

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

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

Ziel des Projektes ist die Etablierung einer neuen, nicht-invasiven Methode zur Testosteronbestimmung aus dem Kot. Der Testosteronspiegel gibt nicht nur Auskunft über den sexuellen Status (juvenil oder geschlechtsreif) eines männlichen Wirbeltieres, sondern verändert auch sein sexuelles Verhalten und beeinflusst die Spermatogenese und bestimmt damit den Fortpflanzungserfolg. Im Rahmen des Projekts soll der zeitliche Verlauf der Testosteronausscheidung an, zwischen 10 und 15 Wochen alten, Mäusen untersucht werden, um mögliche geschlechts- und stammspezifische Unterschiede festzustellen.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Informationen werden 1. das Wissen über die Physiologie der Tiere vertiefen, 2. die Anwendbarkeit der Hausmaus als Modellorganismus erweitern und 3. eine neue, nicht invasive Methode zur Hormonbestimmung etablieren, welche die bisher zur Bestimmung des Hormonstatus erforderliche Blutentnahme entbehrlich macht und damit Tierversuche künftig vermeiden oder verfeinern kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Testosteronausscheidung zu untersuchen und die eingesetzte Methode zu validieren, werden den Versuchstieren unbedenkliche Testsubstanzen intraperitoneal injiziert. Weiters werden die Tiere für kurze Zeit sozial isoliert und auf einem Gitterboden gehalten, um die Ausscheidungen der Tiere zu sammeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Hausmäuse (*Mus musculus f. domesticus*)

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

Vermeidung: Der Tierversuch kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da eine neue, nicht invasive Methode zur Testosteronbestimmung aus dem Kot nur an lebenden Tieren etabliert werden kann.

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

Verfeinerung: Die Injektionen werden von geschultem Personal durchgeführt. Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch Fachpersonal stellt sicher, dass

unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden. Für die Probensammlung werden die Tiere in speziellen Käfigen untergebracht, die das Handling der Tiere und den damit verbundenen Stress auf ein Minimum reduzieren. Es wird ausreichend Nistmaterial zur Verfügung gestellt, das den Tieren als Enrichment dient.

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

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

Viele Erkrankungen wie Krebs, Sepsis, chronische Darmerkrankungen und Allergien gehen mit einer Veränderung der Durchlässigkeit der Darmwand und damit einer Entzündungsreaktion des Körpers einher. Bisherige Methoden zur funktionellen Untersuchung der Darmwanddurchlässigkeit (Quantifizierung der Durchlässigkeit) waren nur im Tiermodell möglich und erlaubten nur die Betrachtung einzelner Darmabschnitte. Sollte sich die beschriebene Methodik etablieren, so könnten Versuchstiere eingespart werden. Zusätzlich ist auch eine Anwendung beim Menschen (z. B. in Darmbiopsien) denkbar.

zu erwartender Schaden: In einer Gruppe wird eine Entzündungsreaktion mit erhöhter Darmdurchlässigkeit verursacht, die andere Gruppe dient als Kontrolle. Die Tiere erhalten ausreichende Schmerztherapie. Eingriff und Euthanasie erfolgen innerhalb von 24 Stunden.

zu erwartender Nutzen: Für die Anwendung dieser Methode beim Menschen sind die Erkenntnisse aus diesem Tierversuch von großer Bedeutung. So könnten zukünftig auch beim Menschen (z. B. an Darmbiopsien) funktionelle Untersuchungen der Darmwand durchgeführt werden. In zukünftigen Tierversuchen zur Darmwand könnten nach Etablierung dieser Methode Versuchstiere eingespart werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Untersuchung werden 20 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die funktionellen Untersuchungen der Darmwandbarriere sind nur im Leberdmodell untersuchbar. Mit zunehmenden Erkenntnissen sind die Daten jedoch rasch auf den Menschen übertragbar, sodass schon in naher Zukunft an humane Studien zu denken ist.

Verfeinerung: Die Mäuse werden einzeln gehalten. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den Tierpflegern und Tierpflegerinnen und vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Verminderung: Die Veröffentlichung der in diesem Projekt gesammelten Daten dient als internationale Grundlage für unsere und andere Forschungsgruppen, sodass die gleichen Versuche nicht mehr gemacht werden müssen. Teile der Methoden in diesem Projekt helfen einen höheren Datenoutput pro Versuchstier zu generieren und helfen so insgesamt bei der Reduktion der benötigten Versuchstierzahl. Sollte eine Etablierung der untersuchten Methode zur Beurteilung der Darmwandbarriere gelingen, so kann dies nach internationaler Veröffentlichung bei Untersuchungen der Darmwand dazu dienen zukünftig die Zahl der benötigten Tiere deutlich zu reduzieren.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unmittelbar vor dem Versuch einem Stresslevel ausgesetzt, der mit dem Fang und der kurzzeitigen Käfighaltung verbunden ist. Während des Versuchs ist ein erhöhter Stresslevel zu erwarten, der durch die Fixierung des Vogels in einer unnatürlichen Körperhaltung entstehen kann. Es sind keine langanhaltenden negativen Auswirkungen auf die Tiere zu erwarten. Die Tiere werden unmittelbar nach dem Versuch wieder in die freie Wildbahn entlassen.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Blaumeise (*Cyanistes caeruleus*), 20 Kohlmeise (*Parus major*)

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

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

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

Verfeinerung: Das bereits an anderen Vogelarten angewandte Respirometrie-System wird unter größtmöglicher Schonung adaptiert. Das Handling der Vögel und die Messung werden von erfahrenen Personen durchgeführt.

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

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

Das Projekt soll dazu beitragen, die Ausscheidung von Medikamenten bei Einsatz von Nierenersatztherapie besser zu verstehen, da das Ausmaß der Ausscheidung unbekannt und unter anderem wirkstoffspezifisch ist. Daher soll der Einfluss bestimmter Wirkstoffe auf die Plasmakonzentration näher untersucht werden. Durch diese Erkenntnisse können Medikamente bei Intensivpatienten besser dosiert werden, sodass mehr Patienten einen Aufenthalt auf der Intensivstation überleben können.

zu erwartender Nutzen: Eine medikamentöse Therapie bei Patienten mit Nierenersatztherapie birgt immer die Gefahr einer Unter- oder Überdosierung des Medikaments, da die Elimination durch die Dialysemembran – insbesondere bei neuen Membranen – nicht bekannt ist. Eine korrekte Dosierung kann nur dann erreicht werden, wenn dieser Parameter bekannt ist. Normalerweise erfolgt eine Bestimmung in kleinen klinischen Studien, die jedoch immer auch eine Belastung für die Patienten darstellen. Zudem kann eine Medikamentenunter- oder -überdosierung nicht ausgeschlossen werden. Die Verwendung von in-vitro Hämodialyse/Hämodiafiltration erlaubt optimale Dosierungsempfehlungen für eine Vielfalt von Therapeutika für kritisch kranke Patienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die in-vitro Testung der Membranen und Wirkstoffe sowie die anschließende Modellierung wird eine ausreichende Menge an Rinderblut benötigt. Hierfür wird Rindern Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Rinder

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

Vermeidung: Eine im Vorprojekt durchgeführte Untersuchung zum Ersatz von Rinderblut als Testsubstrat verlief negativ, sodass auf Rinderblut zurückgegriffen werden muss. Es kann daher keine Ersatzmethode angewandt werden.

Verminderung: Durch Optimierung des Versuchsaufbaues wird versucht, eine möglichst kleine Streuung um den Mittelwert zu erreichen, sodass nur wenige Wiederholungen von einzelnen Versuchen notwendig sind, um eine statistisch signifikante Aussage zu erhalten.

Verbesserung: Die entnommene Blutmenge entspricht in Relation in etwa einer menschlichen Blutspende. Ein Tier wird maximal zweimal im Monat zur Blutentnahme herangezogen, sodass jedem Tier ausreichend Zeit zur Regeneration zur Verfügung steht. Handling und Fixierung erfolgen fachgerecht, um den Stress für die Tiere zu minimieren.

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

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

Der Nachweis von Mycobakterium avium bei lebenden Vögeln erweist sich als schwierig und die Ergebnisse können falsch negativ sein. Da es sich bei diesem Bakterium um einen potentiellen Zoonose-Erreger handelt, wird in der Fachliteratur die Euthanasie der Kontakttiere bzw. ganzer Bestände angeraten, wenn bei einem einzelnen Tier einer Gruppe Mycobacteriose z. B. im Rahmen einer Sektion festgestellt wird. In einem auf natürlichen Weg infizierten Taubenbestand (3 nachweislich an Mycobacteriose verstorbene Tiere) sollen klinisch unauffällige Kontakttiere vor deren Euthanasie einer klinischen Untersuchungsreihe unterzogen werden, um die daraus resultierenden Ergebnisse mit den Sektionsbefunden zu vergleichen und eine valide Aussage über die Korrelation der Untersuchungsergebnisse zu treffen.

zu erwartender Nutzen: Ein zuverlässiger Nachweis von Mycobakterium avium am lebenden Tier ermöglicht es, in Beständen mit erkrankten Tieren eine sichere Unterscheidung zwischen infizierten und nicht-infizierten Tieren zu treffen. Somit könnten erkrankte und nicht erkrankte Tiere getrennt und die Ausbreitung des Erregers eingedämmt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollen daher dazu beitragen, zukünftig eine Prognose für betroffene Bestände mit klinisch unauffälligen Kontakttieren tätigen zu können.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden einer klinischen Untersuchung inkl. Blutabnahme und Ultraschall unterzogen. Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren und die Vornahme von Biopsien erfolgen in Narkose.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

8 Tauben

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

Vermeidung: Um den Erreger im lebenden Organismus nachzuweisen, müssen lebende Tiere der Zielspezies herangezogen werden.

Verminderung: Es werden Tiere untersucht, bei denen eine Infektion vermutet wird. Die Tiere werden daher nicht eigens für diese Studie infiziert.

Verfeinerung: Die Tiere verbleiben in der gewohnten Gruppe und Umgebung (Volierenhaltung). Sie werden ad libitum gefüttert und getränkt. Alle Untersuchungen werden von erfahrenen Personen durchgeführt. Für die Blutabnahme wird die

kleinstmögliche Nadel verwendet und das Minimum an benötigtem Blut entnommen.

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

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

Es wird vermutet, dass aviäre Hämosporidiosen (inklusive Vogel malaria) als Ursachen von schweren Erkrankungen und Todesfällen bei Wildvögeln stark unterschätzt werden. Die diesbezüglichen Daten sind lückenhaft, weil die Gewebstadien der Hämosporidien morphologisch ähnlich sind und derzeit, insbesondere auch bei Mischinfektionen, keine Methoden zur Bestimmung der Parasitenarten in Gewebeproben verfügbar sind. Im Rahmen des Projekts ist daher geplant, definierte Hämosporidiengenera und -arten in Gewebeproben sichtbar zu machen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt soll es ermöglichen, die Arten von Vogel malaria-Erregern, mit welchen ein bestimmter Vogel befallen ist, genau zu bestimmen. Durch die Herstellung von Gensonden soll ein weiteres Diagnostiktool zur Erkennung von Vogelkrankheiten erstellt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den nicht zum Zweck dieser Studie gefangenen Vögeln erfolgt eine einmalige Entnahme von maximal 200µl Blut aus der Vena basilica oder Vena jugularis dextra.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Wildvögel

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

Vermeidung: Eine Vermeidung ist nicht möglich, da die Erreger der Vogel malaria ausschließlich in Blutproben empfänglicher Vogelarten nachweisbar sind und auf Speziesebene identifiziert werden müssen.

Verminderung: Die beabsichtigte Anzahl von Proben ergibt sich aus der zu erwartenden Zahl von Wildvögel der passenden taxonomischen Gruppen und den zu erwartenden Befallsgraden.

Verbesserung: Die Analyseverfahren sind so ausgelegt, dass nur sehr geringe Blutmengen benötigt werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten (2 Blutausrichthe, 2 Tropfen Blut auf Filterpapier). Die Blutentnahmen werden von qualifizierten Personen durchgeführt, sodass die Entnahmeprozedur sehr kurz ist und der damit verbundene Stress für die Tiere minimiert wird.

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

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

In den letzten Jahren wurden Methoden entwickelt, die im Tiermodell eine gezielte Aktivierung von exakt definierten Zellen im zentralen Nervensystem erlauben. Ziel des aktuellen Projektes ist es, die Wirkung der selektiven Stimulierung von Nervenbahnen, die vom Rückenmark in definierte Gehirnareale aufsteigen und die bei der Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle spielen, auf das Verhalten von Ratten zu untersuchen. Dazu werden mit Hilfe von Viren Gene zur optogenetischen Manipulation in Nervenzellen des Rückenmarks eingeschleust werden. Die Endigungen dieser Nervenzellen werden dann in verschiedenen Zielregionen im Gehirn durch Licht aktiviert und das Verhalten der Tiere beobachtet.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie untersucht die Relevanz von vom Rückenmark ins Gehirn aufsteigender Nervenbahnen für die emotionale Verarbeitung von Schmerzen, und könnte so einen wichtigen Beitrag für neue therapeutische Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten leisten.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 192 Ratten benötigt.

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

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

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

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

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

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

Das Ziel der Versuche ist einerseits die Erforschung der molekularen Grundlage der Antibiotika-induzierten hämorrhagischen Kolitis (AAHC), welche durch den normalerweise harmlosen Darmbewohner *Klebsiella oxytoca* verursacht werden kann, und andererseits die Erforschung der möglichen positiven Auswirkung eines von *Klebsiella oxytoca* produzierten Metaboliten auf die Entstehung und den Verlauf von Darmkrebs. Das ubiquitär vorkommende Bakterium kann Krankenhausinfektionen verursachen und weiters Resistenzen gegen Antibiotika erwerben. Als natürlicher Keim der menschlichen Darmflora sind 3 bis 10% der Bevölkerung gesunde Träger von *Klebsiella oxytoca*. Für diese Patientengruppe besteht das Risiko bei Gabe von Antibiotika in Kombination mit nicht-steroidalen Antirheumatika eine AAHC zu entwickeln, da es zu einer unkontrollierten Vermehrung von Antibiotika-resistenten Stämmen dieses Bakteriums kommt. Durch die schwerwiegenden Symptome, wie beispielsweise starke Schmerzen des Abdomens und Krämpfe, ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig. Darmkrebs (kolorektales Karzinom) ist einer der häufigsten Krebsarten weltweit. Im Jahr 2012 gab es weltweit geschätzte 1,4 Mio. Darmkrebs-Neuerkrankungen und fast 700.000 Todesfälle in Zusammenhang mit Darmkrebs. Dies entspricht der dritthäufigsten Neuerkrankungsrate bzw. der vierthäufigsten Sterberate aller Krebsarten. Infektionen sowie Entzündungen des Darms spielen dabei eine wichtige Rolle in der Entstehung von Tumoren im Darm. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob *Klebsiella oxytoca* als Bestandteil der Darmflora einen Schutz gegen die Entstehung von Darmkrebs hat. *Klebsiella oxytoca* erzeugt einen Metabolit, welcher nur bei Überproduktion AAHC auslöst, aber bei subklinischer Konzentration die Teilung von Krebszellen in Zellkultur hemmt. Daher soll die Auswirkung des Metaboliten auf die Entstehung oder Reversion von malignen Tumoren im Darm untersucht werden. Dazu wird zuerst die Bildung von Tumoren im Maudarm induziert und darauf folgend mit dem Bakterium intragastral behandelt. Die Substanz des Darmbakteriums könnte künftig einen großen Nutzen in der Krebstherapie beim Menschen haben.

zu erwartender Nutzen: Obwohl eine AAHC selbstlimitierend verläuft, ist die Differentialdiagnose zu anderen Darmentzündungen wichtig, um Patienten vor unnötigen diagnostischen Eingriffen zu bewahren. Das bessere Verständnis über die

Entstehung einer AAHC wird entscheidend für die Entwicklung von neuen Therapiemöglichkeiten sein. Die AAHC ist außerdem ein wichtiges Modell für die Erforschung anderer Darmentzündungen, die durch Veränderungen der Darmflora hervorgerufen werden. Zudem ist die Erforschung der Darmflora sowie den bakteriell produzierten Substanzen und deren Einfluss auf Darmkrebs grundlegend für die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden. Dieses Projekt ist essentiell für die Entwicklung neuer Krebstherapeutika für den Menschen und erlaubt zudem zukünftige, prophylaktische Medikamente mit probiotischer Wirkung zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: *Klebsiella oxytoca* kann in der Maus nur nach Gabe von Antibiotikum und Antirheumatika eine milde Kolitis verursachen. Das international etablierte AOM/DSS-Tumormodell ist gut beschrieben; es kommt neben der Entwicklung von Tumoren kaum zu weiteren phänotypischen Auffälligkeiten. Abhängig vom Projektteil erfolgt anschließend eine intragastrale Verabreichung von *Klebsiella oxytoca*. Die Kolonisierung mit dem Bakterium wird durch Gabe von Antibiotikum über das Trinkwasser unter Kontrolle gehalten. Im in diesem Projekt verwendeten Tiermodell wird weitgehend auf die Gabe von Antirheumatika verzichtet. Somit entwickeln die Tiere keine oder nur eine minimale Darmentzündung. Generell sind intragastrale Gaben von Bakterien für die Maus schmerzlos und stellen deshalb ein geringes Stresspotential für die Mäuse dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

1512 Mäuse.

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

Vermeidung: Sofern möglich, werden Tierversuche immer vermieden und nur nach Ausschluss von Alternativmethoden, z. B. nach Recherche in der ZEBET-Datenbank, eingesetzt. Zellkulturtechniken zur Vermeidung von Tierversuchen sind während des Projekts vorgesehen bzw. wurden zum Teil bereits eingesetzt. Jedoch lässt sich der komplexe Aufbau des Darms derzeit in Zellkultur nicht ausreichend nachbilden. Dementsprechend können Untersuchungen der Tumorgenese im Verdauungstrakt nur schwer mit Zellkulturexperimenten umgesetzt werden und erfordern daher in vivo Versuche.

Verminderung: Die gewählte Tierzahl ermöglicht den Erhalt von statistisch signifikanten Daten und die Etablierung der Protokolle. Die experimentelle Planung des Projekts erlaubt die Reduktion der Tierzahl durch intelligente Abbruchkriterien,

kleine Gruppengrößen und der Streichung von Gruppen basierend auf Ergebnissen des laufenden bzw. vorangegangenen Versuchs. Am Ende jedes Versuchs werden Proben wie Blut, Gewebe, etc. gesammelt und in flüssigen Stickstoff gelagert, um die größtmögliche Anzahl an Analysen durchführen zu können. Durch Optimierung des Kolonisierungsmodells kann bereits während des Tierversuchs die Tierzahl erheblich vermindert werden. Durch Verwendung eines nicht-invasiven Kleintier-MRTs kann die Entwicklung von Tumoren an der lebenden Maus und auch deren Allgemeinzustand in Intervallen verfolgt werden. Dies ermöglicht die Reduktion der Tierzahl für den gegenwärtigen als auch für zukünftige Tierversuche.

Verfeinerung: Die Durchführung der Tierversuche erfolgt in einer für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren bestens geeigneten Einrichtung. Die behandelten Tiere werden täglich bezüglich des Allgemeinzustandes kontrolliert, gewogen und nach typischen Symptomen wie Veränderung des Spontanverhaltens, Atemschwäche oder Verlust der Bewegungsfähigkeit untersucht. Bislang gilt das gewählte Model zur Tumorerzeugung als verhältnismäßig gering belastend. Dennoch wird entlang des Tierversuchs täglich die Belastung jedes Tieres durch objektive Kriterien von geschultem Personal festgestellt und ggf. ein Abbruch des Tierversuchs eingeleitet. Die Protokolle müssen etabliert werden und einhergehend soll eine geringere Belastung der Tiere durch Reduktion der Dosis und/oder der Frequenz der Substanzgabe gewährleistet sein.

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

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

Kalzifizierungen von Organen und Geweben des Körpers sind zumeist nicht physiologisch. Verkalkung von Gefäßen führen zu einem Elastizitätsverlust und damit zu lebensbedrohenden Erkrankungen der Herzkreislaufsystems. Dieser Krankheitsverlauf wird sehr häufig durch andere chronische Erkrankungen ausgelöst, was zu einer dramatischen Verschlechterung der ursprünglichen Erkrankung führen kann. Ganz besonders gilt dies für chronische Nierenerkrankungen. Die gegenwärtige Methode zur Diagnose von Kalzifizierungen ist die Computer-Tomografie (CT). Leider ist damit aber nicht möglich, beginnende Kalzifizierungsprozesse darzustellen. Diese sind nur nach dem Tod nachzuweisen, oder nach einer chirurgischen Probennahme. Daher besteht ein großer medizinischer Bedarf, für neue Ansatzpunkte zur Diagnose und anschließender Therapie von frühen Kalzifizierungsprozessen. Wir wollen in diesem Pilot-Projekt untersuchen, ob sich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit [^{18}F]NaF (oder einem anderen geeignetem [^{18}F]-Marker mit derselben Funktionsweise) in Kombination mit Magnetresonanz-Tomografie (MRT) als neue Methode für die Diagnose von beginnenden Kalzifizierungsprozessen eignet. [^{18}F]NaF ist ein Radiopharmakon, das sehr schnell in Knochengewebe eingelagert wird. Unsere Hypothese ist, das [^{18}F]NaF in beginnende Kalzifizierungsprozesse der Gefäße eingelagert wird und diese damit mittels PET sichtbar gemacht werden können. Die Daten die so gewonnen werden, werden mit den Daten, die aus dem MRT gewonnen werden koregistriert und können damit sehr exakt anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Im vorliegenden Projekt, soll die Eignung von [^{18}F]NaF in geeigneter Form zur Darstellung von kalzifizierten Arealen im Koronarbereich und den großen Gefäßen (z. B. Vena cava, Aorta) von Ratten untersucht werden. Dazu wird mittels eines Fütterungsversuchs eine chronische Niereninsuffizienz herbeigeführt. Vor der Diätfütterung wird ein kombinierter PET/MRT-Scan durchgeführt, um als Ausgangspunkt für die Quantifizierung der erhaltenen Daten zu dienen. Während des Verlaufs des Fütterungsversuches wird die Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz mittels blutchemischer Parameter überwacht. Nach einer definierten Dauer der Diät und dem Nachweis einer Niereninsuffizienz erfolgt ein zweiter kombinierter PET/MRT-Scan, bei dem Verkalkungen der Gefäße nachgewiesen werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnosemöglichkeit von kalzifizierenden Erkrankungen in einem sehr frühen Stadium beim Menschen.

zu erwartender Schaden: Für eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Die Fütterungsversuche werden unter wöchentlicher Kontrolle des Körpergewichtes, wöchentlicher Kontrolle relevanter Blutmarker und täglicher Tierbeobachtung durchgeführt, um eventuelles Tierleid möglichst früh zu erkennen und dann bekämpfen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

44 Ratten

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

Vermeidung: Weder Gefäße selbst, noch der Prozess von beginnender Kalzifizierung können in einem in vitro Modell simuliert werden. Aus diesem Grund sind für diese Fragestellung in vivo Experimente notwendig.

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

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

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

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

Die alkoholbedingte und nicht-alkoholbedingte Lebererkrankung zählen weltweit zu den häufigsten Lebererkrankungen. Studien weisen darauf hin, dass sowohl bei der Entstehung der NAFLD, als auch der ALD Veränderungen der Darmbarrierefunktion und eine vermehrte Translokation bakterieller Endotoxine eine wesentliche Rolle spielen. Trotz einer Vielzahl von Untersuchungen sind die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung und zum Voranschreiten der ALD bzw. NAFLD beitragen bisher nicht vollständig geklärt und neben einer Lebensstilintervention wie Alkoholabstinenz bzw. Reduktionsdiäten, die mit einer hohen Rückfallquote behaftet sind, stehen bisher keine Präventions- bzw. Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine orale Supplementation von Glutamin, Citrullin bzw. Arginin einen protektiven Effekt auf die Entstehung und das Voranschreiten der NAFLD haben, jedoch sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bisher nicht abschließend geklärt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben soll durch Gabe der spezifischen Inhibitoren (GW9662 bzw. nor-NOHA) geklärt werden, ob PPAR γ bzw. Arginase am protektiven Effekt der Aminosäuren auf die Entstehung der NAFLD beteiligt sind. Weiterhin soll untersucht werden, ob die Aminosäuren auch vor der Entstehung einer akuten bzw. chronischen ALD schützt.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die dem protektiven Effekt der Aminosäuren Glutamin, Citrullin und Arginin auf die Entstehung der NAFLD zu Grunde liegen, untersucht werden, um so langfristig zu Entwicklung neuer Behandlungsstrategien der NAFLD beizutragen. Außerdem soll die mögliche protektive Rolle dieser Aminosäuren bei der Entstehung der ALD geklärt werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 416 weibliche Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Bis heute steht kein in-vitro System zur Verfügung, welches die komplexe Interaktion der intestinalen Mikrobiota, des Darms und der Leber sowie jeweils in den Organen befindliche unterschiedliche Zellpopulationen abbildet, an welchem die pathophysiologischen Zusammenhänge, die der Entstehung der NAFLD und der ALD unterliegen, untersucht werden könnten. Vergleichbare Versuche sind beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Verminderung:

- Die Versuchstiere der einzelnen Gruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten, so dass eine statistische Streuung innerhalb der Gruppen reduziert werden kann.
- Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter, sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels „G-Power“.

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

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

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

Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Todesursache in der alternden westlichen Gesellschaft. Jeder fünfte Mensch über 65 Jahre hat ein erhöhtes Risiko für die sogenannte diastolische Herzmuskelschwäche. Obwohl die diastolische Herzinsuffizienz heute diagnostiziert werden kann, gibt es bislang keine wirksame Behandlung, hauptsächlich weil unsere Kenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen lückenhaft sind und weil viele andere Organe (und nicht nur das Herz) bei der Entstehung dieser Krankheit involviert sind. Rezente Studien zeigen vielversprechende kardioprotektive Effekte der Kalorienrestriktion, die aber auf dem Niveau der gesamten Population schwer implementierbar ist. Ziele des Projektes sind 1. geschlechtsspezifische Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den Effekten der Kalorienrestriktion nachahmende Substanzen (sog. Kalorienrestriktion Mimetika) auf die Entwicklung und Prävention der diastolischen Herzinsuffizienz systematisch in einem experimentellen Modell für diastolische Herzinsuffizienz in vivo zu untersuchen, und 2. die zugrundeliegenden Mechanismen der Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf diastolische Herzinsuffizienz und Herzmuskelsteifigkeit zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Tiermodell ist einzigartig in dem es alle klinisch-relevante Symptome der diastolische Herzinsuffizienz rekapituliert, die in der gleichen Form auch bei Menschen vorkommen. Eine Prävention mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen hätte gegenüber allen gängigen Medikamenten den Vorteil, dass diese auf alle relevante Organe (systemisch) wirken und ein breites Wirkungsspektrum zeigen. Wir erwarten durch die Gabe von diesen Substanzen die diastolische Herzmuskelschwäche in diesen Tieren zu verringern. Die Erkenntnisse können auch neue molekulare und zelluläre Mechanismen aufdecken, die zu einem besseren Verständnis der diastolischen Herzinsuffizienz und einen neuen Nahrungs-basierten Ansatz gegen diese und potenziell auch andere kardiovaskulären Krankheiten führen. Die Verbesserung der altersbedingten diastolischen Dysfunktion durch Kalorienrestriktion nachahmende Substanzen könnte sich langfristig in einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten und insbesondere eines gesunden Alterns bei Menschen widerspiegeln. Dies ist wissenschaftlich von großer Bedeutung und wäre ein Meilenstein in der Entwicklung einer neuartigen Prävention- und/oder Therapiemethode für menschliche diastolische Herzmuskelschwäche.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden sowohl nicht invasive als auch invasive Eingriffe in Narkose als terminaler Versuch und körperliche Anstrengung durchgeführt, die für die Tiere belastend sind, wobei minimale Ängste und Stress und Schmerz hergestellt werden können. Zudem ist es zu erwarten, dass sich früh im Leben ein metabolisches Syndrom (erhöhtes Cholesterolspiegel und Triglyzeridkonzentration im Plasma, Entwicklung der Insulinresistenz und Diabetes Typ2, Hyperinsulinemie, Hochblutdruck und Nierenschädigung) entwickelt. Ungewöhnlich gesteigerte Nahrungsaufnahme führt zum Übergewicht, linkventrikuläre Dysfunktion, die mit diastolische Herzinsuffizienz einhergeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 200 Ratten und 120 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. Der positive Effekt der Substanz auf die Herzinsuffizienz, die durch andere Risikofaktoren induziert wurde, wurde untersucht. Erst nachdem das positiv bewertet werden konnte, besteht die Möglichkeit die Substanzen im Versuchstier mit allen klinisch-relevanten Symptomen der diastolische Herzinsuffizienz und Physiologie anderer Organe zu testen.

Verminderung: Abgeleitet aus unseren bisherigen Erfahrungen wird versucht die Anzahl der Tiere minimal zu halten um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen. Um die Tierzahl weiterhin zu verringern, werden die gewonnen Daten aus einem Versuch umgehend analysiert und statistisch geprüft. Sollte ein signifikantes Ergebnis bereits vor der geplanten Anzahl an Tieren erreicht werden, werden die Versuche eingestellt. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

Verfeinerung: Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt. Alle Versuche werden ausschließlich von sachkundigem und geschultem Personal

durchgeführt. Alle Methoden sind standardisiert und etabliert um den Stress, Ängste und Unwohl der Tiere zu vermeiden und die Belastung zu minimieren.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlergehens von Mensch oder Tier

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

Die Anwendungsmöglichkeiten von künstlich hergestellten Nanomaterialien (MNMs) nehmen stetig zu und finden unter anderem Anwendung in Bereichen der Industrie, der Landwirtschaft, der Medizin und in Kosmetika. Der daraus resultierende weltweite Produktionszuwachs von 2.000 Tonnen im Jahr 2004 auf erwartete 58.000 Tonnen im Jahr 2011-2020 bringt jedoch ein steigendes Risiko für deren ungewollten Eintrag in die Umwelt mit sich. Dieser Eintrag kann zur Schädigungen von aquatischen Ökosystemen führen, wobei der Verbleib und die Effekte aufgrund der speziellen physikalisch-chemischen Eigenschaften von MNMs (z. B. spezifische Oberfläche, elektrische Leitfähigkeit, Absorptionsverhalten) bisher nicht eindeutig charakterisiert sind. In der Vergangenheit haben größere Eintragsmengen von Chemikalien in die aquatische Umwelt zu einer Etablierung von biologischen Frühwarnsystemen geführt. Diese verwenden verschiedene aquatische Organismen (z. B. Algen, Muscheln, Fische), deren Verhaltensänderungen unter dem Einfluss von veränderten Wasserbedingungen, durch z. B. toxische Substanzen, gemessen werden und somit einen qualitativen Nachweis für eine Verunreinigung des Wassers liefern können. Dabei wird die Funktion eines Monitoring- und Warnsystems für die Identifizierung von kombinierten Verschmutzungseffekten als Biomonitor bezeichnet. Durch zunehmenden technischen Fortschritt im Bereich der Rechner-technologie, können diese Systeme stetig verbessert werden und somit eine immer größere Anzahl von Verunreinigungen detektieren. In ökotoxikologischen Studien werden immer häufiger Zebrafische (*Danio rerio*) verwendet, was unter anderem auf deren leichte Kultivierung, ihre geringe Größe und ihrer ganzjährigen Reproduktion zurückzuführen ist. Deren natürlicher Lebensraum beschränkt sich jedoch auf die tropischen Regionen des Ganges-Flusssystem, welche sich grundlegend von dem Lebensraum der in Österreich heimischen Fischarten unterscheidet. Die hieraus resultierenden physiologischen Unterschiede zwischen Zebrafischen und den heimischen Fischarten lassen nur bedingt eine Abschätzung des ökotoxikologischen Potentials der getesteten Chemikalien für die heimischen Fischarten zu.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es daher, die Übertragbarkeit von Biosensorstudien mit Zebrafischen auf die in den österreichischen Voralpenseen heimische Fischart *Coregonus lavaretus* zu überprüfen. Gleichzeitig soll *C. lavaretus*

durch die geplante Studie in die Risikobewertung von MNMs miteinbezogen werden, um eine potentielle Gefährdung durch MNMs abschätzen zu können. Hierfür werden zunächst Biosensorstudien mit Zebrafischen durchgeführt, die eine Datengrundlage schaffen sollen. Ausgewählte Detailstudien werden anschließend mit *C. lavaretus* Larven wiederholt. In der vorliegenden Studie mit *C. lavaretus* soll überprüft werden, ob MNMs einen Einfluss auf verschiedene Schwimmgeschwindigkeitsparameter (z. B. mittlere, minimale und maximale Geschwindigkeit, Beschleunigung), die zurückgelegte Strecke, die Aktivität, das Rotationsmuster, sowie auf bevorzugte Aufenthaltsbereiche der Fischlarven in der Testkammer haben. Anhand der entstanden Daten soll beantwortet werden

- ob das Verhalten von *C. lavaretus*-Larven in Anwesenheit von MNMs beeinträchtigt ist,
- welche Verhaltensauffälligkeiten bei einer Anwesenheit von MNMs auftreten,
- ob sich *C. lavaretus*-Larven als Biosensor zur Detektion von MNMs eignet und
- welche Sensitivität *C. lavaretus* im Vergleich zu *D. rerio* gegenüber MNMs aufzeigen.

zu erwartender Schaden: Da sich Biosensorstudien das natürliche Verhalten der Testorganismen zunutze machen, liefert eine kurzfristige Exposition bereits umfangreiche Daten für die Detektion einer potentiellen Gefährdung. In der vorliegenden Studie wird das natürliche Schwimmverhalten von *C. lavaretus* und mögliche Verhaltensänderung aufgrund einer MNMs Exposition als Endpunkt herangezogen. Diese Messung stellt eine äußerst schonende und nicht-invasive Methode zur Analyse des Gefährdungspotentials von MNMs dar, da bereits eine geringe Erhöhung des Stresslevels der Tiere zu einer Verhaltensänderung führen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der Biosensorstudie werden 198 *C. lavaretus* Larven (Alter: 0 - 2 Wochen) verwendet.

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

Biosensorstudien stellen eine Testmethode dar, die den Stress und den Schmerz auf die Versuchstiere auf ein Minimum reduziert. Durch die vorangehenden Studien mit *D. rerio* Larven wird die Exposition der *C. lavaretus* Larven so gering wie möglich gehalten. Gleichzeitig wird hierdurch das Testsystem bereits vollständig überprüft,

wodurch die Anzahl der benötigten Fischlarven bereits im Vorfeld auf ein Minimum reduziert wurde. Für eine statistische Analyse werden 198 Fischlarven benötigt, da das Schwimmverhalten der Tiere als Messparameter eine hohe Variabilität mit sich bringen kann.

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

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

Die Entstehung des Typ-1-Diabetes ist trotz großem Forschungsaufwands bis heute nicht ausreichend verstanden. Charakterisiert wird die Erkrankung durch die Zerstörung von Insulin-produzierenden β -Zellen durch autoreaktive Immunzellen. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar und bedeutet für die Patienten, dass sie ihr Leben lang auf Therapie mit Insulin angewiesen sind. Im hier vorgestellten Projekt wird in verschiedenen Ansätzen versucht neue Wirkstoffe zu testen die, die Insulin-produzierenden Zellen gegen Angriffe des Immunsystems stärken. Behandlung mit den Wirkstoffen und Protektion der Insulin-produzierenden Zellen führt bei Erfolg des Projektes dazu, dass mehr Insulin vom Körper selbst gebildet werden kann, und daher eine Therapie mit Insulin von außen nicht mehr notwendig ist.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

344 Mäuse

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

Vermeidung: Die Untersuchung komplexer Stoffwechselwege auf eine systemische Erkrankung wie Typ-1-Diabetes kann nur im Gesamtorganismus durchgeführt werden, weil ein Zellkulturexperiment die Komplexität der Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel, Immunsystem und Pankreas nicht ausreichend beschreibt.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Es werden nur so viele Tiere in die Studie eingeschlossen wie notwendig sind,

um statistisch signifikant einen Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle nachzuweisen.

Verfeinerung: Nach Anlieferung haben die Tiere eine Eingewöhnungszeit von zumindest einer Woche. Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Außerdem werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und 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

Fettleibigkeit, auch Adipositas genannt, hat sich zur Pandemie entwickelt und ist mittlerweile eines der größten Gesundheitsprobleme unserer Gesellschaft. Veränderte Ernährungsgewohnheiten und mangelnde Bewegung führen auch weiterhin zu einem stetigen Anstieg von Übergewicht und Adipositas. Adipositas ist eine komplexe Erkrankung, die wiederum viele chronische Erkrankungen, wie etwa Typ-2-Diabetes mellitus (T2D), auslösen kann. Allerdings entwickeln nicht alle adipösen Menschen T2D und der „Body Mass Index“ (BMI), der sich aus Körpergewicht und Körpergröße berechnet, korreliert nicht zwangsläufig mit der Entstehung dieser Stoffwechselerkrankung. Deshalb stellt sich nun die Frage, welche Faktoren ausschlaggebend sind, um eine Insulinresistenz und damit die wesentliche Vorstufe des Typ-2-Diabetes mellitus auszulösen. Man weiß, dass sich Diäten mit hohem Fettanteil schädlich auf Körpergewicht und Insulinsensitivität auswirken, über gewebespezifische Veränderungen ist bisher aber nur sehr wenig bekannt. Adipozyten haben zwar eine erstaunliche Fähigkeit Energie zu speichern und freizusetzen, allerdings schaffen sie es nur bis zu einem bestimmten Punkt dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Kommt es zu Fehlfunktionen des Fettgewebes und Stoffwechselstörungen in Fettzellen, entwickeln sich chronisch Erkrankungen, wie eben T2D. Durch Studien konnte gezeigt werden, dass signifikante Gewichtsreduktionen, herbeigeführt durch Kalorienrestriktion oder chirurgische Eingriffe, eine Verbesserung des Zuckerstoffwechsels hervorrufen. Es ist aber nicht bekannt, ob es durch eine Veränderung der Diät alleine, ohne Kalorienbeschränkung, möglich ist, schädliche Effekte auf Fettzellen wieder rückgängig zu machen. Diese Frage ist aber von äußerster Dringlichkeit, da durch den Versuch einer Kalorienrestriktion alleine bei vielen Patienten nicht der gewünschte anhaltende Gewichtsverlust eintritt.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie soll nun herausgefunden werden, inwiefern Diät-induzierte Veränderungen der Fettzellen durch eine Ernährungsumstellung ohne Kalorienrestriktion reversibel sind. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Studie liegt auf der Erforschung von Regulations- und Wirkungsmechanismen bestimmter Rezeptoren (Glucagon-like-peptide 1 Rezeptor), die für die Wirkung von gewissen Diabetesmedikamenten enorm wichtig sind. Nicht alle Patienten und Patientinnen

sprechen gleichermaßen gut auf die Gewichts-reduzierende und Blutzucker-senkende Wirkung dieser Medikamente an, eine Vorhersage über das Ansprechen ist derzeit nicht möglich. Wir vermuten, dass die Ernährung einen direkten Einfluss auf die GLP-1 Wirkung in Fettzellen und auch in Leberzellen hat und dies auch der Grund ist, warum Patienten und Patientinnen unterschiedliches Ansprechen zeigen.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden mit einer speziellen fettreichen oder zuckerreichen Diät gefüttert. Dadurch werden die Tiere an Körpergewicht zunehmen und einen bestimmten Grad einer Insulinresistenz, also einem verminderten Ansprechen der stoffwechselaktiven Gewebe auf Insulin, entwickeln. Etwaige Gewichtsveränderungen und die damit verbundenen Veränderungen im Zucker- und Fettstoffwechsel sind mit keinerlei Schmerzen verbunden. Die geplanten Glukose- und Insulintoleranztests stellen eine Belastung für die Tiere dar, welche aber durch besonders sorgsame Durchführung durch geschulte Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen auf ein Minimum beschränkt werden. Ein Toleranztest ist notwendig, um eine Insulinresistenz beurteilen zu können. Eine Narkotisierung der Mäuse gewährleistet die Schmerzfreiheit bei Beendigung des Versuches.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie sollen 110 Mäuse verwendet werden.

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

Da es sich in der Studie um äußerst komplexe metabolische Veränderungen, die den gesamten Organismus betreffen, handelt, ist eine Evaluierung der zellulären Mechanismen durch Zellkulturversuche leider nicht möglich, vor allem weil die Interaktion zwischen Fettgewebe und Leber einen ganz entscheidenden Faktor beim T2D darstellt. Eine Umstellung der Diät beeinflusst den gesamten Metabolismus, der eine Veränderung sowohl innerhalb, als auch zwischen Organen bewirkt. Dieses Zusammenspiel kann mit Hilfe von Zellkulturversuchen nicht erfasst werden. Im Vorfeld wurde eine statistische Poweranalyse zur Ermittlung der benötigten Fallzahl durchgeführt, um eine unnötige Wiederholung des Versuches, durch eine nicht ausreichende Aussagekraft, zu verhindern. Durch besonders sorgsame Durchführung der Tests durch geschulte Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen wird die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert.

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

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

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Studie ist es, 4L/PS-NA Mäuse als Modell der Gaucher Krankheit auf Verhaltensdefizite zu untersuchen und im Anschluss eine Positivsubstanz in den Tieren zu testen. Für die Verhaltenscharakterisierung sollen die Tiere longitudinal zu 4 Zeitpunkten im „Elevated Plus Maze“, „RotaRod“, „Irwin Test“, „Pasta Gnawing Test“, „Beam Walk Test“ und „Forced Swim Test“ untersucht werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und unterschiedliche neuronale und periphere Gewebe auf Krankheits-typische Pathologien untersucht. Für die Austestung der Positivsubstanzen werden die Tiere mit einer der Substanzen behandelt und im Anschluss auf Verbesserungen im Verhalten und biochemische Veränderungen untersucht. Die Etablierung des Gauchermodells wird daher die Testung neuer Substanzen gegen die Krankheit erleichtern und somit fördern.

zu erwartender Schaden: 4L/PS-NA Mäuse weisen einen starken motorischen Phänotyp auf der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt nicht älter als 22 Wochen. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca.10 bis 12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf, daher wird ab einem Alter von 12 Wochen ein Score Sheet verwendet um die Defizite gut protokollieren und, wenn notwendig, ein Tier sofort euthanasieren zu können. Der Phänotyp der Tiere wird aufgrund der guten Vorhersehbarkeit als „mittel“ eingestuft. Die zu verwendenden Verhaltenstests „Elevated Plus Maze“, „Irwin Test“ und „Pasta Gnawing Test“ werden als Schweregrad „gering“ eingestuft, da von den Tests für die Tiere kein Stress, Leiden oder Schmerz ausgeht. Der „RotaRod“, „Beam Walk“ und „Forced Swim Test“ wird dagegen als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Der „RotaRod Test“ und „Beam Walk Test“ könnte bei älteren Tieren leichten Stress auslösen, da sie bereits motorische Defizite aufweisen und eventuell mit der Durchführung überfordert sein könnten. Der „Forced Swim Test“ wird unabhängig vom Alter als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da er bei den Tieren Stress und eventuell Leiden auslösen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 90 4L/PS-NA Mäuse und 50 wildtyp Geschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechter sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Gaucher Krankheit zu testen, ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu etablieren, charakterisieren und 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 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität der Verhaltenstests insbesondere in der Behandlungsstudie erhöht ist. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. **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. Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Defekter Stoffwechsel, Übergewicht, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung, Progression und Prognose von Krebs. Diabetes-Patienten und fettleibige Personen haben ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krebsarten; darüber hinaus wird es immer offensichtlicher, dass diätetische Einschränkung in Säugetieren das Krebsrisiko vermindert. Wir wissen heute, dass der Stoffwechsel in normalen Zellen und Krebszellen unterschiedlich abläuft; beispielweise würden normale Zellen Glukose als Energiequelle benutzen, wenn Sauerstoffmangel herrscht. Krebszellen dagegen nützen Glukose zur Energiegewinnung auch in Gegenwart von Sauerstoff, umgekehrt können sie aber auch verstärkt Zellatmung betreiben, wenn einen Mangel an Glukose entsteht. Diese metabolische „Plastizität“ stellt ein großes Hindernis für die Bekämpfung von Krebs durch die Manipulation des Stoffwechsels dar und ist dafür verantwortlich, dass bisher keine klinisch anwendbaren Ansätze für Krebstherapie durch Einflussnahme auf den Stoffwechsel entwickelt werden konnten. Was aber, wenn wir gleichzeitig verschiedene Stoffwechselwege in Krebszellen hemmen? In dieser Studie wollen wir intermittierendes Fasten als klinisch durchführbarer Ansatz, um die Glucose Verfügbarkeit zu reduzieren; darüber hinaus wird durch den Einsatz des Medikamentes Metformin die Zellatmung gehemmt. Metformin ist das am häufigsten verwendete anti-hyperglykämischen Arzneimittels für Typ-2-Diabetes. Das Interesse an der Verwendung von Metformin in der Krebstherapie ist aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils und seiner breiten Nutzung in den letzten Jahren (rund 120 Millionen Verschreibungen jährlich) drastisch gestiegen. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen eine wichtige Rolle für die RAS-Onkoproteine in den Prozess der metabolischen Plastizität in Krebszellen. RAS sind wichtige Botenproteine, die Zellwachstum und Proliferation steuern. Etwa 25 bis 30% aller menschlichen Tumore exprimieren hyperaktive RAS-Mutanten, welche in den Zellen zur Aktivierung mehrere Signaltransduktionswege und letztlich zum unkontrollierten Wachstum führen. In Zellkulturexperimenten konnten wir zeigen, dass RAS-Aktivierung auch zu Stoffwechseladaption von Krebszellen beiträgt, wenn einzelne Stoffwechselwege (Glykolyse oder Zellatmung) inhibiert werden. In dem vorliegenden Projekt wollen wir unser Zellkulturmodell mit einem klinisch relevanten Mausmodell ersetzen, um die Hypothese, dass die Kombination der Hemmung der Zellatmung (durch Metformin)

mit der Einschränkung der Glukoseverfügbarkeit erzielt durch intermittierende Fasten ein sicherer und wirksamer Therapieansatz gegen Krebs darstellen kann, zu testen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Ergebnisse könnten unmittelbare klinische Auswirkungen haben, da sie den Weg zu einem klinisch durchführbaren, neuartigen kombinatorischen Therapieansatz vor allem gegen Tumoren mit mutiertem RAS ebnet.

zu erwartender Schaden: Der Schaden für die Tiere ist nach geltendem Gesetz als „mittel“ einzustufen. Konkret werden Tumore in der Form von nichtinvasiven subkutanen Knötchen induziert, die durch die kombinierte Verabreichung von Metformin durch Magensonde und/oder durch periodisches Fasten therapiert werden. Wie oben erwähnt werden sowohl Metformin als auch intermittierendes Fasten zurzeit von Millionen Menschen weltweit zum Zweck der Gewichtsreduktion angewendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

1200 Mäuse

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

Vermeidung: In der Anfangsphase des Projekts überprüften wir die Kultivierung von Zellen bei niedrigen Mengen an Glucose oder in Anwesenheit von Metformin als in vitro Ansatz um den Stoffwechsel von Krebszellen zu untersuchen. Allerdings ist der Stoffwechsel von Krebszellen in vivo aufgrund verschiedener Faktoren wie die Distanz zur Blutversorgung und die Tumormikroumgebung sehr komplex. Es ist daher notwendig die Reproduzierbarkeit der in vitro Ergebnisse in einem in vivo Modell zu untersuchen.

Verminderung: Im Allgemeinen gilt bei Tierversuchen das Prinzip „so wenig Tiere wie möglich, um Tierleben zu schützen, aber so viele wie nötig um die Aussagekraft der Ergebnisse zu sichern und somit Tierleiden durch Versuchswiederholungen zu vermeiden“. Die Anzahl von 15 Mäusen pro Gruppe wurde sorgfältig nach Absprache mit einem erfahrenen Biostatistiker sowie nach eigener Erfahrung und Durchsicht der einschlägigen Literatur gewählt.

Verfeinerung: Der experimentelle Aufbau wurde in einer Serie von Vorversuchen etabliert und optimiert. Das Protokoll wurde von den Tieren gut vertragen und hatte keinen starken gesundheitlichen Beeinträchtigungen, Organversagen oder toxische Symptome zu Folge.

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

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

Salamander sind in der Lage, nach einer Gliedmaßenamputation den fehlenden Körperteil vollständig zu regenerieren. Dabei spielen die Bindegewebszellen (Fibroblasten) die entscheidende Rolle beim Wiederaufbau der Knochen, des Knorpels, der Bänder, der Faszien und der Haut. Beim Krallenfrosch weisen nur die Larvenstadien (Kaulquappen) die Fähigkeit zur vollständigen Regeneration auf, erwachsene Tiere - nach der Metarmorphose - sind nur mehr eingeschränkt dazu fähig. Der Krallenfrosch ist daher das ideale Modelltier, um innerhalb einer Tierart die Ursachen für die veränderten Eigenschaften des Bindegewebszellen zu erforschen.

zu erwartender Schaden: Die experimentelle Strategie des Projekts ist so ausgerichtet, dass zunächst mittels molekularer Marker jene Zellen des Bindegewebes identifiziert werden, die bei Kaulquappen und adulten Fröschen an der Regeneration beteiligt sind. Danach wird unter Verwendung von Transplantationsmodellen versucht, sowohl das Ausgangsgewebe für die Knochen-/Knorpelregeneration vergleichend zu überprüfen. Schließlich soll auch noch eine mögliche Beeinflussung bzw. der Verstärkung der Regenerationsfähigkeit durch Vektor-vermittelte Stimulation von Signalwegen der Extremitäten-Entwicklung untersucht werden. Es handelt sich um ein zweijähriges, dem Schweregrad "schwer" zugeordnetes Projekt.

zu erwartender Nutzen: Alle im Rahmen des Projektes gewonnenen Erkenntnisse dienen dem Verständnis, warum und durch welche Faktoren die Regenerationsfähigkeit begrenzt wird. Letztendlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, in Zukunft auch beim Menschen eine Induzierung der Regeneration nach traumatischen Verbrennungen, Amputationen oder nicht heilenden Knochenbrüchen zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 3496 Krallenfrösche und 1666 Kaulquappen.

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

Wann immer möglich werden in vitro-Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch wird die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. 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 Amphibien erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden 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 ist bis spätestens 31. Dezember 2018 vorgesehen.

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

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

Das Neuropeptid PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide) ist ein Neuropeptid, welches 1989 erstmals aus Hypothalamusgewebe von Schafen extrahiert wurde. Es ist ein Mitglied der Vasointestinal Polypeptid (VIP)/Secretin/Glucagon-Familie von Neuropeptiden und kommt vor allem im Gehirn vor, wo es möglicherweise als Neurotransmitter und/oder Neuromodulator in verschiedenste Funktionen involviert ist. Neueste Studien weisen darauf hin, dass es auch bei der Verarbeitung verhaltensbiologischer und kognitiver Prozesse sowie bei der Regulation von Stress und Angstmechanismen eine wichtige Rolle spielt. Obwohl neuroanatomische Studien dieses Neuropeptid und dessen bevorzugten PAC1-Rezeptor in Hirngebieten nachgewiesen haben, die für die Regulation von Stress- und Angstreaktionen wichtig sind, sind direkte funktionelle Hinweise für eine solche Rolle bis dato eher gering. Im Rahmen des vorliegenden Projektes soll nun untersucht werden, welche Rolle das PACAP/PAC1-System bei der Regulation von Stress- und Angstreaktionen spielt.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projektes sollen zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen beitragen, wie durch PACAP Stress und Angstreaktionen moduliert werden. Diese Informationen sind von entscheidender Wichtigkeit für die kürzlich vorgeschlagene Rolle von PACAP als therapeutischer Ansatzpunkt bei der Behandlung Stress-assoziiertes psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen und Angsterkrankungen und sollen dadurch die Entwicklung neuer Pharmaka auf diesem Gebiet fördern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da insgesamt die Tiere keine Verletzungen oder langfristige Beeinträchtigungen des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes davon tragen, wird der Schweregrad des Tierversuchs als „mittel“ eingestuft. Aufgrund ausgeprägter neurochemischer, morphologischer und neuroanatomischer Homologien sind Ratten und Mäuse international anerkannte Modellorganismen zur Untersuchung bestimmter humaner Störungen des Zentralnervensystems. Dies gilt in hohem Masse für Stress-assoziierte Erkrankungen wie Depressionen und Angsterkrankungen, da die für die Verarbeitung von Stressreaktionen zugrundeliegenden Hirnnetzwerke und Mechanismen stammesgeschichtlich besonders gut konserviert sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Bearbeitung aller Projektziele werden 697 Ratten und 484 Mäuse für einen Zeitraum von 4 Jahren veranschlagt.

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

Vermeidung: Die Komplexität der an Stress- und Angstreaktionen beteiligten Hirngebiete sowie deren Regulationsprozesse schließt in-vitro Studien aus, eine Vermeidung von Tierversuchen ist daher nicht möglich. Jedoch werden Kriterien implementiert, anhand welcher allzeit entschieden werden kann, ob mit den bereits gewonnenen Daten weiterführende Tierexperimente wissenschaftlich gerechtfertigt sind oder ob diese vermieden werden können. Leider ist es bei der Untersuchung komplexer Erkrankungen und hochorganisierter Verhaltensmuster wie Stress- und Angstreaktionen nicht zu vermeiden, die Experimente auf Ebene der Säugetiere anzusiedeln.

Verminderung: Entsprechend der Europäischen Richtlinie wird jeweils die Minimalanzahl an Tieren zur Erfassung signifikanter Erkenntnisse erfasst. Es wird allzeit darauf geachtet, dass durch Verwendung modernster Techniken und Geräte immer die geringste Anzahl an Tieren in einem kollektiven Ansatz zur Bestimmung gleich mehrerer verhaltensrelevanter, biochemischer und funktioneller Parameter herangezogen werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Die angegebene Anzahl an Ratten und Mäuse genügt hierbei hinreichend der Mindestanforderung zum Erhalt biologisch relevanter Aussagen und kann daher nicht weiter vermindert werden.

Verfeinerung: Es wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere vor, während und nach den Versuchen geachtet. Die Tiere sind in einem modernen Tierhaus in sozialen Gruppen unter medizinischer Aufsicht eines Veterinärs untergebracht. Sie werden regelmäßig sowohl von den wissenschaftlichen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen als auch von ausgebildeten Tierpfleger und Tierpflegerinnen auf ihr Wohlbefinden überwacht. Bei Anzeichen von Schmerz werden analgetisch wirkende Medikamente verabreicht bzw. im Fall unnötigen Leids werden die Tiere sofort durch Anwendung einer zugelassenen Methode getötet. Die Tiere werden über mehrere Tage an die Experimentatoren und Experimentatorinnen und die Versuchsbedingungen gewöhnt, um unspezifische Stressreaktionen zu reduzieren.

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

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

Die Form des Körpers wird durch das interne Skelett geformt, es positioniert Muskeln, Sinnesapparat und inneren Organe einschließlich des Gehirns. Das Skelett besteht aus Knochen, Knorpeln und Zähnen (Schmelz und Dentin). Knochen wiederum bestehen vorwiegend aus knorpeligen Formen, welche durch einen Prozess der endochondrialen Ossifikation entstehen. Die Knorpelformen werden bereits während der embryonalen Entwicklung gebildet. Somit ist das Erschaffen von perfekten Geometrien unserer knorpeligen Formen ein wichtiger Entwicklungs- und Regenerationsprozess, der hinter der Form und Integrität unseres Körpers steht. Nach aktueller Ansicht, bildet sich Knorpel durch Verdichtungen von mesenchymalen Zellen, die zu Chondrozyten werden. Mesenchymale Verdichtungen entstehen an bestimmten Orten, sie wachsen und verwandeln sich in Knorpel, welcher sich später erweitert. Dies geschieht bis zum Beginn der Verknöcherung oder der Umwandlung in ein Gelenk. Einige spezifische mesenchymale Verdichtungen werden sich in den größten Teil der Zähne verwandeln. Diese entsprechen in erster Linie Zellstoff- und Matrix-produzierenden Odontoblasten und sind essentiell für die frühen Schritte der Zahnentstehung. Alle wichtigen Signalwege sind an der Entwicklung von Zähnen und knorpeligen Elemente beteiligt. Die meiste Forschung hat sich derzeit auf die Analyse von epithelialen oder wandernden mesenchymalen Populationen während Extremitäten- oder Gesichts-Entwicklung konzentriert. Dadurch wurden wichtige Erkenntnisse der asymmetrischen Verbreitung von Mesenchym und konvergenten Erweiterungs-Prozessen in der allgemeinen Strukturformation gewonnen. Allerdings war die Entstehung von präzisen und hochkomplexen knorpeligen Strukturen nie ein Schwerpunkt in den letzten Jahren. Einige Arbeiten konzentrieren sich zwar auf die Bedeutung von Signalfaktoren für verschiedene Aspekte des Knorpels und der Mesenchym Entwicklung, wie jedoch die genaue 3D-Form von Skelettelementen und Zähnen hergestellt wird und skaliert wird, ist unbekannt. Verschiedene Cre und CreERT2 Mausstämmen werden mit Reporterlinien verpaart und eine embryonale genetische Ablation von Zelltypen (Chondrozyten, Gliazellen, einige Neuronen und andere) während der embryonalen Entwicklung durchgeführt, welche durch Cre und CreERT2 aktiviert werden. Zuletzt werden genetisch markierte und transgene trächtige Mäuse mit Medikamenten behandelt, die in erster Linie Auswirkungen auf Organform und Größe während der

Entwicklung (vor allem in der Gesichtsschädelregion) der sich entwickelnden Embryonen haben.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Studie ist die Visualisierungen und Verfolgung von Zell-Nachkommen während der Organentwicklung und des Wachstums, um in weiterer Folge Fehlentwicklungen erkennen bzw. vorbeugen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Genetische Markierung (Cre und Reporter Linien) verursachen keine Symptome, Phänotypen oder Unannehmlichkeiten für Mäuse, da in den Geweben nicht-toxische fluoreszierende Proteine aktiviert werden. Am Ende des erforderlichen, für das experimentelle Design festgelegten Zeitraumes der genetischen Markierung, werden die Tiere schmerzfrei getötet, erst danach erfolgt die Entnahme von Gewebe. Die genetische Ablation wird nur in Embryonen durchgeführt werden. Erwachsene Mäuse tragen nicht die volle Kombination von Genen, die für die Aktivierung von DTA-Kassette benötigt werden und erfahren daher keine phänotypischen Auffälligkeiten oder Leiden. Die verabreichten Arzneimittel werden in einer Konzentration angewendet, welche vollkommen harmlos für ausgewachsene Tiere ist. Allerdings werden Auswirkungen auf die frühen Embryonen erwartet, welches unser Forschungsschwerpunkt ist. Im Falle einer negativen Reaktion oder ein Leiden bei erwachsenen Tieren werden wir diese sofort aus dem Experiment entfernen und schmerzlos töten.

2. Art und Anzahl der Tiere

3070 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Diese Studien können nur in lebenden Tieren durchgeführt werden, da nur in diesen die komplexen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Zellen und Strukturen vorhanden sind.

Verminderung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gezüchtet und gehalten, wodurch die Variabilität innerhalb als auch zwischen Experimenten eingeschränkt wird.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“ durchgeführt und von hochqualifizierten Mitarbeitern 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

Rheuma ist die häufigste entzündliche Gelenkserkrankung. Sie betrifft etwa 0,2 bis 1% der Bevölkerung weltweit. Der Anteil der Frauen unter den Erkrankten übertrifft den der Männer um etwa das 3-fache und der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Rheuma kann bereits in der Kindheit ausbrechen und auch erstmals in höherem Alter auftreten. Die Erkrankung führt zu schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Die zur Therapie eingesetzten Medikamente umfassen Immunsuppressiva, Schmerzmittel, Kortison-haltige Präparate und sogenannte Biologika. Diese Therapien führen jedoch oft zu einer unvollständigen Remission. Die durch die chronische Natur der Krankheit erforderlichen Langzeit-Therapien bergen für die Patienten das Risiko ernster Nebenwirkungen und verursachen hohe Kosten für das Gesundheitssystem. Die Entdeckung effektiverer Therapieansätze ist daher von großem Interesse. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Rolle der Prostaglandine im Mausmodell der Kollageninduzierten Arthritis (CIA) untersuchen. Unsere Hypothese ist, dass diese Mediatoren eine zentrale Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studie für den Menschen ist sehr groß. Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung der Erkrankung liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis beim Menschen eröffnen. Darüber hinaus, hoffen wir, dass durch die Kombination aus experimentellen in vitro und in vivo Daten neue diagnostischen und pharmakotherapeutischen Ansatzpunkt für die Therapie anderer chronisch entzündlicher Erkrankungen mit autoimmunem Charakter charakterisiert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Struktur des murinen Immunsystems ist im Großen und Ganzen dem humanen sehr ähnlich. Dies erlaubt uns verschiedene, beim Menschen auftretende Krankheiten in der Maus nachzuahmen um somit immunologische Mechanismen zu untersuchen und besser verstehen zu können. Außerdem ermöglicht es, potentielle Medikamente und deren systemische Wirkung in vivo zu testen. Murine Entzündungsmodelle wie die Kollagen-induzierte Arthritis (CIA) bieten somit eine gute Möglichkeit regulatorische Mechanismen und potentielle

Schlüsselproteine/-lipide der Entzündungsreaktion zu identifizieren. Es ist zu erwarten, dass bei der Kollagen-induzierten Arthritis (CIA) mittelstarke Schmerzen im Bereich der Gliedmaßen, mittelschweres Leiden oder Ängste auftreten. Das CIA Modell führt somit zu einer mittelschweren Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Mäuse beiderlei Geschlechts werden über einen Zeitraum von 3 Jahren in diese Studie einfließen.

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

Vermeidung: An der Entstehung von chronisch-entzündlicher Erkrankung wie der rheumatoiden Arthritis, sind verschiedene pathophysiologische Faktoren und zahlreiche Zelltypen beteiligt. Die verschiedenen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können unsere spezifischen Fragestellungen nur bedingt in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden und verlangen den Einsatz von murinen Krankheitsmodellen.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird die Anzahl der Mäuse 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: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunneln zur Verfügung gestellt.

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

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte ausüben und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 36 % des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, in Asien bereits bis zu 60 %. Das Toxin ist hitzestabil und kann folglich nicht während des Futterherstellungs- oder Bearbeitungsprozesses eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die negativen Effekte von ZEN wie beispielsweise das dosisabhängiges Auftreten von zystischen Veränderungen der Ovarien sowie eine Gewichtszunahme des Eileiters bei weiblichen Tieren und eine Hodenatrophie bei männlichen Tieren zu verhindern und die Belastung der Tiere dadurch zu reduzieren. In diesem Versuch soll die niedrigste effektive Dosis eines Futtermittelzusatzes ermittelt werden, um eine Entgiftung des Mykotoxins im Verdauungstrakt von wachsenden Küken zu erzielen. Dies erfolgt mittels Analyse der Metabolite in Dünndarmchymus und Kot.

zu erwartender Nutzen: Belastung der Tiere (beispielsweise: zystische Veränderungen der Ovarien, Hodenatrophie) durch die im Futtermittel vorkommenden Toxine könnte vermieden beziehungsweise erheblich reduziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Wirksamkeit des Futtermittelzusatzes auf den Abbau des Toxins im Magen-Darm-Trakt der Tiere untersucht werden soll, ist nur eine kurze Exposition mit dem Toxin erforderlich. Den Tieren entstehen dadurch keinerlei Leiden oder Schmerzen. Am Ende des Versuchs werden die Tiere stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Küken

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekte ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blutproben als auch Darminhalt analysiert

werden sollen, um die Wirkung des Futtermittelzusatzes auf den Abbau von ZEN zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 8$ pro Gruppe) verwendet, die ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis gewährleisten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von 14 Tagen, bevor der Versuch beginnt. Die Versuchsdauer (14 Tage) wurde so gewählt, dass die Küken nur so kurz wie möglich dem mit ZEN kontaminierten Futter ausgesetzt sind. Die Tiere werden in Kleingruppen gehalten und durch den Versuchsaufbau wird Stress vermieden. Die Beprobung der Tiere erfolgt nach der Euthanasierung und ist entsprechend stress- und schmerzfrei. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Nach Querschnittslähmung werden die Axone der Nervenzellen, die in der motorischen Hirnrinde angesiedelt sind und am Beginn der Bewegungsbildung stehen, durchtrennt. In verschiedenen wissenschaftlichen Abhandlungen wurde bisher beschrieben, dass sich nicht nur das Nervengewebe an der Verletzungsstelle degenerativ verändert, sondern auch die Nervenzelle in der motorischen Hirnrinde auf die Durchtrennung ihres Axons reagiert. Hierbei konnte bereits beobachtet werden, dass der Dendritenbaum der Nervenzelle sich plastisch im Zuge der Verletzung verändert. In unserem Projektvorhaben planen wir, die plastischen Veränderungen des Axonitalsegments (AIS) der Nervenzellen in der motorischen Hirnrinde nach Querschnittslähmung zu untersuchen. Das AIS, welches sich am Beginn des Axons befindet, ist die zentrale Organelle für die Generierung von Aktionspotenzialen, durch die Zellen miteinander kommunizieren. Die Plastizität des AIS wurde bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Originalartikeln und Übersichtsartikeln detailliert beschrieben. Daher planen wir zu untersuchen, ob das AIS nach Querschnittslähmung plastischen Veränderungen unterliegt und welche Mechanismen diesen Veränderungen zu Grunde liegen. Gleichzeitig wollen wir die vom AIS erhobenen Daten mit Daten vom Dendritenbaum derselben Nervenzelle in der motorischen Hirnrinde vergleichen. Außerdem werden wir beobachten, ob eine Verhaltensänderung mit den zu erwartenden plastischen Veränderungen der Nervenzellen einhergeht.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse, die aus diesem Projekt abgeleitet werden können sollen unser Verständnis über die degenerativen Prozesse nach Querschnittslähmung weiter vertiefen. Es wird auf das Tiermodell zurückgegriffen, da man davon ausgehen kann, dass ähnliche, wenn nicht sogar dieselben degenerativen Mechanismen wie beim Menschen vorliegen. Ein besseres Verständnis der plastischen Veränderungen nach Querschnittslähmung wird schlussendlich zu einer verbesserten therapeutischen Versorgung dieser Verletzung beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Ratten werden einen operativen Eingriff unterzogen werden, der mit einem für dieses Vorgehen normalen Wundschmerz einhergehen wird. Daher bekommen die Tiere zur postoperativen Versorgung eine Medikation, die Schmerzmittel zur Schmerzreduktion, sowie Antibiotika zur Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Infektion beinhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt beantragen wir 120 Ratten im Alter von etwa 12 Wochen.

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

Vermeidung: Es gibt leider keine Möglichkeiten, diese wissenschaftliche Fragestellung *in vitro* zu beantworten. Daher ist es unvermeidlich, diese Experimente an Tieren durchzuführen, um valide und aussagekräftige Daten generieren zu können. Jedwede für die Experimente benutzten Substanzen sind bereits in ihrer Anwendung etabliert, weshalb man hierfür keine weiteren Versuche benötigt.

Verminderung: In diesem Projekt wird von uns ein bereits vollends etabliertes und standardisiertes Modell für Querschnittslähmung benutzt. Dies erlaubt uns die benötigte Tierzahl auf ein Minimum zu reduzieren. Da jedoch auch die Tier zu Tier Variabilität Beachtung finden muss, sind 10 Tiere für jede Versuchsgruppe nötig, um statistisch valide Daten generieren zu können.

Verfeinerung: Das bereits etablierte Querschnittslähmungsmodell, welches in der Versuchsreihe Anwendung findet, geht für das Tier mit sehr geringen neurologischen Defiziten einher. Auch das normale Verhalten der Tiere ist nahezu unbeeinträchtigt. Die Ratte weist uneingeschränkte Gehfähigkeiten auf. Auch die Blasen- und Darmfunktion sind durch dieses Modell nicht beeinträchtigt. Die post-operative Versorgung der Tiere ist auf die optimale Erhaltung des Tierwohls ausgerichtet. Daher werden von uns post-operative Komplikationen sofort entdeckt und behoben. Die Tiere werden nach der Operation zu fünft gehalten werden und haben freien und uneingeschränkten Zugang zu Wasser und Nahrung. Falls bei den Tieren Gewichtsverluste festgestellt werden sollte, wird ihnen zusätzlich zum normalen Futter eine hochkalorische Paste gefüttert werden.

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

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

zu erwartender Nutzen: Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung). Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten zur Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die Tierhalterin.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

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

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

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

Ziel des tierexperimentellen Kurses:

- Experimentelles Training (4 x 4,5 Stunden) von hocherfahrenen Endoskopikern (n=24) und leitenden Endoskopie-Assistenten und Assistentinnen (n=10) in einer neuen endoskopischen Operationstechnik, der endoskopischen Submukosadisektion (ESD), unter Anleitung der japanischen Erfinder, zur Vorbereitung auf die selbstständige Durchführung von endoskopischen Operationen (Resektion) von Frühkarzinomen.
- Teilveranstaltung des „training program in advanced interventional endoscopy“ zur Etablierung von ESD-Referenzzentren in Europa.

zu erwartender Nutzen:

- für Patienten mit gastrointestinalen Frühkarzinomen/Vorläuferadenomen: erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit der kompletten Entfernung (kurative Resektion) und geringeres Risiko (von Komplikationen, Morbidität, Mortalität) bei der endoskopischen Operation (ESD) eines Frühkarzinoms oder Vorläuferadenoms.
- allgemein: Förderung der Etablierung professioneller Endoskopiezentren für Frühkarzinome in Speiseröhre, Magen und Darm. Der entscheidende Fortschritt für die Heilung von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes in der Frühdiagnose und die endoskopische Operation (ESD) von Frühkarzinomen (Nutzen: Heilungsrate >> 95%, OP-Mortalität <1%, minimal invasive OP mit erhaltender Organfunktion). Diese Entwicklung aus Japan muss bald in der westlichen Welt auf japanisches Qualitätsniveau etabliert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere:

- An den Tieren werden in Vollnarkose (optimiert unter tierärztlicher Leitung) über Magenspiegelungsgeräte in schonender Weise minimal invasive, elektrochirurgische Schleimhautresektionen (ESD) von leitenden Endoskopieärzten unter Anleitung japanischer Experten durchgeführt. Minimiert wurden die Komplikationen (Blutung, Organperforation) und Mortalität im Tierversuchsplan.

- Es handelt sich um akute Tierversuche geringen Schweregrades im Sinne des TVG 2012

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Zucht-Jungschweine (*Sus scrofa*, 18 bis 25 kg) aus Nutztierhaltung

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

Vermeidung von Tierversuchen: Langfristiges Projektziel: Professionelle ESD-Referenzzentren zur optimalen Patientenversorgung und OP-Ausbildung in klinischer ESD durch Experten (mittels Lehrassistenten) wie in Japan.

Verminderung von Tierverlusten: Die komplikationsbedingte Mortalität wurde im Tierversuchsplan minimiert auf unter 3,6% pro Jahr (von vormals 33%). Die optimierte Durchführung wird wahrscheinlich durch Verwendung einzelner Tiere für zwei experimentelle Sitzungen einige Tiere einsparen.

Verfeinerung des Versuchsplans/der Verwendung von Tieren: Mit dem Ziel ESD-Zentren flächendeckend zu etablieren, wurden die Lehrinhalte optimiert zur Ausbildung von Experten aus Mittel- und Westeuropa. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen lernen und erwerben praktische Erfahrung mit

- den vier wichtigsten OP-Messertechniken (Dual-, Hook-, Flush-, Hybrid knife).
- Problem- und Risikoeinschätzung und technische Selbsteinschätzung.
- „Standard Operating Procedures“ für ESDs am Magen, Speiseröhre und Dickdarm,
- sehr schwieriger ESD-Techniken am sehr dünnwandigen Dickdarm (technische Perfektion),
- neue Techniken zur Beherrschung von Komplikationen (Blutungen, Perforation etc.)

Das experimentelle Training der verfeinerten endoskopischen OP-Technik unter direkter Anleitung von den international führenden Experten vermittelt die Kenntnisse und technischen Fähigkeiten für die schonendste Durchführung von ESDs – am Versuchstier ebenso wie später am Patienten.

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

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

Wir planen ein Forschungsprojekt zur Erfassung der im Neusiedler See Gebiet brütenden und überwinternden sowie durchziehenden Rohrammern. Ziel der beantragten Forschungsarbeit ist es das Vorkommen der Rohrammer im Neusiedler See Gebiet auf der Populationsebene zu beleuchten. Dabei sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Wird der Schilfgürtel des Neusiedler Sees im Laufe des Jahres von unterschiedlichen Populationen der Rohrammer genutzt?
- Unterscheiden sich lokal brütende Vögel in ihrer Isotopensignatur sowie ihren morphometrischen Maßen (bzw. in einer Kombination aus Isotopenanalyse und Morphologie) von jenen Individuen, die den Schilfgürtel sowie das Umland zur Überwinterung nutzen?

zu erwartender Nutzen: Im Falle von mobilen Arten ist ein umfassendes Verständnis von Bewegungsmustern und geografischer Konnektivität von Populationen fundamental um effektive Naturschutzstrategien zu entwickeln. Aus diesem Grund sollen uns die erhaltenen Daten nicht nur weiterführende Erkenntnisse zum Zugverhalten der zur Brutzeit und im Winter im Untersuchungsgebiet anwesenden Rohrammern liefern, die gewonnen Informationen können auch maßgeblich zu einem umfassenden Artenschutz beitragen. Außerdem hat die geplante Methodenkombination zur Charakterisierung unterschiedlicher Populationen bzw. zur geografischen Lokalisierung der Herkunft untersuchter Individuen, welche neben einem rein morphometrischen Ansatz die Analyse von stabilen Isotopen inkludiert, das Potential unser technisches Fachwissen maßgeblich zu erweitern und zur Entwicklung neuer Forschungsansätze beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Zuge des Projekts ist es notwendig wild lebende Rohrammern im Untersuchungsgebiet zu fangen und beidseitig eine Federprobe der beiden fünften Armschwingen zu entnehmen. Die Vögel sind durch den Fangprozess und die Handhabung unmittelbarem Stress ausgesetzt. Bezüglich der beidseitigen Probennahme einer Feder muss mit einer damit einhergehenden Beeinträchtigung der Flugfähigkeit für ca. 2 Wochen gerechnet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Um für die geplanten Untersuchungen eine repräsentative Stichprobe zu erreichen, wird eine Anzahl von mindestens 400 beprobten Rohrhammern (*Emberiza schoeniclus*) angestrebt.

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

Vermeidung: Dieses Forschungsprojekt muss an wild lebenden Rohrhammern durchgeführt werden um Aussagen über das Zugverhalten und Bewegungsmuster von Populationen in ihrer natürlichen Umwelt treffen zu können. Rohrhammern gelten nach Klassifikationskriterien der IUCN als nicht gefährdet.

Verminderung: Die oben angegebene Mindestgröße der Stichproben hängt mit der zu erwartenden Populationsdynamischen Komplexität zusammen und ist für den Erhalt einer repräsentativen Datenqualität erforderlich. Die Entnahme der Federproben beschränkt sich auf eine Armschwinge pro Flügel. Um es zu vermeiden eine zufällig vermauserte Feder zu beproben wird beidseitig eine Feder entnommen. Es ist uns wichtig die Probennahme auf nur eine Feder pro Seite zu beschränken, deshalb wurde das Mausemuster der Rohrhammer in allen Altersstufen genauestens studiert und schlussendlich die Armschwinge fünf als für die Analysen geeignete Feder ausgewählt.

Verfeinerung: Die Verwendung von Isotopenanalysen in Kombination mit morphometrischen Maßen zur Erforschung von Zugbewegungen von Vögeln stellt für Österreich einen modernen und noch sehr wenig gebrauchten methodischen Ansatz dar. Das Projekt hat dadurch das Potential wichtige Erkenntnisse für das technische Verständnis und die Weiterentwicklung dieser Methodik zu generieren und kann dazu beitragen auf diesem Erkenntnisgewinn aufbauende Studien effizienter zu gestalten.

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

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

Herzinfarkte haben nach wie vor dramatische Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten. Trotz des großen Fortschritts in der regenerativen Forschung gibt es nach wie vor keine therapeutischen Optionen für Betroffene. Stoßwellen sind Schalldruckwellen, die seit den 70er-Jahren zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt werden. Seit einigen Jahren hat sich Stoßwelltherapie (SWT) mit niedriger Energieflussdichte als Standardtherapie oder alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von orthopädischen Krankheiten und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes etabliert. Am Herzen als auch in anderen Geweben konnte gezeigt werden, dass SWT einen potenten regenerativen Effekt hat. In diesem Projekt soll untersucht werden, über welchen zellulären Mechanismus der regenerative Effekt der SWT wirkt. Die Aufdeckung dieses Mechanismus ist vonnöten, um eine zukünftige klinische Anwendung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden bei Mäusen Herzinfarkte herbeigeführt und SWT angewandt. Danach werden die Tiere untersucht, um festzustellen, ob sich eine Besserung der Pumpfunktion des Herzens einstellt. Dies wird mittels spezieller Untersuchungsmethoden wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie untersucht. Zum Endzeitpunkt wird das behandelte Herz molekularbiologischen Analysen zugeführt, mittels derer evaluiert werden soll, ob und wie die SWT regenerative Signalwege aktiviert. Dieses Projekt wird mit einer möglichst geringen Tierzahl durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Ein Herzinfarkt resultiert oft in einer chronisch verminderten Pumpfunktion des Herzens. Dies hat fatale Folgen für den Patienten und bedeutet eine massive Einschränkung der Lebensqualität. Diese Komplikation ist bis dato unbehandelbar. Aufgrund der bekannten Vordaten könnten die betroffenen Patienten von der Stoßwellentherapie profitieren.

zu erwartender Schaden: Die Belastung der Versuchstiere liegt dabei in der nötigen Narkose, dem operativ herbeigeführten Herzinfarkt sowie postoperativen Schmerzen, welche schmerztherapiert werden. Obwohl der Versuch mit Strapazen seitens der Versuchstiere einhergeht, könnten die dadurch erworbenen Kenntnisse zu einer Therapie für derzeit unheilbar kranke Menschen führen.

2. Anzahl und Art der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 120 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Wir verwenden beispielsweise zur detaillierteren Erkundung des Muskelzellwachstums einen speziellen in vitro Test. Hingegen können Versuche an Mäusen nicht völlig unterlassen werden, da die Mechanismen sehr komplex sind und nicht in Zellkulturen erforscht werden können.

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

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 spätestens 31. Oktober 2020 vorgesehen.

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

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

Das akute Lungenversagen (ALV), in seiner schwersten Form als „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) bezeichnet, geht mit einer schweren Störung des pulmonalen Gasaustausches einher, wobei die Mortalität in diesem Patientenkollektiv bei 30 bis 35% liegt. Neben der primären Lungenschädigung kann die maschinelle Beatmung zu einer sekundären Schädigung (Ventilator-induzierter Lungenschaden) führen. Bekannte Mechanismen sind physikalisch-mechanische Schädigungen, sowie Inflammation, Störung der alveolären-kapillären Barrierefunktion und eine Schädigung des alveolären Epithels. Derzeit gibt es keine effektive pharmakologische Therapie für das ARDS. Edelgase werden in der Literatur diskutiert als zellschützende Substanzen. Xenon ist diesbezüglich vielfach untersucht worden. Es hat nur den Nachteil, dass es ein Anästhetikum ist und zudem extrem kostenintensiv ist. Daher bietet sich Argon an, das unter Umgebungsbedingungen keine betäubende Wirkung hat und leicht verfügbar ist. Es könnte inhalativ verabreicht werden und direkt in der Lunge der Inflammation und dem Zelltod entgegen wirken. Wir wollen also in Mäusen untersuchen, ob Argon die Lunge vor Ventilator-induziertem Lungenschaden schützen kann.

zu erwartender Nutzen: Schutz vor Ventilator-induziertem Lungenschaden; praktikabler Therapieansatz.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es handelt sich um Finalversuche in Narkose ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wildtyp-Maus; 111 Tiere

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

Das Mausmodell ist jahrelang international etabliert und erlaubt eine standardisierte Untersuchung. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf publizierten wissenschaftlichen Vorarbeiten so gering wie möglich gewählt. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und

genaue Versuchsplanung soll eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse erzielt werden.

Vermeidung: Durch Vorversuche wurde in Zellkultursystemen die Wirksamkeit von Argon bei verschiedenen Schädigungsmodellen getestet und nachgewiesen. In der Folge ist allerdings ein Tierversuch unvermeidbar, weil aufgrund der Komplexität des Krankheitsprozesses der Versuch an einem mit dem Menschen vergleichbaren Organismus durchgeführt werden muss, um die spezifische Antwort auf Interventionen, wie z. B. hämodynamische Veränderungen und Sezernierung von Substanzen ins Blut untersuchen zu können. Alternative ex-vivo oder weitere in-vitro Modelle können die gestellten Fragen nicht beantworten.

Verminderung: Die Anzahl der beantragten Versuchstiere erfolgt nach einer eingehenden biometrischen Planung und stellt das Mindestmaß unter Berücksichtigung der Streuung und der zu erwartenden Messergebnisse dar. Durch die strikte Standardisierung der verwendeten Tiere, der Tierhaltung, der Messabfolge und des Versuchsaufbaus sind somit die Mindestmengen erzielbar. Die Tiere sind während des gesamten Experiments tief narkotisiert und analgesiert.

Verfeinerung: Das beantragte Tiermodell ist seit vielen Jahren etabliert und wissenschaftlich anerkannt. Es ist für die Fragestellung unerlässlich und geeignet, die Hypothesen zu überprüfen. Da chirurgische Präparation sowie die mechanische Ventilation mit Schmerz verbunden wäre, sind die Tiere während des gesamten Versuchsablaufes tief narkotisiert und analgesiert.

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

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

Alkoholbedingte Leberschäden zählen nach wie vor zu den häufigsten leberassoziierten Todesursachen. Studien weisen darauf hin, dass bakterielle Endotoxine intestinalen Ursprungs und die daraus resultierende Aktivierung immunkompetenter Zellen in der Leber eine wesentliche Rolle in der Entstehung alkoholbedingter Leberkrankungen spielen. Die molekularen Mechanismen, die der Entstehung und dem Voranschreiten von alkoholbedingten Leberschäden zu Grunde liegen, sind trotz intensiver Forschungsarbeiten bisher allerdings nicht vollständig geklärt. Zudem stehen bis auf den vollständigen Alkoholverzicht wenige Präventions- oder Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Ergebnisse epidemiologischer und tierexperimenteller Studien weisen darauf hin, dass der Konsum vergorener Getränke einen weniger schädigenden Effekt auf die Leber haben als die Aufnahme einer gleichen Menge reinen Alkohols. Welche molekularen Mechanismen hierbei von Bedeutung sind und ob der Konsum von bestimmten Nahrungsmitteln (-inhaltsstoffen) ähnliche Wirkungen hat, ist bisher nicht abschließend geklärt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben soll die Rolle von Tryptophan-Metaboliten als Modulator der intestinalen Barrierefunktion bei chronischem Konsum von Alkohol analysiert werden. Andererseits soll untersucht werden, ob durch die Gabe fermentierter Getränke wie Bier, Rotwein und Kaffee bzw. durch Substanzen, welche die Synthese von Tryptophan-Metaboliten im Darm modulieren, ein ähnlich protektiver Effekt auf die intestinale Barrierefunktion vorliegt und dies in der Folge vor der Entstehung alkoholbedingter Leberschäden schützt.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die dem weniger schädigenden Effekt von vergorenen Getränken zu Grunde liegen untersucht werden um somit zur Entwicklung neuer Präventions- und Therapiestrategien der alkoholbedingten Lebererkrankung beizutragen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Tierart: *Mus musculus*, Gesamtanzahl: 420

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

Vermeidung: Zum heutigen Zeitpunkt steht kein adäquates in vitro System zur Verfügung, das die zugrundeliegenden Mechanismen im Hinblick auf die Interaktion zwischen der intestinalen Mikrobiota, der Darmbarrierefunktion und der Leber sowie der vielzähligen, gewebespezifischen Zellpopulationen abbildet.

Verminderung:

- Die Versuchstiere der einzelnen Gruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten, so dass eine statistische Streuung innerhalb der Gruppen reduziert werden kann.
- Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter, sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels „G Power“.

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

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

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

Es werden Mäuse mit Defekt im Caspase 4-Gen zur Erforschung von Immunmechanismen im Zusammenhang mit *Burkholderia pseudomallei* gezüchtet. *B. pseudomallei* ist der Erreger der Melioidose und kommt in tropischen Regionen (z. B. Südostasien) im Erdboden und Oberflächengewässern vor. Die Infektion wird aus der Umwelt erworben. Als Infektionswege gelten der Eintritt des Erregers durch kleine Hautverletzungen und die Übertragung durch erregerhaltige Aerosole. Die klinischen Manifestationen einer Infektion sind u.a. Pneumonien, Abszessbildung in der Haut und inneren Organen, bis hin zur Sepsis. Infektionen kommen insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Immunabwehr vor. Unsere Analysen zur Rolle verschiedener angeborener Immunmechanismen in in-vitro Infektionsmodellen leisten einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung von Therapie- und Präventionsmaßnahmen. Ohne ein Verständnis von bei einer Infektion beteiligten immunologischen Mechanismen kann beispielsweise eine zielgerichtete Impfstoffentwicklung und Therapie nicht erfolgen. Darüber hinaus kann die Identifizierung von entscheidenden immunologischen Faktoren bei der Abwehr dieses Erregers auch zur Entwicklung von prognostischen Markern führen, mit denen Patientengruppen mit unterschiedlichem Risiko für die Entwicklung schwerer Infektionsverläufe definiert werden können.

zu erwartender Nutzen: In unseren geplanten Experimenten werden im Speziellen *B. pseudomallei* induzierte Zelltodmechanismen als Teil des angeborenen Immunsystems untersucht. Makrophagen, die aus Caspase-1 defizienten Mäusen isoliert werden, ermöglichen es diese Mechanismen detailliert zu erforschen und damit einen entscheidenden Beitrag zur Aufklärung der Immunabwehr von *B. pseudomallei* zu leisten.

zu erwartender Schaden: Aus der Originalliteratur geht hervor, dass die Manipulation des Caspase-1 Gens zu keinem belastenden Phänotyp in bis zu 12 Wochen alten Mäusen führt. Diese Beobachtung soll im Zuge dieses Antrags einer definierten und engmaschigen Untersuchung unterzogen werden. Aus den gezüchteten Mäusen wird Knochenmark entnommen, das zur Isolierung von Monozyten benötigt wird. Daher werden die Tiere in keinem weiteren Tierversuch eingesetzt sondern dienen der reinen Organentnahme.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Mäuse

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

Vermeidung: Basierend auf unseren bisherigen Ergebnissen, sind Untersuchungen von Caspase 1 unabhängigen Zelltodmechanismen bei einer Infektion mit *B. pseudomallei* zurzeit nur in Casp-1 knockout Mäusen möglich. Daher sind alternative Methoden zur Beantwortung dieser Fragestellung derzeit nicht durchführbar.

Verminderung: Es werden nur so viele Tiere gezüchtet, wie auch für das Projekt benötigt werden. Abgeleitet von unserer bisherigen Erfahrung und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse auf einem 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.

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

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

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

Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bis hin zu Kalkablagerungen in den Blutgefäßen und anderen Geweben sowie Bluthochdruck gehören zu den sehr häufigen Symptomen von Patienten, die an einer schweren chronischen Niereninsuffizienz (Stadium 3 bis 5) leiden. Im Lauf der letzten Jahre konnten sowohl in Patienten als auch im Tierversuch sowie in vitro einige Mechanismen identifiziert werden, die mit der Pathogenese der Mineralstoffwechselstörungen in Verbindung stehen; der genaue Kausalzusammenhang ist derzeit jedoch noch weitgehend unklar. Im vorliegenden Projekt soll daher einer dieser Mechanismen, nämlich der Einfluss des Serumfaktors Fgf23 auf die Steuerung des Natriumhaushalts in der Niere, untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll einen besseren Einblick in die pathophysiologischen Prozesse der chronischen Niereninsuffizienz ermöglichen und damit im Idealfall zu neuen Therapieansätzen führen sowie dazu beitragen, vertiefte Informationen über die Rolle von Fgf23 bei der Entstehung von Nierenfunktionsstörungen bzw. über seine mögliche Schlüsselrolle im Zusammenwirken von Bluthochdruck, Herz-Kreislaufkrankungen und Nierenfunktionsstörungen zu gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden im Rahmen des Versuchs je einmal für einige Stunden in Stoffwechselkäfige gesetzt. Sie erhalten Injektionen und es werden Blutproben (maximal 10µl) genommen. Untersuchungen wie Herz-Echokardiographien und Blutdruckmessungen sowie die Tötung der Tiere werden unter Narkose durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1796 Mäuse

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

Vermeidung: Da sich die Zielsetzung des Projektes auf die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Serumfaktoren und verschiedenen Organsystemen bezieht, kann sie nur in vivo untersucht und nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden. In Ergänzung zu den Tierversuchen kommen allerdings auch verschiedene in vitro-Techniken zur Anwendung. Im Rahmen dieses Projektes werden von den Tieren zahlreiche Proben gesammelt, die weit über die konkreten Fragestellungen

hinausgehen; dadurch können weiterführende Fragen, die bei der Auswertung auftreten, mit Hilfe des bereits vorhandenen Materials bearbeitet werden.

Verminderung: Die Festlegung der Gruppengrößen orientiert sich an Erfahrungswerten aus früheren vergleichbaren Versuchen. Die Zuchtstrategie wurde so gewählt, dass Genotyp- bzw. Behandlungsunterschiede auch mit wenigen Tieren präzise dargestellt werden können. Aufgrund der geringen Belastung der Tiere durch den Phänotyp und die geplanten Maßnahmen ist mit Tierverlusten im laufenden Versuch kaum zu rechnen.

Verfeinerung: Alle Tiere werden in Gruppen gehalten; sozial stabile Männchengruppen bleiben auch dann zusammen, wenn nicht versuchsrelevante Tiere darunter sind. Müssen Gruppen getrennt bzw. Tiere separiert werden, so erhalten sie ein altes weibliches Tier („retired breeder“) zur Gesellschaft. Als Enrichment erhalten alle Tiere reichlich Lagenzellstoff sowie Papprollen. Alle Tiere werden medizinisch überwacht. Sollten Mäuse Anzeichen eines gestörten Allgemeinbefindens oder andere Auffälligkeiten zeigen, werden sie genau untersucht und je nach Befund unter Beobachtung gestellt bzw. erforderlichenfalls aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet.

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

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

Bisher gibt es nur wenige erste Daten die den Zusammenhang zwischen soliden kindlichen Tumoren und den Darmbakterien herstellen. Erste Daten zeigen jedoch, dass es im Rahmen von Tumorerkrankungen bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern zu einer Veränderung der Zusammensetzung der Darmbakterien kommt. Diese Veränderung ist zum Teil für die schlechte Stoffwechsellage und die Entzündungsreaktion bei Tumorpatienten mitverantwortlich. In dieser Untersuchung soll der Einfluss von Tumor- und Chemotherapie auf die Bakterienzusammensetzung, die Darmwand und die Entzündungs- und Stoffwechsellage untersucht werden. Eine Untersuchung dieser komplexen Zusammenhänge ist nur im Lebedtier möglich.

zu erwartender Schaden: Die Tiere erhalten Injektionen mit Zellen menschlicher solider kindlicher Tumore beziehungsweise Kontrollmedium. Innerhalb von 10 Wochen bilden sich bei den Tumortieren Metastasen aus. Ein Teil der Tiere erhält eine Standardchemotherapie. Bei der Operation und in den ersten post-operativen Tagen entstehen Schmerzen wobei (wie beim Menschen) auf ausreichende Narkose bei der Operation und ausreichende Analgesie in den ersten post-operativen Tagen geachtet wird. Die Tumormäuse unterliegen einer katabolen Stoffwechsellage mit Gewichtsverlust. Die Tiere werden täglich visitiert, erhalten adäquate Schmerztherapie und werden falls erforderlich auch frühzeitig von ihren Leiden erlöst.

zu erwartender Nutzen: Für die Anwendung dieser Methode beim Menschen sind die Erkenntnisse aus diesem Tierversuch von großer Bedeutung. Sollten sich die bisher angedeuteten Mikrobiomveränderungen bestätigen und mit entsprechenden Störungen im Stoffwechsel und Entzündungssystem einhergehen so würde das eine teilweise Erklärung für die Gewichtsabnahme beim menschlichen Tumorpatienten darstellen. Zusätzlich konnte zukünftig dann über Veränderungen des Mikrobioms (Prä- und Probiotika) ein positiver Einfluss auf die Darmkeime beim Menschen genommen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Für diese Untersuchung werden 60 Mäuse benötigt.

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

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

Verfeinerung: Die Mäuse werden in einzeln gehalten. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den Tierpflegern und Tierpflegerinnen und vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich aber so viele Tiere wie nötig, um für die Statistik signifikante Ergebnisse zu erhalten eingeschlossen. Durch eine weitere Verwendung von Serum und Gewebe für zusätzliche biochemische Messungen wird die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

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

Das Ziel des Projektes ist die Aufrechterhaltung einer transgenen Tierkolonie, welche konstitutiv den Marker *foxp3* beinhalten. *Foxp3* stellt einen speziellen Marker für bestimmte regulierende T-Zellen dar, welche für die Aufrechterhaltung einer Immunität eine wesentliche Bedeutung haben. Diese Mäuse werden in spezifische knockout Mäuse eingekreuzt, welche eine Defizienz in einem Transkriptionsfaktor haben, der in der Produktion immunregulierender Botenstoffe eine entscheidende Rolle spielt. Die Verwendung dieser Kolonie erlaubt somit zu untersuchen, ob die Funktion dieser regulierenden T-Zellen beeinträchtigt ist. Eine detaillierte und vergleichende Analyse des Genoms dieser Zellen erlaubt eine Untersuchung der Gene, welche für die Identität dieser Zellen verantwortlich ist. Weiterführende Experimente sollen einerseits ermöglichen zu verstehen wie dieser Transkriptionsfaktor innerhalb der Zellpopulation genau reguliert wird und andererseits welche Gene durch den Transkriptionsfaktor reguliert werden. Ultimativ ermöglicht dies die Rolle entzündungshemmender Botenstoffe zu studieren und dient somit der Erforschung neuer molekularer Pathomechanismen und Entwicklung neuer Therapiestrategien mit antiinflammatorischen Botenstoffen sowie mit Zell-basierten Therapien. Für die Zucht wird eine Anzahl von 1440 Zuchttieren und 12000 Jungtieren benötigt. Bei ausreichender Wurfgröße wird die Anzahl der Zuchttiere auf ein Minimum reduziert werden. Entsprechend der initialen Ergebnisse wird die Anzahl an Versuchstieren ebenso gering wie möglich gehalten werden. Dafür tragen unter anderem die standardisierten Versuchsbedingungen bei. Die Projektziele können nicht durch in-vitro Versuche ersetzt werden und dienen neuer klinischer Erkenntnisse zur Entstehung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

zu erwartender Nutzen: innerhalb dieses Projekts erwarten wir eine detaillierte Beschreibung der Rolle von speziellen Transkriptionsfaktoren in bestimmten regulierenden T-Zellen, die in der Aufrechterhaltung von Toleranzmechanismen eine wesentliche Bedeutung haben. Ein besseres Verständnis der Mechanismen die für Immunität wesentlich sind wird ultimativ zu personalisierten Zell-basierten Therapien führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere wird absolut minimal gehalten werden. Es besteht ein minimaler Belastungsgrad für die

Tiere, welcher lediglich durch die notwendige Genotypisierung dieser Tiere zustande kommt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die auf 5 Jahre geplante Studie werden 1440 Zucht-Mäuse und 12000 Jungtiere unterschiedlichen Genotyps benötigt.

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

Verminderung: Standardisierte Bedingungen, eine genaue Planung und Durchführung der Versuche wird eine Reduktion der Versuchstiere auf ein Minimum ermöglichen.

Vermeidung: Wann immer es experimentell möglich ist werden wir eine alternative Strategie anstreben (Ausbau der in-vitro Experimente), um die in-vivo durchgeführten Experimente und somit die Zahl der Versuchstiere gering zu halten.

Verfeinerung: Zusätzlich werden die Versuchstiere unter Bedingungen gehalten werden, welche jeglichen zusätzlichen Stress für die Versuchstiere vermeiden soll.

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

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

Um eine erfolgreiche Nervenrekonstruktion durchzuführen, ist es essentiell die genaue Höhe und Lokalisation der Nervenverletzung zu bestimmen. Die aktuelle Diagnostik peripherer Nervenschäden, beruht auf einer Kombination aus detaillierter Anamnese, klinischer Untersuchung, diverser elektrophysiologischer Tests und Bildgebung. Auch wenn die Magnetresonanztomographie wertvolle Hinweise auf Lokalisation und Ausmaß der Schädigung geben kann, so ist doch die Frage der Kontinuität und somit der Funktionalität des Nervs damit nicht nachzuweisen. Im vorliegenden Tierversuch soll geprüft werden, ob sich der retrograde axonale Transport für eine spezifische neuronale Bildgebung nützen lassen kann. Mit dieser Information könnte man die Läsionshöhe und Ausmaß der Schädigung präzise darstellen und einen nervenchirurgischen Eingriff entsprechend besser planen.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt werden verschiedene paramagnetische Molekülverbindungen, mit unterschiedlicher physikalisch-chemischer Zusammensetzung hergestellt. Um die Fähigkeit durch intraaxonalen Transport in peripheren Nerven zu testen, werden MRT-Messungen durchgeführt. Nach Austestung welche Verbindung in welcher Konzentration am besten für den intraaxonalen Transport geeignet ist, wird diese für intramuskuläre und intranurale Applikationen weiter getestet. Anschließend, werden die ausgewählten Kontrastmittel in einem Läsionsmodell (Läsion des N. ischiadicus) geprüft.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

420 männliche Ratten

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

Vermeidung: Die verschiedenen Kontrastmittel, welche in diesem Projekt getestet werden, nützen den aktiven intraneuralen Transport von peripheren Nerven. Der intakte Nerv, die Kommunikation mit dem Rückenmark und repetitive Prüfung der paramagnetischen Eigenschaften in vivo sind unerlässlich für diese

Versuchsanordnung. Diese Untersuchungen können somit nicht mit alternativen Methoden erfolgen.

Verminderung: Im ersten Teil dieser Studie werden die Kontrastmittel mit unterschiedlichen Konzentrationen und chemischen Verbindungen auf Ihre intraneurale Aufnahme und Transportfähigkeit im MRT ausgetestet. Die beste Kondition wird nachfolgend für intramuskuläre und intranervale Applikation weiter eingesetzt. Im letzten Teil des Experimentes werden die optimalsten Verbindungen im Läsionsmodell auf Ihre Funktion geprüft. Durch diese mehrstufige Versuchsanordnung, können wir die notwendige Zahl der Tiere auf ein Minimum reduzieren. Für negative Kontrollaufnahmen, wird der gegenüberliegende N. ischiadicus des Tieres im MRT gemessen und reduziert so nochmals die Tierzahl.

Verfeinerung: Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die Operationen erfolgen unter optimale hygienische Bedingungen in Vollnarkose mit postoperativer Analgesie.

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

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

Ziel der Studie ist, in einem Mausmodell die Rolle des Proteins NUP93 in der Entwicklung einer Erkrankung der Nierenglomerula (den Orten der körpereigenen Blutreinigung) zu beurteilen. Diese Erkrankung ist beim Menschen bislang mit Medikamenten nicht behandelbar, es bleiben nur Nierentransplantation oder Dialyse. Es ist daher wichtig zusätzliche in dieser Nierenerkrankung involvierte Proteine zu untersuchen und die Prozesse genau zu studieren um bessere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Das untersuchte Protein NUP93 spielt eine Rolle beim Transport von Molekülen in und aus dem Zellkern und auch in der Aktivierung vieler Gene.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt könnte aufzeigen, welche Signalwege in Nierenerkrankungen abhängig von Verlust/Mutation im wichtigen Gen NUP93 aktiviert werden und damit therapeutische Ansätze ermöglichen.

zu erwartender Schaden: Glomeruläre Nierenerkrankungen führen zu einer Schädigung der Nierenfunktion, einhergehend mit Proteinverlust in den Urin und dem Verlust der Filter- bzw. Reinigungs-Funktion. Der erwartete Schaden wird im vorgesehenen Zeitraum der Beobachtung als mittelgradig eingestuft. Für die tatsächlichen Versuche werden maximal 76 Mäuse mit verschiedenem genetischem Hintergrund benötigt. Weitere Tiere sind lediglich für die Züchtung.

2. Art und Anzahl der Tiere

848 Mäuse

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien ohne Tierversuche gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem Tierversuch, vor allem für die genaue Charakterisierung der zu erwartenden Nieren-Erkrankung besteht keine Alternative. Die Untersuchung der Auswirkung des NUP93 knock-outs wurden noch nie durchgeführt. Die Analyse des NUP93 knock-outs soll am lebenden Tier durchgeführt werden, um die bisher gewonnenen Daten in einem reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen und deren systemische Bedeutung zu erfassen.

Verminderung: Durch Standardisierung der Tierhaltung und der Versuchsbedingungen wird die biologische Streuung der Versuchsergebnisse deutlich herabgesetzt und die

Anzahl der Tiere auf ein Minimum gesenkt. Die Belastung der Versuchstiere wird durch folgende Maßnahmen auf ein Minimum reduziert: Mäuse werden getötet bei mehr als 20 % Gewichtsverlust, bei stark eingeschränkter Futter- bzw. Wasseraufnahme, bei erheblich reduzierter Motilität, oder wenn durch neurologische Symptomatik der Tiere eine Fortsetzung des Versuchs nicht vertretbar erscheint. Die Beurteilung des klinischen Zustandsbildes erfolgt täglich. Das Töten der Mäuse erfolgt schmerzfrei durch Genickbruch oder CO₂. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Haltung vermindert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreichen Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben. Die sofortige Auswertung der Experimente gewährleistet professionelle Durchführung der Experimente und Erhalt neuer Erkenntnisse.

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

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

Projektziele: Rote Blutkörperchen stellen die häufigste Zellart des menschlichen Körpers dar. Täglich werden 200 Milliarden alte rote Blutzellen abgebaut und durch neu gebildete ersetzt. Die Bildung dieser Zellen erfolgt im Knochenmark. Hauptaufgabe der roten Blutzellen ist es den gesamten Organismus mit Sauerstoff zu versorgen. Um dies zu bewerkstelligen, besitzen rote Blutzellen ein sauerstoffbindendes Molekül, genannt Hämoglobin, welches zur korrekten Bildung von einer ausreichenden Verfügbarkeit von Eisen abhängig ist. Aufgrund seiner besonderen Eigenschaften ist freies Eisen jedoch für Zellen toxisch. Um diese Toxizität zu reduzieren, wird Eisen an bestimmte Eiweißmoleküle gebunden und die Abgabe und Aufnahme von Eisen stellen streng regulierte Prozesse dar. Ferroportin transportiert Eisen aus Zellen heraus, Ferritin ist ein Eiweißmolekül das Eisen speichern kann. Bis zur Entlassung aus dem Knochenmark, durchlaufen diese Zellen im Knochenmark verschiedene Reifungsstadien. Bestimmte Zellen des Immunsystems, sogenannte Makrophagen, sind einerseits wichtige Zellen für die Regulation des Eisenhaushaltes, andererseits treten sie während der Entwicklung von roten Blutzellen mit diesen in Kontakt und spielen eine große Rolle. In diesem Projekt soll die genauere Rolle dieser Makrophagen für die Bildung neuer roten Blutkörperchen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die wechselseitigen Einflüsse von der Entstehung von neuen roten Blutkörperchen und den Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen durch ein besseres Verständnis der Interaktion von Eisen, Makrophagen und rote Blutzellen, neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten für Blut-Erkrankungen zu entwickeln, die unabhängig von etablierten Therapien wirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Induktion einer Blutarmut kann zu einer kurzfristigen Kreislaufbelastung führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern und Tierpflegerinnen und einem Tierarzt bzw. einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert. Des Weiteren werden den Tieren Substanzen injiziert und die Milz in Allgemeinnarkose entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

2400 Mäuse in einem Zeitraum von fünf Jahren

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

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und der Bildung neuer Blutkörperchen 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. September 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 dieser Studie ist die Austestung 4 neuer Substanzen zur Behandlung des Sanfilippo-Syndroms. In diesem Projekt sollen MPS IIIA Mäuse oder Wildtyp-Tiere verschiedenen Alters für 10 bzw. 20 Wochen wöchentlich intravenös mit einer von 4 neuen Testsubstanzen gegen das Sanfilippo-Syndrom behandelt werden. Als Kontrollen dienen Vehikel behandelte, unbehandelte MPS IIIA und Wildtyp-Mäuse. Einem Teil der Tiere wird während der Behandlungsphase wiederholt Blut entnommen. Teilweise werden die Tiere in verschiedenen Verhaltenstests untersucht, um Veränderungen in den behandelten Tieren nachweisen zu können. Nach der Behandlungszeit werden die Tiere euthanasiert und Gewebe biochemisch sowie histologisch analysiert.

zu erwartender Schaden: Die wiederholte intravenöse und subkutane Behandlung sowie die wiederholte Blutentnahme in beiden Projekten wird als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da die Tiere kurzzeitig leichtem Stress durch Fixierung und Blutabnahme ausgesetzt werden. Der Phänotyp der genetisch veränderten MPSIII A Tiere wird in den jungen Tieren als Schweregrad „gering“ eingestuft. Der Phänotyp der älteren Tiere von Projekt 2 wird als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da die Tiere bis zu ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung behandelt und getestet werden. Die Untersuchung in 4 Verhaltenstests wird als Schweregrad „gering“ eingestuft, da sie bei den Tieren keine Schmerzen, Ängste oder Stress auslösen. Zusammenfassend werden beide Projekte insgesamt als Schweregrad „mittel“ eingestuft.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen das Verhalten und die Überlebenszeit der Tiere verbessern und auch die pathologischen Veränderungen in den unterschiedlichen Geweben vermindern. Die vorliegende Studie soll daher neue Medikamente gegen die Krankheit im Tiermodell testen. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie soll die Substanz möglichst schnell in klinischen Studien und somit am Patienten auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 165 MPS IIIA und 45 Wildtyp-Geschwistertiere beantragt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für das Projekt mit Verhaltenstests notwendig um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, da die Varianz der Verhaltenstests recht hoch ist und manche der älteren Tiere bereits eine erhöhte Sterblichkeit aufweisen dürften. Im Projekt ohne Verhaltenstests werden ebenfalls 15 Tiere pro Gruppe verwendet, da die Gewebe mittels vieler unterschiedlicher Methoden untersucht werden sollen und das Gewebe nicht ausreichen würde. Manche Tiere dieses Projekts werden daher mit anderen biochemischen oder histologischen Methoden analysiert als andere.

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

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

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

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

Das Projekt untersucht die Evolution visueller Signale basierend auf der Aktivität von Androgen-Hormonen bei Winkerfröschen. Die Winkerfroschart *Staurolis parvus* kommuniziert nicht nur akustisch mit Artgenossen sondern ebenso mit Hilfe von visuellen Signalen. Das auffällige Beinwinken bei dem für kurze Zeit ein hell gefärbter Fuß dem Rivalen präsentiert wird gilt als innerartliches, sexuell-selektiertes Signal. Vorangehende Studien zeigten, dass Frösche die winken 10mal mehr Androgen-Rezeptoren in der Beinmuskulatur besitzen, als Arten die nicht winken. Wir vermuten, dass die erhöhte Anzahl von Androgen-Rezeptoren im Beinmuskel auch zu Veränderungen in den Schaltkreisen des Rückenmarks und Gehirns führt. In einer ersten Untersuchung sollen physiologische Manipulationen mit Antiandrogenen durchgeführt werden, die die Hormonaufnahme im Muskelgewebe und im ganzen Körper blockieren, um zu testen wie dadurch die die Frequenz und Bewegung von Winksignalen beeinflusst wird. Männliche Winkerfrösche, geteilt in unterschiedliche Behandlungsgruppen, erhalten mittels intraperitonealer Injektion eine Kombination von Testosteron, Androgen-Blockern und/oder eine Kochsalzlösung als Kontrollsubstanz. Im Anschluss wird das Verhalten der Tiere Video-aufgezeichnet und analysiert.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt untersucht zugrundeliegende neuroendokrine Mechanismen von neu entwickelten Kommunikationssignalen. Die Ergebnisse erlauben erstmals fortführende Schlüsse über die Entstehung, die Veränderung und das Verschwinden von adaptiven Bewegungsabläufen von Signalen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu testenden Individuen werden unter möglichst natürlichen Bedingungen in Terrarien mit fließendem Wasser und ausreichenden Angebot an Sitz-, Schlafplätzen und Futter gehalten. Abgesehen von der Injektion erfolgt keine weitere Störung durch den Experimentator. Die Behandlungssubstanzen sind ungiftig und behindern weder die Gesundheit noch die weitere Entwicklung der Tiere. Die Winkerfroschart *Staurolis parvus* wird sehr erfolgreich nachgezogen, die Individuen zeigen das arttypische Ruf- und Winkverhalten. Die Tiere bewohnen Terrarien in einem Bio-secure Container und werden sowohl vor, während als auch nach der Versuchsreihe dort versorgt und gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

64 adulte, männliche Winkerfrösche (*Staurols parvus*).

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

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

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 Ausbildung von unterschiedlichen Flossenformen bei Fischen, speziell bei den höchst variablen und artenreichen Buntbarschen. Aus evolutionsbiologischer Sicht ist dieses Vorhaben aus zwei Gründen interessant. Zum einen geht es um die Aufklärung von molekularen Mechanismen, die unterschiedliche Merkmalsausprägungen zwischen nahe verwandten Arten möglich machen. Zum anderen hat sich gezeigt, dass die genetischen Mechanismen der Ausbildung von Flossenskeletten auch bei der Ausbildung der Gliedmaßen in landlebenden Wirbeltieren tragend werden, sodass Erkenntnisse hinsichtlich der Flossenentwicklung auch Aufschlüsse über den „Landgang“ der höheren Wirbeltiere bieten können. Unsere Studie vergleicht die Expression von Genen während der Regeneration von verlängerten (mit nach hinten langgezogenen Weichstrahlen) und nicht verlängerten Flossenteilen. Die untersuchten Gene haben bereits beim Modellsystem Zebrafisch einen Einfluss auf die Flossenbildung gezeigt. In unserem Projekt testen wir anhand des Buntbarsches *Neolamprologus brichardi*, ob unterschiedliches Flossenwachstum (langgezogen versus kurz) mit unterschiedlicher Aktivität dieser Gene zusammenhängen. Diejenigen Gene, die flossenformabhängige Expression in *N. brichardi* zeigen, werden dann in weiteren Buntbarsch-Arten analysiert, wobei sich herausstellen wird, ob analoge Flossenformen in verschiedenen Arten mit ähnlichen oder unterschiedlichen Expressionsmustern zusammenhängen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt wird das Verständnis der molekularen Mechanismen, die der existierenden biologischen Diversität zugrunde liegen, verbessern. Dadurch wird ein Beitrag zur evolutionsbiologischen Forschung geleistet. Außerdem erwarten wir Erkenntnisse über die Steuerung der Regeneration von Extremitäten (Flossen, Gliedmaßen), die im Bereich der Entwicklungsbiologie und Medizin relevant sein können.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

57 Buntbarsche

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

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

Verminderung: Die Laborarbeit ist dahingehend optimiert, dass mit einer geringen Zahl von Wiederholungen ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann.

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

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

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

Die Haut zeichnet sich durch einen hochaktiven Lipidstoffwechsel aus. Die äußerste Hautschicht, die Hornschicht, bestehend aus kernlosen Korneozyten und einer umgebenden extrazellulären Lipidmatrix, wirkt als essentielle Barriere gegen Austrocknung und externe Störfaktoren, z. B. Mikroben und Allergene. Einige Hautkrankheiten werden von einem primären Defekt der Hautbarriere verursacht, viele Hautkrankheiten zeigen sekundär eine Beeinträchtigung der Hautbarriere. Eine Hautentzündung wird bei Kindern oft beobachtet und nimmt meist von einem Defekt der Hautbarriere ihren Ausgang. Trotz ihrer bekannten Rolle für die Hautphysiologie, ist die Rolle von Lipiden für die Hautbarriere nicht aufgeklärt. Zusammengefasst wird dieses Projekt unseren Wissenstand über die Rolle des Lipid-Stoffwechsels für die Barrierehomöostase neu definieren, dabei herkömmliche Konzepte des Zusammenhangs zwischen Hautlipiden und Hautbarriere reformieren und neue Behandlungsperspektiven eröffnen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projektes werden entscheidendes Wissen liefern, um die Rolle des Lipid-Stoffwechsels in der atopischen Dermatitis zu verstehen. Außerdem werden sie Ansätze zu innovativen Therapien liefern, um entzündliche Hautkrankheiten besser zu behandeln. Gleichzeitig werden sie helfen derzeitige Therapien zu evaluieren und weiter zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden keine Schäden für die Tiere bei der therapeutischen Behandlung erwartet. Topische Behandlungen werden unter leichter Narkose und die intraperitonealen Injektionen ohne Narkose durchgeführt. Für eine Mauslinie wird eine Genotypisierung benötigt. Diese wird, entsprechend einem Standardprotokoll, mittels Ohrlochung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, maximal 480 für einen Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag soll die Rolle des Lipid-Stoffwechsels für die Hautentzündung 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 untersucht werden.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird durch folgendes Vorgehen möglichst reduziert: Die Versuche sind so geplant, dass in einem Experiment möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die Versuche wurden aus in vitro Untersuchungen optimiert und somit reduziert sich die Anzahl der Tiere in einem Experiment um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: Die geplanten Versuchsabläufe beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere durch geschultes Personal, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung, welche auftretendes Leid möglichst verhindern sollen.

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

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

Diese Studie soll Erkenntnisse zum Zugverhalten, insbesondere zum Auftreten der Zugunruhe von Zugvögeln, liefern. Dabei sollen u.a. hormonelle und endokrine Einflüsse untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, die physiologische Kontrolle des Zugverhaltens und die Mechanismen, die zu raschen Veränderungen im Energiestoffwechsel führen, zu verstehen. Das bessere Verständnis besagter Mechanismen kann wertvolle Erkenntnisse für die Grundlagen der Geflügelwissenschaften mit Fokus auf Ernährung liefern (z. B. betreffend der Effekte von ernährungsbedingtem Stress auf den Stoffwechsel). Da der Energiestoffwechsel von Vögeln und Säugern auf ähnliche Weise reguliert wird, hat das Projekt außerdem das Potential, nützliche Einblicke in die Biomedizin zu gewähren, beispielsweise bei der Identifizierung evolutionär erhalten gebliebener Regulationskreisläufe, die mit Ernährungsstörungen beim Menschen in Zusammenhang stehen könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Einzelhaltung einer Fastenperiode ausgesetzt und anschließend wieder angefüttert. Danach werden sie in Gruppen gehalten, wobei die Tageslichtdauer gruppenweise unterschiedlich verändert wird. Während der Studie erfolgen Blutabnahmen und es werden Accelerometer mittels Brustgeschirr an den Vögeln angebracht. Darüber hinaus wird jedes Tier an den Beinen mit einem sog. RFID-Transponder versehen, um individuelle Wiedererkennung und regelmäßige Messung des Körpergewichts zu gewährleisten. Am Ende der Studie werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

390 Europäische Wachteln (*Coturnix coturnix*)

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

Vermeidung: Die Projektziele können nicht durch alternative Methoden erreicht werden, da die Mechanismen, welche Zugunruhe verursachen, nur an lebenden Vögeln untersucht werden können.

Verminderung: Die Stichprobengröße wurde entsprechend der Ausprägung der zu erwartenden Unterschiede zwischen den Gruppen unter Anwendung statistischer Methoden festgelegt. Dazu wurde eine Poweranalyse auf Basis der vorangegangenen

Arbeiten mit Singvögeln durchgeführt und frühere Erfahrungen mit der statistischen Auswertung ähnlicher experimenteller Designs herangezogen. Dadurch wird gewährleistet, dass nur jene Anzahl an Tieren herangezogen wird, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Die Maßnahmen an den Tieren werden ausschließlich von Fachpersonen durchgeführt, die erfahren im Umgang mit Vögeln sind. Eine kurzfristige Einzelhaltung während der Fastenperiode erfolgt unter ständigem Sicht- und Hörkontakt zu den Artgenossen. Körpertemperatur und Bewegungsaktivität sowie Veränderungen der Körpermaße werden mit Hilfe technischer Geräte (Accelerometer bzw. Transponder) erfasst, sodass die Datenerhebung ohne direkten Kontakt zu den Tieren stressfrei erfolgt.

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

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

Nahrungsknappheit und Kälte überstehen viele kleinere Säugetiere, indem sie die energieaufwändige Erhaltung einer hohen Körpertemperatur (T_b) aufgeben und entweder Winterschlaf halten oder in der täglichen Ruhephase in Kältestarre verfallen. Ähnliche Reaktionen sind auch bei verschiedenen Huftierarten anzutreffen, wobei die zeitweilige Absenkung der Körpertemperatur deutlich geringer ist und nur die äußeren Körperteile betrifft. Winterschläfer bereiten sich auf das Leben bei tiefen T_b durch Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung ihrer Zellmembranen vor. In der Studie werden die Effekte essentieller Fettsäuren auf die saisonale Anpassung von Rothirschen als Modell für große, nicht-winterschlafende Säugetierarten untersucht. Erstmals wird die relative Rolle von nahrungs- bzw. tageslängenbedingten Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung von Zellmembranen experimentell untersucht und der Frage nachgegangen, welchen Einfluss diese Veränderungen auf Schlüsselenzyme haben. Es werden auf molekularer Ebene Effekte erwartet, die den Energiehaushalt und die Thermoregulation des ganzen Organismus beeinflussen.

zu erwartender Nutzen: Neben der Bedeutung für die Grundlagenforschung haben die erwarteten Erkenntnisse Bedeutung für die Verbesserung des Wildtiermanagements von freilebenden Rothirschen.

zu erwartender Schaden: Die gewählte Methodik erfordert nur geringfügige Eingriffe an lebenden Tieren, die unter Allgemeinanästhesie erfolgen (subkutane Implantation von Miniatur-Datenloggern, Entnahme von Muskelbiopsieproben). Sie wurde bereits an verschiedenen Wildwiederkäuerarten mit Erfolg eingesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Rothirsche (*Cervus elaphus*)

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

Vermeidung: Die Rolle von essentiellen Fettsäuren in der saisonalen Anpassung von Wildwiederkäuern kann nur an lebenden Tieren untersucht werden. Es gibt keine Alternativen zu den gewählten Methoden.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Die erforderliche Stichprobengröße wurde sorgfältig entsprechend der Ausprägung der zu erwartenden Effekte mittels Poweranalyse auf

Basis der vorangegangenen Arbeiten mit derselben Spezies ermittelt. Somit können alle wichtigen Fragen mit nur 20 Versuchstieren beantwortet werden. Die Zahl der benötigten Tiere wird somit auf jenes Minimum reduziert, das erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Protokolle und Methoden, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden sind etabliert und wurden durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise wird die Belastung der Tiere auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden unter naturnahen Bedingungen in einer Herde mit intakter Sozialstruktur 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

Aus der Klinik weiß man, dass es Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und -intensität sowie beim Auftreten chronischer Schmerzerkrankungen zwischen Männern und Frauen gibt. Über die genauen Mechanismen, die diesen Unterschieden zugrunde liegen könnten, ist jedoch sehr wenig bekannt. Im vorklinischen Bereich werden im Bereich der Schmerzforschung potentielle Mechanismen beinahe ausschließlich an männlichen Nagetieren erforscht. In dem hier beantragten Projekt sollen nun eventuell vorhandene geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzverarbeitung auf Ebene des Rückenmarkes untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Zurzeit können chronische Schmerzen oftmals nur unzureichend behandelt werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass einige Schmerzmittel unterschiedliche Wirkungen bei Frauen und Männern zeigen, sogar gegensätzliche Effekte sind möglich. Es gibt nun erste Hinweise, dass dies an einer unterschiedlichen Schmerzverarbeitung auf Ebene des Rückenmarkes liegen könnte. Wir erwarten uns von diesem Projekt Erkenntnisse über eine personalisierte Schmerztherapie, welche die Lebensqualität von Schmerzpatienten in Zukunft maßgeblich verbessern könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Experimente wird unter tiefer chirurgischer Narkose durchgeführt, wobei keine Wiederherstellung der Lebensfunktion vorgesehen ist. In einem weiteren Teil werden die Tiere etablierten Schmerzmodellen unterzogen, die über viele Jahre ständig verfeinert wurden, um die Belastung möglichst gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 182 Ratten und 52 Mäuse untersucht.

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

Vermeidung: Art und Stärke der Schmerzempfindung können nur durch das Verhalten der Tiere beurteilt werden. Entsprechende Studien müssen deshalb am intakten Tier durchgeführt werden. Aufgrund homogener Versuchsbedingungen wird die Varianz der Daten vermindert, was zu einer Reduzierung der Versuchszahl führt. Durch eingängige Versuchsplanung werden außerdem nicht zielführende Experimente vermieden.

Weitere Untersuchungen finden unter tiefer chirurgischer Narkose in vivo statt. Das Leiden der Tiere wird dadurch auf ein Minimum beschränkt.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert. Dies ist durch die Standardisierung aller Versuchsbedingungen wie gleichbleibende Temperatur und Feuchtigkeit, gleiche Gruppengröße und Käfigausstattung möglich.

Verfeinerung: Um den Stress zu minimieren, werden die Tiere der Testumgebung so kurz wie möglich ausgesetzt. Die Tiere werden ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu beenden oder zu reduzieren. Chirurgische Eingriffe werden unter fachgerechter tiefer chirurgischer Narkose durchgeführt.

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

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

Ziel Versuch 1: Dient der Etablierung eines geeigneten Tiermodells um einen Vergleich der unterschiedlich therapeutischen Wundauflagen in Bezug auf Wundheilung von oberflächlichen Hautläsionen vergleichen zu können.

Ziel Versuch 2: Ziel dieses Versuches ist es einen „Proof of Concept“ im Tiermodell zu starten um zu testen, ob die neue Wundaufgabe mit der Wundaufgabe in Mexiko mit beständen Wundlagen in Wirkung und Sicherheit vergleichbar ist, sowie eine Modifizierung der Anwendung in Bereich Monitoring von Wundheilungsprozessen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Etablierung des Wundaufgabe kommt es zu einer besseren Patientenzufriedenheit (Verbandswechsel sind so schmerzhaft und müssen nicht so oft durchgeführt werden. sowie Ärzte- und Pflegepersonal Zufriedenheit (Zeitersparnis, Benutzerfreundlichkeit steigt).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach der Spalthautentnahme ist für die Tiere, mit einem Schmerzausmaß wie das des Menschen zu rechnen. Die Nachversorgung der Tiere entspricht der des Menschen. Die OP Wunden werden mit den unterschiedlichen Wundaufgaben versorgt und mittels Standardüberknüpfverbänden vor weiteren mechanischen Störungen geschützt. Zusätzlich wird ein Umverband über alle Wundfelder angelegt. Das Tier erhält während der Versuchszeit eine systemische Antibiotikaphylaxe. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hausschweine

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

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man eruieren möchte wie sich das Gewebe unter den beschriebenen Bedingungen verhält. Obwohl einige in vitro Hautmodelle, z. B. zur Haut-Irritationstestung beschrieben sind, so können diese jedoch nicht zur Durchführung von Wundheilungsstudien benutzt werden, da diesen Modellen ein Blutgefäßsystem, sowie Immunzellen als wichtige Bestandteile des Wundheilungsprozesses fehlen.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird im vorliegenden Projekt auf das absolut Nötigste reduziert, jedoch werden so viele Tiere herangezogen, wie für eine adäquate statistische Auswertung notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird gesorgt, indem sie neben der Standardtierhaltung ein zusätzliches Angebot, wie Bälle und Gummiringe zur Verfügung gestellt bekommen. Des Weiteren wird versucht den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling vom Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Schweine an Berührungen und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezüglich empfundene Stress während der Experimente reduziert ist.

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

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

zu erwartender Nutzen: Trotz Kenntnis der Symptomatik und Funktionsstörungen von Parkinson sind die Krankheitsmechanismen, die zum neuronalen Zelltod führen, noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod deutlich zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Behandlungen sind bisher rein symptomatisch. Die Suche nach neuen Arzneimitteln, die in der Bekämpfung der Parkinson Erkrankung Einsatz finden könnten, ist daher ein vorrangiges Ziel. Durch diese Studie wird es möglich sein, die Wirksamkeit von 6 neuen Antikörpern auf ihre Wirksamkeit gegen die Parkinson Krankheit zu untersuchen. Transgenen Line 61 Mäusen und C57Bl/6 Kontrolltieren wird eine von sechs Testsubstanzen oder eine Kontrollsubstanz in den lateralen Ventrikel injiziert. Nach 2 Wochen werden die Tiere euthanasiert, unterschiedliche Gewebe entnommen und biochemisch und histologisch auf Parkinson-typische Pathologien untersucht. Ziel dieser Studie ist die Testung neuer Testsubstanzen auf ihre Wirkung gegen Symptome der Parkinson Krankheit.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden einmalig operiert und intrazerebroventrikulär eine Testsubstanz injiziert. Während der Operation sind die Tiere in Narkose und sie erhalten während und nach der Operation Schmerzmittel, so dass kein Tier Schmerzen leiden muss. Zwei Wochen nach der Operation werden die Tiere euthanasiert und Gewebe entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 130 männliche 2 Monate alte Line 61 transgene Mäuse und 80 C57Bl/6 Mäuse beantragt. Die hier verwendeten Parkinsonmäuse wurden bereits zuvor erfolgreich für die Parkinsonforschung eingesetzt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität noch intracerebrospinalen Injektionen sehr hoch ist und zusätzlich mit Ausfällen durch die Narkose gerechnet werden muss. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden da sie sich sonst gegenseitig die Wunde auflecken würden. Die Tiere erhalten daher zusätzlich zum Nestlet auch Holzwole, die sehr gut als Nestmaterial angenommen wird. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantäneraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Unser Ziel ist es die Rolle von insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF-1) bei der Modulation verschiedener Aspekte der Lebensgeschichte von Wildvögeln zu untersuchen. Wir wollen feststellen auf welche Weise IGF-1 die Reifung, Mauser und den Körperzustand eines Wildvogels beeinflusst. Darüber hinaus wird untersucht, wie sich natürliche oder manipulierte IGF-1-Konzentrationen bei weiblichen und männlichen Bartmeisen auf die Erwachsenenmauser und die Ausprägung von Ornamenten, die in der Partnerwahl eine Rolle spielen, auswirken. Es gibt auch keine Informationen darüber wie und ob IGF-1 das Verhalten modulieren kann. Deshalb wird auch seine Auswirkung auf das Verhalten (Dominanz, Aggression, Paarbildung) untersucht.

zu erwartender Nutzen: In der geplanten Studie befassen wir uns mit neuen Fragestellungen mit breiter, biologischer Relevanz. Als Folge soll diese Studie signifikante, für die Wissenschaft neue Ergebnisse hervorbringen, die in führenden Wissenschaftsjournalen veröffentlicht werden sollen. Neben theoretischen Einsichten könnte unsere Forschung auch Grundkenntnisse über die Rolle von IGF-1 beim Stoffwechsel und der Glukoseregulierung bei Vögeln liefern. Mit diesem Wissen, könnten wir auch Aussagen darüber machen, welche metabolischen Eigenschaften die Vögel vor den Gefahren extrem hoher Blutzuckerwerte schützen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zum Zweck der Untersuchung werden die Tiere einer Hormonbehandlung unterzogen und es wird ihnen Blut abgenommen. Die Behandlung kann bei den Vögeln zu kurzzeitigem Stress führen, sollte aber keine langfristigen Auswirkungen haben.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Bartmeisen (*Panurus biarmicus*)

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

Vermeidung: Da die Untersuchung in einer Verhaltensbeobachtung besteht, kann sie nur an lebenden Tieren der Zielspezies durchgeführt werden.

Verminderung: Durch Anwendung statistischer Methoden wird die Stichprobengröße auf jenes Minimum an Tieren reduziert, das erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Bei den verwendeten Tieren handelt es sich um Vögel, die bereits vor dem Versuch in Volieren gehalten werden; sie sind daher an die Umgebung in einer Voliere gewöhnt. Da die Beschaffenheit und Ausstattung der Versuchsvoliere im Wesentlichen der Haltungsvoliere entspricht, beschränkt sich die Belastung der Tiere auf das Umsetzen in die Versuchsvoliere. Nach Beendigung des Experiments werden die Vögel sofort wieder in ihre gewohnte Umwelt verbracht.

Vermeidung: Da die Untersuchung in einer Verhaltensbeobachtung besteht, kann sie nur an lebenden Tieren der Zielspezies durchgeführt 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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte ausüben und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Innerhalb der Fusarium Toxine sind die Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 55 bis 65 % des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Es scheint, ein Zusammenhang zwischen der Fütterung von mit Fusarium kontaminiertem Futter und schweren Erkrankungen wie Lungenödem sowie zahlreichen Todesfällen zu existieren. In der Literatur werden aber auch immunsuppressive Wirkungen beschrieben. Dies macht die Tiere generell anfälliger für bakteriologische Infektionen, kann aber auch eine verminderte Wirkung von Impfstoffen zur Folge haben. Bislang sind chemische und physikalische Methoden zur Entgiftung von mit FUM kontaminiertem Futter unzureichend, weshalb vor allem die biologische Entgiftung in Form von Enzymen sehr vielversprechend ist. Das im Futtermittelzusatz enthaltene Enzym soll während der Futteraufnahme zur Detoxifizierung von FUM im Schwein führen. Die Aktivität des im Futtermittelzusatz enthaltenen Enzyms ist in vitro bestätigt. Dieser Versuch dient dazu, die niedrigste effektive Konzentration des Futtermittelzusatzes im Futtermittel zu finden, die zur Entgiftung von mit FUM kontaminiertem Futter im Verdauungstrakt von Schweinen notwendig ist. Die Wirksamkeit der Enzymkonzentrationen soll mittels Analyse des Sphinganine (SA)/Sphingosin (SO) Verhältnisses in Serum und Kot bestimmt werden. Das SA/SO-Verhältnis ist ein zuverlässiger Biomarker für die Belastung des Organismus mit FUM. In dem Versuchsvorhaben soll dem Futter synthetisches FUM beigemischt werden, um einerseits eine exakte Dosierung zu gewährleisten und andererseits Kontaminationen mit anderen Mykotoxinen, wie beispielsweise Aflatoxinen, auszuschließen.

zu erwartender Nutzen: Belastung der Tiere (beispielsweise: Lungenödem, Infektanfälligkeit, Todesfälle) durch die im Futtermittel vorkommenden Toxine könnte vermieden beziehungsweise erheblich reduziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Wirksamkeit des Futtermittelzusatzes auf den Abbau des Toxins im Magen-Darm-Trakt der Tiere untersucht werden soll, ist nur eine relativ kurze Exposition mit dem Toxin erforderlich. Den Tieren entstehen durch die Fütterung des mykotoxinhaltigen Futters keinerlei Leiden oder Schmerzen. Den Tieren wird an den Tagen 0, 14, 28 und 42 Blut entnommen, was eine tierärztliche Routine darstellt. Am Ende des Versuchs werden 24 Tiere stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Absetzferkel

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung ist in diesem Projekt nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blutproben, Kotproben als auch Gewebeproben (Dünndarm, Leber, Lunge) analysiert werden sollen, um die Wirkung des Futtermittelzusatzes auf den Abbau von FUM zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudien ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 16$ pro Gruppe, 8 weibliche und 8 männliche Ferkel) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von 14 Tagen und werden dann während der Versuchsdauer (42 Tage) in Buchten zu je 4 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem 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 versorgt.

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

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

zu erwartender Nutzen: Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche Besamung). Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten der Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die Tierhalterin.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: 24 je Kurs

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

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

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

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

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

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

Salamander sind in der Lage, nach einer Gliedmaßenamputation den fehlenden Körperteil vollständig zu regenerieren. Im Gegensatz dazu weisen Säugetiere eine deutlich geringere Regenerationsfähigkeit auf. Es ist bereits bekannt, dass beim Salamander während der Regeneration von funktionellen Gliedmaßen Bindegewebszellen (Fibroblasten) eine entscheidende Rolle beim Wiederaufbau der Knochen, des Knorpels, der Bänder, der Faszien und der Haut spielen. Sie stellen daher für die Regeneration der Gliedmaßen den wichtigsten Zelltyp dar.

zu erwartender Schaden: In den gegenständlichen Untersuchungen sollen die Bindegewebsfibroblasten-Population der Maus zunächst genetisch und molekularbiologisch charakterisiert und mit den Fibroblasten des Salamanders verglichen werden. Schließlich soll ihre Regenerationsfähigkeit in Gliedmaßenverletzungs- und Regenerationsmodellen in der Maus überprüft werden. Daraus soll erschlossen werden, welche Faktoren den Bindegewebszellen des Salamanders ihre bemerkenswerten Eigenschaften verleihen. Es handelt sich um ein fünfjähriges, dem Schweregrad "mittel" zugeordneten Projekt.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen des Projekts gewonnen Erkenntnisse werden ein besseres Verständnis dafür vermitteln, warum die Regenerationsfähigkeit bei Säugetieren begrenzt ist. Letztendlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, auch die Heilung und Regeneration von Gliedmaßen des Menschen entsprechend beeinflussen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 2793 Mäuse

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

Wann immer möglich werden in vitro-Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch wird die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. 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 mit

der bestehenden 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 ist bis spätestens 31. Dezember 2021 vorgesehen.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vor und nach der Impfung sowie vor der Infektion erfolgen vier Blutabnahmen, um die Immunantwort im Blut zu analysieren. Sowohl die Impfung wie auch die Infektion der Tiere erfolgen oral. Durch die vorherige Impfung werden nach der Infektion minimale klinische Symptome wie eine leicht erhöhte Körpertemperatur und leichter Durchfall für einen Zeitraum von wenigen Tagen erwartet. Am Ende des Projektes werden die Tiere schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

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

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

Verfeinerung: Durch eine Eingewöhnungsphase von 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 ihre physiologischen und ethologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Haltung der Tiere in diesem Projekt erfolgt in Gruppen. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Ebenso ist für adäquates Beschäftigungsmaterial gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Ziel des Projektes ist es zu bestätigen, dass männliche Tiere (Mäuse) ihre Spermienproduktion angepasst an ihre Umwelt plastisch steuern können und zu untersuchen, inwieweit diese Fähigkeit einen reproduktiven Vorteil bringt. Des Weiteren soll geklärt werden, ob mit einer erhöhten Spermienproduktion biologische Kosten einhergehen, zum Beispiel, ob die Spermienqualität mit der Spermienanzahl abnimmt.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Information werden 1. unser Wissen über die Spermatogenese der Tiere vertiefen, 2. die Anwendbarkeit der Hausmaus als Modellorganismus erweitern und 3. eventuell eine neue, nicht invasive Methode zur Fertilitätssteigerung männlicher Tiere hervorbringen, die in Zuchtprogrammen zur Arterhaltungszwecken Verwendung finden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Spermienregulation bei den männlichen Versuchstieren zu steuern und zu testen, ob eine gesteigerte Spermienproduktion einen Befruchtungsvorteil bringt, werden die Versuchstiere unter verschiedenen Umwelteinflüssen gehalten. Die kurzfristige soziale Isolation bzw. der direkte Kontakt mit Konkurrenten kann für das Tier Stress bedeuten. Ebenso werden die Tiere für kurze Zeit auf einem Gitterboden gehalten, um ihre Ausscheidungen zu sammeln. Den weiblichen Versuchsmäusen werden Hormone zur Steigerung der Ovulation injiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

189 Mäuse (*Mus musculus musculus*)

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

Vermeidung: Die Vermeidung eines Tierversuchs ist für die Etablierung einer neuen, nicht invasiven Methode zur Fertilitätssteigerung nicht möglich.

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

Verfeinerung: Um den mit der kurzfristigen sozialen Isolierung der männlichen Tiere verbundenen Stress zu reduzieren, werden ihnen Duftstoffe von Artgenossen als soziales Enrichment präsentiert. Für das Sammeln von Ausscheidungsproben werden die Tiere kurzfristig in speziellen Käfigen untergebracht, die einen Gitterboden

aufweisen. Um den ungewohnten Untergrund zu kompensieren, wird ausreichend Nistmaterial zur Verfügung gestellt. Die notwendigen Injektionen bei den weiblichen Versuchstieren sind minimalinvasive Eingriffe, die nur von geschultem Personal durchgeführt werden. Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch sachkundiges Personal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden.

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

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

In diesem Projekt sollen Hormon- und Metabolitransport ins Gehirn in verschiedenen Adipositasmodellen überprüft werden. Des weiteres sollen Hormon- und Metabolitkonzentrationen in der ISF bei intakter Blut-Hirnschranke gezeigt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um kontinuierliche Messungen von Hormonen und Metaboliten im Gehirn durchführen zu können, muss den Tieren unter Vollnarkose durch erfahrenes Personal ein Katheter ins Gehirn implantiert werden. Schmerzen durch das Implantationstrauma im Gehirn sind nicht zu erwarten und wurden in vorhergehenden Experimenten nicht beobachtet. Eine Selbstverletzung durch Herausreißen des Katheters ist minimiert. Alle Hormon- und Metabolitmessungen erfolgen unter Vollnarkose.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projekts haben das Potential einen wichtigen Beitrag für zukünftige Therapien von Adipositas und assoziierten Erkrankungen zu leisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Mäuse

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

Im Sinne der 3R Strategie wurde bei der Planung dieses Versuches großer Wert darauf gelegt präzise Fragestellungen auszuarbeiten, die wissenschaftliche Literatur sorgfältig nach bereits durchgeführten Experimenten zu durchsuchen und das am wenigsten belastende Setup für die Versuchstiere auszuwählen.

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 im Gehirn nicht ausreichend beschreibt und nur in vivo der Effekt von Adipositas auf Hormon-/Metabolitransport untersucht werden kann.

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

Verbesserung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von einer Woche wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („Enrichment“) in Form von Stroh, Nestbaumaterial, 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.

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

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

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

Depression ist eine psychische Erkrankung, an der circa 15% der Bevölkerung während ihres Lebens leiden. Neben der enormen gesellschaftlichen Bedeutung dieser Erkrankung –wie zum Beispiel Arbeitsunfähigkeit, stationäre Behandlungen und Frühverrentung– ist sie eine gravierende gesundheitliche Belastung für das Individuum, die sehr ernst genommen werden muss. Trotz der zunehmenden Akzeptanz der Depression als Krankheit in der Gesellschaft ist ihre genaue Diagnose noch schwierig. Man nimmt an, dass von Hausärzten nur die Hälfte der Fälle erkannt wird. Die Schwierigkeit in der Diagnose liegt darin, dass die Depression nur selten mit körperlichen Symptomen einhergeht, die es ermöglichen würden, direkt messbare Kriterien aufzustellen. Erste Versuche diese Erkrankung zu messen sind eng verknüpft mit dem Forschungsgebiet der molekularen bildgebenden Darstellung. Dazu wird mittels Positronen-Emissions Tomografie (PET) und Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) versucht, Veränderungen im Gehirn selbst sicht- und messbar darzustellen. Vor allem die Region des Hippocampus, dem Gehirnteil, dem die Bildung von Emotionen zugeordnet ist, ist im Fokus dieser Forschung. Ein anatomischer Teil des Hippocampus, der Gyrus dentatus, bildet, als eine der wenigen Regionen im ganzen Gehirn, über Stammzellen laufend neue Neuronen aus. Bei der Depression ist die Bildung von neuen Nervenzellen weitestgehend unterbunden. Dieses spezifische Krankheitsbild kann mit einem Tierversuch nachgestellt werden, indem man Mäuse mittels Corticosteron (CORT) über das Trinkwasser behandelt. Sie zeigen dann nicht nur keine Neubildung von Neuronen mehr, sondern auch Symptome der Depression, die sich mittels verhaltensbiologischer Tests zeigen lassen. Somit eignet sich dieses Tiermodell, weil es eindeutige molekularbiologische Veränderungen aufweist, sehr gut um eine mögliche Diagnosemöglichkeit für Depression im Menschen zu entwickeln. Üblicherweise werden zur Behandlung von Depressionen Antidepressiva aus der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern mit großem Erfolg verwendet. Es ist naheliegend, dass der damit gehemmte Serotonin-Transporter (SERT) in direktem Zusammenhang zur Ausbildung der Depression steht. Deshalb ist es unser Ziel in diesem Tierversuche mittels nichtinvasiver Bildgebung von SERT nachzuweisen, dass es messbare Unterschiede zwischen nicht erkrankten und erkrankten Mäusen gibt. Dazu wird zuerst ein PET-Scan kombiniert mit einem MRT-Scan mit einem spezifischen Radiotracer, der geeignet ist SERT darzustellen,

durchgeführt, um Basisdaten von gesunden Mäusen zu haben. Nach einer Behandlung mit CORT über mindestens 8 Wochen, in der es zur Ausbildung der Veränderungen im Gehirn kommt, werden die Tiere nochmals einem kombinierten PET-MRT-Scan unterzogen. Die so erhaltenen Daten werden dann miteinander verglichen zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnoseansatz für die Charakterisierung der Depression im Menschen.

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Teile des Projektes weitestgehend schmerzfrei. Auch der Fütterungsversuch ist weitestgehend schmerzfrei, weil die Verabreichung von CORT ohne Zwangsverabreichung durchgeführt wird. Schwer abzuschätzen ist der Stress und das damit verbundene Tierleid, das durch den zweimaligen Tiertransport zugefügt wird. Der Transport wird deshalb so kurz wie möglich gehalten und soll maximal eine Stunde betragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse.

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

Vermeidung: Die Forschung von Gehirnerkrankungen erfordert ein funktionelles Organ in seiner Gesamtheit. Dies ist weder in vitro noch in vivo in seiner Komplexität nachstellbar. Aus diesem Grund sind in vivo Experimente notwendig.

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

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

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

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

Tofacitinib ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Januskinase-Inhibitoren mit immunmodulierenden Eigenschaften. Er wird bereits in klinischen Studien zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Wirkung von Tofacitinib bei anderen allergisch/entzündlichen Erkrankungen (Asthma und Ösophagitis) untersuchen und auf mögliche Nebenwirkung von Tofacitinib eingehen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studie für den Menschen ist sehr groß. Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung der Erkrankung liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung der Eosinophilie-assoziierten Erkrankungen beim Menschen eröffnen. Darüber hinaus, hoffen wir, dass durch die Kombination aus experimentellen in vitro und in vivo Daten neue diagnostischen und pharmakotherapeutischen Ansatzpunkt für die Therapie anderer chronisch-entzündlicher Erkrankungen charakterisiert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere ist mit der Belastung beim erkrankten Menschen vergleichbar. Die auftretenden Schmerzen sind gleich wie bei Asthma- oder Ösophagitis-Patienten.

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen.

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

Vermeidung: An der Entstehung von allergisch-entzündlicher Erkrankung sind verschiedene pathophysiologische Faktoren und zahlreiche Zelltypen beteiligt. Die verschiedenen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können unsere spezifischen Fragestellungen nur bedingt in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden und verlangen den Einsatz von murinen Krankheitsmodellen.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird die Anzahl der Mäuse 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: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunneln zur Verfügung gestellt.

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

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

Sonnenstrahlung und das mikrobielle Ökosystem der Haut (Haut-Mikrobiom), welches Bakterien, Pilze und Viren enthält, spielen eine kritische Rolle bei entzündlichen Erkrankungen der Haut. Die UV-Strahlung verbessert die Symptome der Entzündung, andererseits schädigen Infektionen die Haut. Dabei bleibt die molekulare Grundlage der pathologischen Wirkungen dieser beiden antagonistischen Faktoren unklar. Dieses Projekt soll helfen, die Rolle von Mikroorganismen und der Sonnenstrahlung in der Pathogenese von Hautentzündung besser zu erfassen. Die Mechanismen für die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome von Hautentzündungen, durch jeweils Sonnenstrahlung oder Mikroorganismen, sollen mit Versuchen an zwei relevanten Mausstämmen entschlüsselt werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projektes werden signifikantes Wissen liefern, um die Rolle von spezifischen Molekülen in Hautinfektionen zu verstehen. Außerdem werden sie Ansätze zu innovativen Therapien liefern, um Hautentzündungen besser zu behandeln. Gleichzeitig werden sie helfen derzeitige Therapien zu evaluieren und weiter zu entwickeln. Dieser letzte Punkt ist für Patienten fundamental.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verwendung von zeitlich stark begrenzten Protokollen sind keine Belastungen zu erwarten. In sehr seltenen Fällen können klinische manifeste Hautveränderungen vertreten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, maximal 440 für einen Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die Wirkungen von Sonnenstrahlung und Hautinfektionen bei Hautentzündungen 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: Die Anzahl der Mäuse wird durch folgendes Vorgehen möglichst reduziert: Die Versuche sind so geplant, dass in einem Experiment möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die Versuche wurden aus in vitro Untersuchungen optimiert und somit reduziert sich die Anzahl der Tiere in einem Experiment um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchen werden die Tiere verstärkt kontrolliert und betreut und eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung soll das auftretende Leid der Tiere bestmöglich vermindern.

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

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

Schmerz ist eine vielschichtige Erfahrung, die nicht nur eine sensorische, sondern auch eine emotionale Komponente hat. Diese emotionalen Aspekte des Schmerzes sind für chronische Schmerzpatienten besonders belastend. Für eine effektive Behandlung ist es deshalb sehr wichtig, die Verarbeitung dieser Schmerz Aspekte im Gehirn besser zu verstehen. Wir haben nun Methoden entwickelt, mit denen im Tiermodell dieses Netzwerk im Gehirn sehr gezielt untersucht werden kann. Ziel der aktuellen Studie ist es, die Eigenschaften unterschiedlicher Gruppen von Nervenzellen in definierten Gehirnarealen zu untersuchen, von denen man weiß, dass sie bei der Verarbeitung von Schmerzreizen eine wichtige Rolle spielen. Dazu sollen mit Hilfe von Viren Gene zur optogenetischen Manipulation in Nervenzellen des Rückenmarks eingeschleust werden. Die Zielneurone im Gehirn werden durch eine Farbstoffinjektion in definierte Gehirnregionen markiert. Anschließend wird das Gehirn entnommen, und die eigentlichen Messungen werden dann im Schnittpräparat durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt würde grundlegende Erkenntnisse über die emotionale Verarbeitung von Schmerzen bringen und es könnte Wege für neue therapeutische Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten aufzeigen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 216 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: In diesem Projekt sollen Schmerzbahnen untersucht werden, die vom Rückenmark zum Gehirn aufsteigen. Dazu werden mittels viraler Vektoren Gene in Nervenzellen eingeschleust. Für eine robuste Expression dieser Gene sind einige Wochen notwendig. Auch für die Einschleusung von Farbstoffen in definierte Nervenzellen sind einige Tage notwendig. Deshalb muss dies im intakten Tier durchgeführt werden. Allerdings werden die eigentlichen Experimente dann ausschließlich in vitro im Schnittpräparat durchgeführt, wodurch das Leiden der Tiere auf ein Minimum beschränkt wird.

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

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

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

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

Ziel des Projektes ist es, durch die Gabe des Immunmodulators die mit der Verbrühung einhergehende Entzündungsreaktion, welche sich durch die Präsenz von nekrotischem Gewebe oder Infektionen (xenobiotischem Material) noch verstärken kann, zu modifizieren, um damit die Gewebeschädigung und das sog. Nachbrennen bei Verbrennungen deutlich zu reduzieren.

zu erwartender Nutzen: Vermeidung von großflächigen Gewebsschäden sowie Infektionen nach Verbrennungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir erwarten die gleichen Schmerzen wie bei den Menschen bei der gleichen Verbrennung. Das Tier wird während der gesamten Behandlung mit Schmerzmittel versorgt und bekommt ein Wundverband. Das getestete Mittel/Placebo ruft kein zusätzlicher Schaden hervor. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet, sodass sichergestellt wird, dass bei ersten Anzeichen des Leidens (Gewichtsverlust, Essen- und Trinkverweigerung sowie Veränderungen des Aussehens und Verhaltens) die Tiere von ihrem Leid erlöst werden

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden Ratten verwendet, insgesamt werden für die Studie 48 männliche Ratten herangezogen.

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

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man eruieren möchte wie sich das Gewebe unter diesen Bedingungen verhält. Diese komplexen Mechanismen können nur in vivo untersucht werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf das Nötigste vermindert, um noch eine adäquate statistische Auswertung zu gewährleisten.

Verfeinerung: Nach Anlieferung bekommen die Tiere eine Eingewöhnungszeit von 7-14 Tagen, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und Stress zu reduzieren. Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird neben der Standardtierhaltung zusätzliches Enrichment in Form von Nestpaks und Zellstoff bereitgestellt. Des Weiteren wird versucht, den Stress der Tiere

so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling von geschultem Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Ratten an Berührung und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezügliche empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Über den gesamten Versuchszeitraum werden die Tiere engmaschig überwacht und von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Kalzium wirkt im Dickdarm krebopräventiv. Wir vermuten, dass ein spezielles Molekül, der Kalzium sensitiver Rezeptor, dafür verantwortlich ist. Dieser Rezeptor verschwindet während der Tumorentstehung. In diese Studie wollen wir einerseits klären, ob die Wiedereinführung des aktiven Rezeptors die tumorbildende Fähigkeit von Krebszellen vermindert und ob eine inaktive Form diese tumorbildende Fähigkeit weiter steigt. Andererseits möchten wir testen ob der Rezeptor die tumorheilende Wirkung eines Krebsarzneimittels verstärkt. Falls unsere Hypothese stimmt, könnte die Präsenz des Rezeptors im Darm ein Zeichen für wirksame anti-tumorigene Antwort auf Kalziumeinnahme sein. Weiters könnten Medikamente die den Rezeptor aktivieren in der Behandlung von Dickdarmkrebs eingesetzt werden.

zu erwartender Nutzen: Bessere Behandlungsmöglichkeiten für Dickdarmkrebspatienten und -patientinnen zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieses Modell bedeutet eine mittlere Belastung für die Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

168 weibliche Mäuse

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

Vermeidung: Um den Einfluss des Kalziumrezeptors auf Tumorwachstum zu zeigen benötigen wir in vivo Studien. Daher ist die Verwendung unseres Mausmodells gerechtfertigt und kann nicht durch Zelllinienexperimente ersetzt werden.

Verminderung: Alle Versuchsbedingungen werden standardisiert. Durch eine gewissenhafte Probengrößenberechnung haben wir die geringste Anzahl an Tieren gewählt, die zu einem signifikanten Ergebnis unserer Studie führt.

Verfeinerung: Jegliches Hantieren mit den Versuchstieren erfolgt in einer sterilen Werkbank. Nestbau- und Spieltrieb der Mäuse wird durch die Zugabe von Baumwolltupfern befriedigt, in jedem Käfig steht ein Rückzugshäuschen. Einmal pro Tag wird das Wohlbefinden der Mäuse durch eine Tierpflegerin beurteilt. Falls Abbruchkriterien auftreten, wird der Versuch entsprechend früher beendet. Die

Behandlung mit 5-FU verringert das Tumorwachstum und damit die Belastung. Es wird nicht nur die TumorgroÙe gemessen sondern auch die molekular-biologischen Unterschiede zwischen den Tumorgruppen, um auch andere Behandlungsmöglichkeiten zu entdecken.

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

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

Die Erforschung der Alzheimer Erkrankung ist mit sehr vielen Schwierigkeiten verbunden. Der Hauptgrund dürfte im komplexen Charakter der Erkrankung liegen, die ihre Ursachen nicht nur in einem Grund haben dürfte. Neben vielen pathologischen Strukturen die im Gehirn von Erkrankten gefunden wurden, ist die Ablagerung von Tau-Protein (TP) ein sehr wichtiger und prominenter Befund, der Klarheit in der Genese nicht nur der Alzheimer Erkrankung bringen könnte. Eine nicht-invasive Möglichkeit die Ablagerung von Tau-Protein schon frühzeitig zu erkennen wäre hilfreich für die frühzeitige Erkennung der Alzheimer Erkrankung, aber auch für eine eventuelle Therapiekontrolle. Für solche Fragestellungen eignen sich bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hervorragend. Mit einem geeigneten Markierungsstoff (Tracer) ist es möglich Strukturen auf einer molekularen Ebene darzustellen. Zusätzlich ermöglicht es diese Methodik, die markierten Substanzen zu quantifizieren. Deshalb liegt der Schluss nahe, dass sich diese Methodik auch für die Darstellung von TP eignen würde. Leider hat sich aber gezeigt, dass es entscheidend ist, für ein spezifisches Mausmodell einen geeigneten Tracer zu haben. Warum das so ist, ist nicht ganz klar und lässt sich wahrscheinlich erst bei der Betrachtung eines größeren Gesamtbildes klären. Tatsache aber ist es, dass für ein bestimmtes Mausmodell ein bestimmter Tracer gefunden werden muss. Für die Grundlagenforschung betreffend der Alzheimer Erkrankung kommen zumeist Mäuse zum Einsatz. Ein oft verwendetes Modell ist ein sogenanntes humanisiertes Mausmodell, welches humanes TP im Hirn exprimiert, jedoch erst sehr spät (9 Monate). Deshalb soll hier auch ein neuer Mausstamm zum Einsatz kommen, der eine neue Mutationsform von TP exprimiert, die sich deutlich früher ausbildet (4 Monate). Als Methodik für beide Maus-Modelle werden PET und Magnetresonanz-Tomographie (MRT) eingesetzt. Als Tracer sollen zwei Chinolin-Derivate eingesetzt werden, die laut der zugänglichen wissenschaftlichen Literatur, die vielversprechendsten Eigenschaften besitzen, TP in PET-Scans darzustellen. Vorangehende MRT-Scans dienen der Darstellung der komplexen Gehirnanatomie, die in einem zweiten Schritt mit den jeweiligen PET-Scans koregistriert werden. In einem ersten Schritt werden die beiden Tracer in den beiden Mausstämmen eingesetzt werden, um erstens herauszufinden, welche Tracer-Maus-Modell-Kombination am geeignetsten erscheint, um TP quantifizierend darzustellen und zweitens soll festgestellt werden, wann ein geeigneter

Zeitpunkt ist, um, in einem zweiten Schritt, den Metabolismus der beiden Tracer bestimmen zu können. Dies soll eventuell auftretende aktive Metaboliten, die eine Interpretation behindern könnten, ausschließen helfen. Das Ziel dieses Projektes ist es beide Maus Modelle mittels der Methoden des Molecular Imaging so zu charakterisieren, damit sie als valider Ausgangspunkt für weitere Grundlagenforschungen für Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Erkrankung dienen können.

zu erwartender Nutzen: Ist der angestrebte Nachweis von TP mittels molekularer Bildgebung. Diese Methodik soll dann weiter in der Grundlagenforschung zur Aufklärung der Alzheimer Erkrankung eingesetzt werden. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, dass die gewonnenen Erkenntnisse auch für die Erforschung anderer neurodegenerative Erkrankungen eingesetzt werden können.

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Der Großteil der Tiere wird im Wochenabstand zweimal gescannt, was eine signifikante Mehrbelastung ist. Aber diese Vorgehensweise ist nötig, um die Daten, die von einem Individuum gewonnen wurden, miteinander vergleichen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

210 Mäuse

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

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

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

vorhanden. Das betrifft insbesondere ausreichend geschultes Fachpersonal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem (z. B. „enviromental enrichment“) und physischen Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Futterzusatzstoffe werden in der Aquakultur immer häufiger eingesetzt werden, u.a. weil sie einen stimulierenden Effekt auf das Immunsystem der Fische haben. Ziel des Projekts ist es, die Auswirkungen dieser Immunstimulation auf die Impfstrategie von Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) gegen *Yersinia ruckeri* zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Impfungen haben sich zu einem zentralen Bestandteil der Krankheitsprophylaxe entwickelt, wodurch der Gebrauch von Antibiotika reduziert werden konnte. Trotzdem kommen weiterhin Ausbrüche von infektiösen Krankheiten vor. Es wäre demnach von großem Nutzen, die Effektivität von Impfungen zu steigern und den damit verbundenen Einsatz von Antibiotika in der Aquakultur zu vermindern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser besteht in dem Stress, dem die Fische während des Infektionsprozesses und durch die Entnahme von Blutproben ausgesetzt sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*)

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

Vermeidung: Da die komplexe Interaktion zwischen dem Futterzusatzstoff, dem Immunsystem der Regenbogenforellen und dem Pathogen untersucht wird, ist die Verwendung lebender Tiere unerlässlich. Eine in vitro-Simulation ist nicht möglich.

Verminderung: Der Versuch ist auf Grundlage der Erfahrungen mit anderen Futterzusätzen konzipiert. Die Anzahl der Versuchstiere wird so gering gehalten, dass die Ergebnisse noch aussagekräftig sind.

Verfeinerung: Um die Wasserqualität zu sichern, werden die Fische in einem Durchflusssystem mit adäquater Sauerstoffversorgung gehalten und Futterreste und Fäkalien wenn nötig entfernt. Eine Kontrolle der Tiere erfolgt mindestens zweimal täglich. Um Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wird jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Sollten klinische Anzeichen für Schäden, eine Erkrankung oder beeinträchtigtes Wohlbefinden (z. B. Hämorrhagien, Lethargie, Hautläsionen, Ödeme) auftreten, werden die betroffenen Tiere unverzüglich fachgerecht euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2018 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

zu erwartender Nutzen: Nach der Extraktion von Zähnen wird die dünne, wangenseitige Knochenlamelle vom Körper abgebaut. Langfristig geht so Knochen verloren. Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, welche Rolle das Sterben von Osteozyten bei dieser Resorption des wangenseitigen Knochens spielt. So kann mehr über die Ursachen von Knochenresorption erfahren werden, was neue Therapieansätze zur Vorbeugung einer Knochenresorption aufzeigen könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden mit Betäubungs- und Schmerzmittel versorgt bevor im Unterkiefer ein Molar pro Seite extrahiert wird. Anschließend wird den Ratten täglich für zehn Tage eine geringe Menge Wirkstoff bzw. Placebo verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 männliche Ratten im Alter von 4 Wochen.

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

Vermeidung: In vitro Versuche haben einen Effekt des zu untersuchenden Wirkstoffs in Rattenzellen bestätigt und die in vitro Möglichkeiten ausgeschöpft. Nun soll untersucht werden, ob dieser Wirkstoff Einfluss auf abbauende Prozesse im Knochen hat. Diesen Prozesseinfluss kann man nur in vivo, zum Beispiel in einem Tiermodell testen.

Verminderung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen gehalten und der Eingriff möglichst atraumatisch durchgeführt. Dazu werden Tiere in einem bestimmten Entwicklungsstadium ausgewählt. Die erhaltenen Daten werden mit Hilfe der geometrischen Morphometrie untersucht. Dabei werden statistische Verfahren, wie die Hauptkomponentenanalyse genutzt, die auch bei geringer Stichprobengröße aussagekräftige Unterschiede aufzeigen kann. Es werden nur zwei Gruppen verglichen um so wenig Tiere zu nutzen wie möglich.

Verfeinerung: Das Extrahieren der Zähne an jungen Ratten ist ein etabliertes Modell und erfolgt unter Narkose, Schmerztherapie und Intensivbetreuung. Die Belastung und Schmerzen sind bei vier Wochen alten Ratten deutlich geringer, da die

Zahnwurzeln noch nicht voll entwickelt sind und daher die Extraktion einfacher von statten geht.

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

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

Angststörungen sind die häufigsten Hirnerkrankungen und stellen für die Gesellschaft eine besondere sozioökonomische Herausforderung dar. Somatische Symptome wie Essstörungen sind häufig mit Ängsten assoziiert. Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es diese Interaktion zwischen Angst- und Essverhalten genauer zu untersuchen. Es sollen hier vor allem jene Verschaltungen im Gehirn untersucht werden, die zwischen emotionalen Hirnzentren und Hirnarealen, die für die Nahrungsaufnahme verantwortlich sind, bestehen.

zu erwartender Nutzen: Molekularen Adaptionen, die durch kurzzeitiges Fasten beziehungsweise Angstkonditionierung in den dabei beteiligten Hirnarealen entstehen, können als Ansatzpunkte für neuartige Medikamente zur Therapie von sowohl Angst- als auch Essstörungen dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche wurden so konzipiert, dass die Tiere bestmöglich geschützt sind. Die Verhaltensversuche führen zu einer kurzzeitigen Stresssituation, es werden aber keine bleibenden Beeinträchtigungen auftreten. Stereotaktische Injektionen werden unter Anästhesie und entsprechender postoperativer Schmerztherapie durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Experimente sollen innerhalb von 3 Jahren durchgeführt werden, wobei eine Maximalanzahl von 473 Mäusen beantragt wurde.

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

Vermeidung: Es wurden Voruntersuchungen durchgeführt, die eine Interaktion von Angst- und Essstörungen nahelegen. Verhaltensversuche, insbesondere jene, die Emotionen bzw. Lernverhalten und Gedächtnis involvieren, können nicht in vitro bzw. in Zellkultur durchgeführt werden.

Verminderung: Die Versuche sind so konzipiert, dass sie aufeinander aufbauen und deshalb die Anzahl der beantragten Tiere deutlich unterschritten werden wird. Pro Versuchsreihe wird eine Gruppengröße von bis zu 15 Tieren angestrebt. Diese Anzahl wird benötigt um Unterschiede in den Verhaltensversuchen statistisch zu erfassen. Diese Anzahl wird in Abhängigkeit der Ergebnisse jedoch deutlich unterschritten werden.

Verfeinerung: Es wird auf eine optimale Versorgung und Erholung der Tiere, insbesondere während und nach den Operationen geachtet (Wundheilung, Anästhesie, Schmerzstillung, Flüssigkeitsversorgung, Temperaturkontrolle).

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

Von Embryonen der Spezies Mensch und Rind ist bekannt, dass es im Zusammenhang mit Maßnahmen der Assistierte Reproduktion zu Veränderungen am Genom der Embryonen kommt, die die Entwicklungsfähigkeit der Frucht beeinflussen. Beim Pferd gibt es hierzu bislang keine Erkenntnisse. Eine Kurzzeitkonservierung von Pferdembryonen ist aber häufig erforderlich, um diese vom Gewinnungsort zur Empfängerstute zu transportieren. In der geplanten Studie sollen epigenetische Veränderungen an kurzzeitkonservierten in vivo erzeugten Pferdeembryonen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Es werden Veränderungen an Pferdeembryonen durch eine für den Transport notwendigen Kurzzeitkonservierung festgestellt. Diese können zu Trächtigkeitsverlusten und Entwicklungsstörungen der Frucht führen. Aufgrund der Ergebnisse können die Konservierungsbedingungen gegebenenfalls verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Bestimmung der Rosse wird eine gynäkologische Untersuchung und eine Blutabnahme durchgeführt. Nach der Besamung wird der Eintritt der Ovulation mittels rektaler Palpation und Ultraschallkontrolle detektiert. Embryonenspülungen erfolgen transzervikal am Tag 7 oder 8 nach der Ovulation. Danach erhalten die Stuten eine Injektion eines Prostaglandinanalogs zur Induktion einer Luteolyse und Förderung der uterinen Selbstreinigung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pferde (n=15)

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

Vermeidung: Die Gewinnung von Embryonen ist nur an lebenden Tieren möglich. In vitro erzeugte Pferdeembryonen unterscheiden sich von in vivo erzeugten bereits morphologisch erheblich, weil sie beispielsweise keine embryonale Kapsel haben.

Verminderung: Es werden nur Pferde einer Rasse verwendet (Haflinger) und die Besamung zur Gewinnung der Embryonen erfolgt stets mit demselben Hengst, um

eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Unterschiede zwischen Rassen oder Individuen zu vermeiden.

Verfeinerung: Es kommen ausschließlich Routineverfahren zur Anwendung. Die Durchführung erfolgt ausschließlich durch fachkundige, im Umgang mit Pferden erfahrene Personen.

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

Colistin (auch bekannt unter dem Namen Polymyxin E) gehört zur Gruppe der Polymyxinantibiotika. Die Anwendung erfolgt zur Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Bakterien. Der zugrundeliegende Mechanismus ist die Bindung von Lipopolysacchariden und Phospholipiden in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien, was zur Zerstörung der Membran und in deren Folge zum Absterben der Bakterien führt. Darüber hinaus kann es Lipopolysaccharide und Endotoxine binden und damit schwerwiegende Konsequenzen einer bakteriellen Endotoxinbildung im Körper verhindern bzw. reduzieren. Studien mit Colistin zeigten einen Einfluss auf diverse Parameter wie beispielsweise die Histomorphologie des Darmepithels, Reduktion von Entzündungsmediatoren sowie einen Einfluss auf die Diversität der intestinalen Mikrobiota. In der Studie sollen systematisch Biomarker erfasst werden, die durch Colistin beeinflusst werden. Diese Biomarker sollen dann wiederum als Referenz für zukünftige Versuche dienen, in denen Antibiotikaalternativen auf ihre Wirksamkeit erforscht werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Die Identifikation von Biomarkern ist wichtig, um Alternativen zum Antibiotikum auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren entstehen durch die Colistinzulage im Futter keinerlei Leiden oder Schmerzen. Am Ende des Versuchs (nach 7 Tagen) werden die Tiere stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Absetzferkel

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blutproben, Kot und am Ende des Experimentes auch Gewebeproben (Dünn-/Dickdarm, Leber) analysiert werden sollen, um die Effekte von Colistin auf den intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 16$ pro Gruppe, 8 weibliche und 8 männliche Ferkel) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (7 Tage) in Buchten zu je 4 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschulten 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 versorgt.

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

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

Das Ziel des Projektes ist es, die Wirkung von CRISPR/Cas-behandelten *Aphanomyces invadans* auf Zwergguramis (*Colisa lalia*) zu untersuchen, um die Virulenzfaktoren zu verstehen, die das epizootische Ulzerative Syndrom (EUS) bei Fischen verursachen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen dieses Projekts ist in erster Linie die Etablierung des CRISPR/Cas-Systems für die Pilz-Genom-Bearbeitung und das Verständnis der Pilz-Virulenzfaktoren durch Infektion der Fische mit CRISPR/Cas-behandeltem Pilz. Dies wird dazu beitragen, einen Impfstoff oder eine wirksame Therapie gegen *A. invadans* zu entwickeln. Diese Studie kann auch Wege eröffnen, um den Mechanismus der Krankheitsentwicklung durch andere aquatische Pilzpathogene zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: Die Infektion kann bei den Fischen zu Lethargie, Hautläsionen, Hautgeschwüren und Ödemen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

180 Zwerggurami (*Colisa lalia*)

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie ist es, die komplexe Interaktion zwischen dem Pathogen *Aphanomyces invadans* und dem Fisch bzw. seinem Immunsystem zu untersuchen. Da dies nicht in vitro simuliert werden kann, ist die Verwendung lebender Tiere unerlässlich.

Verminderung: Die Erfahrungen mit anderen Pathogenen und eines genaues experimentelles Design gewährleisten, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Fische werden im Durchflusssystem gehalten, um ihren Verhaltensansprüchen gerecht zu werden und Stress zu minimieren. Sie werden ad libitum gefüttert und mindestens zweimal täglich kontrolliert. Sollten klinische Symptome wie Lethargie, Hautläsionen oder Ödeme auftreten, werden die Fische fachgerecht euthanasiert. Um Stress für die Fische möglichst gering zu halten, werden alle Interaktionen mit den Fischen auf ein Minimum reduziert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 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

Im Rahmen dieser Studie gibt es zwei Ziele:

- eines bildgebende Verfahren mithilfe einer Kurzzeitstudie für dermatologische Studien zu etablieren und
- die Immun- und Abbaureaktionen von Hautfüllern mithilfe einer Langzeitstudie zu untersuchen. Hautfüller sind behördlich zugelassene, CE-zertifizierte Medizinprodukte, die in der Dermatologie zur Gesichtsmodellierung zum Einsatz kommen und seit den 1980-iger Jahren regelmäßige Anwendung finden.

zu erwartender Nutzen: Etablierung eines bildgebenden Verfahrens, Untersuchung von neu entwickelten Füllersubstanzen hinsichtlich ihrer Lebensdauer, Gewebereaktion, Verträglichkeit und immunologischen Abstoßungsreaktionen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringe Belastung durch Narkose und intradermale Injektion der Hautfüller.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse und 24 Ratten

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

Vermeidung: Ziel des vorliegenden Projektes ist es, den Effekt der verschiedenen Hautfüller im Hinblick auf die Verweildauer und die Gewebereaktionen zu untersuchen und zu vergleichen. Es steht derzeit kein ausreichend Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Aufgrund der Notwendigkeit von standardisierten Bedingungen steht dieses Modell nur im Tierversuch zur Verfügung.

Verminderung: Um die Verwendung der möglichst kleinsten, notwendigen Tierzahl zu gewährleisten wurde vor Versuchsbeginn eine statistische Berechnung durchgeführt. Um eine weitere Tierzahlreduktion bei Erhalt der Qualität der Versuche zu erreichen, wurden die Injektionen bereits an toten Mäusen und Ratten intensiv geübt um Ausfälle während des Versuchs vorzubeugen.

Verfeinerung: Die Mäuse und Ratten werden für mindestens 14 Tage (Eingewöhnungsphase) in Gruppen im Tierraum eingewöhnt bevor sie für den Versuch

herangezogen werden. Außerdem werden die Mäuse und Ratten vor dem Versuch 2mal pro Woche „gehandelt“ um sie an den Menschen zu gewöhnen. Die Applikation der Dermalfiller wird unter allgemeiner Anästhesie durchgeführt.

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

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

Teriparatide verfügt über eine Knochen aufbauenden Wirkung und ist der einzige zugelassene Wirkstoff zur Behandlung von Osteoporose. Eine Therapie mit diesem Wirkstoff dauert derzeit 12 bis 18 Monate und erfordert die tägliche Injektion des Wirkstoffs. Die meisten Patienten würden eine orale Darreichungsform bevorzugen. Ziel dieser Studie ist die Entwicklung und Evaluierung einer oralen Arzneiform zur Behandlung von Osteoporose. Daher soll die Wirkstoffaufnahme nach Applikation des Wirkstoffes in verschiedenen Darmabschnitten im Blut über einen Zeitraum von 1 bis 3 Stunden untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des beantragten Tierversuchs würden wertvolle Informationen für die Entwicklung einer oralen Darreichungsform liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Allgemeinanästhesie erfolgt eine Laparotomie und die Gabe des Medikaments in Form von Kapseln in den Darm. Nach Schließung der Bauchwand wird in definierten Abständen Blut bis zu 2 Stunden nach der Applikation der Kapsel abgenommen. Die Tiere werden noch im Zustand der Anästhesie euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Der Verdauungstrakt der Schweine wird in der Literatur dem menschlichen Verdauungstrakt als ähnlich beschrieben. Die Aufnahme eines Wirkstoffs kann nur an lebenden Tieren untersucht werden.

Verminderung: In dieser Applikationsstudie wird davon ausgegangen, dass pro Applikationsort nicht mehr als vier Tiere benötigt werden um zu klären, ob die Zielkonzentration des Wirkstoffs im Plasma erreicht wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf Stroh und in Gruppen so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und verhaltensbiologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Auch für adäquates Beschäftigungsmaterial

ist gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal. Die Studie wird unter Vollnarkose durchgeführt und beendet.

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

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

Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Evaluation des therapeutischen Potentials von selektiven BET (bromodomain and extraterminal) Inhibitoren in progressiver Niereninsuffizienz zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Unsere vorausgehenden Untersuchungen weisen stark darauf hin, dass selektive BET Inhibierung effektiv gegen die Entwicklung von Nierenfibrose sein könnte, und daher auch wahrscheinlich präventiv gegen die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz wirkt. Wir erwarten uns, dass die vorgestellte Studie neue therapeutische Horizonte in der Behandlung der Nierenfibrose stimuliert und uns neue Forschungshorizonte aufzuzeigen vermag. Insbesondere könnten BET abhängige epigenetische Regulationswege, die in der Pathophysiologie der Nierenfibrose als kausal zu betrachten sind, neue Wege in der Medikamentenentwicklung ebnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird auf mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

192 Mäuse

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

Vermeidung: Um redundante Tierversuche zu vermeiden, wurde die Fachliteratur mit themenspezifischen Suchbegriffen genauestens durchsucht.

Verminderung: Obwohl zur Erreichung unserer Projektziele Tierversuche unabdingbar sind, versichern wir, dass die Anzahl an Tieren (Mäuse), die für konklusive Ergebnisse nötig sind (statistische Fallzahlberechnung), auf ein Optimum (Minimum) reduziert wurden.

Verfeinerung: Erfahrenes und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden standardisiert in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird dahingehend auf ein Minimum reduziert, da wir die Versuche unter Vollnarkose durchführen. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnissen zur Verfügung stehen, werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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 soll die Verträglichkeit, Praktikabilität und mögliche Tragedauer von speziell auf das Pferdeauge angepassten Bandage-Linsen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Bandage-Linsen werden in der Ophthalmologie als Schutz vor äußeren Einflüssen oder als Medikamentendepot verwendet. In der Pferdemedizin ist ihr Einsatz noch kaum untersucht worden. Daher soll die Studie dazu beitragen, die Therapiemöglichkeiten bei Augenerkrankungen des Pferdes zu erweitern, Schmerzen am Auge zu lindern und dadurch die Gesundheit der Tiere fördern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden vor Applikation der Linsen ophthalmologisch untersucht, wobei auch Tupferproben zur bakteriologischen Untersuchung und Impressionszytologie entnommen werden. Nach dem Eintropfen eines Lokalanästhetikums werden die Bandage-Linsen eingesetzt. Ein unangenehmes Gefühl nach dem Abklingen der Wirkung des Lokalanästhetikums und Reizerscheinungen am Auge können nicht ausgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Pferde

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

Vermeidung: Untersuchungen zur Verträglichkeit von Kontaktlinsen können nur an den Augen lebender Tiere erfolgen. Ein Ersatz durch Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung wurde jene Tierzahl berechnet, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erlangen.

Verfeinerung: Manipulationen am Auge werden nur von qualifizierten Personen durchgeführt, um die Belastung zu minimieren. Zudem werden die Pferde bei Anzeichen eines zu hohen Stresslevels sediert. Zur Vermeidung von Schmerzen wird ein Lokalanästhetikum verabreicht.

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. 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 der Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Ratten möglichst verhindert werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist, die Muskelschädigung von lokalen Betäubungsmitteln in Kombination mit Zusatzstoffen im zeitlichen Verlauf zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend Schmerzen (durch Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 236 Ratten untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich.

Verminderung: durch die geringstmögliche Anzahl von Tieren.

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

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

Für die Allgemeinanästhesie werden in der Prämedikation häufig Medetomidin, Ketamin und Butorphanol eingesetzt, um das Tier zu beruhigen und während des operativen Eingriffs eine Analgesie zu gewährleisten, aber auch, um die benötigten Medikamentendosen für die Einleitung der Narkose (z. B. Propofol) zu verringern. Im Sinne einer balancierten Anästhesie sind diese Medikamente unverzichtbar, sie haben aber auch Nebenwirkungen (z. B. Atemdepression, Bradykardie und Vasokonstriktion). In dieser Studie soll durch die Verwendung des EKGs erforscht werden, welche Auswirkungen die genannten Arzneimittel auf bestimmte Parameter des Elektrokardiogramms (EKG) haben. Zudem soll die sedierende Wirkung der genannten Medikamente verglichen sowie die optimale Menge an Propofol zur Einleitung der Anästhesie ermittelt werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Studie soll das Verständnis der Wirkung der genutzten Medikamente unmittelbar nach der intravenösen Verabreichung vertieft werden. Die Anästhesie kann künftig besser auf den individuellen Patienten abgestimmt und das Narkoserisiko weiter minimiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das EKG wird den Tieren 30 Minuten vor Einleitung der Anästhesie angelegt. Es wird ein Venenkatheter gesetzt, Prämedikation verabreicht und die Anästhesie mit Propofol eingeleitet.

2. Art und Anzahl der Tiere

116 Hunde

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Modelle ist nicht möglich, da die Wirkung der Anästhetika auf Vitalparameter beobachtet werden soll.

Verminderung: Die für ein aussagekräftiges Ergebnis erforderliche Mindestanzahl an Tieren wurde mittels statistischer Methoden berechnet.

Verfeinerung: Der einzige Unterschied zum Standardvorgehen in der Anästhesie ist das Anlegen des EKGs vor der Prämedikation.

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

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

Allergische Beschwerden stellen sowohl für Menschen wie auch für Tiere ein hohes Gesundheitsrisiko in unserer Gesellschaft dar. Daher ist es von großer Wichtigkeit leicht verfügbare und anwendbare Allergie-präventive Maßnahmen und Therapiestrategien zu definieren, die einerseits die Entwicklung einer Allergie verhindern können, andererseits bei bereits bestehender Allergie als Therapie eingesetzt werden können.

zu erwartender Nutzen: Rund ein Drittel der Bevölkerung wird im Laufe des Lebens eine Allergie entwickeln. Sollte wie in Vorstudien gezeigt für die im Projekt verwendete Methode der Allergenveränderung ein Allergie-verhindernden Effekt bewiesen werden können, so wäre dies ein Meilenstein in der Vermeidung und Therapie dieser Erkrankung sowohl bei Menschen- wie auch bei Tierpatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der vorliegenden Studie kommen nur unveränderte oder chemisch veränderte Allergene zum Einsatz, die auch in unserer täglichen Nahrung zu finden sind. Die eingesetzten Medikamente, werden seit Jahrzehnten im Menschen verwendet. Es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten. Bei keinem der Vorversuche wurde eine allergische Reaktion beobachtet. Sollte wider Erwarten eine allergische Reaktion auftreten und diese erheblich sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, Anzahl: 200 Tiere

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

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

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

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

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

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

Ziel des Projektes ist es, die Heilung bzw. Wiederverletzungsrate von Pferden mit Knorpel- oder Sehnenschäden nach einmaliger bzw. zweimaliger lokaler Stammzelltherapie zu vergleichen um festzustellen, ob der Therapieerfolg durch die zweifache Verabreichung von Stammzellen weiter verbessert werden kann. Der Vergleich erfolgt anhand klinischer Untersuchungen, Lahmheitsbeurteilung, Ultraschall, Röntgen, Erhebung der Wiederverletzungsrate und die Befragung der Tierhalter. Die Nachverfolgung der Ergebnisse erfolgt über einen Zeitraum von einem Jahr.

zu erwartender Nutzen: Optimierung der Behandlung von Pferden mit Sehnen- und Gelenkserkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Pferden wird unter lokaler Betäubung und tiefer Sedierung Knochenmark bzw. Fett zur Isolierung von Stammzellen gewonnen. Die nach Standardprotokollen vermehrten Stammzellen werden den Tieren unter Sedation ein- oder zweimal in das betroffene Gewebe injiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

400 Pferde

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

Vermeidung: Die Untersuchungen der schmerzverringenden Wirkung einer Stammzelltherapie kann nur an lebenden Tieren der Zielspezies untersucht werden. Ein Ersatz durch Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die für den erwarteten Therapie-Effekt nötige Tierzahl wurde statistisch berechnet. Durch die laufende Auswertung der Daten wird sichergestellt, dass der Versuch beendet wird, wenn wider Erwarten bereits zu einem früheren Zeitpunkt signifikante Unterschiede im therapeutischen Effekt nachweisbar sind.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen an den Tieren werden von qualifiziertem und im Umgang mit Pferden erfahrenem Personal durchgeführt; dadurch wird sichergestellt, dass Schmerzen, Stress und Angst auf das unvermeidbare Minimum reduziert werden.

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

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

Im Rahmen dieser Studie soll die Durchblutung verschiedener Augenabschnitte am gesunden Auge des Hundes und des Pferdes durch eine Kontrastmittel-unterstützte Ultraschall-Untersuchung quantifiziert werden, um Referenzwerte zu etablieren.

zu erwartender Nutzen: Die qualitative und quantitative Evaluierung der Blutgefäßversorgung dient der Erkennung und Differenzierung ophthalmologischer Erkrankungen bei Hund und Pferd. Die Erkenntnisse dieser Studie sollen die Spezifität der Ultraschalldiagnostik verbessern, um invasive Verfahren in Narkose wie Magnetresonanz- und Computertomographie zu reduzieren oder zu vermeiden.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden einmalig einer Allgemein-, Augen- und Ultraschalluntersuchung unterzogen. Dies dauert insgesamt ca. 60 Minuten. Zur Verabreichung des Kontrastmittels wird ein Venenkatheter gesetzt. Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um ein zugelassenes Diagnostikum zur Anwendung beim Menschen. Beim Pferd erfolgt zusätzlich eine Sedierung.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hunde

10 Pferde

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

Vermeidung: Der Einsatz von Alternativmethoden ist für diese Studie nicht möglich, da eine Beurteilung der physiologischen Blutgefäßversorgung nur am lebenden Tier durchgeführt werden kann.

Verminderung: Die Tierzahl ist gemäß der bisherigen klinischen Erfahrung auf jene Anzahl beschränkt, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verbesserung: Während der Untersuchung erfolgt eine Videoaufzeichnung sodass die Präsenz der Tiere auf ein zeitliches Minimum beschränkt wird und die Analysen der Messungen nach der Versuchsdurchführung beliebig oft wiederholt 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

Ziel dieser Studie ist es abzuklären, ob bei Rindern, die einen erhöhten Zellgehalt unterschiedlicher Ursache aufweisen ohne an einer akuten klinischen Mastitis erkrankt zu sein, die Neuraltherapie zur Senkung des Milchzellgehaltes herangezogen werden kann.

zu erwartender Nutzen: Die therapeutischen Möglichkeiten v.a. bei subklinischen Mastitiden sind eingeschränkt und führen oft nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Die wiederholte Injektion eines Neuraltherapeutikums im Bereich des Ohrakupunkturpunktes bei Kühen mit erhöhtem Milchzellgehalt könnte zu einer Verringerung des Einsatzes von anderen Arzneimitteln beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Rinder werden dreimal im Abstand von 48 Stunden im Bereich eines Ohrakupunkturpunktes mit einem Neuraltherapeutikum gequaddelt. Zur bakteriologischen Untersuchung sowie zur Zellzahlbestimmung werden Milchproben aller 4 Euterviertel entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

400 laktierende Milchkühe

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

Vermeidung: Die vorgesehenen Untersuchungen müssen an der Zieltierart erfolgen, ein Ersatz steht nicht zur Verfügung.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere ist so gering wie möglich gewählt, um ein statistisch abgesichertes und aussagekräftiges Ergebnis über den Effekt der Neuraltherapie auf die Milchzellzahl zu erhalten.

Verfeinerung: Bei der Quaddelung des Ohres handelt es sich um einen minimal invasiven Eingriff, der mit der Durchführung einer Lokalanästhesie (Infiltrationsanästhesie) vergleichbar ist. Die Milchprobenentnahme ist in jedem Milchviehbetrieb ein routinemäßig eingesetztes Probeentnahmeverfahren, das im Rahmen des Tiergesundheitsdienstes durchgeführt wird und der Kontrolle der Eutergesundheit dient.

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

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

Die sogenannte „Multidrug Resistance“ (MDR), das heißt das fehlende Ansprechen auf viele verschiedene Therapien, ist eine der größten Herausforderungen in der Tumortherapie. Die MDR kann entweder von Anfang an vorhanden sein oder auch sich im Laufe der Therapie entwickeln. MDR kann durch verschiedene Mechanismen bedingt sein, wie zum Beispiel durch molekulare Änderungen der pharmakologischen Zielstrukturen im Tumor (z. B. Mutationen), durch erhöhte DNA Reparatur, durch Umgehen der Apoptose, durch eine erhöhte Expression von metabolischen Enzymen, durch Änderungen in der Aufnahme des Chemotherapeutikums in die Zelle und durch erhöhten Transport des Chemotherapeutikums aus der Zelle. Der Transport von Chemotherapeutika aus der Zelle wird durch sogenannte ABC-Transporter vermittelt, welche in der Lage sind eine Vielzahl von strukturell verschiedenen Arzneistoffen gegen einen Konzentrationsgradienten von der Tumorzelle zurück ins Interstitium zu transportieren. Die ABC-Transporter Familie beinhaltet 48 Mitglieder, von denen ABCB1 (P-glykoprotein, P-gp) der am besten charakterisierte Vertreter ist. Eine Vielzahl von Studien hat einen Zusammenhang zwischen erhöhter Expression von P-gp in Tumoren und vermindertem Ansprechen auf Chemotherapie und vermindertem Überleben von Krebspatienten gefunden. Viele verschiedene Pharmafirmen haben sogenannte P-gp Inhibitoren entwickelt, die zusammen mit Chemotherapeutika verabreicht werden und durch Hemmung von P-gp die Aufnahme von Chemotherapeutika in Tumore und damit das Ansprechen auf Therapie verbessern sollen. Diese P-gp Inhibitoren wurden in klinischen Studien in Krebspatienten getestet. Eine wesentliche Einschränkung in der Durchführung dieser klinischen Studien ist das Fehlen eines diagnostischen Tests, der es erlaubt Patienten deren Tumore vermehrt P-gp exprimieren von Patienten deren Tumore kein P-gp exprimieren zu unterscheiden. So ein Test würde es erlauben nur jene Patienten mit P-gp Inhibitoren zu behandeln, die auch tatsächlich davon profitieren würden (personalisierte Medizin). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht invasives, bildgebendes Verfahren, das es erlaubt die Verteilung von radioaktiv markierten Molekülen (sogenannte PET Tracer) im Körper zu messen. Es wurde nun ein neuer PET Tracer namens [¹⁸F]AVT-011 entwickelt, der an P-gp bindet und es dadurch erlauben soll die Expression von P-gp in verschiedenen Organen und Geweben zu bestimmen. Ziel dieses Projektes ist es zu untersuchen, ob sich PET mit [¹⁸F]AVT-011 dazu eignet eine

klinisch relevante P-gp Überexpression in einem speziellen Maus-Brustkrebsmodell zu messen. Dieses Modell hat die Eigenschaft, dass es P-gp in einem quantitativ unterschiedlichen Ausmaß exprimiert. Sollte dieser Tierversuch eine Eignung von [¹⁸F]AVT-011 zur Messung von P-gp in Tumoren zeigen, könnte [¹⁸F]AVT-011 PET als diagnostisches Verfahren in der klinischen Anwendung von P-gp Inhibitoren verwendet werden.

zu erwartender Nutzen: Neuartige diagnostische Möglichkeit, die im klinischen Betrieb eine Entscheidungshilfe sein soll, welche Therapeutika bei einem Individuum, das an einer Tumorerkrankung leidet, eingesetzt werden sollen. Dieser Versuch soll helfen dem Ziel einer personalisierten Medizin näher zu kommen.

zu erwartender Schaden: Maustumormodelle können für die einzelnen Mäuse mit Schmerzen verbunden sein. Deshalb ist eine tägliche und genaue Kontrolle der Versuchstiere nötig, um im Fall des Falles eingreifen zu können. Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Eine größere Anzahl der Versuchstiere wird maximal 3-mal innerhalb relativ kurzer Zeit gescannt. Deshalb ist die Narkoseüberwachung und die Kontrolle der Aufwachphase wesentlich, aber auch eine ausreichende Erholungsphase zwischen den einzelnen Scans.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Beantwortung dieser spezifischen Fragestellung gibt es kein in-vitro Modell vorhanden. Deshalb ist ein Tierversuch notwendig.

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

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

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

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

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

Ziel der Studie ist die Entwicklung einer Therapie zur Toleranzinduktion in Hämophilie A-Patienten mit humoraler Immunantwort gegen eine Behandlung mit Gerinnungsfaktor VIII.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt dient der translationalen Forschung zur Entwicklung von Therapiemethoden zur Behandlung einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung des Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden Medikamenten mittels Injektion oder per oral verabreicht. Zur Analyse des Therapieerfolges werden wiederholt Blutproben entnommen. Die Versuche enden mit der schmerzlosen Tötung der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

830 Mäuse

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

Vermeidung: Die vollständige Vermeidung der Tierversuche durch Ersatzmethoden ist aufgrund der physiologischen Komplexität der zu behandelnden Erkrankung, die im lebenden Gesamtorganismus untersucht werden muss, nicht möglich.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs-, Hygiene- und Versuchsbedingungen sowie eine genaue Versuchsplanung ist eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erwarten, sodass die Tierzahl auf das notwendige Minimum beschränkt wird.

Verfeinerung: Im geplanten Projekt werden gut etablierte und international validierte Mausmodelle verwendet. Alle Experimente werden durch qualifiziertes Fachpersonal und mit der geringstmöglichen Belastung für die verwendeten Versuchstiere durchgeführt. Behandlungen, die mit Schmerzen verbunden sein können, erfolgen unter allgemeiner Narkose und anschließender Schmerzbehandlung. Bei der Haltung werden die Bedürfnisse der Tiere durch eine entsprechende Anreicherung der Haltungsumwelt in bestmöglicher Weise 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

Projektziel: Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es, definierte Kontrollseren gegen *Histomonas meleagridis* in SPF-Hühnern zu generieren.

zu erwartender Nutzen: Die Seren sind kommerziell nicht erhältlich und für die Grundlagenforschung sowie die Durchführung etablierter Nachweismethoden und die Entwicklung neuer Diagnostika unumgänglich.

Zu erwartender Schaden: Die Tiere werden mit Histomonaden inokuliert. Wöchentlich erfolgen eine Blutabnahme und eine Kloakentupferentnahme. Der Versuch lässt kaum klinische Symptome bei den Tieren erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Hühner

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

Vermeidung: Definierte und standardisierte Seren gegen *Histomonas meleagridis* sind käuflich nicht zu erwerben und können nur im Tier generiert werden. Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um die erforderliche Menge an Seren mit entsprechendem Antikörpertiter zu generieren.

Verfeinerung: Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu überprüfen, werden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht. Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu verhindern. Im Falle des Auftretens klinischer Symptome werden unverzüglich Abhilfemaßnahmen ergriffen.

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

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

Ziel des Projektes ist es den Schweregrad der Extravasationen von neuen chemotherapeutischen Substanzen zu untersuchen. Im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen können Medikamente in das Gewebe austreten und Schäden verursachen. Um im Falle derartiger Situationen rasch reagieren zu können, werden neue chemotherapeutische Substanzen auf ihre Eigenschaften untersucht.

zu erwartender Nutzen: Eine Untersuchung der Auswirkung einer möglichen Extravasation neuer Chemotherapeutika ist wichtig für den Umgang und die Behandlung bei Krebspatienten. Die Ergebnisse der Untersuchung unterstützen bei der Einschätzung des Schweregrades und therapeutischen Entscheidung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den geplanten Tierversuchen handelt es sich um Experimente ohne operativen Eingriff. Die chemotherapeutischen Substanzen werden in kleinen Volumina subkutan injiziert und sind mit Therapiemaßnahmen verbunden. Es handelt sich um eine invasive Manipulation.

2. Art und Anzahl der Tiere

85 Mäuse

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

Vermeidung: Die Charakterisierung der Extravasation von zytotoxischen Substanzen ist nur mit in vivo Experimenten möglich.

Verminderung: Die Zahl der Versuchstiere wird durch Fallzahlermittlung minimal gehalten. Geeignete Abbruchkriterien wurden genau definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere vermeiden sollten.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen ergriffen, die zu einer Verringerung der Stresssituation und Leiden der Tiere führen sollen. Eine adäquate und standardisierte Tierhaltung (wie zum Beispiel Futter und Trinkwasser) ist gegeben. Der Gesundheitszustand der Tiere wird durch Tierärzte und ausgebildetes Pflegepersonal regelmäßig kontrolliert.

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

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

Die 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 in einem klinisch relevanten Blutungsschockmodell in Ratten vertiefte Einblicke in die pathologische Relevanz von ER-Stress bei der Entstehung eines Organversagens zu gewinnen und neue therapeutische Ansätze zu testen. 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 der Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Ratten möglichst verhindert werden.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend Schmerzen (durch Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 623 Ratten untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich.

Verminderung: durch die geringstmögliche Anzahl von Tieren.

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

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

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

Ziel der geplanten Studie ist es, die Auswirkungen einer PCV2 Impfung vor der Belegung auf die Fruchtbarkeit von Sauen in einem Bestand mit einem verhältnismäßig hohen Anteil an PCV2-Antikörper-negativen Sauen zu untersuchen. Die Sauen werden mit einem kommerziell erhältlichen und für die Anwendung an Sauen zugelassenen Impfstoff geimpft. Zusätzlich soll vor der Impfung von jeder Zuchtsau eine Blutprobe entnommen werden, um den PCV2-Antikörperstatus zu ermitteln.

zu erwartender Nutzen: Durch die Impfung der Zuchtsauen sollen Embryonen, Feten und neugeborene Ferkel vor den Auswirkungen einer PCV2-Infektion, die u.a. zu Aborten, vermehrtem Auftreten von Mumien oder tot bzw. lebensschwach geborenen Ferkeln führen kann, geschützt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplante Studie umfasst eine einmalige Blutprobenentnahme und eine einmalige Impfung der Zuchtsauen.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Sauen (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Zur Testung der Vakzine auf Fruchtbarkeitsparameter bei Zuchtsauen stehen keine alternativen Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf ein statistisch berechnetes Minimum von 80 Tieren pro Gruppe reduziert. Zur Fallzahlberechnung wurden Ergebnisse der Zulassungsstudien des verwendeten Impfstoffes eingesetzt.

Verfeinerung: Blutentnahmen und Impfungen werden ausschließlich von Fachpersonen durchgeführt, die im Umgang mit Schweinen erfahren sind. Die Belastung der Tiere wird dadurch auf das unvermeidbare Minimum reduziert.

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

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

Tuberkulose (TB) ist eine der 10 häufigsten Todesursachen weltweit. 2015 erkrankten 10,4 Millionen Menschen und 1,8 Millionen davon starben an der Erkrankung. Weltweit entwickelten 2015 ca. 480.000 Menschen eine „multidrug resistant TB“ (MDR-TB). Für die Therapie der Tuberkulose stehen derzeit so genannte Erstrang- oder Standard-Medikamente zur Verfügung. Zusätzlich zu diesen antibiotischen Medikamenten sollen Antikörper getestet werden, die helfen sollen die Therapie dieser Erkrankung auf eine neue Säule zu stellen.

zu erwartender Nutzen: Eine neue Therapie gegen Tuberkulose.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Infektion mit humanpathogenen Mycobakterium tuberculosis wird in der Regel von diesem Mausstamm toleriert ohne, dass es zur Ausbildung hochgradiger Krankheitssymptome kommt. Sollte es dennoch zur Krankheitsentwicklung kommen helfen engmaschige Abbruchkriterien um den erlebten Schaden für die Tiere so gering wie möglich zu halten. Der Schaden für die Tier wird mittelgradig sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

64 weibliche Mäuse

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

Vermeidung: Nach der Testung in Zellkulturen muss der Antikörper im Säugetier angewendet werden um einen möglichen Einsatz beim Menschen zu testen.

Verminderung: Durch genaue Fallzahlplanung und standardisierte Bedingungen können so wenige Tiere wie möglich verwendet werden.

Verfeinerung: In diesem Experiment wird unter anderem versucht möglichst feine Abbruchkriterien zu etablieren um den Schaden der Tiere auch für zukünftige

Versuche so gering wie möglich zu halten.

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

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

Das Ziel des Tierversuchs besteht darin, Erkenntnisse über die Rolle der paarweisen Jungenaufzucht beim Mongolischen Gerbil zu gewinnen. Zu diesem Zweck werden Messungen des Energiestoffwechsels, der Milchproduktion und Milchqualität sowie der Entwicklung der Jungtiere durchgeführt.

zu erwartender Schaden: Den Tieren wird subkutan ein Transponder eingesetzt, eine Injektion verabreicht und 2 Mal Blut entnommen. Weiters werden 100µl Muttermilch gewonnen.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung verspricht vertiefte Erkenntnisse über die optimale Aufzuchtbedingungen bei einer häufig als Heimtier gehaltenen Nagetierart.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 weibliche und 9 männliche Gerbils (*Meriones unguiculatus*)

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

Vermeidung: Das das Ziel des Tierversuchs darin besteht, Erkenntnisse über die Aufzucht von Jungtieren zu gewinnen, gibt es keinen alternativen Forschungsansatz.

Verminderung: Durch die gestaffelte Art der Durchführung sowie den Einsatz von bestimmten Auswertemethoden („Repeated Measurements“) bedarf es nur einer Verwendung von 9 Weibchen und 9 Männchen.

Verfeinerung: Moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichmentmaterial sowie der Spezies angepasste Futtermittel werden eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das absolut notwendige Minimum reduziert. Der Fokus der Untersuchungen liegt auf dem natürlichen Verhalten der Gerbilpaare bei der Jungenaufzucht: Störungen und Belastungen werden minimiert bzw. vermieden.

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

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

Das Projektziel besteht darin, die Häufigkeit kardiovaskulärer Nebenwirkungen von drei verschiedenen Schmerzmitteln, den Opioiden Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl, in der klinischen Anwendung zu erforschen. Diese drei Opioide werden routinemäßig für intraoperative Analgesien verwendet, doch gibt es bis jetzt keine vergleichende Studie zu ihren kardiovaskulären Nebenwirkungen. Durch die Studie soll daher abgeklärt werden, welches Opioid zu einer besseren Herz-Kreislauf-Stabilität führt.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Wissensgewinn über die genauere Wirkung bzw. Nebenwirkung der Schmerzmittel können die medizinischen Behandlungsmöglichkeiten verbessern und das Narkoserisiko senken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den in die Studie einbezogenen Tiere wird während eines medizinisch indizierten Eingriffs zusätzlich zur Anästhesie eines der Schmerzmittel randomisiert verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Hunde

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

Vermeidung: Die Projektziele können nicht durch alternative Methoden ersetzt werden, da die Ermittlung kardiovaskulärer Nebenwirkungen der Schmerzmittel nur am lebenden Tier erfolgen kann.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde unter Heranziehung früherer Studien auf dem Gebiet der Humanmedizin ermittelt.

Verfeinerung: Es werden ausschließlich Hunde verwendet, an denen ein aus medizinischen Gründen erforderlicher chirurgischer Eingriff durchgeführt werden muss.

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

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

Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung. Davon sind 95% durch das metastasierende Kolorektalkarzinom (mCRC) bedingt. Vor allem durch den Einsatz moderner Zytostatika in Kombination mit chirurgischen Eingriffen, konnte die Therapie verbessert werden. Dennoch liegt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate nur bei circa 50%. Deshalb werden große Anstrengungen in der Forschung unternommen, neue Wege der Therapie zu finden. Ein vielversprechender Ansatz ist der Einsatz von speziellen Antikörpern, die bewirken, dass in den Tumorzellen ein kontrollierter, programmierter Zelltod (Apoptose) aktiviert wird, d.h. nicht einfaches Abtöten der Tumorzellen mit nachfolgender Nekrose, wie es bei der Chemo- und Strahlentherapie der Fall wäre. Dieser Ansatz verspricht eine verbesserte Therapie mit verringerten Nebenwirkungen, da hier im Gegensatz zur Chemotherapie nur die Tumorzellen behandelt werden. Im vorliegenden Projekt soll nun der Wirkmechanismus eines neuen Antikörpers zur Behandlung von mCRC mit Hilfe eines subkutanen Maustumormodells untersucht werden. Aus vorrangigen Experimenten ist bereits bekannt, dass der zu untersuchende Antikörper eine Reduktion der Tumorgröße in mCRC-Maustumormodell bewirkt. Apoptose geht mit einer Reduktion des Glukoseverbrauchs einher. Änderungen im Glukose-Metabolismus von Zellen und Geweben können mittels der bildgebenden Methode der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen werden. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie nicht-invasiv ist und dass sie es ermöglicht die Aufnahme und deren Veränderungen in den Volumen der heterogenen Tumorerläsion(en) darzustellen. Hierbei wird ein radioaktives Glukose-Analogon (2-desoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-Glukose, ¹⁸F-FDG) intravenös verabreicht und die Verteilung im Körper abgewartet. Durch die darauffolgenden PET-Scans, kann dann diese Verteilung qualitativ und quantitativ im Tumor dargestellt werden. Ziel dieser Studie ist es daher, mit dieser Methodik zu zeigen, ob der durch die spezifische Antikörper Therapie bedingte Rückgang in der Tumorgröße und das Ausmaß der Apoptose frühzeitig und nicht-invasiv mit FDG-PET dargestellt werden können. Zusätzlich, wird die Verteilung des FDGs innerhalb der Tumore zeigen, wo der apoptotische Zelltod der Tumorzellen passiert. FDG-PET ist eine klinisch etablierte und breit angewendete Methode. Basierend auf den Daten des beschriebenen Experiments kann entschieden werden, ob FDG-PET in klinische Trials zur Anwendung als früher Biomarker für die Therapie mit dem spezifischen Antikörper angewendet werden kann.

zu erwartender Nutzen: Weiterentwicklung einer neuartigen Therapiemöglichkeit für die Behandlung von Darmkrebs.

zu erwartender Schaden: Die Generierung von Tumoren in Mäusen ist mit Schmerz verbunden. Deshalb ist eine tägliche und genaue Kontrolle der Versuchstiere nötig, um im Fall des Falles eingreifen zu können. Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Eine größere Anzahl der Versuchstiere wird maximal 4-mal innerhalb von 14 Tagen gescannt, weshalb die Narkoseüberwachung und die Kontrolle der Aufwachphase wesentlich sind. Die Verabreichung des Antikörpers erfolgt über die Schwanzvene. Die zu prüfende Substanz wird aber nur einmalig verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Beantwortung dieser spezifischen Fragestellung gibt es kein in-vitro Modell vorhanden. Deshalb ist ein Tierversuch notwendig.

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

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

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

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

Das primäre Ziel des Tierversuches ist es ein Infektionsmodell für die E. coli-Infektion bei jungen Hühnern zu etablieren, um in vivo die Folgen der Infektion zu studieren und in der Folge prophylaktische bzw. therapeutische Maßnahmen zu entwickeln bzw. zu optimieren.

zu erwartender Nutzen: Primär soll der Einfluss der Infektionsroute auf die Infektion untersucht werden. Zu diesem Zweck werden klinische, pathologische und bakteriologische Untersuchungen durchgeführt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die primären Abwehrmechanismen, welche je nach Infektionsroute variieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere können klinische, insbesondere respiratorische, Symptome zeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Hühner

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

Vermeidung: Um die Fragestellung zu beantworten muss der gesamte Organismus beobachtet werden. Ein Tierversuch ist daher unerlässlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um eine valide und somit statistisch abgesicherte Aussage zu bekommen.

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu vermeiden. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu überprüfen, werden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht. Im Falle des Auftretens klinischer Symptome werden unverzüglich Abhilfemaßnahmen ergriffen.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 5000 Mäuse, 2000 Ratten und 500 Kaninchen für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahmen werden unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.
- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.

- Die Unterbringung, Haltung, „Cage Enrichment“ (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“.
- Tiergerechte Beendigung der Versuche von geschultem Personal.

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

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

Ziel des Projektes ist es das anti-inflammatorische Potential eines Leukotriene Rezeptor Antagonisten im diabetischen Krankheitsmodell der Retina zu untersuchen. In diesem Projekt sollen Erkenntnisse über die Eignung dieser Substanz als potentiell Medikament in der diabetischen Retinopathie (DR) gewonnen werden. Dazu werden diabetische und nicht-diabetische (Typ 1) Tiere mit der Substanz bzw. der Kontrollösung behandelt und am Ende des Versuches die Regulation inflammatorischer Mediatoren in der Retina auf mRNA und Proteinlevel untersucht.

zu erwartender Nutzen: Diese Versuche sollen die Basis für die Erforschung der Substanz in der frühzeitigen Behandlung der DR bilden.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden maximal für 5 Wochen mit erhöhtem Blutzuckerwert in die Versuche eingeschlossen, alle weiteren molekularbiologischen Analysen der Retina erfolgen nach dem Ableben der Tiere und stellen keine Belastung für das Tier dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Untersuchungen werden Wildtyp Mäuse des C57BL/6J Stammes verwendet. C57BL/6J Mäuse sind für die geplanten Tierversuche und die Untersuchung der Retina geeignet, da sie keine Mutationen „Photorezeptordegeneration 1 und 8“ (Rd1 und Rd8) tragen. Die Fragestellungen des Projektes werden sequentiell bearbeitet und innerhalb von 1/2 Jahr sollen 26 Mäuse untersucht werden.

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

Mit Hilfe des experimentellen Diabetes Maus-Modells wird geklärt werden wie sich die Einnahme eines Leukotriene Rezeptor Antagonisten im frühen experimentellen diabetischen Stadium auf die Expression inflammatorischer Mediatoren auswirkt. Mit Hilfe dieses Projektes soll in einer kleinen Anzahl von Tieren die Wirksamkeit der Substanz überprüft werden und diese Daten als Grundlage für zukünftige Projekte verwendet werden. Die im Projekt beschriebenen Isolierungen (RNA und Protein) können in einem Schritt im gleichen Tier erfolgen und damit ist die Anzahl der Tiere minimiert. Die Untersuchung der Tiere erfolgt sequentiell und im Falle aussagekräftiger Daten zum ersten Zeitpunkt, wird auf die Analyse der zweiten Gruppe verzichtet und die Anzahl der Tiere reduziert. Die Bedingungen für die Zucht,

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

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

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

Cochlea-Implantate werden immer häufiger auch zur Versorgung von schwerhörigen Patienten mit einem gewissen Restgehör eingesetzt. Dabei wird versucht das Restgehör zu erhalten. Zusätzlich zu atraumatischen Elektroden und Operationstechniken kann die Verwendung von Medikamenten das Ergebnis für diese Patientengruppe verbessern. Das Ziel der Studie ist daher, den Effekt von Glucocorticoide auf die Hörergebnisse sowie die Leitungseigenschaften der Elektroden zu testen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der Studie liegt in Erkenntnissen über eine potentielle Verbesserung des Restgehörerhalts und der Impedanzen. Dies könnte die medizinische Versorgung der Cochlea-Implantat Patienten entscheidend verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Operation (einseitige Cochlea-Implantation mit bzw. ohne Glucocorticoide) unter Vollnarkose, sowie in wiederholten Narkosen zur Durchführung der Hörmessungen über einen Zeitraum von 4 Monaten.

2. Art und Anzahl der Tiere

52 Meerschweinchen

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

Vermeidung: Es gibt für die Testung von Hörergebnissen und Elektroden-Impedanzen derzeit keine adäquaten in vitro Modelle. Daher ist die Verwendung von Tiermodellen nötig.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird durch Power-Analysen im Rahmen der Studienplanung möglichst gering gehalten. Zusätzlich wird ständig an Verfeinerung der Operationsmethoden gearbeitet, um die statistische Streuung und die damit benötigte Tieranzahl weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Der chirurgische Eingriff, die Narkose und das Intra- sowie postoperative Management werden ständig auf mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

Die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren ist die Standardtherapie, die es hämophilen Menschen ermöglicht, ein normales Leben zu führen. Diese Substitutionstherapien führen allerdings in vielen Fällen zur Bildung von Antikörpern gegen den betreffenden Gerinnungsfaktor. Diese Hemmkörper verhindern die Wirksamkeit der applizierten Gerinnungsfaktoren und führen wieder zu erhöhter Blutungsneigung. Bei Eintritt dieser oft lebensbedrohenden Komplikationen ist die Therapie mit Anti Inhibitor Coagulant Complex (AICC) oder aktiviertem Gerinnungsfaktor VIIa die Standardtherapie. In diesem Projekt soll ein Kaninchenmodell etabliert werden, das für die Wirksamkeitstestung eines neu entwickelten AICC-Präparates verwendet werden kann. Gleichzeitig soll die pharmakologisch am besten wirksamste Präparation des AICC-Präparates in diesem Modell evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Herstellung eines verbesserten Produktes für Patienten mit Hämophilie.

zu erwartender Schaden für die Tiere: alle Untersuchungen in Vollnarkose durchgeführt werden. Die Tiere werden anschließend getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Kaninchen + 10 Kaninchen

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit des Produktes muss nach der in-vitro Testung in einem lebenden Organismus bestätigt werden.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Etablierung des Modells und für die Evaluierung der geeigneten Formulierung und Konzentration des AICC 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

Um die tumorsuppressive Wirkung eines Transkriptionsfaktors bei aggressiven Lymphomen (=Lymphdrüsenkrebs) zu untersuchen, werden transgene Mäuse, welche im Schnitt nach 12 bis 16 Wochen Lymphdrüsentumore entwickeln mit der Knockoutmaus des zu untersuchenden Transkriptionsfaktors gekreuzt und phänotypisch charakterisiert.

zu erwartender Schaden: Die Mäuse entwickeln ohne Manipulation zu 90% innerhalb des ersten Lebensjahres ein aggressives B-Zelllymphom, welches meist asymptomatisch verläuft. Wenn sich ein B-Zelllymphom entwickelt, zeigt es eine ähnliche Manifestation und Symptome wie bei Menschen -nicht schmerzhaft vergrößerte Lymphomknoten im cervikalen Bereich. Sobald das Lymphom sich entwickelt hat wird das kranke Tier mittels cervikaler Dislokation unter Narkose euthanisiert, um Schmerzen zu vermeiden.

zu erwartender Nutzen: der Versuch dient der in vivo Charakterisierung eines bis dato unbekanntes Tumor-Suppressorgens, das in weiterer Folge ggf. auch als neues molekulares „Target“ therapeutisch verwendet werden kann. Die Versuchsanordnung wird unter Bedachtnahme des größtmöglichen Schutzes der Labortiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Hierfür werden insgesamt **2260 transgene Mäuse** verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt **306 Mäuse** unterschiedlichen Genotyps.

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie. Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert. Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandsbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert.

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

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

Das Ziel dieses Versuches ist die Testung einer Anti-Krebsvakzine.

- Es soll zwischen 2 Impfstoffkandidaten entschieden werden.
- Es werden Zusatzstoffe, die zur Wirksamkeit der Vakzine beitragen und die Dosierung getestet.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt soll das Konzept einer Vakzine gegen die aggressive Form von Brustkrebs und Magenkrebs getestet werden. Als Impfstoff werden hier B-Zell-Peptide der Proteine verwendet, die in den Krebszellen produziert werden. Auf diese Weise soll die Toleranz zu „selbst-Antigen“ d.h. den körpereigenen Stoffen, durchbrochen werden um eine Immunabwehr spezifisch gegen die Krebszellen zu erzeugen. Es wird erwartet, dass die Anwendung solcher Vakzine in Kombination mit anderen Therapien zu einem verbesserten Erfolg der Behandlung von solchen Tumoren führen wird. In dem vorliegenden Versuch handelt es sich um Weiterentwicklung einer Vakzine, die bereits in einer Phase 1 klinischer Studie getestet wurde.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch wird an Mäusen durchgeführt. Dazu werden die Mäuse 4-malig immunisiert, vor Beginn und abschließend werden Blutproben entnommen. Nach dem Abschluss des Impfschemas werden die Mäuse getötet. Die für die Immunisierung verwendeten Peptide sind als gut verträglich getestet. Die Belastung der Tiere wird daher als gering eingeschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 240 auf 483 Mäuse.

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

Vermeidung: Die Wirkung einer Vakzine ist ein komplexer immunologischer Vorgang der in mehreren lymphatischen Organen im Sinne eines immunologischen Netzwerks stattfindet und kann nicht nur an isolierten Zellen, Zellkultur, in vitro getestet werden.

Verminderung: unter Mitwirkung eines Statistikers, wurde die geringste erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, die für eine statistische Auswertung der Ergebnisse notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden vom Fachpersonal versorgt. Durch eine engmaschige Überwachung und Kontrolle der Tiere wird angemessener Gesundheitszustand gewährleistet. Die Durchführung der Versuche, Tierhaltung und Hygiene-Maßnahmen entsprechen dem österreichischen Gesetz. Die Belastung der Tiere wird in diesem Versuch als gering bemessen.

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

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

Ziel dieses Projektes ist es, grundlegende Zusammenhänge von regulierenden physiologischen und pathologischen Zuständen im Bereich des gastrointestinalen Systems besser zu erkennen und zu verstehen. Die Komplexität von Erkrankungen des Verdauungssystems macht die Verwendung von geeigneten Tiermodellen zur Erforschung dieser Erkrankungen unerlässlich. Zellkulturexperimente bilden die Basis des Projektes und sollen durch die Untersuchung im Tier unterstützt und ergänzt werden. Leider ist es bislang nicht möglich, die vielfältigen Faktoren eines biologischen Systems allein in der Zellkultur zu erfassen.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse sollen wesentlich zum Verständnis und der Regulierung von gastrointestinalen Erkrankungen beitragen und dadurch die Heilungschancen von Patienten verbessern.

zu erwartender Schaden: Dafür ist die Haltung beziehungsweise Zucht von maximal 2400 Tieren notwendig. Die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur, falls bei initialen in vitro Experimenten positive Daten entstehen und falls die ersten Versuche einen Erkenntnisgewinn liefern. Ziel dieses Projektes ist es letztlich, die pathophysiologischen Zusammenhänge von Erkrankungen des Magen-Darm Traktes besser zu verstehen, die Last der Erkrankungen unserer Patienten zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung **auf insgesamt 2.630 Mäuse.**

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

- Es gibt kein in vitro System welches dieses Tiermodell ersetzen kann. Soweit möglich, werden in vivo Experimente von extensiven in vitro Analysen ergänzt.
- Das Vorgehen erfolgt stufenweise, d.h. es erfolgen Vorversuche und die Versuchsreihe wird nur dann komplett durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Die jeweiligen Experimente beinhalten die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem einzelnen Versuchstier erhalten werden kann.

- Die Tiere werden artengerecht gehalten und von sachkundigen Tierpflegern und Tierpflegerinnen betreut. Der Krankheitsverlauf wird laufend beobachtet und ein Versuch vorzeitig beendet, falls die vorher definierten Abbruchskriterien eintreffen. Die Tiere werden am Ende der Experimente schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 31. August 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

Neugeborene Babys können während der Geburt Schäden am Armnervengeflecht erleiden (Plexusparese). Manche dieser Patienten benötigen als Folge eine rasche chirurgische Wiederherstellung, damit die Muskelfunktionen während der kindlichen Entwicklung richtig erlernt werden können. Bei der chirurgischen Wiederherstellung werden Nerven neu verschaltet, ähnlich dem Prinzip der „selektiven Nerventransfers“, um die körpereigene Regeneration zu ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie untersuchen wir die Langzeiteffekte auf die Nerv-Muskel-Interaktion zur Optimierung dieser Therapieoption. Zur Untersuchung dieser Effekte wird in neugeborenen Ratten ein „selektiver Nerventransfer“ unternommen und die Langzeiteffekte auf den Muskel untersucht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Narkose operiert und weisen danach Defizite in der Ellbogenbeugung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 Ratten werden verwendet.

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

Die Untersuchung der motorischen Einheit, ist aufgrund ihrer Komplexität nur im lebenden Organismus möglich. Für die Evaluation der einzelnen Levels der motorischen Einheit, müssen Untersuchungen in mehreren Gruppen mit verschiedenen Techniken angewandt werden. Um die spinalen Effekte dieser Nerventransfers exakt untersuchen zu können, sind spezifische Nervenfärbungen erforderlich. Diese können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden, da die Farbstoffe durch aktive Stoffwechselprozesse entlang der Nervenenden/-stümpfen zum Rückenmark transportiert werden müssen.

Vermeidung: Die einzelnen Gruppen wurden auf die minimal erforderliche Tieranzahl reduziert, bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis).

Verminderung: Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie.

Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz und Wundinfektion kontrolliert, um Krankheitszeichen, Schmerzen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

Verfeinerung: Sämtliche Prozeduren wurden im Vorfeld mit anerkannten Experten auf dem Feld der Neurowissenschaften evaluiert und verfeinert.

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

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

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

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste Form von Leberkrebs und auf Grund des Mangels an wirksamen Therapien auch eine häufige Todesursache, die zunehmend ist, weil ernährungsbedingter Einfluss der zu Fettleibigkeit führt ebenso zunimmt. Fettleibigkeit führt zu Typ 2-Diabetes Mellitus, Fettleber und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) zu Leberfibrose und letztendlich zu HCC. Die Beforschung dieser Kausalkette war durch das Fehlen eines geeigneten Tiermodells bisher jedoch beschränkt, daher konnte bisher keine Verbindung zwischen Mechanismen bei der Entstehung von NASH und HCC hergestellt werden. Ein Molekül, das sowohl bei der Entstehung von NASH als auch bei Entstehung, Wachstum und Metastasierung von HCC eine Rolle spielen dürfte ist Osteopontin (OPN). Daher wollen wir mit Hilfe des hier vorgeschlagenen Tierexperiments die Rolle von OPN in der Entstehung und seine Tauglichkeit als therapeutisches Target zur Behandlung bzw. Verhinderung von dem ursprünglich von der Fettleber verursachten HCC evaluieren.

zu erwartender Nutzen: Ein wichtiger Schritt zur Bekämpfung von HCC, der eine bedeutende Todesursache darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Milde Diabetes und unter Umständen Ausbildung eines Leberkarzinoms

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 154 Mäuse auf 778 Mäuse.

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

Vermeidung: Die hier beantragten Krebs-Tiermodelle können nicht ersetzt werden. Darüber hinaus benötigen Studien zur Wirksamkeit von Antikörpern Versuche am Tier. Sollte sich jedoch in den ersten Phasen der Studie Modelle oder Antikörper als unbrauchbar erweisen, wird der entsprechende Ansatz nicht weiter verfolgt. Somit werden durch einen stufenförmigen Aufbau des beantragten Projekts nicht notwendige Tierversuche Apriori vermieden.

Verminderung: Um den Informationsgewinn der möglichen Unterschiede zwischen den beiden Genotypen zu maximieren, werden wir im Rahmen des Experiments histopathologische und abbildende Analysen parallel durchführen. Daher benötigen wir

zwei separate Gruppe von Mäusen. Für den Fall dass sich das daraus ergebende Resultat als redundant herausstellt, kann die Anzahl der Versuchstiere in zukünftigen Versuchen minimiert werden.

Verfeinerung: Alle Eingriffe an den Versuchstieren 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 28. Februar 2019 vorgesehen.

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

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

Atherosklerose und deren Folgekrankheiten stellen in den westlichen Industrienationen nach wie vor die Todesursache Nr. 1 dar. Aktuell gibt es außer der konsequenten Beherrschung der beeinflussbaren Risikofaktoren (Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Diabetes) wenige Möglichkeiten, Atherosklerose vorzubeugen oder gar rückgängig zu machen. Gerade was die Hypercholesterinämie betrifft, gab es seit der Entwicklung der Statine in den 1980ern keine wesentlichen Neuerungen. Wir möchten einerseits die genetische Beteiligung zweier wichtiger Genprodukte, die entscheidende Schnittstellen zwischen Lipid- und Eisenmetabolismus darstellen können. Des Weiteren möchten wir einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Rolle von Chlamydien in der Entstehung der Atherosklerose leisten, welche bisher kontrovers diskutiert wurde. In weitere Folgen sollen die Resultate fundamentale Einblicke in die Interaktionen von Eisen-, Lipidstoffwechsel und Chlamydien ermöglichen und den Weg für neue Therapiemöglichkeiten für den Menschen (z. B. durch Veränderung des Eisenstoffwechsels) ebnen.

zu erwartender Schaden: Einige Tiere werden durch die Chlamydien für einen kurzen Zeitraum einer mittleren Belastung ausgesetzt sein. In dieser Zeit wird der Gesundheitszustand der Tiere mehrmals täglich kontrolliert, um gegebenenfalls den Versuch ehestmöglich abubrechen und so die Belastung so gering wie möglich zu halten.

zu erwartender Nutzen: Zusammenfassend ist dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen, wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel, Atherosklerose und Chlamydieninfektion zu lösen und somit bessere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten und Patientinnen entwickeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen im Verlauf von **4,5 Jahren** in mehreren Versuchsreihen 480 Mäuse in das Projekt eingeschlossen werden.

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

Das Zusammenspiel vom Element Eisen, Lipidstoffwechsel und Chlamydieninfektionen ist äußerst komplex und kann nicht in ein in-vitro System übertragen werden, da dabei nur ein isolierter Zelltyp außerhalb eines funktionierenden Organismus

beobachtet werden kann. Dies erlaubt keine Aussage über die komplexen Zusammenhänge, die im Gesamtorganismus ablaufen. Somit stellt sich die Notwendigkeit, diese Fragestellung im Rahmen eines in-vivo Projektes zu untersuchen. Die Tiere werden von diplomierten Tierpflegern und einem Tierarzt fachgerecht betreut und täglich kontrolliert. Außerdem führen eine genaue Datenaufzeichnung und die Messung von möglichst vielen Parametern dazu, dass die Versuchsreihen nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen.

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 miR193a 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 Harn 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

Mäuse unterschiedlichen Genotyps: Insgesamt werden **690 Mäuse** unterschiedlichen Genotyps verwendet.

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

Versuchstiere mit gezielten genetischen Veränderungen stellen wertvolle Instrumente für die biomedizinische Forschung dar. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt wird die Genehmigung für die Erhaltungszucht einer gentechnisch veränderten Maus beantragt, die in der Regenerationsforschung verwendet werden. Die Ziele des vorliegenden Projektes sind zum einen die Erhaltung des Stamms über die Projektdauer von 4 Jahren sowie zum anderen die systematische Untersuchung auf mögliche Beeinträchtigungen im allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten.

zu erwartender Nutzen: Die genetische Veränderung der Tiere bewirkt, dass in ihnen ein bestimmtes Gen entfernt ist. Dadurch können wir die genaue Funktion des Gens im Bewegungsapparat studieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Manche genetische Veränderungen können bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Aus der Literatur ist bekannt, dass die beantragte Mauslinie ein normales Erscheinungsbild, eine physiologische Größe und Fertilität sowie eine normale Lebenszeit aufweist und weiterhin keine Verhaltensauffälligkeiten zeigt. Die genaue Belastung wird aber im gegenständlichen Projekt evaluiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Ratten und 760 Mäuse, davon hiermit 400 Mäuse neu beantragt

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

Vermeidung: Ziel des beantragten Projekts ist die Zucht und Haltung von Versuchstieren für wissenschaftliche Zwecke im Bereich der biomedizinischen Forschung. Die Nutzer der Einrichtung werden jedoch durch das Tierschutzgremium der lokalen Einrichtung dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht für wissenschaftliche Projekte benötigt werden.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten sollen auf das nötige Minimum an Individuen beiderlei Geschlechts beschränkt werden und Nachfolgenerationen

sollen in möglichst großen Zeitabständen gezüchtet werden, ohne jedoch den Verlust eines Stammes durch Überalterung zu riskieren. Für die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen müssen keine zusätzlichen Tiere gezüchtet und gehalten werden. Der Großteil der hier beantragten Tiere wird in anderen wissenschaftlichen Projekten weiterverwendet werden.

Verfeinerung: Die dazu erforderlichen Untersuchungen sind ausschließlich nicht-invasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen daher keinerlei Belastung für die Tiere dar. Der zu erwartende Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematischen Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

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

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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuchsantrags ist die Aufklärung der Funktion von Signalwegen in hämatopoetischen Zellen in Hinsicht auf Stammzellfunktion (diese Vorläuferzellen haben das Potential in verschiedenen Immunzellen zu differenzieren), Reifung und Funktion von Immunzellen und Leukämie. Als Modelorganismus dient die Maus, in der durch genetische Veränderungen von spezifischen Signalmolekülen, die Funktion dieser in Signalwegen analysiert werden kann. Transplantationsexperimente und genetisch- bzw. chemisch-induzierten Tumormodellen werden durchgeführt um die Funktionen von Signalmolekülen und deren Interaktionspartnern aufzuklären. Im Detail wird die Interaktion zwischen hämatopoetischen Zellen und Tumorzellen, die Wechselwirkungen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und deren Umgebung und die Abhängigkeiten unterschiedlicher hämatopoetischer Zellen voneinander untersucht.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel des Projekts ist die Aufklärung der Funktionen der spezifischen Signalmoleküle in hämatopoietischen Zellen, im besonderen Stammzellfunktionen, Reifung von Immunzellen und Anti-Tumor Funktionen von Immunzellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Knochenmarkzellen oder Immunzellen von genetisch modifizierten Tieren werden in Empfängertiere (Rezipienten) transplantiert bzw. transferiert. Repopulation von Stammzellen, Reifung und Funktion von Immunzellen werden untersucht. Die Behandlungen sind als gering bis schwergradig belastend einzustufen. Die meisten der verwendeten genetisch modifizierten Tiere sind unter Standard-Haltungsbedingungen nicht belastet. Manche der verwendeten genetischen Modifikationen erhöhen die spontane Tumorbildung. Durch stringente Abbruchkriterien wird diese Belastung gering gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

3394 Mäuse (*Mus musculus*) innerhalb von 3 Jahren

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

Vermeidung: Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Interaktion und Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem. In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen und immunologische Vorgänge des

Gesamtorganismus nicht rekapitulieren und können daher zur Beantwortung der Fragestellungen nicht verwendet werden. Da das Immunsystem nur im Gesamtkontext des lebenden Organismus funktioniert sind die Experimente in Versuchstieren nicht vermeidbar.

Verminderung: Durch die Ergebnisse von Vorversuchen kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Ein sequenzieller Versuchsaufbau erlaubt die Entscheidung, ob ein darauf folgender Teilversuch sinnvoll ist und durchgeführt wird oder nicht. Weiters werden die Versuche aufeinander abgestimmt, dass die Anzahl an Kontrollgruppen reduziert werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum, gehalten und von geschultem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert um bei Anzeichen entsprechend dieser notwendige Maßnahmen (z. B. schmerzfreie Tötung) zu ergreifen. 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

Fettleibigkeit, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in westlichen Zivilisationen Massenerkrankungen dar. Diese Erkrankungen sind oft auch mit chronischen Entzündungen assoziiert. All diesen Erkrankungen liegen unter anderem Fettstoffwechselstörungen zugrunde, die zur massiven Einlagerung von Fetten in Körperzellen und zur Ablagerung von Cholesterin in der Arterienwand führen. Wir sind an der biologischen Charakterisierung von Enzymen interessiert, die den Abbau von Lipiden und Signal-Peptiden in Säugerzellen katalysieren. Diese Enzyme spielen eine wichtige Rolle in vielen biologischen und pathologischen Prozessen, da sie die Verfügbarkeit von Molekülen sowohl für die zelluläre Energieproduktion, als auch für Synthese- und Signaltransduktions-Reaktionen kontrollieren. Ziel unserer Forschung ist es neue Lipasen/Hydrolasen zu identifizieren und charakterisieren, und deren biologische Funktion mithilfe von biochemischen, zell- und molekularbiologischen Methoden zu erklären. Um die Funktion von einem Enzym in einem komplexen Organismus zu verstehen, sind jedoch Tierversuche unumgänglich.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten aus den Experimenten neue Einblicke in den Fettstoffwechsel zu gewinnen, die auch medizinisch relevant sind. Die Erkenntnisse unserer Studien könnten unser Verständnis über die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen wesentlich verbessern und neue Wege zur Therapie dieser Erkrankungen aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Experimente durchzuführen, müssen folgende Methoden angewandt werden (Schweregrad: gering-mittel): Schwanzspitzenbiopsie (2 mm) zur Genotypisierung, Blutabnahme, Operation unter Narkose, Behandlung mit diversen Wirkstoffen (Insulin, Lipase-Inhibitoren, Cannabinoiden, orale Gavage, Opioidrezeptor Agonisten, lipopolysacchariden), Diätstudien und kurzfristiger Nahrungsentzug (max. 12 Stunden).

2. Art und Anzahl der Tiere

Um unsere Studien fortsetzen zu können, ersuchen wir um eine Erhöhung der Anzahl der Tiere um **zusätzlich 2200 Mäuse auf insgesamt 9296 Mäuse.**

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

Selbstverständlich versuchen wir Stress und Anzahl der Tiere zu minimieren. Entsprechend internationalen Standards werden Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Der Tierversuch wird ausschließlich als „Proof-of-Principle“ Experiment gesehen, das eine aus in vitro Experimenten entstandene Hypothese bestätigt oder verwirft. Außerdem wird versucht, mit so wenigen Tieren wie möglich auszukommen. Die Anzahl ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, sodass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere stark vermindert werden und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden können. Soweit möglich, werden weniger oder nicht-invasive Methoden eingesetzt, um Leid und Stress der Tiere so gering wie möglich zu halten. Weiters setzen wir auf Weiterbildung der Mitarbeiter, um neuer, weniger invasive Methoden zur Anwendung zu bringen.

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

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

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-Kreislauferkrankungen, eine Manifestation des metabolischen Syndroms (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz/Diabetes Typ II), und Schätzungen besagen dass etwa 50% der Personen mit Diabetes Typ II auch eine Fettlebererkrankung aufweisen. Da diese, und somit auch NASH, für lange Zeit beinahe symptomlos bleiben, sind nicht nur Diagnose und frühzeitige Behandlung schwierig, es ist auch der Entstehungsmechanismus nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Im Mausmodell lassen sich hingegen solche Entstehungsmechanismen einfacher studieren. Eine zufällige Mutation in einem der häufigsten Mausstämme hat in einer Unterlinie dazu geführt, dass ein bestimmtes Enzym seine Funktion verloren hat. Das Enzym sorgt unter anderem für eine ausgeglichen 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 **100 Mäuse** verwendet.

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

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

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

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

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

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

Die Psoralen+UVA (PUVA)-Photochemotherapie besteht aus der oralen oder topischen Verabreichung von photosensibilisierendem Psoralen mit nachfolgender UVA-Bestrahlung. PUVA stellt trotz der Einführung neuer Therapieformen wie der Biologics (z. B. TNF-alpha-Antagonisten und IL-12/23 Antikörper) nach wie vor eine der am besten wirksamen Therapien bei vielen Hautkrankheiten, allen voran Psoriasis (Schuppenflechte) dar. Obgleich PUVA seit mehr als drei Jahrzehnten zur Behandlung bei Patienten verwendet wird, sind die Wirkmechanismen der Behandlung nicht genau bekannt. Mit den geplanten Untersuchungen sollen die Wirkmechanismen der PUVA-Therapie im Imiquimod-Modell, einem neu entwickelten Psoriasis-Krankheitsmodell, erforscht werden. In diesem Modell führt die lokale Verabreichung von Imiquimod, einer Substanz, welche das Immunsystem stimuliert, zu Hautveränderungen, welche denen der Psoriasis beim Menschen sehr ähnlich sind. Das Verständnis der Wirkungsweise von PUVA bei Psoriasis soll dazu beitragen neuartige Behandlungsmodalitäten über PUVA-beeinflussbare Signalwege (PUVA ohne PUVA) zu entwickeln, um so langfristig bei dieser Erkrankung therapeutisch bessere und nachhaltigere Erfolge mit neuen Therapien, welche u.a. auch ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweisen sollten, zu erzielen (PUVA ist potenziell krebserregend). Die Verwendung von Dithranol und Rapamycin als bekannte antipsoriatische Wirksubstanzen in Kontrollversuchen soll dazu beitragen, die Wirkmechanismen der PUVA-Behandlung besser verstehen zu können und vorstehend genannte Ziele zu erreichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

430 Mäuse

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnenen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Auf nicht unbedingt notwendige Kontrollgruppen wird weitgehend verzichtet. Da die PUVA-Therapie bei

einer Dosis, welche knapp unter der Entzündungsschwelle der Haut liegt, am besten wirkt, wird die regelmäßige Überwachung der Dicke und Schwellung der PUVA- bzw. UV-bestrahlten Haut und die darauf beruhenden vorsichtigen Dosissteigerungen eine sehr wirksame Behandlung - ohne akute und chronische Nebenwirkungen bei den Versuchstieren - erlauben. Die PUVA- bzw. UVB-Behandlung wird zweimal pro Woche für maximal 4 Wochen erfolgen, ein Zeitraum, innerhalb dessen aus Erfahrungswerten beim Menschen, aber auch aus dem Tiermodell, die Rückbildung von Hautveränderungen auf die Behandlung zu erwarten ist. Großer Wert wird darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Versuchstieren durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter (biochemische und funktionelle Parameter) bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Zahl der verwendeten Versuchstiere belauft sich auf die statistisch notwendige Mindestanzahl pro Versuch und Versuche werden nur wiederholt, sofern zur Absicherung der Ergebnisse unbedingt notwendig. Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter Beobachtung.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

81 Meerschweinchen

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

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

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

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

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

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

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

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 ESWT 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 ESWT auf gesundes Skelettmuskelgewebe hat, zum anderen, welchen Einfluss ESW auf die Regeneration geschädigter Skelettmuskulatur haben.

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 Patientenbehandlung angepasst und optimiert werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um den Einfluss der ESWT auf die Regeneration von Skelettmuskelgewebe beobachten zu können, wird unter Narkose durch

Cardiotoxin eine Schädigung im Oberschenkelmuskel der Ratten herbeigeführt. In der Regel ist der Oberschenkelmuskel nach zwei bis drei Wochen wieder vollständig regeneriert. 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die in diesem Projekt erforderlichen Tierversuche werden daher **182 Ratten** benötigt.

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

Vermeidung: Wegen der Komplexität des anatomischen und histologischen Muskelaufbaus, sowie der zellulären und molekularen Vorgänge während der Gewebsregeneration, an denen z. B. auch Zellen und Wirkstoffe des Immunsystems und des Nervensystems beteiligt sind, können solche Prozesse nur im Kontext des Gesamtorganismus untersucht werden.

Verminderung: 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 bestimmte Ergebnisse aufzeigen.

Verfeinerung: Die ESW Behandlungen 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.

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: Das Gefäßinnenwand (Endothel) spielt eine wichtige Rolle für die physiologische Regulation der Gefäßspannung, der Gefäßwandzusammensetzung und der Anlagerung von Entzündungszellen und Blutplättchen. Insbesondere nach dessen Schädigung wird die Bedeutung des Endothels ersichtlich, wenn es statt zu vollständiger Regeneration zur Bildung von sogenannter Neointima kommt (überschießende Ausbildung glatter Muskelzellen, Infiltration mit Entzündungszellen und Thrombozytenadhäsion). Zu einer Gefäßendothelschädigung kommt es unter anderem insbesondere bei medizinischen Interventionen (z. B. Stent-Implantation, Ballon-Dehnungen, Venentransplantation), durch Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte und Diabetes mellitus, sowie der daraus folgenden Arteriosklerose. Durch die heute limitierten medikamentösen und interventionellen Therapiemethoden besteht auf diesem Gebiet ein großer Bedarf an innovativen Behandlungsmethoden. Die Regeneration am Gefäßendothel wird unter anderem über den sogenannten DPP4-Signalweg reguliert. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass durch die Einwanderung von im Blut zirkulierenden Vorläuferstammzellen (zirkulierende Progenitorzellen) die Gefäßheilung unterstützt werden kann. Ein weiterer Signalweg der DPP4 ist der GLP-Signalweg (Glucagon-like-Peptide 1). Mithilfe eines genetischen GLP1-Rezeptor-knock-outs (Fehlen des GLP-Rezeptors durch genetische Veränderung der Tiere) möchten wir die Endothelheilung durch zirkulierende Progenitorzellen detaillierter und isoliert untersuchen. Die DPP4 kann therapeutisch durch Gabe von Gliptinen gehemmt werden. Ursprünglich werden die Gliptine zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus genutzt, um den Blutzuckerspiegel u.a. durch verbesserte Insulinausschüttung zu senken. In vorherigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass durch Sitagliptin-Gabe die Gefäßheilung verbessert werden kann. In dem hier beantragten Tiermodell möchten wir nun die Gliptin-Wirkung auf die stammzellvermittelte Gefäßheilung isoliert betrachten.

zu erwartender Schaden: Bei der geplanten Operationsmethode Technik, wird die linke Halsschlagader unter Narkose freigelegt, damit ein elektrisch induzierter Gefäßinnenwandschaden gesetzt werden kann. Der technische Vorteil bei dieser Methode, im Vergleich zu anderen Operationsmethoden (z. B. Ballon Dehnung oder

Verletzung des Endothels mit einem Herzkatheter-Draht) ist, dass hier eine exakt definierte Verletzungslänge erzeugt werden kann, deren Heilung so später genau bestimmt werden kann. Des Weiteren muss bei dieser Methode zu keiner Zeit während der OP der Blutfluss in der Halsschlagader unterbrochen werden, womit das intraoperative Schlaganfallrisiko deutlich gesenkt wird. Dies führt zu einer wesentlich geringeren Anzahl an benötigten Mäusen für den Versuch.

2. Art und Anzahl der Tiere

Geplant ist **die Erhöhung der Gesamttierzahl um 225 Tiere von bisher 845 auf eine neue Gesamttierzahl von 1070 Mäusen** für einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Da wir stets darauf bedacht sind, dem „3R“ Konzept gerecht zu werden achten wir darauf, dass sich die Tiere vor und während der Versuche unter tierschutzgerechten Haltungsbedingungen befinden. Um den Tieren möglichst angenehme Haltungsbedingungen zu ermöglichen, achten wir auf ausreichendes Enrichment zum Benagen und zur Beschäftigung der Tiere. Des Weiteren wird perioperativ durch adäquate Schmerztherapie eine Schmerzfreiheit der Tiere gewährleistet. Zudem werden mindestens zweimal täglich in Verbindung mit der Schmerzmittelgabe eingehende tierärztliche Untersuchungen vorgenommen. Hierbei wird das Befinden der Mäuse auch mit einem eigens für den Versuch konzipierten Scoring-Sheet bewertet. Dadurch wird eine übermäßige Belastung sehr frühzeitig erkannt und kompromittierte Tiere können so rechtzeitig aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet werden.

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

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

In dieser Studie sollen anhand von natürlich alternden Mäusen verschiedene, der menschlichen Ernährung nachempfundene Diäten auf ihre Auswirkungen auf Langlebigkeit bzw. Lebensspanne, sowie unterschiedliche physiologische Parameter wie Insulinresistenz (typischer Marker für Diabetes), Fettleibigkeit, kognitive Fähigkeiten, kardiologische Parameter und chronische Entzündungsmarker beim Altern getestet werden. Dafür wird der Anteil verschiedener Nahrungsbestandteile (zum Beispiel bestimmte Kohlehydrate) im Futter der Tiere erhöht und die Auswirkungen dieser Ernährung überwacht. Einerseits sollen Diäten getestet werden, bei denen Diabetes-ähnliche Symptome sowie eine möglicherweise verkürzte Lebensdauer erwartet werden, andererseits sollen natürliche Substanzen untersucht werden, die den negativen Folgen dieser Diäten bzw. des biologischen Alters, entgegenwirken.

zu erwartender Schaden für das Tier: Es wird erwartet, dass diese Ernährungsweisen den Tieren nur in sehr begrenztem Maße (z. B. Beeinträchtigung der Beweglichkeit durch Übergewicht) zusätzliches Leid verursacht und nicht wesentlich über das Maß von natürlichen Altersbeschwerden hinausgeht bzw. diese höchstens etwas beschleunigt. Andererseits werden gesundheitsfördernde Ernährungsweisen getestet, bei denen eine positive Wirkung auf den Allgemeinzustand wie auch die Lebensspanne erwartet wird. Diese potentiell gesundheitsfördernden Ernährungsweisen umfassen lediglich die Zugabe (und damit eine Anreicherung von Substanzen), die bereits ein natürlicher Bestandteil von normalem Mausfutter sind. Diese Substanzen werden in Mengen zugesetzt, die im Prinzip durch Variation einer natürlichen und ausgewogenen Ernährung erreichbar wären. In einer Folgestudie sollen durch Kombination vorgenannter Ernährungsweisen die durch oben genannte Kohlenhydrat-reiche Ernährung auftretenden negativen Effekte vermindert werden und der allgemeine Gesundheitszustand verbessert werden.

zu erwartender Nutzen: Da die verabreichten Diäten Ernährungsweisen unserer Gesellschaft nachempfunden sind, kann diese Studie wertvolle Einblicke in die Folgen von sogenannter „ungesunder“ Ernährungsweisen bieten und mögliche natürliche Alternativen zu medikamentöser Behandlung von Zivilisationskrankheiten wie Diabetes oder Fettleibigkeit aufzeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt wird die Studie **maximal 2413 Wildtyp-Mäuse** umfassen

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

Vermeidung: Die oben angesprochenen Diätformen wurden bereits in niederen Modell-Organismen (z. B. Würmern und Fliegen) soweit wie möglich getestet. Auf Grund vielversprechender Ergebnisse in diesen Modellen ist nun der Schritt zum höheren Tiermodell unabdingbar, um eine mögliche positive Wirkung auf den Menschen abzuschätzen. Da die gemessenen Parameter (Diabetesmarker, chronische Entzündungsmarker, Parameter für Herzinsuffizienz, Lernfähigkeit etc.) sich aus dem Zusammenspiel verschiedener Organe eines alternden Organismus ergeben, gibt es für sogenannte multisystemische Studien, wie die hier vorgestellte, keine bekannten Alternativmodelle.

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

Verfeinerung: Es werden nur wissenschaftlich erprobte Testverfahren, nach international anerkannten Protokollen, angewendet und die Dauer eines Testes durch Abbruch der Messungen bei Erreichen einer Aussage minimiert. Dabei wird selbstverständlich so gearbeitet, dass Stress und Schmerzen für die Tiere auf ein Minimum reduziert werden. So wird beispielsweise auch auf den Einsatz von transgenen Tieren, die von Geburt an Defizite in ihrem Fett- und Kohlehydratstoffwechsel aufweisen und daher unter physiologischen Beeinträchtigungen leiden, verzichtet. Darüber hinaus werden alle Versuche ausschließlich von sachkundigem und bestens geschultem Personal durchgeführt.

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

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

Die Psoralen+UVA (PUVA)-Photochemotherapie gilt als Therapie der ersten Wahl bei Frühstadien der Mycosis fungoides (MF), dem häufigsten T-Zell-Lymphom der Haut. PUVA führt bei ca. 70% der behandelten Patienten zur vollständigen Rückbildung der Hautveränderungen. Meist jedoch rezidiert die Erkrankung nach unterschiedlichen Zeitintervallen, unserer eigenen Erfahrung zufolge 1 bis 2 Jahre nach Abschluss einer PUVA-Therapie. Schreitet die Erkrankung fort, können Tumore auf der Haut entstehen, Lymphknoten befallen sein und in weiterer Folge bösartige Zellen das Knochenmark infiltrieren. Nach Jahren kann die Erkrankung bei solch einem progressiven Verlauf zum Tod führen. Obgleich PUVA nunmehr schon vor mehr als 35 Jahren zur Behandlung der MF eingeführt wurde, ist immer noch verhältnismäßig wenig über die Wirkmechanismen der Therapie bei MF bekannt. Im vorliegenden Projekt soll untersucht werden, ob und wie PUVA in einem T-Zell-Lymphommodell der Maus wirkt. Ein besseres Verstehen der therapeutischen Mechanismen der PUVA-Therapie beim T Zell-Lymphom der Haut soll helfen, die Behandlungsstrategien bei dieser lebensbedrohlichen Krankheit zu verbessern. Das Verständnis der Wirkungsweise von PUVA beim T-Zell-Lymphom soll dazu beitragen, neuartige Behandlungsmodalitäten über PUVA-beeinflussbare Signalwege (PUVA ohne PUVA) zu entwickeln, um so langfristig bei dieser Erkrankung therapeutisch bessere und nachhaltige Erfolge mit neuen Therapien, welche u.a. auch ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweisen sollten, erzielen zu können (PUVA ist potenziell krebserzeugend).

2. Art und Anzahl der Tiere

265 Mäuse

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnenen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Auf Kontrollgruppen mit UVA oder Psoralen allein wird verzichtet, da aus vorangegangenen Untersuchungen bereits

bekannt ist, dass diese bei den zur Anwendung kommenden Dosen nur in Kombination, jedoch nicht für sich allein eine biologische Wirkung entfalten können. Da die PUVA-Therapie bei einer Dosis, welche knapp unter der Entzündungsschwelle der Haut liegt, am besten wirkt, sollten die regelmäßige Überwachung der Dicke und Schwellung der PUVA-bestrahlten Haut und die darauf beruhenden vorsichtigen Dosissteigerungen eine sehr effiziente Behandlung ohne akute und chronische Nebenwirkungen bei den Versuchstieren erlauben. Die PUVA-Behandlung wird zweimal pro Woche für maximal 4 Wochen erfolgen, ein Zeitraum, innerhalb dessen aus Erfahrungswerten beim Menschen, aber auch aus dem Tiermodell, die Rückbildung von Hautveränderungen auf PUVA-Therapie zu erwarten ist. Großer Wert wird darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Versuchstieren durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter (biochemische und funktionelle Parameter) bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Zahl der verwendeten Versuchstiere beläuft sich auf die statistisch notwendige Mindestanzahl pro Versuch und Versuche werden nur wiederholt, sofern zur Absicherung der Ergebnisse unbedingt notwendig. Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter Beobachtung.

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 Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere Alzheimer (AD), steigt mit zunehmendem Alter und ist durch unterschiedliche Proteinablagerungen im Gehirn der betroffenen Patienten gekennzeichnet. Bekannte Anti-Ageing Substanzen, welche zelleigene Abbaumechanismen aktivieren, stellen daher vielversprechende Therapeutika gegen diese Krankheiten dar. Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung von lebensverlängernden natürlich vorkommender Polyamine auf Entstehung, Entwicklung und Verlauf der Alzheimer Erkrankung in einem transgenen Mausmodell. Verschiedene Verhaltens- und Lerntests werden die positiven Auswirkungen der Polyaminfütterung auf neurologische Funktionen von transgenen Tieren analysieren. Parallele magnetresonanztomografische Aufnahmen mit einem leistungsstarken „Small Animal MRI“ ermöglichen außerdem die zeitliche und räumliche Analyse struktureller Veränderungen in gesunden und an Alzheimer erkrankten Tieren. Dies wird neuartige Einblicke in die Entstehung und Entwicklung der Alzheimer Erkrankung erlauben und unser Verständnis für die humane Situation vertiefen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt ermöglicht die Identifizierung neuroprotektiver natürlicher Substanzen, die zur Therapie der Alzheimer Erkrankung eingesetzt werden können. Außerdem werden neue Einblicke über pathologische Veränderungen im Gehirn gewonnen und eventuell schon frühe Marker dieser neurodegenerativen Störung gefunden werden. Die so gewonnenen Erkenntnisse werden unser Verständnis über Entstehung, Diagnose und Verlauf der Alzheimer Erkrankung des Menschen verbessern, um daraus gezielte und individualisierte Therapien für den Menschen ableiten zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Beeinflussungen und Schäden durch die polyaminreiche Ernährung werden aufgrund vorangegangener Tierversuche nicht erwartet. Die transgenen Tiere zeigen zwar die für die Krankheit typischen Ablagerungen im Gehirn sowie verminderte Gedächtnisleistungen, die Lebenserwartung sowie lokomotorische Fähigkeiten sind allerdings nicht eingeschränkt. Zudem wird das Auftreten von Angst- oder Schmerzzuständen in der ersten Lebenshälfte nicht erwartet. Für die Gewebesenahme und andere post mortem-Analysen werden die Tiere zuvor in tiefer Gasnarkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Studie wird maximal 1.000 Mäuse umfassen.

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

Vermeidung: Polyaminreiche Ernährung zeigte keine negativen Nebenwirkungen in vorangegangenen Tierversuchen. Alle nötigen Vorversuche mit dem Alzheimermodell wurden bisher in niederen Organismen (Hefe, Fruchtfliege) durchgeführt, wodurch Tierversuche so lange wie möglich vermieden werden konnten. Um die Ergebnisse allerdings auf den Menschen übertragen zu können, müssen die Ergebnisse letztlich in einem Säugetiermodell überprüft werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde bereits im Vorhinein streng limitiert. Für die Versuche werden nur weibliche transgene Tiere verwendet, da der pathologische Phänotyp hier nachgewiesenermaßen robuster ist. Die geplante Vorgehensweise der MR-Experimente — die Untersuchung derselben Tiere an mehreren aufeinander folgenden Zeitpunkten — reduziert die Mess-Variabilität und ermöglicht so eine Reduktion der benötigten Tieranzahl. Des Weiteren werden durch eine gewissenhafte Versuchsplanung so viele Tiere wie möglich eingespart.

Verfeinerung: Die Verhaltensexperimente werden sorgfältig gewählt und zielen ausschließlich darauf ab, Funktionen spezifischer (durch die Alzheimer Erkrankung beeinträchtigte) Gehirnareale zu untersuchen. Das Testen einer einzigen vorab überprüften Polyamin-Konzentration sowie die Beobachtung der Tiere an nur zwei durch Literaturrecherche bestimmten Zeitpunkten reduziert die benötigte Mausanzahl auf ein Minimum. Bei der Auswahl der Experimente wird außerdem besonderen Wert auf die Auswahl aktueller und Tier-schonender Verhaltensassays gelegt und somit das Stressniveau der Tiere weitestgehend reduziert. Darüber hinaus stellen die geplanten Verhaltensexperimente an 12 Monate alten Tieren auch gleichzeitig den Endpunkt des Tierversuchs dar, wodurch unnötiges Tierleid am Ende der natürlichen Lebensspanne von ca. 24 Monaten verhindert 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

Auch in der heutigen Zeit der modernen Medizin stellt die Operation an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) einen der anspruchsvollsten und risikoreichsten chirurgischen Eingriffe dar. Ein häufiges Problem nach solch einer Operation ist die Pankreasfistel, also der Austritt von aggressiven Verdauungssäften, beispielsweise an der Schnittfläche des Organs. Diese Pankreasfistel kann wiederum potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Bauchfellentzündung, Sepsis, Abszess oder Blutung nach sich ziehen. Um einer Pankreasfistel vorzubeugen, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Operationstechniken untersucht, verglichen und verfeinert. Außerdem wurden unterschiedliche Materialien wie beispielsweise Gewebekleber oder Blutstillungsfließ an der Bauchspeicheldrüse angebracht, und man versuchte, die Schnittfläche mit körpereigenem Gewebe abzudecken. Bislang konnte dennoch keine zufriedenstellende Reduktion der Fistelraten erzielt werden. Um den pathophysiologischen Hintergrund der Fistelentstehung besser verstehen und folglich diverse innovative Ansätze in der Vorbeugung und Therapie der Pankreasfistel im experimentellen setting untersuchen zu können, ist die Erlernung eines geeigneten Tiermodells wünschenswert. **Es soll nun bei maximal 62 Ratten ein Leckage am Pankreas hergestellt werden, indem die Bauchhöhle eröffnet und das linksseitige Pankreas unter Mitnahme der Milz entfernt wird.** In den darauffolgenden Tagen werden die Tiere engmaschig überwacht und Untersuchungen von Blut und Bauchwasser vorgenommen, um das Bestehen einer Fistel zu bestätigen. Bei zu erwartenden Schmerzen aufgrund der Entzündung erhalten die Tiere ausreichend Schmerzmittel. Leichtgradige oberflächliche Wundheilungsstörungen können behandelt werden, bei schwereren Wunddefekten oder Zeichen schwerster Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes wird eine vorzeitige Euthanasierung vorgenommen. Ansonsten erfolgt die Tötung der Tiere mittels Überdosierung von Narkosemitteln **12, 24 und 48 Stunden nach der Operation.** Der Bauch kann anschließend untersucht und die Bauchspeicheldrüse feingeweblich aufgearbeitet werden.

zu erwartender Nutzen: Ein Pankreasfistelmodell soll dazu dienen, innovative Präventions- bzw. Therapiestrategien zu untersuchen. Beispielsweise ermöglicht das

Modell die Anwendung systemisch sowie lokal applizierbarer Substanzen, sowie die Beurteilung inflammatorischer Prozesse am Organ bei Fistelung. Ziel ist es, Materialien und Methoden zu erproben, welche das Risiko einer Pankreasfistel nach Operation vermindern und dadurch die Morbidität senken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Austretens enzymhaltiger Verdauungssäfte sind entzündliche Prozesse rund um das Pankreas zu erwarten. Entsprechend dem teils schweren Krankheitsbild beim Menschen können Sepsis, Abszesse oder Blutungen resultieren. Die Tiere werden engmaschig überwacht und erhalten durchgehend Schmerzmedikation. Weiters besteht auch für die sham-OP Gruppe das Risiko einer Wundheilungsstörung oder eines Infektes nach Laparotomie. Zur Etablierung des Pankreasfistelmodelles sollen männliche Sprague Dawley Ratten verwendet werden. Sollte bereits nach Operation von weniger Tieren ein signifikantes Ergebnis vorliegen, so kann die Modelletablierung früher abgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der Tiere wird entsprechend den Ergebnissen angepasst und so gering wie möglich gehalten, sodass **maximal 62 Ratten** benötigt werden.

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

Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche unter Standardbedingungen in Temperatur-kontrollierten Räumen mit entsprechender Luftzirkulation und 12-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus, werden die Tiere einem Operationsarm zugeteilt und unter adäquater Anästhesie und Analgesie operiert. **Eine standardisierte Vorgehensweise bei der Operation (z. B. Mitnahme der Milz) soll die Vergleichbarkeit und Reduktion der Versuchstieranzahl auf die notwendige Mindestzahl sicherstellen.** Postoperativ werden die Ratten einzeln untergebracht, um gegenseitige Verletzungen zu vermeiden. Es wird auf eine konstante Körpertemperatur und ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet und die Tiere bleiben unter regelmäßiger Beobachtung und kontinuierlicher Schmerztherapie. Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 30. Juni 2019** vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Nutzen: Ziel des beantragten Tierversuches war es, verschiedene Populationen von Lymphozyten und Zytokinen nach der Impfung und/oder einer Challengeinfektion mit *H. meleagridis* in verschiedenen Organen von Hühnern und Puten zu untersuchen. Dabei sollte die Differenzierung von T-Zellen in Typ1- und Typ2-T-Zellen dargestellt werden. Virulente Histomonaden führten zu den größten Veränderungen von Lymphozytensubpopulationen, vor allem bei Puten. Zytokinexpressionsprofile deuten auf eine gemischte Differenzierung von Typ1- und Typ2-T-Zellen im Ablauf der Immunreaktion hin. Die Ergebnisse des Tierversuches geben somit wichtige Einblicke in die Immunreaktion von Puten und Hühnern nach der Impfung und/oder Infektion mit virulenten Histomonaden. Diese neuen Erkenntnisse beantworten grundlegende Fragen, die für eine Immunprophylaxe von großer Bedeutung sind.

Schaden für die Tieren: Einzelne Puten, die ausschließlich mit virulenten Histomonaden infiziert wurden, erkrankten und mussten euthanasiert werden oder starben an Histomonose. Klinische Symptome wie Durchfall und Apathie sind bei sämtlichen Tieren erhoben worden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhobene Schweregrade: 6 Tiere schwer, 204 Tiere gering

Tatsächlicher Schweregrad: schwer

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

Mögliche Elemente zur weiteren Umsetzung der 3Rs: Aufgrund der Erkenntnisse des aktuellen Versuches können darauf basierende Teilergebnisse mittels in vitro Experimenten untersucht und voraussichtlich auch reproduziert werden. Damit könnten einzelne spezifische Fragestellungen, zur Immunreaktion beim Geflügel gegen Histomonose, beantwortet werden, was Wiederholungen des gesamten Tierversuches unnötig macht.

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 Schaden und Nutzen

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

Nutzen: Ein neues Medikament im Kampf gegen Malaria könnte eine der hier zu testenden Substanzen werden die in den letzten drei Jahren synthetisiert und medizinal-chemisch erforscht wurden. Einige dieser Substanzen haben sich in in vitro Tests als hoch wirksam erwiesen, insbesondere auch gegen resistente Stämme. Die Substanzen sind im Bereich < 10 nM auf beiden Stämmen effektiv bei fehlender bzw. sehr geringer Toxizität auf Zellen ($10 \mu\text{M}$).

Schaden für die Tiere: Die Tiere wurden in diesen Experimenten meist schwer belastet, da sie mit dem Malariaerreger Plasmodium berghei infiziert wurden. Dieser Erreger führt bei Mäusen meist innerhalb von 7 Tagen zum Tod. Die Tiere, die mit den zu testenden Substanzen behandelt wurden, überlebten teilweise bis zum Tag 21, laut Versuchsaufbau. Aber auch diese Tiere wurden durch die Infektion mit dem Malariaerreger schwer belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Als Versuchstiere wurden weibliche Mäuse der Stämme CD-1 (ICR) und C57Bl/6 im Alter zwischen 7 und 9 Wochen eingesetzt. Das Körpergewicht betrug 30 g bis 35 g bzw. 20 g bis 25 g. Diese 2 Mauslinien wurden ausgewählt, da sie sehr gut mit den zu verwendenden Malariaerreger infizierbar sind. Insgesamt wurden 574 Mäuse eingesetzt.

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

Vermeidung: Es wurde für diese Zielsetzung nach Alternativmethoden in den ECVAM / ZEBET Datenbanken gesucht, aber keine entsprechenden Methoden zur Testung der Substanzen ohne Tiermodell gefunden, da ja alle in vitro Methoden schon ausgeschöpft waren.

Verminderung: Natürlich wurde bei der Versuchsplanung auch eine Risikoabschätzung gemacht um die Anzahl der Versuchstiere so gering, wie möglich zu halten. Auch wurde darauf geachtet das Leiden der Tiere so gering, wie möglich zu halten, z. B. durch Abnahme geringster Blutprobenmengen (5 µl / Untersuchung).

Verfeinerung: Das eingesetzte Versuchstiermodell mit P. berghei wird zurzeit als optimal angesehen, um neue Malaria Therapeutika zu testen. Die Länge des Tierversuchs ist schon optimiert und kann nicht weiter verkürzt werden ohne Sensitivität zu verlieren. Die Tiere wurden während des ganzen Versuches in den L3 Ställen untergebracht und von Tierpflegern betreut. Die Haltung entsprach den tierartgerechten Bedingungen (hinsichtlich Einstreu, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Lichtprogramm und Raumbelüftung laut Empfehlungen der GV-Solas). Die CD-1 (ICR) Mäuse wurden in Gruppen von 5 Tieren in TYP III Käfigen gehalten werden. Die C57Bl/6 Mäuse in Gruppen von 10 Tieren in TYP III Käfigen. Den Mäusen stand pelletiertes Standardfutter sowie Wasser ad libitum zur Verfügung. Die Adaptionszeit für das neue Umfeld und Neugruppierungen betrug ca. eine Woche. Die Tiere wurden 2-mal täglich kontrolliert. In der Früh (ca. 8 - 10 Uhr) und am Abend (ca. 16 - 18 Uhr). Im schlechtesten Fall wurde ein Tier erst in der Früh als moribund erkannt und getötet. Auch wurden ab dem Zeitpunkt der Infektion täglich Gewichtsmessungen durchgeführt und dokumentiert. Das durchschnittliche Gewicht jeder Gruppe wurde jeden Tages in Relation zum Anfangsgewicht gestellt, um somit den Einzel- und Gesamtgewichtsverlust zu berechnen. Auch hier wurde die Gewichtsabnahme nach dem Scoring-System zur Beurteilung der Belastung der Versuchstiere beurteilt.

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 Schaden und Nutzen

Nutzen: Um das Risiko einer Übertragung von transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE), wie die Creutzfeldt-Jacob Krankheit, zu minimieren, wird gesetzlich empfohlen die Reinigungsschritte biopharmazeutischer Herstellungsverfahren im in vivo Modell zu überprüfen. Für diese Untersuchungen ist die Verwendung einer Positivkontrolle (263K Scrapie Agens) notwendig. Und die Herstellung dieser erfolgt ebenfalls in vivo.

Schaden für die Tiere: Tiere erhielten eine einmalige Applikation des Positivkontrollmaterials und wurden danach auf die Entwicklung von Scrapie Symptomen beobachtet und anschließend euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 106 Hamster verwendet. Alle Hamster bis auf einen entwickelten progressive Scrapie Symptome.

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

Tiere wurden in Zweiergruppen mit Enrichment gehalten und Futter und Wasser wurde auch am Boden angeboten. Die Applikation des Agens wurde unter Narkose durchgeführt und Tiere auf ihren Gesundheitszustand täglich genauestens kontrolliert. Abbruchkriterien wurden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

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 Schaden und Nutzen

Derzeit werden nahezu alle männlichen Ferkel chirurgisch ohne Betäubung kastriert, da es noch keine befriedigende praxistaugliche Alternative gibt. Ein optimales Betäubungs- oder Schmerzmittel für die Saugferkelkastration würde sich durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt, eine sehr gute Schmerzausschaltung während und nach der Operation und eine nur kurze Nachschlafphase auszeichnen. In der durchgeführten Studie sollte ein in der Humanmedizin für kurze Eingriffe verwendetes Opioid-Analgetikum für die Anästhesie bei der Saugferkelkastration untersucht werden. Das Präparat hat beim Menschen eine sehr kurze Halbwertszeit, da es rasch durch Esterasen abgebaut wird und die Abbauprodukte keine Wirkung mehr besitzen. Projektziel war, die Schmerzausschaltung und Gewebeverträglichkeit des Präparates bei der chirurgischen Kastration von Saugferkeln nach intramuskulärer Applikation im Vergleich zu dem in der Schweinemedizin üblichen und mit einigen Nachteilen behafteten Anästhesieverfahren zu bewerten.

Nutzen: Entgegen der Erwartung/Hypothese konnte mit Remifentanil mit keiner der getesteten Dosierungen das Schmerzempfinden ausreichend stark herabgesetzt oder eine Bewusstlosigkeit erreicht werden. Der Nutzen der Studie bestand rückblickend darin, dass eine Entscheidung getroffen werden kann, dass der Wirkstoff Remifentanil für diese Indikation ungeeignet ist.

Schaden für die Tiere: Nur drei von zehn Tieren zeigten für maximal 15 Minuten Abweichungen vom physiologischen Verhalten in Form von Benommenheit/Dämpfung des Sensoriums. Der tatsächliche Schweregrad der Belastung ist zurückblickend als geringgradig einzustufen, da die Tiere außer dem Injektionsschmerz (Nadelstich) keine weiteren Schmerz- oder Angstzustände erlitten. Das Zittern und ggf. Schwanken, das bei drei Einzeltieren kurzzeitig beobachtet wurde, ging nicht mit Verhaltensänderungen einher, die auf Stress-, Angst- oder Schmerzzustände schließen ließen. Auch in der Zeit, in der diese Symptome beobachtet wurden, versuchten die Tiere, physiologisches Verhalten auszuüben, wie z. B. Saugen, Aufnahme des Kontaktes zu Wurfgeschwistern oder Kommunikation mit der Sau.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 10 Ferkel (von 60 insgesamt genehmigten Tieren) verwendet.

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit von Betäubungsmethoden kann nur an lebenden Tieren untersucht werden. Es ist daher nicht möglich, eine Ersatzmethode anzuwenden. Es konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff Remifentanyl für die untersuchte Indikation beim Schwein nicht geeignet ist.

Verminderung: Aufgrund der intensiven Tierbeobachtung und der unmittelbaren Bewertung des Verhaltens nach Verabreichung des Medikamentes, konnte bei dem nächsten verwendeten Tier jeweils die Dosis schon angepasst werden. Durch dieses Vorgehen wurden nur 10 Tiere anstelle der 60 ursprünglich eingeplanten Tiere in den Versuch eingeschlossen.

Verfeinerung: Es wurden alle erforderlichen Maßnahmen durchgeführt, um den Ferkeln unnötige Schmerzen und Leiden zu ersparen. Lediglich 3 von 10 Tieren zeigten durch den Eingriff eine vorübergehende, geringgradige Bewusstseinsbeeinträchtigung.

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 Schaden und Nutzen

Um das Risiko einer Übertragung von transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien (TSE), wie die Creutzfeldt- Jakob Krankheit, zu minimieren, wird gesetzlich empfohlen die Reinigungsschritte biopharmazeutischer Herstellungsverfahren im in vivo Modell zu überprüfen.

Schaden für die Tiere: Dabei wurden durch Zugabe einer definierten Menge von „spike“ Material die einzelnen Prozessschritte des Herstellungsverfahrens im in vitro Labormaßstab simuliert. Die erhaltenen Proben wurden als Verdünnungsreihe anschließend in vivo inokuliert und die Tiere auf die Entwicklung der Scrapie Symptome beobachtet und individuell euthanasiert um Gehirnmateriale zu gewinnen.

Nutzen: Auf diese Weise konnte die Abreicherungskapazität der zu untersuchenden Reinigungsschritte effektiv nachgewiesen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 182 Hamster verwendet. Davon entwickelten 38 progressive Scrapie Symptome.

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

Tiere wurden in Zweiergruppen mit Enrichment gehalten, Futter und Wasser wurde auch am Boden angeboten und der Gesundheitszustand und das Gewicht der Tiere regelmäßig kontrolliert. Die Applikation der Testsubstanz wurde unter Narkose durchgeführt. Abbruchkriterien wurden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

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 Tiere

9 Mäuse

3. 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): 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 Schaden und Nutzen

Diese Studie untersuchte die Biodistribution eines neuen Vektors, der zur Impfstoffherstellung entwickelt wird. Dieser Vektor ist basierend auf einem genetisch modifizierten Virus, welches sich im Körper des Impflings nicht vermehren/ausbreiten kann. Um die Sicherheit und Effektivität des Vektors zu untersuchen wurde er einmalig i.m. in das Tier appliziert und zu vorher festgelegten Zeitpunkten die Verteilung und Persistenz des Vektors in Organsystemen und im Blut festgestellt.

Nutzen: Erkenntnisse zur Verteilung des Vektors in vivo. Sicherheit in der Entwicklung von Humanimpfstoffen und somit auch die Sicherstellung der menschlichen Gesundheit.

Schaden für die Tiere: Den narkotisierten Tieren wurde der Vektor einmalig intramuskulär verabreicht. Es wurde im Rahmen des täglichen Monitorings zu keinem Zeitpunkt an einem der Versuchstiere klinisch feststellbare Belastungssymptome beobachtet. Zusammen mit den Ergebnissen der pathohistologischen Untersuchung der Injektionsstelle erlauben diese Beobachtungen den Belastungsgrad von „mittel“ auf „gering“ zurückzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 48 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die Untersuchung zur Biodistribution in vivo ist im Zuge der Entwicklung von Impfstoffen ist unerlässlich.

Verminderung: Da es noch keine Informationen zur Verteilung und Langzeit-Persistenz des Vektors gibt wurde die Anzahl der Tiere basierend auf Erfahrungen aus früheren, ähnlichen Untersuchungen gewählt.

Verfeinerung: Tiere wurden standardisiert in Gruppen gehalten und Käfige mit Enrichment ausgestattet. Die Applikation des Untersuchungsmaterials wurde unter Inhalationsnarkose durchgeführt und die Tiere auf ihren Gesundheitszustand täglich

genauestens kontrolliert. Abbruchkriterien wurden definiert aber mussten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden.