt dar, um die Kontrolle des Tumorwachstums durch das patienteneigene Immunsystem wieder herzustellen. Das Projektziel wurde daher eindeutig erreicht und lieferte relevante Informationen für eine klinische Umsetzung, die bereits von Partnern der Industrie in Angriff genommen wird.

Leider können so komplexe physiologische Vorgänge des Immunsystems nicht in der Gewebekultur nachgestellt werden und müssen im lebenden Tier untersucht werden. Es wurden für unsere Forschungen im vergangenen Jahr 785 Mäuse (Schwergrad leicht mit 34 Tieren, Schweregrad mittel mit keinem Tier und Schweregrad schwer mit 751 Tieren) für Tierversuche verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

785 Mäuse

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

Wenn möglich wurden zur Vermeidung von in vivo Versuchen 1. Tumor- und Immunzelllinien bzw. 2. primäre Immunzellkulturen von entsprechenden Organen aus

euthanasierten GM-Mäuse zur detaillierten Analyse von Signalwegen verwendet. Zusätzlich werden wir bei in vivo Analysen und Endpunktmessungen als Forschergruppe eng zusammenarbeiten, um möglichst viele relevante Daten aus einem einzigen Tier zu erheben und somit die Tierzahl zu minimieren. Durch die Verwendung von Analgesie/Anästhesie werden Schmerzen und Leiden reduziert und die laufende Dokumentation der Mausgesundheit mittels „Score-Sheets“ wird es ermöglichen weitere Belastungen zu vermeiden, indem ein Tier vorzeitig aus dem Versuch genommen wird.

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

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

Invasive Pilzinfektionen sind sehr gefährliche Erkrankungen, die von verschiedenen Pilzarten verursacht werden können. Sie treten vor allem bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion...) auf und enden trotz großer Fortschritte in der medikamentösen Therapie in vielen Fällen tödlich. Für die Behandlung ist es von größter Bedeutung, eine Pilzinfektion möglichst früh zu erkennen und zu diagnostizieren. Je nachdem, um welchen Pilz es sich handelt, kommen unterschiedliche Medikamente bzw. Dosierungen zum Einsatz. Wenn die Diagnose falsch ist, kann eine Behandlung mit dem falschen Medikament fatale Folgen haben. Es hat sich gezeigt, dass ein häufig zur Diagnose verwendeter Test möglicherweise nur unzureichend zwischen zwei der gefährlichsten Verursacher von Pilzkrankheiten unterscheiden kann. In der Studie wurde ein neuer Antikörper getestet, mit dem diese Unterscheidung verlässlich getroffen werden kann.

Schaden für die Tiere: Der den Tieren zugefügte Schaden bestand darin, dass sie an einer Pilzinfektion erkrankten.

Nutzen: Dem gegenüber stand der sehr große zukünftige Nutzen einer frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose, die zu einer Senkung der hohen Sterblichkeit bei diesen Pilzerkrankungen beitragen kann. Es zeigte sich, dass der neu entwickelte Antikörper im Gewebe erkrankter Tiere tatsächlich zwischen den beiden Pilzen unterscheiden kann. Dies ist ein erheblicher Fortschritt und wird hoffentlich bald zur Entwicklung eines neuen Routine-Diagnostetests führen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

9 Mäuse

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

Vermeidung: Die meisten Experimente für die Studie wurden und werden in vitro, d. h. „im Reagenzglas“, durchgeführt (Anzucht der Pilze im Labor, verschiedene Tests mit dem neuen Antikörper in Pilzkultur-Überständen und an Pilzfäden). Zur Überprüfung,

ob der neue Antikörper auch zum Nachweis der Pilze im Gewebe geeignet ist und auch dort zwischen den zwei Pilzen unterscheiden kann, wurden jedoch Organproben von infizierten Tieren benötigt. Eine völlige Vermeidung von Tierversuchen war daher nicht möglich.

Verminderung: Wir beschränkten uns in den Versuchen auf das absolute Minimum von 1 oder 2 Mäusen pro Pilzart. Auf die Verwendung mehrerer Tiere pro Bedingung wurde bewusst verzichtet. Es wurden auch keine gesunden Kontrolltiere verwendet, sondern stattdessen konservierte Organe aus früheren Versuchen.

Verbesserung: Die Tiere bekamen in jeden Käfig ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit sowie Nagehölzchen und Nistmaterial zur Beschäftigung. Sie wurden 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).

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

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

Medikamente, welche das Enzym mTOR blockieren, werden immer öfter in der Therapie gegen spezielle Krebsarten eingesetzt. Künftig werden diese Medikamente noch weiter verbreitet werden, da sie auch bei Brustkrebs eingesetzt werden. Eine Nebenwirkung dieser Medikamente stellt eine bestimmte lebensgefährliche Form der Lungenentzündung dar, wobei die Ursache dieser nicht geklärt ist. Unser Projekt zielte darauf ab, die Ursachen dieser Lungenentzündung herauszufinden.

Dafür wurde bei Mäusen eine Lungenentzündung ausgelöst und gleichzeitig wurden zwei verschiedene mTOR-Inhibitoren verabreicht.

Aus den Ergebnissen der Initialexperimente (Initialexperimente um Verfeinerung und Verringerung zu ermöglichen) konnte kein relevanter Einfluss der verwendeten mTOR-Inhibitoren auf die Pathogenese dieser speziellen Lungenentzündung beobachtet werden. Daher wurde auf die Durchführung der weiteren geplanten und beantragten Experimente -sehr belastende Experimente mit Überleben als Zielgröße - verzichtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Durchführung dieser Experimente wurden anstatt der geplanten und genehmigten 549 Tiere insgesamt 119 weibliche Inzuchtmäuse im Alter von 8 Wochen verwendet.

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

Auf die Durchführung weiterer geplanter und beantragter sehr belastende Experimente mit Überleben als Zielgröße wurde verzichtet.