

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

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

Das Ziel dieser Studie ist die Etablierung von Referenzintervallen für den Thromboelstographen (TEG), ein Laborgerät zur Messung der globalen Blutgerinnung, in einer gesunden österreichischen Hundepopulation

zu erwartender Nutzen: Dieses Pilotprojekt bildet die Grundlage für die Arbeit mit dem TEG. Durch die Referenzwerte können folgenschwere Komplikation (z. B. Thrombosen, erhöhte Blutungsneigung) im Verlauf verschiedener Erkrankungen frühzeitig erkannt werden. Zudem können bestehende Therapien verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einer „lege artis“ durchgeführte Blutentnahme kann mit geringem Distress verbunden sein und zu einer leichten Unterhautblutung („Blauer Fleck“) führen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

30 Hunde

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

Vermeidung: Diese Studie kann nur mit Probenmaterial von lebenden Hunden durchgeführt werden und daher nicht durch in-vitro Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Da es sich um eine Pilotstudie handelt, ist die Tierzahl anhand von Literaturergebnissen so gewählt, dass noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verbesserung: Die an den Hunden durchgeführten Manipulationen werden auf ein Minimum reduziert und die Blutabnahmen fachgerecht durchgeführt. Die Verwendung eines Lokalanästhetikums stellt sicher, dass die mit dem Setzen der Nadel verbundene Belastung auf ein Minimum reduziert wird.

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

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

Ziel der Untersuchungen ist es, die für die therapeutischen Proteine optimalen Formulierungskombinationen zu identifizieren. Hierbei sollen insbesondere die Faktoren untersucht werden, die bei der Applikation, der Verteilung der therapeutischen Proteine an der Applikationsstelle, ihrer Aufnahme ins Lymph- und Blutsystem, ihrer Verteilung im Körper und ihrer Erscheinung am Wirkungsort sowie ihrer Verstoffwechslung und Elimination einen Einfluss haben.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen für den Menschen ist die Entwicklung der therapeutischen Proteine und die anschließende Verfügbarkeit einer Therapie, deren Wirkmechanismus bekannt ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die eingesetzten Untersuchungsmethoden werden routinemäßig in klinischen Studien angewendet und verursachen keine Schäden oder Schmerzen bei den Tieren. Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist mittelgradig, da es sich um eine longitudinale Studie mit wiederholten Untersuchungen handelt

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Hausschweine

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

Vermeidung: Wegen der Komplexität des Zusammenspiels der Organsysteme mit den therapeutischen Proteinen und den Formulierungshilfsstoffen können nach jetzigem Stand der Wissenschaft diese Prozesse nicht basierend auf der Struktur oder aufgrund von in-vitro Daten vorhergesagt werden. Die Adsorption der Proteine ist ein langsamer Prozess und die Verteilung am Wirkort sowie der Lymphtransport spielen eine entscheidende Rolle für die Wirkung. Daher ist es unerlässlich, diese in frühen orientierenden in-vivo Studien möglichst genau zu definieren, so dass nicht nur ungeeignete Formulierungen frühzeitig erkannt werden können, sondern auch damit für die folgenden regulatorischen Studien mit höheren Tierzahlen bzw. im Menschen eine möglichst gute Formulierung ausgewählt wird. Alternativmethoden sind bisher nicht in der Lage, diese komplexen Prozesse im Gesamtorganismus und den entsprechenden Organsystemen in ihrem Zusammenspiel nachzustellen.

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

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

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

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

Die Methylierung der DNA spielt in der Regulation der Genexpression, der Zellproliferation und der Zelldifferenzierung eine wichtige Rolle. Veränderungen in der DNA Methylierung wurden mit Autoimmunerkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die molekularen Mechanismen, die diese Erkrankungen auslösen, sind jedoch noch nicht zur Gänze geklärt. Versuchsziel ist einerseits die Effekte der DNA Hypomethylierung auf die Homöostase der Haut aufzuklären und andererseits die Konsequenzen der Verminderung der DNA Methylierung auf die Zellproliferation in adulter Haut und auf das Immunsystem zu analysieren. Insgesamt werden 216 Mäuse mit unterschiedlichem genetischem Background für Experimente und 480 Mäuse für die Zucht verwendet werden. Für die Fragestellung gibt es naturgemäß keinen in vitro Ersatz, da die beobachteten Effekte auf der Interaktion verschiedener Zelltypen in der Haut basieren. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch die Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringere Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert. Zudem wird auch eine Methode ausgetestet, die den Stress und Angst für die Versuchstiere vermindert indem man anstatt die Mäuse über einen längeren Zeitraum hinweg zu injizieren, mit Futterpellets füttert die den zu verabreichenden Stoff enthalten.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns neue Erkenntnisse darüber, ob und wie Deregulation von epigenetischen Mechanismen zu Autoimmunerkrankungen führen kann. Deshalb hat dieses Projekt auch medizinische Relevanz.

zu erwartender Schaden: Die erwartete Belastung der Mäuse besteht hauptsächlich in Entzündungen in der Haut. Diese Belastung sollte durch Ausschalten eines zweiten Immunregulators verringert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

696 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung der Tierversuche ist leider nicht möglich, da sich da der beobachtete Autoimmun-Effekt wie oben angeführt auf die Interaktion mehrerer

Zelltypen in der Haut zurückzuführen ist und daher nur im Tier und nicht in Zellen untersuchen lässt.

Verminderung: Wir werden die Anzahl an Versuchstieren durch statistische Optimierung und ein entsprechend geplantes Versuchsdesign minimieren.

Verfeinerung: Eines der Hauptziele des Tierversuchs ist es, die Belastung der Tiere durch Etablieren eines induzierbaren Deletionssystems zu reduzieren. Wir werden die darauffolgenden Experimente auf Basis dieser Daten durchführen. Damit können einerseits wissenschaftlich die Ursachen der beobachteten Effekte besser definiert werden und andererseits das Leiden der Tiere vermindert werden.

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

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

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

Chronisches Nierenversagen (CKD = chronic kidney disease) ist eine häufige und schwere Erkrankung bei Mensch und Tier, die progredient verläuft und unbehandelt letztlich zum Tode führt. Der aktuelle Stand der Forschung legt die Vermutung nahe, dass sich der Krankheitsverlauf durch spezifische Inhibition der Moleküle, die in der Niere zentrale Schaltstellen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sind, therapeutisch positiv beeinflussen lässt. Im vorliegenden Projekt sollen einige neu entwickelte Substanzen mit inhibitorischen Eigenschaften in einem Standardtiermodell experimentell untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll nicht nur einen besseren Einblick in die pathophysiologischen Prozesse der klinisch apparenten chronischen Niereninsuffizienz ermöglichen und zu einem vertieften Verständnis der Entstehung von Nierenfunktionsstörungen bzw. des Zusammenwirkens von Bluthochdruck, Herz-Kreislaferkrankungen und Nierenfunktionsstörungen beitragen, sondern auch neue Substanzen auf ihre potentielle Eignung als Therapeutikum testen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei einem Teil der Tiere muss chirurgisch eine Niereninsuffizienz erzeugt werden. Die zu testenden Substanzen werden gemäß der wissenschaftlichen Hypothese dieses Projektes keinen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben.

2. Art und Anzahl der Tiere

4.720 Mäuse.

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

Vermeidung: Da sich die Zielsetzung des Projektes auf die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Organsystemen bezieht, ist die Anwendung von Tierversuchen zum Erreichen des Projektzieles unvermeidlich.

Verminderung: Die Festlegung der Gruppengrößen orientiert sich an Erfahrungswerten aus früheren vergleichbaren Experimenten sowie an der dem Projekt zugrunde liegenden statistischen Planung. Vor Beginn der in-vivo-Tests sind umfangreiche in silico- und Zellkulturstudien geplant, um die Anzahl der benötigten Tiere im Lebendversuch auf die unbedingt erforderliche Anzahl zu reduzieren. Die Datenauswertung erfolgt parallel zur Datengewinnung; sollte sich daher zu

irgendeinem Zeitpunkt herausstellen, dass eine Testsubstanz für den geplanten Verwendungszweck nicht geeignet ist, werden die Versuche mit dieser Substanz sofort abgebrochen.

Verfeinerung: Es handelt sich um ein gut etabliertes Tiermodell, in dem die Belastungen durch die Auswahl des Mausstammes sowie durch Analgesie, Monitoring und Abbruchkriterien auf das unumgängliche Ausmaß beschränkt werden. Alle Tiere werden grundsätzlich in Gruppen gehalten. Müssen Gruppen getrennt bzw. Tiere dauerhaft separiert werden, so erhalten sie ein altes weibliches Tier („retired breeder“) zu Gesellschaft. Als Enrichment werden allen Tieren reichlich Lagenzellstoff sowie Papprollen zur Verfügung gestellt. Alle Tiere werden tiermedizinisch überwacht; sollten Mäuse Anzeichen eines gestörten Allgemeinbefindens oder andere Auffälligkeiten zeigen, werden sie genauer untersucht und je nach Befund unter Beobachtung gestellt oder aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet. Mäuse im Versuch unterliegen einem besonders strengen Monitoring, phasenweise mit mehreren Kontrollen pro Tag.

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

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

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

Lysophosphatidylcholin (LPC) ist eine biologisch aktive Substanz, die von sekretorischen Phospholipasen produziert wird. Bei allergischen Entzündungsprozessen ist der LPC-Spiegel erhöht, doch seine Rolle auf verschiedene Immunzellen ist dabei leider weitgehend unklar. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Effekte von metabolisch stabilen LPC-Analog -Miltefosin in einem Model von allergischer Entzündung untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die häufigste Form der allergischen pulmonalen Entzündung - Asthma - ist eine chronische Erkrankung, die für Betroffene eine große gesundheitliche Belastung und eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet. Heutzutage ist für Asthma keine vollständige Heilung möglich und nur wenige Medikamente mit relativ großen Nebenwirkungen stehen zur Verfügung, daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Die Ergebnisse dieser Studie werden die Rolle von Miltefosin in entzündlichen und allergischen Prozessen aufklären und neue therapeutische Angriffspunkte für die Behandlung von allergischen Reaktionen aufzeigen, die als Grundlage für die Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze genutzt werden könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In unserer Einrichtung werden schon seit vielen Jahren verschiedenste Tiermodelle angewandt. Der Schaden für die Tiere ist mit der Belastung beim erkrankten asthmatischen Menschen vergleichbar. Da das Ovalbumin-Modell durch systemische Sensibilisierung gefolgt von Atemwegsexposition eine allergische Atemwegsentzündung und Hyperreaktivität induziert, ist mit einer mittelgradigen Einschränkung des Wohlbefindens der Tiere zu rechnen. Die auftretenden Schmerzen sind gleich wie bei Patienten die unter Entzündungen leiden. Diese Studie wird mit Mäusen durchgeführt. In die Studie werden 6-8 Wochen alte gesunde Mäuse eingeschlossen. Die Anzahl der Mäuse, die benötigt wird, um statistisch aussagekräftige Daten zu generieren, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

350 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen.

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

Vermeidung: Wir haben bereits sehr vielversprechende Ergebnisse in isolierten humanen Immunzellen generiert, da aber die allergisch-entzündliche Erkrankung ein Zusammenspiel struktureller, funktioneller und immunologischer Veränderungen ist, müssen sie im Tierversuch überprüft und bestätigt werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet, die für eine statistisch signifikante Aussagekraft der Ergebnisse notwendig ist. Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum gehalten. Gleichzeitig sollen, wann immer möglich, mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

Verfeinerung: Es werden international etablierte Tierversuchsmodelle verwendet, sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen. Jegliches unnötiges Leid sowie Stresssituationen werden vermieden. 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. Durch die Narkose wird die Belastung der Tiere so gering wie möglich gehalten.

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

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

Die ischämische Herzerkrankung ist eine der führenden Todesursachen weltweit. Im akuten Herzinfarkt kommt es zur Rekrutierung von Entzündungszellen in das ischämische Herzmuskelgewebe. Diese Entzündungszellen erfüllen wichtige Funktionen in der akuten Wundheilungsreaktion nach einem Herzinfarkt aber auch in den später stattfindenden Adaptationsvorgängen des Herzens. Seit Jahrzehnten wird versucht durch eine Beeinflussung von Entzündungsreaktionen die ischämische Herzerkrankung positiv zu beeinflussen. Bis dato ohne Erfolg. Eine mögliche Ursache ist die breite und unselektive Beeinflussung vieler verschiedener Zelltypen durch Medikamente, die in der Vergangenheit untersucht wurden. Im jetzigen Projekt wird die Auswirkung einer selektiv in die Signaltransduktion der Immunantwort eingreifenden Substanz (small molecule inhibitor) untersucht. Diese Substanz zeigte in Zellkultur Studien eine potente Suppression von Zellen der Immunantwort.

zu erwartender Nutzen: Eine Beeinflussung von Inflammation beim akutem Herzinfarkt zeigte bisher nur in präklinischen Studien Erfolge. Zumeist unter Einsatz genetisch definierter Mutationen in Modellorganismen. Im jetzigen Projekt wird versucht mittels eines selektiv wirkenden Inhibitors eine nichtgenetische, pharmakologische positive Beeinflussung des Heilungsprozesses nach Herzinfarkt zu erreichen. Diese Versuche sind eine Voraussetzung für eine spätere Translation und weitere klinische Erforschung der Inhibition von Entzündung im ischämischen Herzbau. Des Weiteren werden die Resultate dieses Projektes dazu beitragen, die Rolle einzelner Entzündungszelltypen in unterschiedlichen Phasen des Herzinfarkts besser zu verstehen und können somit zur zukünftigen Entwicklung weiterer Therapieansätze beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erleiden einen experimentellen akuten Herzinfarkt, welcher schmerzhaft ist und mit einer post-operativen infarktbezogenen Mortalität assoziiert ist. Am Ende des Versuches werden die Tiere getötet um das Gewebe analysieren zu können. Sämtliche Experimente werden unter potenter Schmerztherapie und unter Einsatz von Narkose durchgeführt. Die Tiere werden unter Aufsicht von ausgebildeten Tierpflegern, Tierärzten, und sachkundigen Wissenschaftlern gehalten. Bei einer nicht tolerierbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder Schmerzen werden die Tiere in Narkose getötet. Es werden kongene Wildtyp Tiere (C56/B16) verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere.

Insgesamt wurden 270 Tiere veranschlagt.

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

Vermeidung: Im Rahmen des Projekts wurden Tierversuche bislang soweit möglich vermieden. Das bedeutet, dass der positive Effekt auf Inflammation zunächst in Zettkulturmodellen (Zelllinien und anschließend auch Primärzellen) untersucht wurde. Erst nachdem diese Versuche positiv bewertet werden konnten wird nun der Schritt in das in-vivo Model gemacht. Für die Entwicklung einer pharmakologisch nutzbaren Substanz ist dieser Schritt unabdingbar. Derzeit ist keine Alternativmethode verfügbar, die einen gleichwertigen physiologischen Erkenntnisgewinn ermöglicht.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und unseren bisherigen Erfahrungen wird versucht die Anzahl der Mäuse 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. Das wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Da die Versuche in Wildtyp Tieren stattfinden ist eine Zucht der Tiere nicht notwendig und all Tiere werden für Versuche verwendet. Eine potente pharmakologische Therapie des zugrundeliegenden Signaltransduktionsweges könnte die Verwendung von genetisch manipulierten Tieren und deren Zucht in Zukunft vermindern.

Verfeinerung: Um den Stress eines zweifachen Eingriffs zu vermeiden und die Belastung zu minimieren, werden die Implantation von osmotischen Pumpen und die LAD-Ligation während desselben Eingriffs durchgeführt. Alle Tiere erhalten ein Schmerzmittel und werden während der Eingriffe intensiv betreut. Die kontinuierliche Verabreichung von Substanzen über osmotische Pumpen macht eine mehrmals tägliche s.c. oder i.p. Injektion obsolet.

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

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

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

Die Behandlung von Krebs, eine der häufigsten Todesursachen, ist heutzutage immer noch mit vielen Nebenwirkungen verbunden. Ein besonderes Problem stellt dabei die Ausbreitung von Krebs im ganzen Körper (sog. Metastasierung) dar. Ein versprechender Ansatz zur Definition neuer potentielle therapeutischer Ansatzpunkte zielt speziell auf Tumorstammzellen. Im vorliegendem Projekt soll in einem Mausmodell untersucht werden, wie der Wechsel der Stammzellexpansion in der Nervenzellbildung stattfindet, ein komplexer Prozess zwischen der Gehirnentwicklung und Tumorentstehung.

zu erwartender Nutzen: Mit diesem Modell wollen wir unbekannte Faktoren in der neuronalen Gehirnentwicklung in vivo untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse liefern neue Erkenntnisse in der Entstehung des Gehirns und dessen Schädigungen sowie potentielle Ansatzpunkte in der Krebsheilung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die operativen Eingriffe erfolgen in tiefer Narkose. Nach Durchführung des Versuches werden die Tiere schmerzlos getötet, die eigentlichen Untersuchungen erfolgen postmortal in vitro.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 3800 Mäuse verwendet

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

Vermeidung: Die Funktion relevanter Gene bei der Gehirnentwicklung und Tumorentstehung kann nur im ganzen Organismus und nicht in Gewebekultur als Ersatzmethode analysiert werden. Alternative Methoden sind immer vorzuziehen, wenn sie die gleichen Informationen bieten können wie in vivo Modelle, aber der Kontext des gesamten Organismus jedoch kann nicht ohne Rückgriff auf die Arbeit mit lebenden Tieren modelliert werden. Es werden nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Zusätzlich werden alternative Modelle, basierend auf Genomsequenzierungsdaten analysiert und erforscht.

Verminderung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Ergebnissen vorangegangener Tierversuche unter Verwendung von etablierten und international anerkannten Mausmodellen. Aus diesem Grund wurden experimentelle Protokolle mit

Verwendung von Tieren entwickelt, die sowohl die Anzahl der notwendigen Tiere als auch Schmerz, Unannehmlichkeiten, Stress und Belastungen minimieren. Die Verwendung von Tieren erfolgt unter den höchsten ethischen Standards und unser Antrag entspricht seinen wissenschaftlichen Zielen.

Verfeinerung: Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den eingeforderten Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise durchgeführt werden. Die Erfahrung des geschulten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler ist eine Grundvoraussetzung, dass die Anzahl der Tiere sowie die Schmerzen, der Leiden und Ängste der Tiere so gering wie möglich gehalten werden

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

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

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 lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis maximal 235 Kaninchen.

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

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

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten. Die kleinste Gruppengröße, die noch eine wissenschaftliche Aussage ermöglicht, wird verwendet.

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

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

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

Ziel dieses Projektes ist es, die Anwesenheit verschiedener Hefe-Spezies in verschiedenen Arten von Zugvögeln nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Durch diese deskriptive Studie zu einem bisher unerforschten Thema soll die Grundlage für die künftige Beschreibung neuer Hefearten oder die Erforschung der Rolle von Hefepilzen als Krankheitserreger bei Tieren und Menschen geschaffen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Zuge des Fangens und Beringens von Wildvögeln werden zusätzlich Tupferproben aus der Mundhöhle der Tiere entnommen. Dies kann, zusätzlich zum Fang der Tiere, zu weiterem Distress führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Teichrohrsänger *Acrocephalus scirpaceus*: 100 Tiere

Schilfrohrsänger *Acrocephalus schoenobaenus*: 100 Tiere

Mönchsgrasmücke *Sylvia atricapilla*: 100 Tiere

Zitpzalp *Phylloscopus collybita*: 100 Tiere

Rotkehlchen *Erithacus rubecula*: 100 Tiere

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

Vermeidung: Zur Erfassung des Vorkommens von Hefe-Spezies in Zugvögeln ist die Probengewinnung vom lebenden Tier notwendig.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Tieren pro Art beprobt, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tupferprobenentnahme aus der Mundhöhle wird durch erfahrene Personen durchgeführt, so dass diese fachgerecht und sehr schnell.

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 in diesem Projekt ist es 1) neue Methoden in der Bekämpfung von Krebs sowie 2) der Kontrolle von Viren im Retroviralen-Infektionsmodell und 3) im bakteriellen Infektionsmodell zu testen.

zu erwartender Nutzen: Erfolgreiche Durchführung der Versuche soll die Basis für eine Anwendung der Methoden im Menschen legen, um Tumorerkrankungen und Infektionen, die durch Viren oder Bakterien verursacht werden, besser bekämpfen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Teilprojekt 1 entsteht bei den Mäusen eine Tumorerkrankung. In den Teilprojekten 2 und 3 erhalten die Mäuse ein Virus und ein Bakterium, das auch beim Menschen häufig zu Infektionen führt. Die Mäuse können dadurch insbesondere zu Beginn der Erkrankung eine erhöhte Körpertemperatur aufweisen. Im Teilprojekt 2 können die Tiere die Virusinfektion immunologisch kontrollieren und werden zu chronischen Virusträgern.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt max. 1243 Mäuse im Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Vor Start der in vivo Experimente, werden die Fragestellungen zunächst in vitro untersucht. Bei negativem Ergebnis wird der Tierversuch nicht begonnen.

Verminderung: So oft wie möglich werden alternative Methoden, wie zB Zellkultur verwendet. Dies ermöglicht es, die Anzahl an in vivo Experimenten zu reduzieren.

Verfeinerung: Schmerzbehandlung bzw. Narkosen vor belastenden Maßnahmen.

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 lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis maximal 66 Kaninchen.

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

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

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten. Die kleinste Gruppengröße, die noch eine wissenschaftliche Aussage ermöglicht, wird verwendet.

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

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

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

Ziel des Projektes ist es, die Funktionen wichtiger Regulationsgene während der Blutzell-Entwicklung und bei der Entstehung von Leukämien in der Maus zu untersuchen. Im Vordergrund steht dabei die Analyse zellulärer Onkoproteine, Wachstumsfaktoren, epigenetischer Regulatoren und Transkriptionsfaktoren, die die Differenzierung, Funktion und Zellteilung von Immunzellen sowie die Entwicklung von Leukämien steuern. Durch genomweite Analysen wurden und werden viele Gene identifiziert, denen dabei eine potentiell wichtige Rolle zukommen könnte. Mit Hilfe der geplanten Untersuchungen soll die Funktion solcher Gene bei der Regulation der normalen und malignen Hämatopoese aufgeklärt werden. Diese Untersuchungen werden neue Erkenntnisse zur Entwicklung und Funktion von Immunzellen sowie zur Entstehung und Immunabwehr von Leukämiezellen liefern, die zu neuen Therapieansätzen für die Behandlung von Immunerkrankungen und Leukämien beim Menschen führen können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen , dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnenden Projekt ist die Verwendung von maximal 7020 Mäuse vorgesehen.

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

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

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

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

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

Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines neuartigen Humanimpfstoffes mit hohem klinischen Bedarf. Bei den Versuchen handelt es sich um Stabilitätstestungen verschiedener Variationen des Impfstoffes. Diese Versuche sind vorgeschrieben und in internationalen Guidelines vorgegeben, um einen Impfstoff zur klinischen Prüfung am Menschen zuzulassen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die max. 1188 Mäuse bekommen in dem vierjährigen, dem Schweregrad „gering“ zuzuordnenden Projekt Dosen des Impfstoffes appliziert. Dabei kann es erfahrungsgemäß zu leichten temporären Entzündungen an der Injektionsstelle kommen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen. In den seltenen Fällen, in denen es sich anders verhält, wird der Versuch abgebrochen.

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

Vermeidung: Die Versuche wurden gemäß internationaler Guidelines zur Stabilitätstestung neuer biotechnologischer Substanzen ausgearbeitet. Es wurde eine möglichst geringe Zahl von Tieren gewählt, mit der die Erfüllung der durch die Guidelines vorgegebenen Ziele noch machbar ist.

Verminderung: Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Reduktion der benötigten Tiere. Einsatz zahlreicher in vitro Filter im Vorfeld, um die Zahl der notwendigen in vivo Versuche gering zu halten.

Verfeinerung: Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten.

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

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

Infektionen der Lunge durch Bakterien gehören zu den häufigsten und gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Um diese krankheitsauslösenden Keime wirksam zu entfernen, und anschließend eine Regenerierung des Gewebes zu erzielen, sind fein abgestimmte Prozesse notwendig. Diese beinhalten die Produktion von entzündungsfördernden aber auch entzündungshemmenden Mediatoren. In dem Projekt sollen die Auswirkungen von unterschiedlichen Faktoren (Sauerstoffgabe, Antibiotika) auf die neonatale Lungenentwicklung untersucht werden. Ebenso wird überprüft, ob durch die Zugabe von Antibiotika oder Sauerstoff die Immunantwort so verändert wird, dass Unterschiede während Lungeninfektionen im Alter zu beobachten sind.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist ein verbessertes Verständnis der angeborenen Immunmechanismen nach der Geburt und soll dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, um bakterielle Infektionen besser zu behandeln.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

1592 Mäuse

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

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

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

Verfeinerung: Während des gesamten Versuchs erfolgt eine tägliche Überprüfung auf Anzeichen einer Belastung der Versuchstiere. Bei Auftreten von Belastungen wurden klare Abbruchkriterien erstellt.

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

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

In diesem Projekt soll die Wirksamkeit einer neuen Vakzine gegen das porcine reproduktive und respiratorische Syndrom-Virus (PRRSV) getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Wirksamkeit der neuen PRRSV Vakzine wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bislang gegen ein spezifisches PRRSV-Isolat getestet. Nun soll die Wirksamkeit gegen ein aktuelles hochvirulentes Isolat, das in Westeuropa seit 2015 schwerwiegende Probleme verursacht, untersucht werden. Der Nutzen des Projekts liegt daher in der Prüfung der Wirksamkeit der Vakzine für die künftige Bekämpfung von PRRSV.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Gruppe der Ferkel wird intramuskulär mit der zu prüfenden Vakzine geimpft. Nach dem Absetzen werden alle Versuchsferkel intranasal mit PRRSV infiziert. Regelmäßige klinische Untersuchungen, einschließlich Blutprobenentnahmen, werden durchgeführt und Nasen- bzw. Speicheltupferproben entnommen. Die nicht geimpfte Gruppe könnte für maximal 1-2 Tage eine reduzierte Futteraufnahme, eine Erhöhung der inneren Körpertemperatur und respiratorische Symptome zeigen. Am Ende des Versuchs werden die Tiere zur weiteren Untersuchung der Organe getötet.

1. Anzahl und Art der Tiere:

52 Schweine

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Immunsystems kann die Testung nur im lebenden Organismus erfolgen und nicht durch eine versuchstierfreie Methode ersetzt werden.

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

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere während der Versuchsdurchführung erfolgt in Gruppen. Den Tieren wird adäquates Beschäftigungsmaterial zur Verfügung gestellt. Die Betreuung und Überwachung der Tiere durch Fachpersonal ist gewährleistet.

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

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

Ziel des Projektes ist die Erforschung, Entwicklung und Evaluierung von neuartigen Impfstoffkandidaten zur verbesserten Behandlung viraler Infektionskrankheiten. Derzeitig verfügbare beziehungsweise sich in Entwicklung befindliche Impfstoffe weisen im Vergleich den zu evaluierenden Impfstoffkandidaten signifikante Nachteile als auch eine mäßige Wirksamkeit auf. Die extrem hohe assoziierte Sterblichkeit im Kontext dieser viralen Erkrankungen als auch die limitierten Behandlungsmöglichkeiten bedeuten eine signifikante Belastung für das bestehende Gesundheitssystem. Das humane, klinische Bild dieser Erkrankungen kann wesentlich durch die Verwendung vernünftig aufgesetzter Tiermodelle, welche die Impfstoffentwicklung erst ermöglichen, repliziert werden. Aus diesem Grund liegt der zu bemessende Schaden der Tiere wesentlich unter dem zu erwartenden Nutzen der zu ermittelnden Versuchsergebnisse sowie dem Wohl des Patienten. Die zur Anwendung kommenden Tiermodelle repräsentieren sehr gut etablierte Testsysteme, die weltweit für Wirksamkeitsstudien herangezogen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem dreijährigen, dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnenden Projekt werden maximal 6300 Mäuse verwendet.

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

Die Versuche können aufgrund international anerkannter Methoden und hochmoderner Optimierungen sowie Ergebnissen aus vorangegangenen Tierversuchen auf ein notwendiges Minimum an einzusetzenden Versuchstieren reduziert werden .

Im Rahmen der Versuche wird allen Anforderungen, die zur Vermeidung, Verminderung sowie Verfeinerung der Tiermodelle beitragen, Rechnung getragen.

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

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

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

Durch diesen Versuch soll die Rolle körpereigener Fettreserven während der Jungenaufzucht beim Goldhamster untersucht werden. Zu diesem Zweck wird während der Trächtigkeit eine Marker Fettsäure an die Tiere verfüttert. Während der Laktation werden Messungen zum Energiestoffwechsel, zur Milchproduktion und zur Jungtierentwicklung durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dienen dem Wissensgewinn über optimale Aufzuchtbedingungen beim Goldhamster. Es soll festgestellt werden, ob weibliche Goldhamster während der energetisch maximal anspruchsvollen Laktation den erhöhten Energiebedarf mit Hilfe endogener Energie- bzw. Fettreserven decken können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird subkutan ein Transponder eingesetzt und markiertes Wasser durch eine intraperitoneale Injektion verabreicht. Es erfolgen zweimalige Blutentnahmen; dreimal werden Milchproben gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Goldhamster (*Mesocricetus auratus*)

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

Vermeidung: Die Erforschung physiologischer Zusammenhänge erfordert das Arbeiten am lebenden Tier. Es gibt keine Alternative zu diesem Forschungsansatz.

Verminderung: Durch Einsatz statistischer Verfahren wie „repeated measurements Varianzanalysen“ sowie bereits vorhandener Datensätze wird sichergestellt, dass nur jene Tierzahl verwendet wird, die für die Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse erforderlich ist.

Verfeinerung: Es werden moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichmentmaterial sowie spezie angepasste Futtermittel eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das notwendige Minimum reduziert. Durch den Einsatz der Passive Integrated Transponder (PIT)-Technologie wird eine Methode angewandt, die es ermöglicht, die Tiere durch eine Maßnahme individuell zu identifizieren und die subkutane Körpertemperatur der Tiere laufend zu erheben, ohne sie in die Hand nehmen zu müssen.

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

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

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten versorgen sämtliche Gewebe des Körpers mit Sauerstoff und transportieren verschiedene Metaboliten. Eine Veränderung der Erythrozytenzahl, wie sie beispielsweise im Fall einer Anämie auftritt, kann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen und betrifft Millionen von Menschen. Im Zuge dieses Projekts untersuchen wir wichtige Mechanismen der Erythropoese (i.e. die Generierung von roten Blutkörperchen). Die Erkenntnisse der durchgeführten Studie sollen der Entwicklung neuer therapeutische Strategien zur Behandlung von Anämie dienen.

zu erwartender Nutzen: Anämie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, welcher den Schweregrad und Verlauf anderer Erkrankungen, wie z. B. Infektionskrankheiten oder Krebs, negativ beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Studie werden das Verständnis der Erythropoese erweitern und sollen so helfen, neue Behandlungsmethoden für Anämie zu etablieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Auftreten von Krankheitszeichen der Anämie, d.h. Müdigkeit, Schwäche.

2. Art und Anzahl der Tiere

1470 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

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

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt, die Anzahl der Tiere beruht auf statistischen Berechnungen. Zur Reduktion potentieller Streuungen werden nur Tiere aus derselben Tierzuchteinrichtung verwendet.

Verfeinerung: Die experimentellen Studien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt; 2. Werden die Anämien derart geplant, dass Krankheitssymptome soweit als möglich vermieden werden; 3. Wird zur Verminderung

der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte
Versuchsbedingungen Wert gelegt.

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

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

Ziel des Projektes ist die Erforschung, Entwicklung und Evaluierung von neuartigen Impfstoffkandidaten zur Bekämpfung bestimmter bakterieller Infektionskrankheiten. Derzeitig sind hierfür keine Impfstoffe verfügbar. Diese bakteriellen Erkrankungen sind mit hoher Kindersterblichkeit in Entwicklungsländern assoziiert und die Behandlung wird zunehmend durch die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen erschwert. Aus diesem Grund liegt der zu bemessende Schaden der Tiere wesentlich unter dem zu erwartenden Nutzen der zu ermittelnden Versuchsergebnisse sowie dem Wohl des Patienten. Die zur Anwendung kommenden Tiermodelle repräsentieren sehr gut etablierte Testsysteme, die weltweit für Wirksamkeitsstudien herangezogen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem fünfjährigen, dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnenden Projekt werden maximal 7090 Mäuse verwendet.

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

Die Versuche können aufgrund international anerkannter Methoden und hochmoderner Optimierungen sowie Ergebnissen aus vorangegangenen Tierversuchen auf ein notwendiges Minimum an einzusetzenden Versuchstieren reduziert werden .

Im Rahmen der Versuche wird allen Anforderungen, die zur Vermeidung, Verminderung sowie Verfeinerung der Tiermodelle beitragen, Rechnung getragen.

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

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

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

Die Studie hat das Ziel, den Erreger (*Tetracapsylodes bryosalmonae*) der Proliferativen Nierenkrankheit (PKD) bei infizierten Fischen während der Wirt-Pathogen-Interaktion zu untersuchen. Dabei sollen das Transkriptom von *T. bryosalmonae* in den infizierten Fischen identifiziert und die zellulären Immunantwortmechanismen der infizierten Fische ermittelt werden.

zu erwartender Nutzen: Die geplante Studie soll dazu beitragen, die Wirt-Pathogen-Interaktion, während der durch *T. bryosalmonae* ausgelösten PKD zu verstehen und die molekularen Akteure des Immunsystems zu identifizieren. Die *T. bryosalmonae*-Gene werden als Grundlage und Ressource dienen, welche zur Untersuchung von Geninteraktionen, Signaltransduktionsmechanismen, Ermittlung von potentiellen Knock-Down Genen notwendig sind. Die Ergebnisse dienen dem besseren Verständnis des Infektionsgeschehens und der Immunantwort.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Fische werden über das Wasser mit infektiösen Sporen des Erregers infiziert und können entsprechende Symptome wie Bauchschwellung und Vergrößerung der Nieren zeigen. Die Fische werden zu unterschiedlich definierten Zeitpunkten nach der Infektion getötet.

2. Anzahl und Art der Tiere

140 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) und 140 Braunforellen (*Salmo trutta*)

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

Vermeidung: Die geplante Studie wird die in vivo Wirtsimmunantwort während der parasitären Infektion mit *T. bryosalmonae* untersuchen. Ein gibt kein in-vitro-Modell, das eine solche Wirt-Antwort adäquat nachahmen könnte, daher ist die Verwendung lebender Tiere erforderlich.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl von Fischen verwendet, die für die Erstellung eines statistisch abgesicherten Ergebnisses benötigt wird.

Verfeinerung: Der Zustand der Fische wird mindestens zweimal täglich kontrolliert. Fische, die die Anzeichen einer Krankheit zeigen, werden umgehend aus dem Aquarium entfernt und nach dem Standardprotokoll euthanasiert.

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

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

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

Jedes Jahr sterben tausende Menschen an infektiösen Erkrankungen wie beispielsweise bakterieller Pneumonie. Ist die Krankheit einmal ausgebrochen, verbessern therapeutische Maßnahmen den Zustand der Patienten nur minimal. Auch mangelt es an Impfstoffen und Immunadjuvantien, welche das Potential des Immunsystems ausnutzen, Infektionen zu bekämpfen. Da Makrophagen wie auch andere angeborene Immunzellen eine wichtige Rolle bei Infektionen spielen, ist es das Ziel dieser Studie, das protektive Potential des angeborenen Immunsystems im Kontext von bakteriellen Infektionen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist ein verbessertes Verständnis der angeborenen Immunmechanismen und soll dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, um bakterielle Infektionen besser zu behandeln.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

2288 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

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

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt, die Anzahl der Tiere beruht auf statistischen Berechnungen. Zur Reduktion potentieller Streuungen werden nur Tiere aus derselben Tierzuchteinrichtung verwendet.

Verfeinerung: Die Infektionsstudien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt; 2. Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden; 3. Wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt.

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

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

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

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Pharmakokinetik (PK) eines menschlichen Eiweißstoffes mit dem Namen Diaminoxidase (DAO) zu bestimmen. Die PK beschreibt, wie Medikamente im Körper aufgenommen, verteilt, verarbeitet und ausgeschieden werden. Die DAO ist ein körpereigener Eiweißstoff, der wichtig beim Abbau von Histamin ist.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung der Pharmakokinetik von DAO bei Tieren ist notwendig für die weitere präklinische und später klinische Entwicklung der DAO, welche als Therapeutikum bei einer seltenen Erkrankung und anderen Krankheiten mit erhöhter Histamin Belastung eingesetzt werden soll. Menschen und Patienten mit erhöhten Histaminblutkonzentrationen werden bei erfolgreicher Entwicklung davon hohen Nutzen erfahren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die PK Parameter werden in drei Tierarten, Kaninchen, Ratten und Mäusen, nach intravenöser (i.v.) und subkutaner (s.c.) Verabreichung gemessen. Da Nebenwirkungen nach Applikation der Prüfsubstanzen bei allen genannten Tierarten nicht zu erwarten sind, ist der zu erwartende Schaden gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden insgesamt 24 Kaninchen, 96 Ratten und 120 Mäuse benötigt.

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

Zur Erreichung des Projektzieles ist ein Tierversuch unabdingbar. Allerdings wurde die benötigte Anzahl an Tieren, die für gute Ergebnisse nötig ist (statistische Fallzahlberechnung und Aufbau der Experimente) auf ein Minimum reduziert. Erfahrenes und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung des Experiments beauftragt. Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser nach Belieben, gehalten.

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

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

Das Ziel des Projektes ist es den Einfluss von zitterfreier Wärmebildung in Skelettmuskeln sowie den Einfluss von Verhaltensanpassungen auf die Wärmeregulation von Hausschweinen zu untersuchen. Zitterfreie Wärmebildung erlaubt kleinen Säugetierarten und Neugeborenen eine optimale Körpertemperatur aufrecht zu halten. Es ist lange angenommen worden, dass dieser Mechanismus ausschließlich in einem auf die Wärmebildung spezialisierten Gewebe, dem sogenannten braunen Fettgewebe, zu finden ist. Nun haben neuere Studien einen weiteren Mechanismus entdeckt, der in Skelettmuskeln stattfindet und bei dem ebenfalls Wärme unter Umgehung von Muskelkontraktion gebildet wird. Im geplanten Projekt soll dies am Hausschwein überprüft werden. Die Fähigkeit, Wärme über Muskeln zu produzieren, entwickelt sich wahrscheinlich in den ersten Tagen nach der Geburt und regulative Verhaltensanpassungen sollten daher besonders für Frischlinge eine große Rolle spielen. Es ist zu erwarten, dass die Kapazität der Wärmebildung im Muskel in den Tagen nach der Geburt zunimmt, während gleichzeitig die Intensität des Kältezitterns verringert sein sollte.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über Mechanismen der Thermoregulation in Säugetieren, inklusive der Evolution von zitterfreier Wärmebildung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäßiger Stress der Versuchstiere durch das Anlegen und Tragen von Gurten, die Durchführung metabolischer Messungen und minimalen Kältestress.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 Hausschweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Das Projekt untersucht die physiologische Reaktion von Säugetieren auf Kälte. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, alternative Modelle zu verwenden.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere wird auf jenes Minimum reduziert, das ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erwarten lässt.

Verfeinerung: Das Versuchsdesign wurde auf der Grundlage vorangehender Experimente konzipiert. Es werden besondere Datenlogger verwendet, die um 40 % kleiner sind als herkömmlich verfügbare Vorrichtungen.

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 beantragte Projekt dient der Etablierung eines okulären Infektionsmodelles mit *Chlamydia trachomatis* am Schwein. Ein solches Modell ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. *Chlamydia trachomatis*-Infektionen können beim Menschen einerseits zu Fruchtbarkeitsproblemen, andererseits zu Infektionen der Bindehaut und Erblindung führen.

zu erwartender Nutzen: Ein ausführlich charakterisiertes Tiermodell für okuläre *Chlamydia trachomatis*-Infektionen zu entwickeln ist unumgänglich, um einerseits die Entstehung von pathologischen Prozessen, wie fibrotischen Veränderungen am Auge und Erblindung, zu untersuchen und andererseits um potentielle neue Behandlungsstrategien und Impfstoffkandidaten zu testen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Studie hat Pilotcharakter und dient der Messung einer systemischen Immunantwort im Schwein nach Infektion mit *Chlamydia trachomatis*. Die Tiere werden okulär mit *Chlamydia trachomatis* infiziert. An mehreren Tagen werden Blutproben, Konjunktivalabstriche und Tränenflüssigkeit (mittels Schwämmchen) entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

15 Schweine (Hausschwein, Art: *Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Immunreaktion ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung nur als eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des Immunsystems vorliegt, kann eine genaue Abklärung der stattfindenden Ereignisse und Veränderungen des Immunsystems nicht durch eine versuchstierfreie Methode ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere in dem beantragten Projekt wird auf ein Minimum von 5 Tieren pro Gruppe reduziert. Da bisher keine Daten zur Immunreaktion von Schweinen auf okuläre *Chlamydia trachomatis* Infektion zur Verfügung stehen, ist die Durchführung eines Pilotversuches unerlässlich.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Stallungen untergebracht, die den ethologischen Bedürfnissen angepasst sind. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppen zu 5 Tieren. Regelmäßige ad libitum Fütterung und ständige Verfügbarkeit von sauberem Trinkwasser tragen zur Einhaltung der physiologischen Bedürfnisse der Versuchstiere bei. Ebenso ist für adäquates Beschäftigungsmaterial für die Tiere gesorgt. Durch eine Eingewöhnungsphase von einer Woche vor Start des Versuches wird den Tieren Zeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die vorgesehenen Maßnahmen sowie Pflege und Überwachung der Tiere erfolgen durch TierärztInnen und sonstiges qualifiziertes Personal.

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

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

Bei einer mangelnden Immunabwehr kann sich der Körper nicht ausreichend gegen die täglichen Angriffe von Krankheitserregern wehren. Die korrekte Diagnose einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche ist für eine optimale Behandlung notwendig. Für einige diagnostische Tests (z. B. Komplementfunktionstest AH50, Streptokokken-Antikörpertest ASLO) werden die roten Blutkörperchen von Kaninchenblut benötigt. Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen (z. B. Wundinfektionen, nekrotisierende Lungenentzündung oder Toxic Shock Syndrom TSS.) Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar.

zu erwartender Nutzen: Eine wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten. Im Rahmen der Entwicklung von Staphylokokkenimpfstoffen müssen die Impfkandidaten zuerst in vitro geprüft werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In diesem Projekt soll nun Blut von gesunden Kaninchen gewonnen werden, um a) als notwendiges Reagenz für die immunologische Diagnostik von Patienten, b) für funktionelle Hämolyseuntersuchungen von Impfstoffkandidaten (Hämolsinen) eingesetzt zu werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Kaninchen

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

Die Untersuchungen können nur mit Kaninchenblut durchgeführt werden. Den Tieren werden nur geringe Mengen abgenommen und die Intervalle zwischen den Blutabnahmen sind mindestens 14 Tage. Mehrere Institute teilen sich das Blut der Kaninchen für die Untersuchungen, somit ist es möglich Tiere einzusparen.

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

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

Allergien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen, so leiden zum Beispiel bis zu 30% der Bevölkerung unter einer allergischen Rhinitis (Heuschnupfen). Obwohl traditionellerweise der Sehnenapparat oft als weitgehend isoliert vom peripheren Immunsystem betrachtet wurde, gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass Sehnen stark durch systemische Immunreaktionen beeinflusst werden. Um zu untersuchen, wie sich chronische allergische Reaktionen auf die Sehnenstruktur und -funktion auswirken, werden Mäuse gegen ein häufig vorkommendes Allergen sensibilisiert, und daraufhin eine allergische Immunantwort ausgelöst.

zu erwartender Nutzen: Nach Versuchsende werden die Sehnen mittels verschiedener entsprechender Methoden analysiert. Somit erhoffen wir uns den Zusammenhang zwischen einer chronischen Entzündung und einer Erkrankung des Sehnenapparats (Tendinopathie) besser verstehen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die erwartete Belastung für die Mäuse ist gering und geht über die Allergenapplikation (Injektion, Inhalation) und die dadurch ausgelösten allergischen Reaktionen nicht hinaus. Um dies sicherzustellen, werden die Mäuse während des Experiments täglich sorgfältig beobachtet, und der Versuch sofort abgebrochen, falls sichtbare Anzeichen für Schmerzen oder Leiden auftreten.

2. Art und Anzahl der Tiere

330 Mäuse

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

Vermeidung: Die Verwendung von Tierexperimenten ist für die oben beschriebene Fragestellung jedoch unumgänglich, da nur so die Auswirkungen einer peripheren Immunantwort auf die Struktur und Funktion der Sehnen untersucht werden kann.

Verminderung: Um die Anzahl der Tierexperimente bestmöglich zu verringern, wurden im Vorfeld extensive in vitro Versuche in der Zellkultur durchgeführt. Außerdem wurden post mortem bereits Vorversuche mit Sehnenewebe, das aus anderen Projekten stammt, durchgeführt. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Anzahl der verwendeten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, so dass gerade noch statistische Signifikanz mit der erwarteten Effektgröße erreicht wird. Wir verwenden außerdem

verschiedene Sehnen eines Tieres für mehrere Analysen, so dass wir hierüber die Tierzahl nochmal reduzieren konnten.

Verfeinerung: Zusätzlich werden die Tiere über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Sie werden in ihren gewohnten Gruppen gehalten und erhalten Nistmaterial zur Beschäftigung.

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

Adipositas und damit verbundene Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes, koronare Herzerkrankungen und auch Krebs stellen laut WHO aktuell die größten Herausforderungen für die Weltgesundheit dar. Deshalb ist es von höchstem wissenschaftlichem Interesse, neue und wirksame Ansätze zur Bekämpfung der weltweiten „Adipositas Epidemie zu entwickeln“. Das sogenannte „adipose tissue browning“ stellt einen neuen Ansatz in der Bekämpfung von Adipositas dar — es bietet die Möglichkeit vorhandenes Fettgewebe auf hohen Energieumsatz umzustellen. Ziel dieses Projektes ist den Wirkmechanismus einer „adipose tissue browning“ Therapie aufzuklären

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen für den Menschen liegt darin einen neuartigen Ansatz für eine Therapie der Fettleibigkeit zu erforschen und in weiterer Folge diese am Patienten anzuwenden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartender Schaden für die Tiere ist gering, da keine Krankheit induziert wird, sondern nur der Stoffwechsel der Tiere beleuchtet wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

155 Ratten und 20 Mäuse

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

Vermeidung: Die Untersuchung komplexer Stoffwechselwege kann nur im Gesamtorganismus durchgeführt werden, weil ein Zellkulturexperiment die Komplexität der Zusammenhänge 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.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von einer Woche wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, Nestbaumaterial, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch

vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Ziel des Projektes ist die Untersuchung der molekularen Funktion eines Proteins, welches die Struktur von Chromatin im Zellkern und in Folge höhere Gehirnfunktionen bestimmt. Das Protein bindet an die Erbsubstanz DNA und regelt deren Auffaltung im Zellkern. Klinische Studien an Patienten haben ergeben, dass der Verlust bereits einer der beiden Genkopien für das menschliche Protein (Haploinsuffizienz) schwere Störungen der Lernfähigkeit und schwere Entwicklungsstörungen zur Folge hat. Aus diesen klinischen Befunden ergibt sich die Notwendigkeit weitere sorgfältige Untersuchungen im Tiermodell durchzuführen. Unsere Experimente unterstützen dabei einen aktuellen Forschungstrend, in dem der Untersuchung des Zellkerns bei neuropsychiatrischen Erkrankungen eine immer größere Bedeutung zugewiesen wird. Die Untersuchungen der Funktion des Proteins für Lernen und Gedächtnis erfolgen in einem konditionalen Knockout Modell in Mäusen. In diesem Modell wird die Annahme überprüft, dass eine Proteinvariante, der eine Strukturdomäne fehlt und deren Selbstassoziation mangelhaft ist, das Langzeitgedächtnis in Knockout Tieren im Gegensatz zur physiologischen Proteinvariante nicht wiederherstellen kann. Die meisten beantragten Verhaltensexperimente sind für die Tiere nicht schädlich und schmerzfrei, bis auf einen Verhaltenstest in dem die Tiere kurzzeitig moderatem Stress ausgesetzt werden. Alle anderen eingesetzten Verhaltenstests bedienen sich den natürlichen Drang der Tiere zu lernen und ihre Umgebung zu erforschen. Für die beantragten Experimente werden die Versuchstiere (Mäuse) in Narkose in Übereinstimmung mit den etablierten Regelungen getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

210 Mäuse

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

Vermeidung: Da der Hauptzielparameter in dieser Studie das Tierverhalten als Produkt der kognitiven Hirnfunktion ist, ist die Verwendung von in vitro Tierzellkulturversuchen als Ersatz für Verhaltenstests nicht anwendbar.

Verminderung: Die Experimente sind mit der Zielsetzung konzipiert, die benötigten Informationen mit der minimalen Anzahl an Tieren zu erhalten (z. B. durch die angewandten statistischen Verfahren zur Auswertung und „Sample Size“ Kalkulation). Wir setzen ein verbessertes, in unseren eigenen früheren Studien oder in der Literatur

validiertes, experimentelles Design ein, um unter standardisierten experimentellen Bedingungen, eine minimale Variation der erhaltenen Daten zu gewährleisten. So sind z. B. die geplanten Verhaltenstests in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurde die Auswirkung jedes einzelnen Tests auf die Tiere sorgfältig berücksichtigt. Die gleiche Kohorte von Tieren wird für alle Tests innerhalb einer Gruppe verwendet.

Verfeinerung: Unsere Experimente erfolgen unter Einsatz einer der Fragestellung entsprechenden Narkose, Analgesie, Intensivpflege, Nachsorge sowie engmaschigen Überwachung und Kontrolle der Tiere. Darüber hinaus haben wir klare Abbruchkriterien erstellt. Weiterhin ist gewährleistet, dass die Tierhaltung den Bedürfnissen der Tiere entspricht (z. B. durch die Möglichkeit den Lebensraum entsprechend den eigenen Bedürfnissen zu strukturieren).

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 ist bekannt, dass es Unterschiede in der Häufigkeit und Intensität verschiedener chronischer Schmerzerkrankungen zwischen Männern und Frauen gibt. Die diesem Phänomen zugrundeliegenden Ursachen und die daran beteiligten Zelltypen sind allerdings weitgehend unbekannt. In vorangegangenen Studien konnten wir nun erste Daten generieren, die darauf hindeuten, dass bestimmte Zelltypen im Zentralnervensystem in männlichen und weiblichen Ratten unterschiedlich an der Entstehung von chronischen Schmerzen beteiligt sind. Dieser Hypothese wollen wir in dem hier beantragten Projekt nun weiter auf den Grund gehen.

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 mit Beteiligung verschiedener Zelltypen liegen könnte. Wir erwarten uns von diesem Projekt Erkenntnisse über eine personalisierte Schmerztherapie, welche die Lebensqualität von Schmerzpatienten in Zukunft maßgeblich verbessern könnte und das Geschlecht der Patienten bei der Behandlung berücksichtigt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Voruntersuchungen wurden an tief anästhesierten Tieren durchgeführt. Verhaltensversuche im sich frei bewegenden Tier sind jedoch essentiell, um die Relevanz dieser Ergebnisse zu überprüfen. Die Verhaltensversuche sind jedoch so gestaltet, dass die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert wird, da sie sich jederzeit potentiell unangenehmen Reizen entziehen können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 212 Sprague-Dawley Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Es werden jegliche Arten von Verhaltenstests vermieden, bei denen die Tiere fixiert oder einem großen Stresslevel ausgesetzt werden. Durch eingängige

Versuchsplanung werden außerdem nicht zielführende Experimente vermieden. Der einmalige operative Eingriff findet unter tiefer chirurgischer Narkose 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 wird durch homogene, standardisierte Versuchsbedingungen und daraus resultierender geringer Varianz zwischen den Daten gewährleistet.

Verfeinerung: Um den Stress zu minimieren, werden die Tiere der Testumgebung so kurz wie möglich ausgesetzt. Außerdem werden die Tiere sowohl an den Testraum sowie auch an den Experimentator gewöhnt. Die Tiere werden ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu beenden oder zu reduzieren.

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

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

Die Unterbringung der Kaninchen erfolgt sachgerecht im Tierhaltungsstall. Die Kaninchen werden vom Tierhaltungsstall im entsprechenden Tierkäfig nach Einleitung der Narkose in das Labor für verbracht und dort den mikrochirurgischen Übungen unterzogen. Der gesamte Kurs wird dauern, die mikrochirurgische Präparation an den Versuchstieren wird lediglich am Freitag durchgeführt werden. Nach der Beendigung der mikrochirurgischen Übungen werden die Tiere in der Narkose sakrifiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen *Oryctolagus cuniculus* n=12

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

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

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

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

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

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

Nitroglycerin, ein Vertreter aus der Gruppe der organischen Nitrate wird als Arzneistoff seit mehr als 100 Jahren zur Therapie der Angina pectoris und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Bei einem akuten Angina pectoris-Anfall gibt es bis jetzt kein vergleichbares Medikament das die Schmerzsymptomatik des Patienten so rasch und effizient beseitigt. Ein weitgehend ungelöstes Problem in der Nitroglycerin-Therapie ist der Wirkungsverlust bei chronischer Verabreichung der Substanz (Nitrattoleranz). Verschiedene Studien weisen auf eine zentrale Rolle des Enzyms Aldehyd-Dehydrogenase 2 (Aldh2) in der Metabolisierung von Nitroglycerin hin. Im vorliegenden Projekt wird um die Zucht von genetisch veränderten Mäusen angesucht, die kein Aldh2- Protein mehr in Körperzellen enthalten (Aldh2-Knockout). Mit Hilfe dieser Mäuse soll die Bioaktivierung von Nitroglycerin und anderen organischen Nitraten, sowie Mechanismen, die zum Phänomen der Nitrattoleranz führen, aufgeklärt werden. Dazu sind gut etablierte biochemische Experimente, sowie Versuche an isolierten Organen vorgesehen.

zu erwartender Nutzen: Im Hinblick auf die wichtige Stellung von Nitroglycerin und verwandten Nitraten in der Therapie humaner Angina pectoris scheint die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen am Tiermodell gerechtfertigt zu sein, Außerdem könnten basierend auf diesen Erkenntnissen neue Arzneistoffe für die Behandlung der Angina pectoris entwickelt werden.

zu erwartender Schaden: Aldh2-Knockout Mäuse sind gesund, fruchtbar und zeigen keinerlei Veränderungen in Körpergröße, Gewicht, sowie motorischen und sozialen Fähigkeiten. Allerdings gelten die Tiere aufgrund der Durchführung einer Schwanzspitzenbiopsie (Verlust von ca. 2-3 mm Schwanzspitze im Alter von ca. 3 Wochen) als gering belastet. Die Schwanzspitzenbiopsie mit nachfolgender Polymerase-Kettenreaktion ist die gängigste und sicherste Methode für die eindeutige Zuordnung des Genotyps.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 Mäuse (Mus musculus) für 3 Jahre

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

Selbstverständlich sind wir bestrebt, die Zahl der Experimente auf ein statistisches Minimum zu beschränken. Durch ständige Verbesserung von Versuchsabläufen soll die Zahl der Mäuse noch weiter reduziert werden. Leider sind derzeit noch keine adäquaten Alternativmethoden für die komplexe Herz-Kreislauf-Forschung verfügbar.

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

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

Die Wirkstoffe der α -2-adrenoreceptor Agonisten wird aufgrund ihrer sedierenden und schmerzausschaltenden Eigenschaften häufig in Kombination mit anderen Narkosemitteln verwendet, um eine balancierte Anästhesie herbeizuführen. Diese Wirkstoffe können jedoch vor allem bei großen Wildtieren kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen, da diese Tiere sehr hohe Dosierungen benötigen. Daher wurde in den letzten Jahren die Wirkung eines peripheren α -2adrenoreceptor-Antagonisten an zwei Wildtierspezies untersucht.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt trägt wesentlich zum Verständnis der Wirkung von peripheren α -2-adrenoreceptor Agonisten in der Wildtieranästhesie bei. Die erwarteten Erkenntnisse tragen wesentlich dazu bei, moderne und speziesadaptierte Narkoseprotokolle für Wildtiere zu entwickeln, die ein Narkoserisiko weiter minimieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Jedes Tier wird zweimal in Narkose gelegt, wobei in einem Durchgang eine Narkose für die Dauer von 90 min mit einem α -2-adrenoreceptor-Agonisten und im zweiten Durchgang ohne diesen durchgeführt wird. Während dieser Zeit werden die Vitalparameter erhoben.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Wildwiederkäuer (*Cervus elaphus*) und 12 Wildschweine (*Sus scrofa*)

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

Vermeidung: Die Studie untersucht die Wirkung eines α -2-adrenoreceptor Agonisten im Rahmen einer Anästhesie. Dies kann nur an lebenden Tieren erfolgen.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlage aufgebaut. Die zentrale Fragestellung kann somit mit 12 Tieren/Spezies beantwortet und somit auf ein Minimum reduziert werden. Die Stichprobengröße wurde sorgfältig entsprechend der Ausprägung der zu erwartenden Unterschiede zwischen den Gruppen festgelegt. Dazu wurden eine Poweranalyse auf Basis der vorangegangenen Arbeiten mit den gleichen Spezies durchgeführt und unsere früheren Erfahrungen mit der statistischen Auswertung ähnlicher experimenteller Designs herangezogen.

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 werden sowohl das Handling der Tiere als auch die Anwendung der Protokolle optimal verfeinert.

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

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

Der Hypothalamus ist eine Struktur im Gehirn, die mehrere Zellcluster mit vielen verschiedenen Funktionen enthält. Er koordiniert viele hormonelle Rhythmen und Verhaltensrhythmen und reagiert auf eine Vielzahl von Stimuli einschließlich Stress. Neulich haben wir im Hypothalamus der Maus mehrere neue Zellpopulationen gefunden; davon sind einige von tagaktiven Rhythmen abhängig oder an der Stress-Reaktion des Hypothalamus beteiligt. Obwohl wir über die Identität dieser Zellen wissen, bleibt es noch unbekannt, wie diese Zellen mit den anderen Teilen des Gehirns verbunden sind, und was sie für Funktionen haben. Deswegen wollen wir mit diesem Antrag diese Zellpopulationen weiter erforschen, um zu verstehen, 1) was diese spezifischen Neuronen aktiviert, 2) auf welche Gehirnregion diese Neuronen projizieren, und 3) wie diese Neuronen Verhaltensreaktionen, sowie Stress, kontrollieren. Wir werden uns auf zwei Zellpopulationen konzentrieren: eine, die Dopamin bilden kann; und die andere, die ein neues calciumbindendes Protein (Secretagogin) enthält. Das erwartete Ergebnis dieser Studie ist ein erweitertes Wissen über die Funktion des menschlichen Hypothalamus bei Gesundheit und Krankheit. Unsere Ergebnisse werden zeigen, wie die Zellen des Hypothalamus mit dem Rest des Gehirns kommunizieren und wie die Zellen im täglichen Leben funktionieren (Schlaf- und Wachzyklen) und unter Stress. Das Verstehen der Funktionen dieser Zellen ist wichtig, da Dopamin am Verhalten beteiligt ist, und mit Krankheiten wie Parkinsons-Krankheit verbunden ist, während Secretagogin mit Stressreaktionen verbunden ist. Die experimentelle Belastung dieses Vorschlags ist moderat, da die meisten Experimente Endpunktversuche sind. Zusammengefasst ist zu sagen, dass durch die Untersuchung neuer Zellpopulationen im Hypothalamus, dieses Projekt zur Etablierung neuer spezifischer Medikamente für die klinische Behandlung bei Schlaf- und Stresstörungen beitragen wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

1302 Mäuse mit unterschiedlichem Genotyp

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

Zur Reduzierung und Verfeinerung der beantragten Tierstudie werden parallel und ergänzend verschiedene Zellkulturtechniken und Untersuchungen an Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*) eingesetzt. Zur Verfeinerung werden zudem Mäuse

unterschiedlichen Genotyps eingesetzt. Der Ersatz der Mäuse ist derzeit in dieser Studie nicht möglich, jedoch sollen für zukünftige Studien bereits Ersatzmöglichkeiten vergleichend geprüft werden. Zur Berechnung der minimalen Tierzahl und Gruppengröße wurde eine statistische Power Analyse durchgeführt, um ein aussagekräftiges signifikantes Ergebnis zu erlangen. Alle Tiere werden in optimalen standardisierten Haltungsbedingungen untergebracht und von geprüften und geschulten TierpflegerInnen sowie ProjektmitarbeiterInnen betreut.

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

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht-insulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle, denen wichtige Enzyme (hauptsächlich Lipasen) in bestimmten Geweben oder systemisch fehlen. Diese Modelle spiegeln vielfach Erkrankungen im Menschen wider und sind damit essentiell um molekulare Ursachen vieler Stoffwechselerkrankungen zu untersuchen, die Aufklärung bestimmter Krankheiten zu ermöglichen und Therapieansätze zu verwirklichen. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung von Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens von Enzymen, die im Fettstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen, deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch Ohrlochung für Genotypisierungen

2. Art und Anzahl der Tiere

1720 Mäuse

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

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

Verminderung: Bei der Zucht wird darauf geachtet, dass die kleinstmögliche Anzahl an Versuchstieren verwendet wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter IVC Bedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen werden den Tieren Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress zu minimieren.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Infektionen mit zytolytischen Viren stellen eine große Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar, da für viele Viren weder Impfstoffe noch antivirale Medikamente verfügbar sind. Das Wissen über die durch das Virus verursachten pathologischen Mechanismen und die sich gegenseitig beeinflussenden Dynamiken von Virus sowie dem Immunsystem ist immer noch mangelhaft. Manche eingeschränkte Fragestellungen zu Virusinfektionen lassen sich mittels Zellkultur in der Petrischale beantworten. Im Hinblick auf systemische und klinisch-relevanten Erkrankungen ist es jedoch unerlässlich, Tiermodelle zu verwenden, die die verschiedenen kommunizierenden Organsysteme darstellen und möglichst große Ähnlichkeit zum humanen Erkrankungsbild besitzen. Die damit gewonnenen neuen Erkenntnisse sollen neue Ziele für Behandlungswege aufzeigen, die zu verbesserten präventiven und Krankheits-reduzierenden Therapieformen bei viralen Erkrankungen führen. Darüber hinaus könnten die Resultate auch für die Bekämpfung von Krebs und neuartige Virus-basierte Immuntherapien herangezogen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche gehen mit für einen Infektionsverlauf zu erwartenden Symptomen wie Apathie, Gewichtsverlust und erhöhten Entzündungsmarker einher. In der Regel klingen diese Symptome jedoch nach der ersten Woche ab und die Tiere zeigen in weiterer Folge kaum klinische Auffälligkeiten. Wir verwenden Virusinfektionsmodelle in der Maus, die in der Vergangenheit zu wesentlichen human-relevanten Erkenntnissen geführt haben. Durch die Untersuchung von Mausstämmen, denen definierte Teile des Genoms fehlen, planen wir die Rolle und Funktion einzelner Gene und deren Rolle im Entzündungsgeschehen während viraler Infektionen zu untersuchen.

2. Anzahl und Art der Tiere:

Wir planen dazu 1560 Labormäuse einzusetzen, um ein besseres molekulares Verständnis über relevante Mechanismen des Krankheitsverlaufs in viralen Infektionen zu erlangen.

3. Angaben zur Erfüllung der „3R“:

Vermeidung: Zur Vermeidung verwenden falls möglich wir Zellkultur Systeme, um die zelluläre Antwort auf Infektionen zu untersuchen.

Verminderung: Zur Reduktion der Tierzahlen verwenden wir international anerkannte etablierte Infektionsmodelle mit standardisierten Haltungs- und Versuchsbedingungen, um die experimentelle Variabilität so gering wie möglich zu halten und damit die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung werden die Tiere täglich beobachtet hinsichtlich Anzeichen von Schmerz und Krankheit. Weiters haben wir Abbruchkriterien festgelegt und arbeiten mit erfahrenen Wissenschaftlern aus den jeweiligen Bereichen aus dem In- und Ausland zusammen, um die experimentellen Abläufe kontinuierlich zu verbessern.

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

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

Die Übertragung von Ovargewebe ermöglicht es, heranreifende Eizellen aus dem transplantierten Gewebe zu gewinnen und dadurch in weiterer Folge z. B. zum Erhalt der Fertilität bzw. zur Nachzucht einer gefährdeten Tierart beizutragen. Der artübergreifende Transfer von Ovargewebe wurde an verschiedenen Tierarten erfolgreich durchgeführt (Ovargewebe von Menschen, Rindern, Katzen, Schafen, Krallenaffen, Wallabys und indischen Elefanten in Mäuse sowie vom australischen Wombat in Ratten). Bei Pferden wurde der Ovartransfer in artfremde Empfänger noch nicht durchgeführt. In diesem Projekt soll Ovargewebe von Pferden auf immundefiziente RNU Ratten übertragen werden, um diese Technik zu einer reproduktionstechnischen Maßnahme für Pferde zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Mit der zu entwickelnden Methode sollen befruchtungsfähige Eizellen von Pferden gewonnen werden. Die Ergebnisse dieses Projektes sind auch auf andere pferdeartige Spezies übertragbar und dienen der assistierten Reproduktion von Nutz- und Wildtieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Vollnarkose werden die tiereigenen Eierstöcke chirurgisch entfernt und das fremde Eierstockgewebe unter die Haut implantiert. Bei einem Teil der Tiere wird das Anwachsen des übertragenen Gewebes durch Hormongaben unterstützt. Wöchentlich wird ein Tropfen Blut (max. 50 µl) zur Messung von Hormonen entnommen. Monatlich werden die Tiere einer Ultraschalluntersuchung unterzogen und ggf. werden Eizellen unter leichter Narkose durch Punktion aus herangereiften Follikeln abgesaugt. Nach spätestens 6 Monaten werden die Tiere einer abschließenden Hormonbehandlung unterzogen und dann euthanasiert, um die transplantierten Gewebe histologisch untersuchen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Rowett Nude Ratten

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

Vermeidung: Da eine der Dauer der Eizellreifung beim Pferd entsprechende in vitro-Kultur von Pferdeovargewebe nicht möglich ist, kann nicht auf Ersatzmethoden zurückgegriffen werden.

Verminderung: Die Tierzahl wird in dieser Machbarkeitsstudie aufgrund vorangegangener ähnlicher Projekte festgelegt. Insbesondere wird der Versuch so geplant, dass auch Zwischenergebnisse aussagekräftig sind.

Verfeinerung: Es werden alle Maßnahmen ergriffen, um die Belastung der einzelnen Tiere auf das unvermeidbare Ausmaß zu beschränken (Narkoseregime, Abbruchkriterien). In der Haltung wird den Tieren geeignetes Enrichment zur Verfügung gestellt (Nagehölzer, Röhren).

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

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

Fibrotische Erkrankungen von inneren Organen sind häufige und schwere Komplikationen mit unterschiedlichen Ursachen. Zur besonders schweren Art dieser Krankheiten gehören idiopathische Formen, die keine bekannte Ursache haben. Für diese Patienten gibt es kaum Therapiemöglichkeiten. Lungenhochdruck ist eine schwerwiegende Komplikation von fibrotischen Lungenerkrankungen, die mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht. Häufig gehen diese Erkrankungen mit Entzündungsprozessen einher. Das Projektziel ist es, die Rolle von Entzündungsprozessen in der Entstehung von Lungenhochdruck in fibrotischen Lungenerkrankungen zu erforschen und die Möglichkeiten entzündungshemmender Therapien in der Behandlung dieser Krankheiten zu testen.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten von fibrotischen Erkrankungen innerer Organe.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln Symptome ähnlich der menschlichen Krankheit, zum Beispiel häufig andauernde Müdigkeit, geringe körperliche Belastbarkeit, sowie ein Anstieg der Atemfrequenz. Die Tiere erfahren möglicherweise mittelfristige leichte Schmerzen durch die fibrotischen Veränderungen der Organe.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 160

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

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Erkenntnissen von früheren Studien sowie auf Ergebnissen von in vitro Vorversuchen. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge unterschiedlicher Zelltypen und Organe, die Entzündungsprozessen zugrunde liegen sind allerdings in vitro nicht rekonstruierbar. Um solch komplexe Zusammenhänge zu untersuchen, sind Tierversuche unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für

jedes einzelne Tier alle Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Verletzungen des Rückenmarks beeinträchtigen außerordentlich die Funktion der darin liegenden Nervenfasern. Diese führen zu einer Unterbrechung der Nervenfasern, was mit dem Verlust motorischer und sensorischer Funktionen einhergeht. Daher wird derzeit an verschiedenen vielversprechenden Therapien geforscht, welche die Wiederherstellung der Verbindung der Nervenfasern zum Ziel haben. Die Unterbrechung von Nervenfasern, ebenso wie die erneute Verbindung sind messbar durch den Verlust und die progressive Wiederherstellung der elektrischen Leitfähigkeit über der Läsionsseite. Die Messung der elektrischen Leitfähigkeit über der Läsionsseite im lebenden, anästhesiertem Tier ist von höchster Bedeutung für den Vergleich und die Evaluation neuartiger pharmakologischer Therapieansätze im Tiermodell für Querschnittslähmung. Ziel dieses Projekts ist es daher das zuvor beschriebene experimentelle Setup zu etablieren. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Optimierung von Stimulierungs- und Aufnahmebedingungen gelegt.

zu erwartender Nutzen: Da das zu studierende System des Rückenmarks äußerst komplex ist, benötigt man bessere diagnostische Modelle, um Nervenregeneration feststellen zu können, als in vitro Ansätze. Das von uns zu testende System der invasiven elektrophysiologischen Messung kann direkte Aussagen darüber treffen, ob pharmakologische Substanzen zu einer Verbesserung der elektrischen Leitfähigkeit über der Läsionsseite beitragen. Dies erlaubt direkte Rückschlüsse auf die funktionale Wiederherstellung von Nervenfasern. Da vielversprechende pharmakologische Substanzen vor der Anwendung am Patienten ausreichend auf ihre Sicherheit und Effektivität überprüft werden müssen, sind Tierversuche bis dato aufgrund der Komplexität des Systems unausweichlich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist sehr gering, da jedes Tier für das Experiment eine terminale Anästhesie erhalten wird. Daher wird jedes zu verwendende Tier keinerlei Schmerzen neben der Applikation der Anästhesie, während des gesamten Experiments verspüren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Dieses Projekt verwendet jeweils 200 Mäuse und 200 Ratten, von denen kein Tier transgen ist.

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

Vermeidung: Präliminäre Probeexperimente, die der Feinjustierung des Stimulierungs- und Aufnahmeequipments dienen werden an toten Tieren durchgeführt.

Verminderung: Die hier vorgeschlagenen Experimente haben als einzigen Grund die Tierzahl in zukünftigen wesentlich invasiveren Experimenten, wie die pharmakologische Beeinflussung der Nervenregeneration nach Querschnittslähmung, zu verringern, da dann die Methodik vollends etabliert worden ist.

Verfeinerung: Neben dem Training von geschultem Personal ist ein weiterer Grund der hier beschriebenen Experimente, dass die Methodik der Stimulierung und Aufnahme verfeinert wird, damit sie in zukünftigen, wesentlich invasiveren Experimenten etabliert ist. Dies wird ferner die Genauigkeit zukünftiger Experimente verbessern.

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 allergische Rhinitis zählt zu den Kontaktallergien, die sich nach Kontakt mit grundsätzlich harmlosen Stoffen (z. B. Pollen, Kot der Hausstaubmilbe) in einer nasalen Schleimhautentzündung manifestiert und auch zu Komplikationen (z. B. Mittelohrentzündungen, Sinusitis und Asthma) führen kann. Die optimale Wirkung einer lokalen Behandlung mit Kortison setzt voraus, dass das in einer Suspension gelöste Kortison eine Woche vor der potentiellen Antigenexposition angewendet wird, was zu einer Austrocknung und Reizung der Nasenschleimhaut führen kann. In diesem Projekt soll daher die Wirkung von neuen Glukokortikoidformulierungen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Entwicklung einer Darreichung von Kortison in wässrig gelöster Form ohne Konservierungsmittel sollte die lokale Verträglichkeit erhöhen und gleichzeitig zu einem schnellerem Wirkungseintritt führen. Hier soll in einem einfachen LPS-induzierten Entzündungsmodell getestet werden, ob sich diese Hypothese verifizieren lässt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird künstlich eine Entzündung des Respirationstraktes induziert. Die Infektion und die nachfolgende Medikamentengabe erfolgen über die Nase am narkotisierten Tier. Am Ende des Untersuchungszeitraums werden den Tieren unter Narkose Blutproben entnommen und Schleimproben mittels Spülung gewonnen; die Tiere werden noch in Narkose getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

663 Mäuse

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

Vermeidung: Vor der Durchführung dieses Tierversuchs wurden alle verfügbaren in vitro Methoden ausgeschöpft.

Verminderung: Durch die im Zuge der Versuchsplanung durchgeführte Risikoabschätzung wurde die Anzahl der zu verwendenden Tiere so gering, wie möglich angesetzt; es wird nur jene Anzahl an Tieren verwendet, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Gruppen in offenen, nur mit einem Gitterdeckel verschlossenen Käfigen gehalten. Zur Anreicherung der Haltungsumwelt werden den Tieren neben ausreichend Einstreu Nistmaterial zum Nestbau (Holzwohle, Baumwolle, Zellstoff, etc.) und Papprollen als Rückzugs- und Nagemöglichkeit in den Käfig gegeben. Das durchschnittliche Gewicht jeder Gruppe wird jeden Tages in Relation zum Anfangsgewicht gestellt, um somit den Einzel- und Gesamtgewichtsverlust zu berechnen. Auch hier wird die Gewichtsabnahme nach dem Scoring-System zur Beurteilung der Belastung der Versuchstiere beurteilt. Moribunde Tiere werden sofort tierschutzkonform und fachkenntlich getötet.

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

Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginaspülungen) 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 zu erwartender Nutzen: Chronische Virusinfektionen stellen eine große Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar und können sich in verschiedenen Pathologien und Entzündungserkrankungen manifestieren. Insbesondere ist die Leber im Fall von HBV und HCV ein betroffenes Organ. Da sich das komplizierte Verhältnis von Pathogen, Immunsystem und Wirt nach wie vor weder in Zell- oder Organoidkultursystemen noch in Computermodellen vollständig darstellen lässt, sind Tiermodelle zur Erforschung von systemischen und klinisch-relevanten Erkrankungen unerlässlich. Insbesondere lassen sich damit auch die Kommunikation und das Zusammenspiel unterschiedlicher Organsysteme untersuchen. Die damit gewonnenen neuen Erkenntnisse sollen neue Ziele für Behandlungswege aufzeigen, die zu verbesserten präventiven und Krankheits-reduzierenden Therapieformen bei chronischen viralen Infektionen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche gehen mit für einen Infektionsverlauf zu erwartenden Symptomen wie Apathie, Gewichtsverlust und erhöhte Entzündungsmarker einher. In der Regel klingen diese Symptome jedoch nach der ersten Woche ab und die Tiere zeigen in weiterer Folge kaum klinische Auffälligkeiten. Wir verwenden Virusinfektionsmodelle in der Maus, die in der Vergangenheit zu wesentlichen human-relevanten Erkenntnissen geführt haben. Durch die Untersuchung von Mausstämmen, denen definierte Teile des Genoms fehlen, planen wir die Rolle und Funktion einzelner Gene und deren Rolle in Metabolismus und Entzündungsgeschehen während viraler Hepatitis zu untersuchen.

2. Anzahl und Art der Tiere:

Wir planen dazu 2800 Labormäuse einzusetzen, um ein besseres Verständnis zu erlangen, welche Mechanismen den Krankheitsverlauf von viraler Hepatitis beeinflussen.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung verwenden wir Zellkultur Systeme wo möglich, um die zelluläre Antwort auf Infektionen zu untersuchen.

Verminderung: Zur Reduktion der Tierzahlen verwenden wir international anerkannte etablierte Infektionsmodelle mit standardisierten Haltungs- und Versuchsbedingungen,

um die experimentelle Variabilität so gering wie möglich zu halten und damit die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung werden die Tiere täglich beobachtet hinsichtlich Anzeichen von Schmerz und Krankheit. Weiters haben wir Abbruchkriterien festgelegt sowie arbeiten mit erfahrenen Wissenschaftlern aus den jeweiligen Bereichen zusammen, um die experimentellen Abläufe kontinuierlich zu verbessern.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Angststörungen sind die häufigsten Hirnerkrankungen und gehen oft mit pathologisch veränderten Lernprozessen sowie metabolischen Veränderungen einher. Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es die Rolle von speziellen Botenstoffen, sogenannten Neuropeptiden, in der Entstehung von Angst- und Lernprozessen genauer zu untersuchen. Es sollen hier vor allem jene Gehirnareale untersucht werden, die eine zentrale Schaltstelle zwischen emotionalen und metabolischen Prozessen darstellen.

zu erwartender Nutzen: Zentralnervöse Systeme, die Neuropeptide zur Signalweiterleitung verwenden, könnten interessante Ansatzpunkte für gezielte, angstlösende Therapien darstellen.

zu erwartender Schaden: 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. Die meisten vorgeschlagenen Verhaltensversuche beruhen auf dem Prinzip der freiwilligen Erkundung einer unbekannteren Umgebung. Es wird auf eine optimale Versorgung vor, während und nach den Operationen geachtet (Wundheilung, Anästhesie, Schmerzstillung, Flüssigkeitsversorgung, Temperaturkontrolle). Pro Versuchsreihe wird eine Gruppengröße von bis zu 20 Tieren angestrebt. Diese Anzahl wird benötigt um Unterschiede in den Verhaltensversuchen statistisch zu erfassen. Die Experimente sollen in einem Zeitraum von 4 Jahren durchgeführt werden, wobei eine Maximalzahl von 850 Mäusen beantragt wurde. Diese Anzahl wird in Abhängigkeit der Ergebnisse jedoch deutlich unterschritten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

850 Mäuse

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

Vermeidung: Es wurden Voruntersuchungen durchgeführt, die eine Rolle von Neuropeptiden in Angst- und Lernverhalten nahelegen. Verhaltensversuche, insbesondere jene, die Emotionen, Lernverhalten und Gedächtnis betreffen 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.

Verfeinerung: Es wird auf eine optimal 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

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Todesursache bei Frauen. Einer der größten Fortschritte der vergangenen Jahre war die Entwicklung von maßgeschneiderten Therapien gegen spezifische genetische Veränderungen der Tumoren, wobei dies aber eine präzise Diagnostik der Veränderungen voraussetzt. Hierzu kann der Einsatz von nichtinvasiven bildgebenden Verfahren einen signifikanten Beitrag leisten. Speziell die Magnetresonanztomographie (MRT) und Positron-Emissions-Tomographie (PET) bieten die Möglichkeit, wichtige biologische Mechanismen wie Zelltod, Neubildung von Blutgefäßen, Zellwachstum und Sauerstoffmangel zu untersuchen. Das Ziel dieser Studie ist es, die PET/MRT-Bildgebung von Brusttumoren unter Verwendung unterschiedlicher MRT-Parameter und Radiotracer zu erforschen. Es werden im Mausmodell Brusttumoren verschiedener Brustkrebs-Ziellinien untersucht. In einer Pilotstudie ohne therapeutische Intervention werden zuerst die verschiedenen bildgebenden Verfahren etabliert und optimiert. In weiterer Folge werden wir die multiparametrische (mp)PET/MRI einsetzen, um durch die kombinierte Information von PET- und MRT-Parametern eine verbesserte Therapieplanung und Vorhersage des Therapieerfolges zu erreichen. Die geplante Therapie umfasst sowohl Bestrahlung als auch zielgerichtete Therapien, die zelluläre Signalwege und die Bildung von Blutgefäßen verhindern sollen. Der Erfolg dieser zielgerichteten Therapie wird mit Standard-Therapeutika und Placebos verglichen. Die erhobenen Daten werden mit optischer Bildgebung, histologischen Untersuchungen und Erhebung verschiedener biologischer Marker verglichen.

zu erwartender Nutzen: neue Erkenntnisse über den Einsatz der mpPET/MRT zur Verbesserung der Therapie-Planung und Vorhersage des Therapieerfolges bei Brustkrebs.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden für die Dauer des Experiments mit einer Tumorbelastrung leben, wobei jedoch das im Studienprotokoll festgelegte maximale Tumorausmaß nicht überschritten werden wird. Die Versuchstiere werden mit Chemotherapeutika behandelt, teilweise mittels Magensonde, und mehrfacher Narkotisierung im Rahmen der Bildgebung unterzogen.

Teilweise bekommen sie während der Bildgebung radioaktive Marker mittels Schwanzvenenkatheter zugeführt. Zu Abschluss des Experiments werden die Versuchstiere fachgerecht und tierschutzkonform getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden gesamt maximal 1251 weibliche erwachsene Nude-Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Um bildgebende Verfahren zu untersuchen, die in weiterer Folge an Menschen durchgeführt werden sollen, sind Tierversuche zwingend notwendig. Sämtliche geplanten bildgebenden Verfahren werden jedoch vor der Anwendung im Tierversuch in Phantomexperimenten auf ihre in vivo Applikation überprüft und validiert.

Verminderung: Um die Gesamtzahl der benötigten Versuchstiere möglichst gering zu halten, werden die Tiere jeweils mehrfach untersucht. Die angegebene Anzahl an Tieren entspricht der Anzahl der Tiere, die maximal benötigt werden. Die tatsächliche Anzahl an benötigten Tieren wird wahrscheinlich signifikant geringer sein.

Verfeinerung: Alle Experimente werden zunächst mit geringer Anzahl von Versuchstieren durchgeführt (n=3). Es werden nur die MRT- und PET-Parameter, die in diesen Vorversuchen gut funktionieren, weiterverfolgt. Wir sind bemüht, die Anzahl und Dauer der benötigten Narkosen so gering wie möglich zu halten, um die Belastung der Tiere zu verringern. Alle verwendeten Medikamente sind gut getestet und die Versuche finden unter kontrollierten, dem Tierwohl zuträglichen Bedingungen statt.

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

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

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

Im Rahmen des Projektes werden Zecken gezüchtet, um diese für anschließende Studien wie die Untersuchung des Zeckenspeichels und dessen Auswirkung auf Mensch und Tier zu verwenden sowie die Bekämpfung und Abwehr von Zecken zu testen bzw. zu verbessern. Für die Verwendung in den Studien und die Gewinnung von reproduzierbaren Daten ist es wichtig, dass sich die Zecken im selben Entwicklungsstadium befinden und frei von etwaigen Krankheitserregern sind. Daher ist eine kontrollierte Zucht erforderlich.

zu erwartender Nutzen: Im Zuge des Zeckenzuchtprojekts werden die Zecken zur Gewinnung von Material, welches zur Erforschung der Bekämpfung von Zecken verwendet wird, gewonnen. Mit diesem Material werden Strategien gegen Zecken und Zeckenbefall getestet und entwickelt; diese sollen einen Beitrag zur Verhütung von durch Zecken übertragenen Infektionen bei Mensch und Tier leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die als „Wirte“ eingesetzten Tiere werden durch das Anbringen eines Zeckengeleges und die Blutmahlzeit der Zecken belastet. Der zu erwartende Blutverlust durch die Zecken ist gering, da eine kontrollierte Anzahl von Zecken angesetzt wird und der Körper der Wirtstiere den Blutverlust selbst ausgleichen kann. Während der Zeckeninfestation werden die Wirtstiere einzeln gehalten (Gerbils max. 7 Tage; Kaninchen, Schaf max. 14 Tage). Bei Kaninchen und Schafen erfolgt am Ende der Dauer der Zeckeninfestation eine Blutentnahme.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Mongolische Wüstenrennmäuse (Gerbils)

15 Kaninchen

2 Schafe

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

Vermeidung: Die Zeckenzucht ist nur unter Verwendung lebender Wirtstiere möglich, daher steht keine Alternative zur Verfügung.

Verminderung: Die Anzahl der Wirtstiere kann möglichst gering gehalten werden, da dieselben Wirtstiere nach einer 6-monatigen Pause neuerlich verwendet werden können. Durch die Einbeziehung der Schafe kann durch diesen Wirtswechsel noch eine

bessere Ausbeute an adulten Zecken erreicht werden, was die Anzahl weiterer Wirtstiere verringert.

Verfeinerung: Die Wirtstiere werden nur während der Zeckeninfestation einzeln gehalten. Während der Einzelhaltung haben sie Sicht-, Hör- und Geruchskontakt zu Artgenossen. Nach der Infestation werden die Tiere wieder in die jeweilige Gruppe integriert.

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

Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

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

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

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

Die Hauptfunktion der Haut ist es, eine schützende Barriere zwischen der Umwelt und des inneren Milieus darzustellen. Um diese Schutzfunktion aufrecht zu erhalten es wichtig, dass die Haut nach Verletzungen wieder vollständig repariert werden kann. Zur Wiederherstellung der Barriere und der Induktion der Wundheilung wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl an biologischen Prozessen und aktiven biologischen Faktoren, die von großer Bedeutung sind, beschrieben. Therapieansätze, bei denen lebende Zellen auf Wunden appliziert wurden, erzielten bereits Erfolge und führten zu einer verbesserten Wundheilung. Da die Anwendung von Zellen oder deren Transplantation gewisse Risiken birgt, befasst sich diese Studie mit der Applikation von zellfreien Kulturüberständen für die Behandlung von Hautwunden.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss verschiedener Fraktionen von zellfreien Kulturüberständen auf die Wundheilung der Haut zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in weiterer Folge dabei helfen, die Wundheilung von chronischen bzw. akuten Wunden an menschlicher Haut zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das hier beschriebene Modell stellt ein standardisiertes Wundheilungsmodell der Haut im Organismus Maus dar. Die Verwundung wird am narkotisierten Tier durchgeführt. Um die postoperativen Schmerzen so gering wie möglich zu halten, werden Schmerzmittel verabreicht. Die geplanten Experimente fallen daher unter die Schweregradkategorie „mittel“. Die Gewebeentnahme wird erst nach Tötung der Tiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 144 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Im hier vorliegenden Antrag soll die Wirkung der verschiedenen Fraktionen von zellfreien Kulturüberständen in Bezug auf die Verbesserung von Wundheilung untersucht werden. Die Wirkung der getesteten Fraktionen ist abhängig von dadurch induzierten zellulären und molekularen Signalnetzwerken, welche letztendlich unterschiedliche Effekte auf epidermale Zellen der Haut haben. Da für solche komplexen Netzwerke ebenfalls eine intakte Zirkulation notwendig ist, können

diese Experimente, mit jetzigem Stand der Technik, nicht „in vitro“ reproduziert werden.

Verminderung: Vorangegangene Studien wurden herangezogen, um die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf ein Minimum zu reduzieren und dennoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die aktuelle Studie ist als Pilotstudie geplant; diese soll helfen, die primäre Wirkgruppe zu identifizieren, um für weiterführende Studien die Anzahl der Gruppen minimieren zu können.

Verfeinerung: Daten aus früheren Studien ermöglichen eine bessere Planung der Versuche. Die Tiere werden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen gehalten und von ausgebildetem Personal betreut. Ständiger Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Weiters stellt die tägliche Überwachung der Tiere sicher, dass beim Erreichen eines der Abbruchkriterien sofort gehandelt werden kann und somit die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

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

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

Ein häufiger und tierschutzrelevanter Hauttumor beim Pferd wird von 2 nahe verwandten onkogenen (tumorerzeugenden) Viren verursacht. In unserer Forschung betreffend vorbeugende und therapeutische Impfungen wird derzeit ein Infektionsmodell verwendet bei dem Pferde entweder mit dem einen oder dem anderen der beiden Viren infiziert werden. Die Infektion erfolgt am sedierten Pferd durch intra-kutane Injektion von Virus Extrakt. Die so entstandenen Tumoren regressieren spontan innerhalb von 6 Monaten. Für die Verwendung in einer geplanten Serie künftiger Tierversuche soll ein kombiniertes Infektionsmodell etabliert werden. Bis zu 8 Pferde werden auf die Eignung für den TV geprüft. An 6 Pferden wird mit beiden Viren gleichzeitig inokuliert.

zu erwartender Nutzen: Nach erfolgreichem Abschluss dieses Versuches steht ein Modell zur Verfügung, an dem die Wirkung von Immunologika und Therapeutika für beide Viren gleichzeitig an einem Tier überprüft werden kann. Nach erfolgreichem Abschluss dieses Tierversuchs können bei den weiteren geplanten Tierversuchen die Hälfte der benötigten Versuchstiere eingespart werden während die Belastung für das Einzeltier durch den Tierversuch nicht zunimmt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den sedierten Tieren wird das Virenextrakt intrakutan injiziert. In weiterer Folge werden Blutabnahmen durchgeführt. Die Tumore selbst sind nicht schmerzhaft und regressieren spontan. Den Tieren erwächst kein dauerhafter Schaden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pferde, 6

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

Vermeidung: Das Etablieren eines Infektionsmodells ist nur am lebenden Tier möglich.

Verminderung: Die im Tierversuch verwendeten Virenextrakte werden vor dem Einsatz im Tier mittels etablierter Labormethoden auf die notwendige Anzahl von

Virionen und auf Infektiosität geprüft. Deshalb ist nur eine sehr niedrige Anzahl von Tieren für diesen Versuch notwendig.

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

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

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

Ziel des Projektes ist es die akustische Kommunikation von Fischen zu untersuchen. Dies soll im Rahmen von Praktika, Masterarbeiten, einer Dissertation und einer internationalen Kooperationen geschehen. Insbesondere sollen die ökologischen Einflüsse (Hintergrundlärm, Beutegreifer, Temperatur) auf die akustische Kommunikation, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und der Einfluss von Lärm auf das Hörvermögen herausgearbeitet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Versuche werden grundlegende Kenntnisse zu unserem Wissen über die akustische Kommunikation von Fischen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sind keine Schäden für die Tiere zu erwarten, da sowohl die verhaltensbiologischen als auch hörphysiologischen Untersuchungen nichtinvasiv durchgeführt werden. Die Tiere werden nach den Versuchen in die Haltungsaquarien zurückgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Arten folgender Fisch-Ordnungen sollen im Rahmen des Projektes untersucht werden. Maximalzahlen sind angegeben.

Anabantiformes: 500

Siluriformes: 100

Cypriniformes: 150

Cichliformes: 80

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

Vermeidung: Nicht anwendbar, da bioakustische Untersuchungen nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Zahl von Tieren eingesetzt. Bei den Hörmessungen sind dies 6-10 Tiere pro Art und Versuch.

Verfeinerung: Die Verhaltensuntersuchungen werden je nach Versuchsansatz an 10 bzw. 20 Paare von Männchen bzw. Weibchen durchgeführt. Zur Vermeidung von Verletzungen werden die Versuche beendet sobald keine akustischen Signale mehr produziert werden. Die Hörmessungen erfolgen nichtinvasiv durch Ableitung von

Spannungen vom Kopf der Tiere (ähnlich einem EEG), die Stressmessungen durch Herausfiltern von Stresshormonen aus dem Aquarienwasser.

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

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

Ziel der Studie ist es die Rolle von Interleukin-6 und seiner verschiedenen Signaltransduktionswege im Prostatakrebs zu erforschen. Prostatakrebs ist weltweit gesehen die zweit häufigste diagnostizierte Krebsart bei Männern mit mehr als 1 Million neue Fälle pro Jahr. In vorrangegangenen Studien konnten wir bereits nachweisen, dass IL-6 eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielt. Interleukin-6 kann über den klassischen Weg und über den Transduktionsweg wirken. In der vorliegenden Studie wird erforscht welche Rolle die beiden Transduktionswege in der Progression und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielen. Hierbei soll geklärt werden ob eine Aktivierung von Stat3 oder gp130 eine Behandlungsstrategie für Prostatakarzinome darstellt.

zu erwartender Nutzen: Falls sich unsere Hypothese, dass die Aktivierung von Stat3 oder gp130 im IL-6 Signaltransduktionsweg zu einer Reduktion des Tumorwachstums führt als zutreffend herausstellt wäre dies eine vielversprechender Therapieansatz für humane Prostatakarzinompatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Prostatakarzinom bleibt bis in sehr späte Stadien indolent, daher wird der zu erwartende Schaden der Tiere als gering bis maximal mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 2860 Mäuse.

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

Vermeidung: Durch vorherige in vitro Arbeiten in Zellkulturen und in vivo Arbeiten im Mausmodell konnte ein Effekt von Stat3 auf die Prostatagenese bereits nachgewiesen werden. Um nun zu erforschen welche Effekte die beiden verschiedenen IL-6 Signaltransduktionswege haben, wurden bereits ebenfalls umfangreiche Arbeiten in Zellkulturen durchgeführt. Hierbei wurde primäre Mausprostatakarzinomzelllinien, von Wildtyp oder knockout Mäusen herangezogen.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch

Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

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

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

Teriparatide verfügt über eine Knochen aufbauende 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 Aufnahme des Wirkstoffs im Blut nach seiner Applikation als wässrige Lösung und als Tablette über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des beantragten Tierversuchs lassen wertvolle Informationen für die Entwicklung einer oralen Darreichungsform des Wirkstoffs erwarten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Allgemeinanästhesie und Überwachung mittels Pulsoxymeter erfolgen eine Laparotomie und die Gabe des Medikaments in Form einer wässrigen Lösung mittels Nadel und Spritze oder nach Inzision der Darmwand in Form einer Tablette in den Darm. Nach Schließung der der Darm- und Bauchwand wird Blut in definierten Abständen bis zu 2 Stunden nach der Applikation der Substanz abgenommen. Die Tiere werden noch unter Anästhesie euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Aufnahme eines Wirkstoffs kann nur an lebenden Tieren untersucht werden.

Verminderung: Ziel des Projekts ist, die Applikation durch den Darm so zu optimieren, dass die Konzentration der Arznei im Blut ähnlich der einer subkutanen Applikation ist. Hierfür sind keine statistischen Tests erforderlich. Wir gehen davon aus, dass die notwendigen Parameter mit den von uns beantragten 30 Tieren erhoben werden können.

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

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

Das gesättigte NAE-Derivat N-Stearyl ethanolamin (NSE) gehört zur Gruppe der Cannabinoide und ist eine biologisch aktive Substanz mit entzündungshemmender Wirkung. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Effekte von N-Stearyl ethanolamin (NSE) bei einer neuronale Entzündung eingehen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung von Entzündungsprozessen liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung von systemischen und neurogenen Entzündungen beim Menschen eröffnen.

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 Patienten die unter Entzündungen leiden.

Diese Studie wird mit Mäusen durchgeführt. Alter der Tiere: In die Studie werden 8-12 Wochen alte gesunde Mäuse eingeschlossen.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen.

Die Anzahl der Mäuse, die benötigt wird, um statistisch aussagekräftige Daten zu generieren, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

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

Vermeidung: An der Entstehung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, sind verschiedene pathophysiologische Faktoren und zahlreiche Zelltypen beteiligt. Die verschiedenen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können Fragestellungen nicht oder nur schlecht 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

Humane Papillomavirus-Infektionen sind verantwortlich für fast alle Gebärmutterhalstumore und sind auch mit anderen malignen Tumoren, wie etwa vaginale und anale Karzinome assoziiert. Bis vor einigen Jahren gingen Experten davon aus, dass vor allem erhöhter Alkohol- und Tabakkonsum Tumore im Kopf-Hals-Bereich auslösen. Studien zeigen jedoch, dass HPV auch diese Krebsart verursachen kann. In vielen industrialisierten Ländern stagniert oder sinkt der Zigarettenkonsum und zugleich scheint der Anteil HPV-assoziiierter Kopf- und Halstumore anzusteigen. Die Verwendung eines immunkompetenten Mausmodells für HPV assoziierte Tumore soll das therapeutische Potential einer bereits entwickelten Immuntherapie bei HPV assoziierten Tumoren zeigen und könnte für eine weitere Testung bei HPV assoziierten Krebspatienten in klinischen Studien qualifizieren. In der Folge könnte eine neue, vielversprechende und attraktive Immuntherapie Plattform für Tumorpatienten etabliert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das zweijährige, dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnende Projekt werden 2604 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Das Projektziel kann in vitro nicht erreicht werden, da ein Tumor-Mausmodell mit intaktem Immunsystem und entsprechendem Tumormikrobenmilieu benötigt wird, welches auch die verschiedenen Krebsstadien repräsentiert. Dieses Mausmodell könnte es ermöglichen, eine immuntherapeutische Strategie für die Prävention und die Behandlung von HPV assoziierten Krebs zu entwickeln.

Verminderung: Das benötigte sygene Tumormausmodell wurde bereits zuvor etabliert und es wurden bereits Studien und statistisch Kalkulationen für dieses Modell durchgeführt. In den Folgeversuchen wird die geringst mögliche Anzahl von Mäusen verwendet, welche zu statistisch relevanten Ergebnissen führt.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Gruppen in angereicherter Umgebung mit freiem Zugang zu Futter und Wasser gehalten sowie regelmäßig von entsprechend ausgebildeten Personen kontrolliert und überwacht.“

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

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

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, die zu Hautabszessen, Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Osteomyelitis, Endokarditis, nekrotisierende Pneumonie, Sepsis und Toxic Shock Syndrom (TSS) führen können. Das TSS schädigt mehrere Organe schwer und verursacht unter anderem hohes Fieber und Blutdruckabfall. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken-Infektionen mit schwerwiegenden Folgen und Todesfällen.

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Entwicklung von Staphylokokkenimpfstoffen soll ein Tiermodell in der Maus für die Testung des Impfstoffkandidaten entwickelt und etabliert werden. Ein Schutz vor Tod durch sezernierte Toxine von *S. aureus* soll bewiesen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.100 Mäuse

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

Die Untersuchungen des entwickelten Impfstoffes fanden zuerst *in vitro* mit isolierten Toxinen statt. Anschließend ist es nun notwendig, die Wirksamkeit *in vivo* in Tiermodellen zu testen. Dafür werden die minimal erforderlichen Tierzahlen verwendet, die für ein aussagekräftiges Ergebnis notwendig sind. Ein Ersatz der Versuche durch *in vitro* Methoden ist nicht möglich, da die Wirksamkeit des Präparates in einem mit *Staphylococcus aureus* infizierten Tiermodell getestet werden muss.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2022 vorgesehen.

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

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

Versuchstiere für die biomedizinische Forschung müssen als Mindestanforderung frei von Krankheitserregern sein, die experimentelle Ergebnisse beeinflussen könnten. Solche „spezifiziert pathogenfreien“ (SPF) Tiere werden an unserer Einrichtung gezüchtet und den Wissenschaftlern für ihre Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt. Die sicherste Methode zur Integration neuer Mausstämme erfordert den Transfer von sterilen Embryonen in den Barrierehaltungsbereich. Embryotransfers können auch bei der Sanierung bestehender Linien erforderlich werden. Reproduktionsbiologische Verfahren wie die Kryokonservierung von Embryonen und Spermien können auch effizient zur Archivierung von aktuell nicht verwendeten Stämmen eingesetzt werden.

zu erwartender Nutzen: Embryotransfers und Archivierungsverfahren sind nicht nur aus ökonomischen und wissenschaftlichen Überlegungen, sondern auch aus der Perspektive des Tierschutzes sinnvoll, weil sie zur Minimierung der Anzahl benötigter Versuchstiere beitragen, z. B. durch Vermeidung kontinuierlicher Bestandserhaltung von aktuell nicht benötigten Linien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Vorbereitung der Ammen, denen Embryonen implantiert werden sollen, müssen diese mit sterilisierten Männchen verpaart werden. Die Herstellung von vasktomierten Männchen erfordert einen chirurgischen Eingriff, ebenso die Implantation der Embryonen. Diese Eingriffe werden unter einer balancierten Allgemeinnarkose mit prä- und postoperativer Analgesie durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt mit einer Laufzeit von fünf Jahren werden 1530 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Archivierung aktuell nicht benötigter Tierlinien erfordert zwar per se die Durchführung von Tierversuchen, stellt aber gleichzeitig einen Beitrag zur Vermeidung von Zucht- und Haltungsaktivitäten dar, die - insbesondere bei genetisch belasteten Tieren — als Tierversuche angesehen werden müssen.

Verminderung: Die Archivierung nicht benötigter Tierlinien trägt — abhängig vom Zeitraum bis zur Rederivatisierung - zu einer Reduktion der für die Zucht und Haltung der Linien erforderlichen Tierzahlen bei. Die Sanierung von pathogenbelasteten Tierlinien bzw. die Integration neuer Tierlinien in den Barrierebereich der Einrichtung über Embryotransfer trägt zur Qualitätssicherung der Forschungsprojekte bei und hilft damit, Experimentwiederholungen zu vermeiden und verringert die Zahl der benötigten Tiere.

Verfeinerung: Chirurgische Eingriffe werden ausschließlich in Kombination mit präoperativer Analgesie durchgeführt. Zur Überprüfung der genetischen Veränderungen in den rederivatisierten Tieren werden wo immer möglich die Gewebeteilchen verwendet, die bei der Kennzeichnung der Tiere durch Ohrlochungen anfallen. Die Kennzeichnung wird in einem Alter durchgeführt, in dem die Innervierung der Ohrblätter noch nicht vollständig ausgeprägt und das Schmerzempfinden daher noch gering ist.

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

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

Die Mikrobiota des Darms nimmt bei Belastung des Körpers mit ionisierender Strahlung und dadurch auftretenden Zellschaden Einfluss auf molekularer Ebene, indem sie immunologische Signalwege stimuliert. In einem neuartigen Mikrobiom-Mausmodell haben wir gezeigt, dass konventionelle vollentwickelte Darmflora für das Reparieren von DNA-Schaden nach Strahlenexposition mit hohem LET-Faktor effizienter wirkt als restriktive Darmflora. Mäuse wurden mit hochenergetischen Protonen, wie sie auch in der modernen schonenden Strahlentherapie eingesetzt werden, und mit beschleunigten geladenen atomaren Partikeln bestrahlt. Für restriktive Darmflora wurden bakterielle Stämme unabhängig von ihrer Klassifizierung als Indikatoren für das Auftreten von persistierendem DNA-Doppelstrangbruch in Lymphozyten identifiziert. Unsere Studie hat zum Ziel, nach klinisch-relevanter Gamma- und Protonenbestrahlung die lokale Funktion von Makrophagen und dendritischen Zellen in Becken, Blase und Enddarm, unter dem Einfluss der Darmflora und im Vergleich mit dem Wechselspiel der Bindung zwischen „knochenabbauenden“ Osteoklasten und „knochenaufbauenden“ Osteoblasten in Knochen und Knochenmark, zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Das vorliegende Forschungsprojekt wird sich zukünftig auch mit lokaler Beckenbestrahlung und ihren Nebenwirkungen auf Beckenknochen, Blase und Enddarm beschäftigen. Dieses Projekt hat erstmal zum Ziel, strahleninduzierte Veränderungen der Flora im Enddarm, verglichen mit der Darmflora im nicht bestrahlten Dickdarm, als neuen funktionellen und diagnostischen Biomarker zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen werden bis zu ihrer Einschläferung nicht-toxische Antikörperlösungen injiziert und Blut abgenommen. Die Bestrahlung (vor allem Ganzkörperbestrahlung) der Tiere erfolgt binnen weniger Minuten und ist als eine schmerzlose Behandlung anzusehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

220 Mäuse (weiblich C57L/J, WT)

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

Vermeidung: Neue translationale vorklinische Studien zur Definition diagnostischer Biomarker in der Darmflora und dessen prognostischer Funktion zur Vermeidung von strahlen-induzierten Nebeneffekten in normalem gesundem Gewebe. Eine Definition von Strahlendosis und Maßnahmezeitpunkten für den Ansatz von innovativen gegenentzündlichen Therapien wird zur Vermeidung von zukünftigen Tierversuchen führen, vor allem durch Datasharing mit NASA, ESA und radio-onkologischen Kliniken in Österreich.

Verminderung: Statistische Power-Analysen basierend auf ausreichend durchgeführten Vorstudien liefern genaue Prognosen für die Anzahl an benötigten Tierversuchen. Eine Wiederholung von Experimenten sollte nicht notwendig sein.

Verfeinerung: Es ist anzunehmen, dass eine Veränderung der Darmflora in fraktioniert bestrahlten Darmsegmenten in konventionellen Mäusen, ähnlich wie restriktive Darmflora, unkontrollierte Zellantwort auf Bestrahlung und entzündlichen Zelltod in bestrahltem und unbestrahltem Gewebe reduzieren wird. Die folglich systemische Veränderung der Darmflora sollte zu einem Anstieg an bakteriellen Indikatorspezies und besserer Toleranz von oral verabreichten Bakterienkulturen führen. Häufigkeit und Gesamtzahl der bakteriellen Stämme nehmen nach der Bestrahlung ab und daher kann sich die Lebenszeit von Versuchstieren verändern.

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 allergische Rhinitis zählt zu den Kontaktallergien, die sich nach Kontakt mit grundsätzlich harmlosen Stoffen (z. B. Pollen, Kot der Hausstaubmilbe) in einer nasalen Schleimhautentzündung manifestiert und auch zu Komplikationen (z. B. Mittelohrentzündungen, Sinusitis und Asthma) führen kann. Die optimale Wirkung derzeit erhältlicher Medikamente zur lokalen Behandlung mit Kortison setzt voraus, dass das in einer Suspension gelöste Kortison schon eine Woche vor der potentiellen Antigenexposition angewendet wird, was zur Austrocknung und Reizung der Nasenschleimhaut führen kann. In diesem Projekt soll daher die Wirkung von neuen Glukokortikoid-Formulierungen untersucht werden, welche den Zeitspann der prophylaktischen Anwendung verkürzen.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die Darreichung von Kortison in wässrig gelöster Form ohne Konservierungsmittel die lokale Verträglichkeit des Wirkstoffs erhöht und zu einem schnelleren Wirkungseintritt führt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird eine Entzündung des Respirationstraktes induziert. Die Infektion und die nachfolgende Medikamentengabe erfolgen über die Nase am narkotisierten Tier. Am Ende des Untersuchungszeitraums werden den Tieren unter Narkose Blutproben entnommen und Schleimproben mittels Spülung gewonnen; die Tiere werden noch in Narkose getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

468 Mäuse

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

Vermeidung: Vor der Durchführung dieses Tierversuchs wurden alle verfügbaren in vitro Methoden ausgeschöpft.

Verminderung: Durch die im Zuge der Versuchsplanung durchgeführte Risikoabschätzung und eine entsprechende statistische Planung wurde die Anzahl der zu verwendenden Tiere so gering wie möglich angesetzt; es wird nur jene Anzahl an Tieren verwendet, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Gruppen gehalten. Zur Anreicherung der Haltungsumwelt werden den Tieren neben ausreichend Einstreu, Nistmaterial zum

Nestbau (Holzwolle, Baumwolle, Zellstoff, etc.) und Papprollen als Rückzugs- und Nagemöglichkeit zur Verfügung gestellt. Durch engmaschige Überwachung der Vitalität der Tiere und das tägliche Monitoring des Gewichts werden Belastungen frühzeitig erkannt und durch die Anwendung von Abbruchkriterien beendet.

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

Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginaspülungen) 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

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es unter anderem zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. In einem vorangegangenen Projekt wurde festgestellt, dass das Fehlen von einem metabolischen Enzym Lungenkrebs verursacht. Weiters wurde nun gezeigt, dass das Nichtvorhandensein dieses Enzyms auch zu lokalen Entzündungssignalen führt. Laut Literatur führt eine inflammatorische Umgebung unter gewissen Umständen zu vermehrtem Tumorwachstum, wenn Krebszellen injiziert werden. Daher wollen wir untersuchen ob dies auch in dem von uns untersuchten Mausmodell der Fall ist.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch Injektion von Tumorzellen über die Schwanzvene werden Metastasen in der Lunge erwartet. Laut unseren Erfahrungen zeigen die Tiere während der Versuchsdauer normales Fress- und Bewegungsverhalten. Jedoch kann noch nicht abgeschätzt werden inwiefern das Tumorwachstum durch den unterschiedlichen genetischen Status der Mäuse beeinflusst wird. Die Mäuse werden jedenfalls täglich kontrolliert und euthanasiert, sofern der tatsächlich auftretende Schweregrad den erwarteten überschreitet.

Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen den Gruppen eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich, nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 650 Mäuse benötigt, wobei die Untersuchungen als „gering“ oder „mittel“ belastet eingestuft werden (Laufzeit 3 Jahre).

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

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

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

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

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

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

Ziel dieser Pilotstudie ist es, Informationen über die Persistenz eines neuartigen Virus (atypisches porcines Pestivirus, kurz APPV) in Sauen und deren gebotenen Ferkeln zu erhalten, um aufbauend auf diesen Erkenntnissen mögliche Bekämpfungs- und Eradikationsstrategien zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Persistent mit APPV infizierte Sauen können wesentlich zur Verbreitung dieses Virus beitragen. Ferkel, welche von solchen Sauen geboren werden, können höchstwahrscheinlich selbst persistent infiziert sein somit wesentlich zur Virusverbreitung beitragen. Informationen über diese Möglichkeit der Virusverbreitung ermöglichen die Entwicklung von Eradikationsstrategien für die Virusbekämpfung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Studie dient primär der Bestimmung der Antikörper- und Viruskonzentration in Blut- und Speicheltupferproben der Zuchtsauen und ihrer Ferkel. Es wird erwartet, dass die geborenen Ferkel keine für eine APPV-Infektion typischen Krankheitssymptome, wie kongenitalen Tremor, zeigen, allerdings liegen hierfür noch keine Daten vor. Die Zuchtsauen und einzelne Ferkel werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten getötet, um Organe zu entnehmen und zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Schweine (Hausschwein, Art: *Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Es stehen keine Alternativen zur Untersuchung der Antikörper und der Viruslast in persistent infizierten Sauen und Ferkel zur Verfügung. Die Viruslast in Zielgeweben von APPV kann daher nicht mit in vitro Modellen untersucht werden.

Verminderung: Aufgrund des Fehlens von epidemiologischen Daten kann keine statistische Berechnung erfolgen. Mit drei Sauen wird jene Tierzahl gewählt, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis des Pilotversuchs zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Stallungen gehalten, die ihre ethologischen und physiologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigen. Die Sauen werden vor dem letzten Drittel der Trächtigkeit in die Versuchsstallungen verbracht, sodass den Tieren

ausreichend Zeit zur Verfügung steht, um sich an die neue Umgebung anzupassen. Bis kurz vor dem errechneten Geburtstermin werden die Sauen in einer Gruppe gehalten und erst bei nahender Geburt in separate Buchten verbracht, wo sie ungestört abferkeln können und während der Säugeperiode verbleiben. Nach dem Absetzen werden die Ferkel bis zur Geschlechtsreife in Kleingruppen zu maximal 5 Tieren in ausreichend großen Buchten gehalten. Qualifiziertes Personal (Tierpfleger und Tierärzte) ist für die Betreuung und Überwachung der Tiere verantwortlich. Um sicherzustellen, dass die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert wird, werden die Proben ausschließlich durch Tierärzte 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

Störungen der Blasenentleerung stellen sehr belastende und sozial einschränkende Krankheitsbilder dar. Die Ursachen für eine Blasenentleerungsstörung können in neurogene und nicht neurogene Ursachen unterteilt werden; dazu zählen Neuralrohrfehlbildungen, angeborene Fehlbildungen des Harntrakts sowie Traumata. Therapien können sowohl medikamentös, interventionell oder operativ durchgeführt werden. Die Blasenvergrößerung als Operation der Wahl mit Darmgewebe als Vergrößerungspatch bringt eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen mit sich. Unterbrechungen der Harnleiter können angeborene Fehlbildungen als auch traumatische oder iatrogene Verletzungen als Ursache aufweisen. Um eine Harnrückstau in die Nieren mit nachfolgender Nierenschädigung im Langzeitverlauf zu vermeiden wird oftmals eine Wiederherstellung versucht. Der Erfolg dieser technisch herausfordernden Operation hängt von der Länge des zu überbrückenden Defekts ab; postoperative Verengungen sind häufig. Auf beiden Gebieten der Blasenaugmentation als auch der Ureterrekonstruktion wird seit Jahren an der Erforschung von neuartigen Materialien gearbeitet, um die oben beschriebene Problematik zu umgehen. Bisher kamen neben körpereigenen Geweben auch „tissue-engineering“ zum Einsatz. Die Verwendung von Spinnenseide, die bereits auf dem Gebiet der Regenerierung von Gewebe gute Ergebnisse gezeigt hat, ist bei diesen Eingriffen noch nicht in Experimenten verwendet worden.

zu erwartender Nutzen: Eine neuartige Methode zur Blasenvergrößerung und der Ureterkontinuität mit biokompatiblen, non-allergenen und langsam abbaubaren Geweben. Die Nebenwirkungen von bisher verwendeten Geweben sollen durch die neuartige Methode reduziert und die Funktionalität verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden einem einmaligen operativen Eingriff unter Inhalationsnarkose und Schmerzausschaltung ausgesetzt. Postoperative Schmerzmittelgaben so viel wie nötig, sollen Schmerzen auf das kleinstmögliche Minimum reduzieren. Eine Euthanasie der Tiere nach ca. 24 Wochen postoperativ soll vorgenommen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

21 Ratten

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

Vermeidung: In-vitro Studien haben bereits vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Allografts mit Spinnenseide gezeigt. Vorangegangene Studien haben bereits die Durchführbarkeit von Blasenaugmentationen und Ureterrekonstruktionen im Tiermodell aufzeigen können. Solche Eingriffe sind jedoch noch nie unter der Verwendung von Spinnenseide vorgenommen worden. Für den nächsten Schritt der in vivo Testung eignen sich Ratten als kleinstmöglichstes Tiermodell. Für die Testung der Belastbarkeit des Gewebes sind Untersuchungen in vivo am Tier zur genauen Erhebung der physiologischen und postoperativen Bedingungen unerlässlich. Durch diese Vorarbeiten erwarten wir uns durch unser Projekt vielversprechende Ergebnisse, die eine Grundlage für weitere Studien am Menschen erlauben sollen.

Verminderung: Die Anzahl der zu verwendeten Tiere ist die Mindestanzahl, um eine statistische Auswertung der Ergebnisse berechnen zu können.

Verfeinerung: Die Verminderung von Schmerzen und Leiden geschieht durch Zusammenfassen mehrerer operativer Eingriffe in eine operative Sitzung unter Narkose und Analgesie. Durch kontinuierliche Überwachung der Tiere postoperativ und Gabe von Schmerzmitteln ad libitum wird das Leiden und Schmerzen der Tiere auf ein Minimum gesenkt.

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

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

Durch bariatrisch-metabolische Chirurgie kann ein Voranschreiten der Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) verhindert, bzw. eine Verbesserung erzielt werden. In bis zu 10% der Patientinnen kommt es jedoch nach radikalen malabsorptiven Eingriffen (z. B. Jejuniolealer Bypass) zu einer deutlichen Verschlechterung der Leberfunktion bis zum Leberversagen. Dieses Phänomen wurde vor kurzem erstmalig auch in den modernen Magenbypassoperationen, wie dem Roux-en-Y (RYGB) und Omega Loop Magen-Bypass (OAGB) beschrieben. Die Ursachen für diese Leberdysfunktion sind bis dato ungeklärt und können im Menschen nur eingeschränkt untersucht werden. Daher soll in einem Tiermodell der NAFLD in Kombination mit einer Bypassoperation der Zusammenhang zwischen Malabsorption und Bypasslänge, sowie die daraus resultierende Veränderung der Leberfunktion auf morphologischer und molekularer Ebene studiert werden.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Umstellungsmechanismen nach bariatrischen Eingriffen zu gewinnen. Einen möglichen Pathomechanismus für das postoperative Leberversagen zu finden um anschließend weitere Schlüsse zur Prävention ziehen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird als mittelgradig eingeschätzt. Die Tiere erhalten Analgetika und werden regelmäßig nach einem Schema auf Zeichen des Stresses/Schmerzen evaluiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden insgesamt 88 männliche, adulte Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

Vermeidung: Die Leberdysfunktion nach bariatrischer Chirurgie ist ein neu beobachtetes Phänomen, dessen Ursachenfindung nun von großer Wichtigkeit ist. Die Durchführung von OAGB und RYGB in einem Tiermodell der NAFLD/NASH wurde ebenso bis dato nicht durchgeführt und kann nicht durch in-vitro Versuche ersetzt werden.

Verminderung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden. Es wird die minimale Tieranzahl zur Erreichung eines aussagekräftigen statistischen Ergebnisses gewählt.

Verfeinerung: Die Versuche finden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen statt. Das operative Modell wurde bei Wissenschaftlern erlernt, die sich schon lange mit dem operativen Modell beschäftigen. Dadurch ist gewährleistet, dass die Versuche unter optimierten Bedingungen stattfinden.

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

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

Die erektile Dysfunktion (ED) ist kein lebensbedrohlicher Zustand, aber nichtsdestotrotz bedeutet es eine Last für den Patienten. Phosphodiesterase-Hemmer haben die Behandlung der ED vereinfacht und bieten im Vergleich zu anderen oral wirksamen Medikamenten eine sehr gute Wirksamkeit. Die Vakuumtherapie ist eine weitere Methode mit guter objektiver Erfolgsrate. Beide Therapieformen sind effektiv und verhältnismäßig sicher. In beiden Therapiefällen ist eine lebenslange Therapie notwendig. Ein Nachteil beider Therapien ist, dass die zugrunde liegende Pathophysiologie des erektilen Mechanismus nicht verändert wird und sich mit zunehmendem Alter auch weiter verschlechtern kann. Basierend auf einer klinischen Studie, die sich mit den therapeutischen Effekten einer niedrig energetischen Stosswellenbehandlung (ESWT) bei Patienten mit ED befasst hat, konnte gezeigt werden, dass es eine vielversprechende Therapieform bei ED sein kann. Weitere Studien dazu sind ausständig und der zugrunde liegende Regenerationsmechanismus ist großteils noch unerforscht. Ziel dieser Studie ist es die Veränderungen an den penilen Gefäßen durch ED nach induzierter Diabetes mellitus Typ 2 in Ratten zu analysieren sowie den regenerativen Einfluss der ESWT auf penile Gefäße mittels einer eingehenden Gefäßanalyse zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Informationen zur i) zugrundeliegenden Gefäßveränderungen im penilen Gewebe nach ED, ausgelöst durch Diabetes mellitus Typ 2, und ii) zum regenerativen Einfluss einer ESWT auf das ED-beeinträchtigte penile Gewebe.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Diabetes mellitus Typ 2 wird in diesem Rattenkollektiv induziert und führt in der Folge zu einer Veränderung der Gefäße und im Bereich der penilen Gefäße zu einer dauerhaften erektilen Dysfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 männliche Sprague-Dawley Ratten im Alter von 12 Wochen bei Versuchseinschluss

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

Vermeidung: Ziel des beantragten Projekts ist die Erforschung der Veränderungen der penilen Gefäße nach Diabetes mellitus Typ 2 induzierter ED und des regenerativen Potentials der Stoßwellentherapie nach ED. Um den Regenerationsprozess

nachvollziehen zu können, ist die Zell-Zell-Interaktion und das Zusammenwirken von mehreren Zelltypen im penilen Gewebe erforderlich. Das gezielte Aussenden von Signalfaktoren, Zellmigration, Zellproliferation und -differenzierung innerhalb des Organs spielen eine große Rolle. Außerdem kann das mögliche Auftreten systemischer Wirkungen nicht ausgeschlossen werden und muss ebenfalls am lebenden Tier beobachtet werden. Aufgrund der angeführten Gegebenheiten ist die Durchführung der Experimente am lebenden Tier erforderlich.

Verminderung: Aufgrund des bereits durchgeführten Versuchs, wurde basierend der bereits vorliegenden Daten ein kleinstmögliches Kollektiv an Ratten ausgewählt, um die Ergebnisse des ersten Versuchs zu stärken und dann in die Klinik übergehen zu können.

Verfeinerung: Im Allgemeinen werden alle Eingriffe am lebenden Versuchstier so geplant, dass die geringstmögliche Belastung für die Tiere entsteht. Es werden für die einmalige Injektion des Toxins zur Induktion der Diabetes mellitus Typ 2 als auch für die Stoßwellenbehandlung eine leichte Inhalationsnarkose verwendet um Stress für die Tiere zu reduzieren. Durch mehrere Humanstudien belegt, verursacht die niederenergetische Therapie keine Schmerzen, sodass diese am Patienten stets ohne Narkose und/oder lokaler Betäubung durchgeführt werden kann. Da jedoch das Festhalten und Fixieren der Tiere über die Dauer der Therapie (10 bis 15 Minuten) einen höheren Stressfaktor darstellt, als die nicht invasive Betäubung durch Isofluran-Inhalation, werden die Tiere kurzzeitig narkotisiert. Das für die ESWT verwendete Gerät besitzt einen zusätzlich entwickelten, an die Ratte angepassten, Stoßwellenkopf. Die Haltung der Tiere erfolgt in stabilen Gruppen zu je vier Tieren. Die Ratten werden bis zum Ende der Versuche in den gleichen Gruppen gehalten um Stress zu vermeiden.

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

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

Das Ziel ist die Etablierung von klinisch relevanten Therapien für schwerwiegende Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und Autoimmundiabetes. Diesen Krankheiten gemeinsam ist ein autoaggressives Immunsystem. Das bedeutet, dass der Körper durch das eigene Immunsystem angegriffen wird, und dies zu katastrophalen Schäden im Menschen führt. Wir verwenden eine Mausart, die spontan an Autoimmundiabetes erkrankt und vergleichen sie mit einer Diabetes-resistenten Maus. In der Maus mit Autoimmundiabetes werden insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse durch autoaggressive Lymphozyten zerstört. Die Krankheit und die Symptome ähneln denen im Menschen mit Autoimmundiabetes.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartete Nutzen ist ein besseres Verständnis der immunologischen Vorgänge des Autoimmundiabetes. Weiters wird eine neue antidiabetische immunmodulatorische Therapie getestet, die auch in die Klinik übernommen werden könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere ist mittelgradig und entsteht durch die Entwicklung der Diabetessymptome und die im Versuch notwendigen Manipulationen (Blutabnahmen, Knochenmarktransplantation). Die Tiere werden täglich kontrolliert und durch die Anwendung entsprechender humaner Endpunktkriterien wird sichergestellt, dass die Tiere darüber hinaus nicht belastet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

182 Tiere zweier Mausstämme: a) spontan diabetisch NOD-Maus und b) congenetischen diabetes-resistenten NOD-Maus

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

Vermeidung: Leider können wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht auf das Tiermodell für Autoimmundiabetes verzichten. Das Immunsystem und dessen Erkrankungen gehört zu den komplexesten Systemen, die in Lebewesen bekannt sind. Bis heute ist es nicht möglich die Wirkung von verschiedensten Zellen des Immunsystems in Zellkulturen zu simulieren. Auch Computersimulationen scheitern an den vielen unbekanntem

Variablen und komplexen Interaktionen. Die von uns vorgeschlagenen Experimente zur Prävention des Autoimmundiabetes verbieten sich zurzeit am Menschen. In unserem Tiermodell, das momentan als das beste Tiermodell für Autoimmundiabetes gesehen wird, sind wir in der Lage unter kontrollierten Bedingungen den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, eine Therapie kann getestet und optimiert werden. So können wir mit kleinen Schritten einer geeigneten Therapie für den Menschen näher kommen, die dann nach bestem Wissen dem Patienten hilft und nicht schadet.

Verminderung: Zur Verminderung verwenden wir die gleichen Tiere der Diabetesinzidenzgruppe, die Diabetes entwickeln auch für die Organentnahme, um micro-RNA zu isolieren. Weiters werden 4 Wochen alte Mäuse, die als Knochenmarkspender geplant sind, auch zur Organentnahme und micro-RNA Isolation verwendet. Auf diesem Weg kann die Zahl der Tiere vermindert werden.

Verfeinerung: Bezüglich der Verfeinerung der Experimente, um Schäden und Schmerz für Tiere zu vermeiden, sind nur die notwendigsten Untersuchungen geplant. Dazu gehören Blutabnahmen und Blutzuckermessungen, die schonend über die Vena saphena abgenommen werden. Injektionen von Knochenmark und von antisense oligonucleotide (Therapie) werden über die Schwanzvenen intravenös oder subkutan verabreicht. Operationen sind nicht geplant.

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 beantragte Projekt dient der Etablierung eines Tiermodelles zur Testung von mRNA Formulierungen zur Behandlung von Hautkrankheiten, insbesondere des hellen Hautkrebses, des Menschen. Die Schweinehaut gilt aufgrund ihres Aufbaus als bestmögliches tierisches Modell für die Haut des Menschen. In dem beantragten Projekt sollen erstmals 10 Formulierungen, deren Funktion bereits ex vivo bestätigt wurde, in vivo getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Der geplante Versuch zielt darauf ab, die Expressionsstärke und ihre Variabilität für die in ex vivo Studien identifizierten mRNA-Formulierungen und die geeigneten Applikationsmethoden zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu testenden Formulierungen werden den Tieren in Narkose mittels intradermaler Injektion und Laser-vermittelter Micorporation appliziert. Es werden gering ausgeprägte Lokalreaktionen erwartet. Am Ende des Versuchs werden die Tiere zum Zweck der Probengewinnung euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

42 Schweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Dem beantragten Tierversuch gingen Zellkulturexperimente und Studien an Hautexplantaten von Schweinen voraus, um die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Expression der mRNA Partikelformulierungen soweit wie möglich ex vivo zu untersuchen. Die ex vivo erfolgreich getesteten mRNA-Partikelformulierungen sollen nun in vivo evaluiert werden. Der beantragte Versuch ist für die Translation der in vivo getesteten Formulierungen in die in vivo-Situation unerlässlich.

Verminderung: Das Versuchsdesign ist darauf ausgerichtet, die eingesetzten Versuchstiere auf jene Anzahl zu reduzieren, die zur Erreichung des Zieles unbedingt erforderlich ist. Der generelle Entwicklungsplan sieht vor eine Matrix zu etablieren, die den Zusammenhang der ex vivo/in vivo Expression wiedergibt, Diese wird es erlauben, die in vivo-Funktionalität weiterer Formulierungen schon weitgehend aus den ex vivo-Ergebnissen vorherzusehen.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Stallungen untergebracht, die ihren ethologischen Bedürfnissen angepasst sind. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppen. Regelmäßige ad libitum Fütterung und ständige Verfügbarkeit von sauberem Trinkwasser tragen zur Befriedigung der physiologischen Bedürfnisse der Versuchstiere bei. Weiters werden die Tiere mit adäquatem Beschäftigungsmaterial versorgt. Durch eine Eingewöhnungsphase von einer Woche vor Start des Versuches wird den Tieren Zeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die vorgesehenen Maßnahmen sowie Pflege und Überwachung der Tiere erfolgen durch TierärztInnen und sonstiges qualifiziertes Personal. Die Versuchsdauer beträgt maximal 48 Stunden pro Tier, wobei die Tiere auch während der Versuchsdauer artgerecht in Gruppen gehalten werden können. Die Probenentnahme erfolgt am bereits getöteten Tier.

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

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

Um die tumorsuppressive Wirkung von zwei Transkriptionsfaktoren bei aggressiven Lymphomen (=Lymphdrüsenkrebs) zu untersuchen, werden transgene Mäuse welche im Schnitt nach 12-16 Wochen Lymphdrüsentumore entwickeln, mit der Knockoutmaus der zu untersuchenden Transkriptionsfaktoren gekreuzt und phänotypisch charakterisiert.

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

zu erwartender Schaden: Die Mäuse entwickeln ohne Manipulation zu 90% innerhalb des ersten Lebensjahres ein aggressives B-Zelllymphom, welches meist asymptomatisch wie beim Menschen verläuft. Sobald das Lymphom sich entwickelt hat, wird das kranke Tier mittels zervikaler Dislokation unter Narkose euthanisiert, um Schmerzen zu vermeiden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Hierfür werden insgesamt 2493 transgene Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Im Rahmen des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die somit ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden.

Verminderung: Die benötigte Anzahl der Tiere wurde so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine weitere Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird.

Verfeinerung: Eine analgetische Behandlung der Tiere erfolgt obligat, um die Belastung der Tiere maximal herabzusetzen. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den TierpflegerInnen und vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen dienen einem besseren Verständnis der Regulation von Körpergewicht und Blutglukose und der Möglichkeiten, diese durch therapeutische Intervention zu senken. Dies ist vor dem Hintergrund eines weltweiten Anstieges von Übergewicht und Diabetes eine der großen medizinischen Herausforderungen der Gegenwart.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zwei Drittel der Tiere durchlaufen Protokolle, die als wenig belastend eingestuft sind, für ein Drittel der Tiere sind mittelgradig belastende Protokolle vorgesehen. Alle Protokolle enden mit der Tötung der Tiere, was zum Sammeln von Blut und Gewebeproben notwendig ist. Eine Minimierung der Belastung ist durch engmaschige Kontrollen und klar definierte Maßnahmen und Abläufe betreffend Narkose und Analgesie (=Schmerzstillung), sowie durch strenge Abbruchkriterien sichergestellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

768 Mäuse; 84 Ratten

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

Im Projekt wird u.a. untersucht, ob Behandlungsprotokolle, wie sie bei Nagern in mehr als tausend Studien zur Wirkung des meistverschriebenen Diabetesmedikaments (Metformin) angewandt wurden, überhaupt bestgeeignet sind, um Schlussfolgerungen über die klinische Wirkungen zu ziehen. Der angestrebte Informationsgewinn hat relevantes Potenzial zu Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung von zukünftigen Experimenten zu diesem Thema. Weitere Maßnahmen im Sinne der „3R“ sind:

Vermeidung: Die Versuche am intakten Organismus werden im Sinne des Replacement (Vermeidung von Tierversuchen) soweit möglich durch in Vitro-Untersuchungen ergänzt bzw. ersetzt. In Vivo Untersuchungen sind aber unumgänglich, da die Regulation von Körpergewicht und Blutglukose untersucht wird, die auf dem Zusammenspiel vieler, teils ungeklärter Mechanismen und Organe beruht.

Verminderung: Durch vorausschauende Fallzahlberechnungen, entsprechende Planung der Abläufe, sowie durch standardisierte Haltungsbedingungen und Versuchsprotokolle

wird im Sinne der Reduction (Verminderung von Tierversuchen) maximaler Informationsgewinn bei minimaler Tierzahl sichergestellt.

Verfeinerung: Im Sinne des Refinement (Verfeinerung von Tierversuchen) entsprechen die eingesetzten Arten, Stämme und Krankheitsmodelle (= teils Tiere mit erblichem oder ernährungsbedingtem Übergewicht), sowie das Verwendungsalter langjährigen Konventionen in der Stoffwechselforschung, sodass auch bei geringem Tierverbrauch bestmögliche Vergleichbarkeit und Interpretationssicherheit in Bezug auf frühere Ergebnisse besteht. Versuchsabläufe und Haltungsbedingungen sind standardisiert und folgen dem aktuellen Stand der Wissenschaft.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Mykotoxine sind sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, welche weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auftreten. Mykotoxine wirken bei Mensch und Tier toxisch. Die Effekte von Mykotoxinen auf die Gesundheit und Produktivität von Tieren sind vor allem für Schweine- und Geflügelproduzenten von beträchtlichem Interesse. Innerhalb der Fusarium Toxine sind Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten. Untersuchungen zeigten, dass bereits zwischen 55 und 65% des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisin im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, ist die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative.

zu erwartender Nutzen: Das Enzym soll im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Detoxifikation des Mykotoxins FUM führen und somit die Belastung der Tiere reduzieren. Diese Studie soll zeigen, welche Enzymkonzentration in einer speziellen Futterformulierung am effektivsten zur Entgiftung von Fumonisin im Verdauungstrakt von Schweinen führt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird keine Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der in Gruppen gehaltenen Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben den Performanceparametern, sowohl Blutproben als auch Kotproben analysiert werden sollen, um die Wirkung des Enzyms im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich. Es kann daher nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 12$ pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (42 Tage) in Buchten zu je 6 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. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten.

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

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

Die Infektion mit dem „Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)“ ist die weltweit wichtigste Erkrankung bei Schweinen. Besonders junge Schweine, die ein noch nicht ausgereiftes Immunsystem haben und auch nicht durch maternale Antikörper geschützt sind, sind besonders empfänglich für die oftmals schwerwiegende Infektion. In vitro Versuche mit Zellkulturen haben eine deutliche antivirale Aktivität von Acetylsalicylsäure gegen verschiedene RNA-Viren, unter anderem auch gegen PRRSV, gezeigt. Ziel dieses Projektes ist es PRRSV infizierte Tiere mit Acetylsalicylsäure zu behandeln, um die Vermehrung der Viren im Organismus zu inhibieren und die Tiere somit vor einer schweren Infektion zu schützen.

zu erwartender Nutzen: Nach der erfolgreichen Testung von Acetylsalicylsäure in der Zellkultur wird erwartet, dass die Substanz auch im Tier eine deutliche antivirale Aktivität zeigt. Bei einem positiven Ergebnis kann die Therapie mit Acetylsalicylsäure empfohlen werden. Positive Ergebnisse würden auch Aufschluss über Behandlungsmöglichkeiten bei schweren viralen Infektionen beim Menschen ergeben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden intranasal mit PRRSV infiziert und z.T. mit Acetylsalicylsäure behandelt. Durch die Infektion mit PRRSV ist zumindest bei den nicht mit Acetylsalicylsäure behandelten Tieren mit Fieber und Husten sowie einer reduzierten Gewichtszunahme zu rechnen. Während des Versuchszeitraums werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten Blutentnahmen durchgeführt. Am Versuchsende werden die Tiere getötet und die Lungen auf PRRSV-bedingte Veränderungen untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

14 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Vorversuche mit Zellkulturen haben eine deutliche antivirale Wirkung von Acetylsalicylsäure gegen PRRSV gezeigt. In dem beantragten Tierversuch soll eine Wirkung der Substanz im Gesamtorganismus gezeigt werden. Die Verwendung lebender Tiere der Zielspezies ist daher unvermeidbar.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf ein statistisch berechnetes Minimum reduziert.

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 für die Tiere gesorgt.

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

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

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der chronischen Wirkung neuer Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell. Durch diese Untersuchung wird es möglich sein die Pharmakokinetik und –dynamik der Testsubstanzen zu untersuchen, aber auch die Wirksamkeit der Substanzen auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit zu testen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Substanzen wurden bereits in einer ersten Studie im Tier auf Nebenwirkungen untersucht. Da diese Analyse negativ war und es zu keinen Nebenwirkungen gekommen ist, ist ein vergleichbares Ergebnis wahrscheinlich, so dass die Tiere keinem oder nur geringem Stress, Schmerz oder Leid durch die Behandlung ausgesetzt sind. Durch die Implantation der Minipumpen können die Tiere aufgrund der Narkose und möglichen postoperativen Schmerzen kurzzeitig Stress oder Schmerz ausgesetzt sein. Die Blutentnahme wird bei den Tieren nur minimalen Schmerz oder Stress auslösen. Aufgrund der wiederholten Narkosen für den Austausch der Minipumpen kann es bei ca. 50 % der Tiere zu kurzfristigem Stress, Schmerz und Leid kommen, während bei den anderen ca. 50% der Tiere insgesamt nur leichter Stress, Schmerz oder Leid erwartet wird. Durch diese Untersuchung wird es möglich sein, die Pharmakokinetik und –dynamik der Testsubstanzen zu untersuchen, aber auch die Wirksamkeit der Substanzen auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit zu testen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 220 5xFAD Mäuse und 65 nicht transgene Geschwistertiere verwendet. Es werden Tiere beiden Geschlechts verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe bis zu 25 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen vom Auftraggeber durchgeführt werden sollen.

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

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

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

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

Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulzerosa und Morbus Crohn ist weltweit steigend. Die Behandlungsmöglichkeiten bei CED sind multipel. Trotzdem gibt es immer wieder Patienten die auf klassische Medikamente nicht ansprechen. Zyklische Peptide, also ringförmige Peptide, sind aufgrund ihrer speziellen Form sehr stabil und deswegen für die orale Anwendung bestens geeignet. In einem vorhergehenden Versuch konnte gezeigt werden, dass ein bestimmtes zyklisches Peptid in einem Mausmodell für Multiple Sklerose, einer Erkrankung bei der das zentrale Nervensystem entzündet ist, den Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst. Das Peptid verhindert das Zellwachstum und die Aktivierung von bestimmten Immunzellen, sogenannten T-Lymphozyten, die auch bei CED eine Rolle spielen. Somit könnte dieses Peptid als Therapeutikum bei CED wirksam sein. Innerhalb dieser Studie soll nun das Peptid auf seine Effektivität und Wirkungsweise bei akuter und chronischer Darmentzündung untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Das zyklische Peptid ist aufgrund seiner stabilen Form, der Möglichkeit der chemischen Synthese und oralen Einnahme und des Mechanismus der Unterdrückung der T-Zellantwort ein vielversprechendes Medikament zur Behandlung von CED Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In beiden verwendeten CED-Modellen wird eine mittelgradige Belastung der Tiere laut der Direktive des Europäischen Parlaments 2010/63/EU erwartet (Induktion einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die einen mäßigen Schmerz/Stress verursacht). Die Belastung entsteht primär durch den chronischen Durchfall im Rahmen der Colitis sowie durch eine fehlende Gewichtszunahme bzw. durch einen leichten Gewichtsverlust. Um die individuellen Abbruchkriterien zu überprüfen und gegebenenfalls stärker beeinträchtigte Tiere frühzeitig vor Leid zu schützen, werden die Tiere täglich kontrolliert und bei Bedarf schmerzlos getötet.

Für die vorgeschlagenen Tierstudien werden maximal 63 C57BL/6 Wildtyp-Mäuse (Tierstudie 1) sowie maximal 63 C57BL/6 IL10^{-/-} Mäuse (Tierstudie 2). Zwei verschiedene Dosen sollen mit einer Kontrollgruppe verglichen werden (n=16 je Gruppe).

2. Art und Anzahl der Tiere

Folglich werden wir mit insgesamt 126 Mäusen arbeiten.

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

Vermeidung: In vitro Versuche, die die Effektivität des zyklischen Peptids untermauern, wurden durchgeführt. In Zellkulturversuchen konnte gezeigt werden, dass das zyklische Peptid das Zellwachstum und die Aktivierung von bestimmten Immunzellen unterbindet und somit entscheidend die Immunantwort beeinflussen kann. Auf Verwendung von Tieren kann allerdings nicht gänzlich verzichtet werden. Der Grund dafür sind einerseits die besonderen Bedingungen im Darm hinsichtlich pH, Löslichkeit, bakterieller Flora und entzündlicher Zellen, die nicht in vitro nachgeahmt werden können, und andererseits die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von überschießenden Immunreaktionen führen.

Verminderung: In vorausgegangenen Versuchen in Mausmodellen für Multiple Sklerose konnte schon eine wirkungsvolle Dosis des Peptids ermittelt werden. Die zu verabreichenden Dosen des Peptids, die gewählten Zeiten und die Art der Verabreichung wurden von dieser Mausstudie abgeleitet und erspart somit das neuerliche Testen einer wahrscheinlich wirkungsvollen Dosis.

Verfeinerung: Um die genetische Variabilität so gering als möglich zu halten, und somit die Streuung der Ergebnisse, werden nah verwandte Tiere für die Versuche verwendet und diese gleichmäßig in den Versuchsgruppen aufgeteilt.

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

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

Die Organtransplantation stellt heutzutage die Methode der Wahl in der Therapie von terminalem Organversagen, wie z. B. der chronischen Niereninsuffizienz, dar, und hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem routinemäßig angewandten Verfahren entwickelt. Trotz der hervorragenden Kurzzeitergebnisse nach Transplantationen, stellt der akute Schaden bedingt durch Sauerstoffentzug im Rahmen der Organentnahme, sowie Wiederherstellung der Blutzufuhr im Rahmen der Transplantation eine bedeutende Hürde dar, welche eine langfristige, gute Transplantatfunktion deutlich einschränken kann. Auslöser dieses Schadens können eine Reihe von Störfaktoren sein, welche unmittelbar vor und während der Wiederherstellung des Blutflusses im Rahmen der Operation auftreten, wie z. B. die Bildung von freien Sauerstoffradikalen. Derzeit wird eine Vielzahl von Medikamente in verschiedenen Untersuchungen eingesetzt, um diese störenden Faktoren auszuschalten, um somit eine langfristige gute Organdurchblutung zu gewährleisten. Es ist nun Ziel dieser Studie den Einfluss und die Wirkung eines neuen Wirkstoffes der sich als schützend im Herzinfarktgeschehen (hier spielen ähnliche Schad-Prozesse eine Rolle wie bei der Organtransplantation) erwiesen hat auf den nach Organtransplantation auftretenden Ischämie Reperfusionsschaden zu untersuchen. Hierzu wird ein international anerkanntes und reproduzierbares Herztransplantationsmodell in der Maus angewandt. Diese gezielte Fragestellung wurde in einem Transplantationssetting noch nicht untersucht und stellt somit eine Neuheit dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Versuchstiere ist auf Grund des chirurgischen Eingriffes als „schwer“ einzustufen, Tierleid ist unvermeidlich. Durch intensive Betreuung der Tiere sowie die umfangreiche Schmerztherapie (professionelle Anästhesie/Analgesie) wird das Tierleid so gering wie möglich gehalten.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie ist eine Pilotstudie und wird die Frage der Wirksamkeit des Wirkstoffes mit „ja“ oder „nein“ beantworten. Ein „nein“ beendet Studien dieses Wirkstoffes zu diesem Thema, ein „ja“ kann die Basis für eine neue Therapie im Transplantationsbereich darstellen und die Anzahl verfügbarer Organ für die Transplantation deutlich erhöhen. Ein Erfolg würde Leidensdruck bei vielen Menschen reduzieren und würde Leben retten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 2 Jahren maximal 352 Mäuse verwendet

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

Vermeidung: Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine alternativen in vitro bzw. virtuellen Methoden, welche die natürlich vorkommenden Prozesse im Rahmen der chronischen Gefäßschädigung simulieren können und zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung Anwendung finden können. Oben genanntes Tiermodell stellt daher die geeignete Methode dar um nicht-immunologische Prozesse im Rahmen des akuten Perfusionsschadens zu untersuchen. In einem anerkannten und reproduzierbaren Modell kann die gestellte Fragestellung durch sachkundiges Personal gezielt beantwortet werden.

Verfeinerung: Vor, während und nach den Operationen werden durch im Umgang mit Tieren geschultem Personal täglich alle Maßnahmen ergriffen um Schmerzen und Tierleid so weit wie möglich zu vermeiden und zu reduzieren.

Verminderung: Im Projektplan werden zunächst Vorversuche durchgeführt die eine rasche Beantwortung zur Wirksamkeit erlauben. Sollte keine Wirkung erzielt werden wird das Projekt abgebrochen. Eine Verfeinerung der Analytik (Verwendung eines Ultraschallgerätes) wird getestet. Sollte diese Analytik erfolgreich sein, wird sich die Anzahl der benötigten Versuchstiere auf ca. die Hälfte reduzieren.

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

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

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

Die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung basiert auf der Erhebung der kognitiven Eigenschaften der betroffenen Patienten und dem Ausschluss anderer Erkrankungen. Die Austestung kognitiver Eigenschaften ist schwierig und die Interpretation der Befunde oft problematisch. Ebenso führt das Ausschlussverfahren oft zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Nachdem Tau-Protein, eine krankhafte Ablagerung in den Gehirnzellen, im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung konsistent nachweisbar ist, scheint es sich als Ziel für diagnostische Verfahren gut zu eignen. Einer der Wege Proteine sichtbar zu machen, ist die Markierung mittels Antikörper. Diese haften einerseits am Protein selbst, andererseits dienen diese auch als Koppler von diversen Substanzen die ein Signal geben können. Dadurch wird das Protein messbar und man erhält quantifizierbare Ergebnisse. Um das Tau-Protein mittels Positronen-Emissions-Tomografie nachweisen und messen zu können, muss es zuvor radioaktiv markiert werden. Dann wird es verabreicht und zu verschiedenen Zeitpunkten wird dann im lebenden Tier die Verteilung des Antikörpers gemessen. So erhält man einerseits den Nachweis, dass sich der Antikörper mit dem gefragten Protein bindet und andererseits sind die erhobenen Werte quantifizierbar. Ziel dieser Studie ist es, mittels PET zu untersuchen, ob sich zwei neu entwickelte Antikörper dazu eignen Tau-Protein in einem Maus-Modell der Alzheimer-Erkrankung nachzuweisen.

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

zu erwartender Schaden: Die Versuchstiere müssen innerhalb von acht Tagen viermal einer PET-Scan Untersuchung zugeführt werden. Dazu ist es leider auch nötig, am Ende des PET-Scans, aber noch in Allgemeinanästhesie, eine kleine Blutprobe zu gewinnen, um bestimmen zu können, wieviel des Antikörpers zum jeweiligen Zeitpunkt in der Blutbahn zirkuliert. Diese Blutmenge ist zwar sehr klein (circa 20 µl oder ungefähr 3-4 Tropfen), aber sie muss durch Punktion des Venengeflechtes im Augenwinkel gewonnen werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass deshalb ein signifikanter Wundschmerz auftritt.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

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

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 1. Juni 2019 vorgesehen.

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

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

Mit diesem Experiment soll untersucht werden, welche Rolle Lipid Droplets in Mikroglia im alternden Gehirn in der Entstehung von Neuroinflammation, sowie in der Entwicklung von altersbedingten kognitiven Defiziten, haben. Um diese Fragestellung zu beantworten, werden wir Lipid Droplets im Hippokampus alter Mäuse eliminieren und untersuchen, wie sich das Auflösen der Lipid Droplets auf Mikroglia, auf Neuroinflammation, und auf das Lernen und Gedächtnis alter Mäuse auswirkt.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnis von Lipid-Akkumulation in Mikroglia im alten Gehirn ist völlig neu und wird für das Forschungsgebiet der Neurowissenschaften und der Gehirnalterung von sehr hoher Bedeutung sein. Diese Daten liefern einen wichtigen Baustein für das internationale Forschungsfeld und öffnen zudem völlig neue Therapieformen zur Reduktion der chronischen Entzündung im alternden und dementen Gehirn. Der zu erwartende Nutzen für das internationale Forschungsfeld, sowie für die Therapie von Menschen mit Demenz, ist deshalb als sehr hoch einzustufen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für dieses Experiment wird den Tieren eine Substanz, welche Lipid-Akkumulationen auflöst, in den Hippokampus injiziert. Hippokampale Injektionen sind im Bereich der Neurowissenschaften eine gängige Methode, um Substanzen direkt an die gewünschte Stelle im Gehirn zu bringen. Die Projektleiterin ist erfahren in der Durchführung von Hippokampus-Injektionen bei Mäusen. Die Tiere erhalten unmittelbar vor, während, und bis 3 Tage nach den Hippocampus-Injektionen Schmerzmittel, um Leiden der Tiere zu vermeiden. Die Projektleiterin wird 3x täglich der Gesundheitszustand der Tiere überprüfen und bei sichtbaren Zeichen von Schmerz die Schmerzmitteldosis erhöhen bzw. das Tier euthanasiern, falls eines der Abbruchkriterien (sichtbare Zeichen von Schmerzen, Apathie, oder Gewichtsverlust von mehr als 15%) zutrifft. Die Tiere werden am Ende des Experimentes terminal euthanasiert, um Effekte der Lipid-Auflösung auf das Gehirn, im speziellen auf die chronische Entzündung im alternden Gehirn, untersuchen zu können. Es gibt somit keine Wiederherstellung der Lebensfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 56 männliche Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Um eine unnötige Verwendung von Tieren in diesem Experiment zu vermeiden, wurden im Vorhinein bereits so viele Versuche als möglich in vitro in der Zellkultur durchgeführt. Die Verwendung von Tieren ist für dieses Projekt jedoch unumgänglich, da die Auswirkungen von Lipid Droplet Akkumulationen in vivo auf Neuroinflammation im Alter, sowie eventuelle Auswirkungen dieses Wirkstoffes auf das Verhalten untersucht werden sollen. Das vorliegende Projekt soll auch zur Vermeidung von zukünftigen Tierversuchen beitragen. Es ist geplant, die Ergebnisse des vorliegenden Experiments in einem hoch angesehenen Journal zu publizieren und somit viele Wissenschaftler im Bereich der Neurowissenschaften und Gehirnalterung zu erreichen. Somit soll gewährleistet werden, dass dieses Experiment nicht doppelt durchgeführt wird.

Verminderung: Zur Verminderung der Tieranzahl wird ein Vorversuch durchgeführt, in welchem bei einer geringen Anzahl Tiere (2 pro Gruppe) zuerst die optimale Dosis des zu injizierenden Wirkstoffs ermittelt wird. Dadurch kann das Hauptexperiment mit einer einzigen Konzentration des Wirkstoffes durchgeführt werden, und somit die Versuchsgruppen auf n=4 (jung/alt; Wirkstoff/Vehikel) beschränkt werden.

Verfeinerung: Jegliches unnötige Leiden der verwendeten Tiere wird vermieden. Die Tiere erhalten unmittelbar vor, während, und bis 3 Tage nach den Hippokampus-Injektionen Schmerzmittel, um Schmerzen zu vermeiden. Die Projektleiterin wird 3x täglich den Gesundheitszustand der Tiere überprüfen und bei sichtbaren Zeichen von Schmerz die Schmerzmitteldosis erhöhen bzw. das Tier euthanasieren, falls eines der Abbruchkriterien (sichtbare Zeichen von Schmerzen, Apathie, oder Gewichtsverlust von mehr als 15%).

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

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

Ziel des Projektes ist die Entwicklung und in-vivo Evaluierung einer Formulierung ifir orale BSA (Bovine Serum Albumin) Applikation. BSA wird als Antigen verabreicht, um das Immunsystem zu stimulieren. Impfungen sind eine aussichtsreiche Strategie für die Prävention und Behandlung ansteckender Krankheiten. Außerdem stimuliert die orale Immunisierung zum Unterschied zur parenteralen Immunisierung sowohl die systemische als auch die lokale Immunantwort. Allerdings ist die orale Vakzination eine der größten Herausforderungen im Bereich der pharmazeutischen Technologie, da es zu einer schnellen Verdauung von Antigenen im Magen- Darm-Trakt kommt. Das neu entwickelte nanopartikuläre Freigabesystem soll die BSA gegen enzymatischen Abbau im Magen-Darm-Trakt schützen und die BSA Absorption promovieren. Darüber hinaus soll die neue BSA Formulierung eine klinisch-signifikant Immunantwort zeigen.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen detaillierte Erkenntnisse über die orale Verabreichung von Impfstoffen mit BSA, enthaltend in nanopartikulären Freigabesystemen in Form von Nanoemulsionen gewonnen werden.

zu erwartender Schaden: Die Versuchsdurchführung ist so geplant, dass die Tiere minimalstem Stress ausgeliefert sind. Der Versuch besteht aus der oralen und subkutanen Verabreichung von BSA. Es erfolgen keine operativen Eingriffe, sondern nur Blutabnahmen, um die jeweilige Plasmakonzentration an IgG Antikörpern gegen BSA bestimmen zu können. Außerdem wird die Konzentration von IgA Antikörpern gegen BSA in der Ausscheidung der Mäuse bestimmt. Durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 135 weibliche BALB/c Mäuse (6-8 Wochen alt) benötigt, die in 9 Gruppen mit jeweils 15 Mäusen eingeteilt werden.

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

Vermeidung: Es stehen bis dato keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung, um die komplexen Einflüsse auf das in vivo Verhalten von Arzneistoffen zu untersuchen. Daher ist für eine verlässliche Beantwortung der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß die entwickelten Systeme die Stimulierung

des Immunsystems nach oraler BSA Verabreichung verbessern können, nicht durch tierversuchsfreie Methoden möglich.

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

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

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

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

In dieser Studie soll die Immunantwort von Schweinen auf einen ein neuen Impfstoff mit einem hochpathogenen (HP) Porzines Reproductives und Respiratorisches Syndrom-Virus (PRRSV) sowie einen Impfstoff eines Schweineinfluenza-Virus getestet werden. Es handelt sich dabei um einen Versuch, bei dem ausschließlich qualitativ die Immunantwort auf die Impfung bei einer geringen Tieranzahl untersucht wird.

zu erwartender Nutzen: Durch die Erfassung der Immunantwort auf beide neuartig hergestellten Impfstoffe wird deren potentielle Eignung zur Bekämpfung beider Infektionskrankheiten ermittelt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Klinische Symptome nach der Impfung werden nicht erwartet. Die Blutprobenentnahme stellt eine mittlere Belastung für die Schweine dar. Am Ende des Versuches werden die Schweine schmerzfrei getötet, da sie der Lebensmittelkette nicht mehr zugeführt werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die für die Studie verwendeten Ferkel stammen aus einem konventionellen, PRRSV-freien und Schweineinfluenza-negativen Betrieb. Es werden 9 Ferkel (3 Gruppen á 3 Tiere) benötigt, um eine repräsentative Aussage treffen zu können. Die Tiere werden in einem Kontumazstall gemeinsam in einer Bucht mit einer Fläche von 8 m² aufgestellt. In der fünftägigen Eingewöhnungsphase werden die Schweine an den Menschen gewöhnt, um die täglichen Reinigungsarbeiten im Stall stressfrei zu dulden. Die Reinigung der Stallungen erfolgt täglich. Den Schweinen wird Futter und Wasser zur freien Verfügung sowie Spielzeug zur Beschäftigung angeboten. Die Ferkel haben bei der Einnistung ein Körpergewicht von ca. 8 kg und sind 21 Tage alt. Nach der Eingewöhnungsphase erfolgen eine Blutentnahme sowie die eine Impfung intramuskulär mit beiden zu testenden Impfstoffen je nach Gruppe. Eine Wiederholungsimpfung sowie eine weitere Blutentnahme erfolgen 14 Tage nach der ersten Impfung. Die Gesundheit der Schweine wird täglich überprüft. 14 Tage nach der 2. Impfung wird den Ferkeln wiederum Blut entnommen. Am Tag 21 nach der zweiten Impfung erfolgt die Blutabnahme in Narkose anschließend erfolgt eine schmerzfreie Tötung.

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

Vermeidung: Das verfolgte Ziel des Tierversuches, kann nicht durch in vitro Verfahren erzielt werden, da eine komplexe Immunantwort auf zwei neuartige Impfstoffe untersucht wird. Zellkultursysteme können den vielseitigen Ablauf bei einer Immunantwort auf diese Impfstoffe nicht widerspiegeln.

Verminderung: Die Anzahl von 9 Schweinen (bzw. 3 Schweinen pro Gruppe) basiert auf unseren derzeitigen Erfahrungen auf diesem Gebiet. Es wird ausschließlich eine qualitative Aussage erhoben, so dass die minimale Anzahl von Tieren verwendet wird, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen. Diese Aussage kann auch bei Ausfall eines Tieres erhoben werden. Somit wird eine Wiederholung des Tierversuches vermieden.

Verfeinerung: Da eine Immunantwort auf einen Schweinevirusimpfstoff getestet wird, werden Schweine als Versuchstiere herangezogen. Die Schweine haben ausreichend Bewegungsfreiheit und werden während des Versuches in einer Gruppe gehalten, wie es der Tierart entspricht, um soziale Kontakte zu ermöglichen. Den Schweinen wird Spielzeug zur Beschäftigung angeboten, um das arttypische Verhalten zu fördern und Stress zu reduzieren. Die Manipulationen am Tier werden auf das Notwendigste reduziert. Dabei handelt es sich um eine zweimalige intramuskuläre Impfstoffverabreichung, eine Injektion in die Muskulatur sowie drei Blutabnahmen. Sollte ein Tier leiden oder an einer Infektion erkranken, wird es vorzeitig schmerzfrei getötet.

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

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

Rolle der Prostaglandine bei allergischen und asthmatischen Erkrankungen des Pferdes

Grundlagen: Allergien und Asthma gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit; Schätzungen zufolge hat sich die Diagnosehäufigkeit in Westeuropa in den letzten zehn Jahren mehr als verdoppelt. Aber nicht nur der Mensch, sondern auch immer mehr Tiere wie Hunde, Katzen und Pferde leiden unter allergischen Symptomen. Pferde haben vor allem mit Allergie-bedingten Ekzemen (Sommerexzem), Urticaria und Asthma-ähnlichen Symptomen zu kämpfen. Das große Problem der Veterinärmedizin stellen die limitierten Therapiemöglichkeiten bei allergischen Erkrankungen dar. Aus humanen Studien wissen wir, dass Lipidmediatoren wie Prostaglandine (PG) und Leukotriene eine zentrale Rolle in der Pathogenese von allergisch-entzündlichen Erkrankungen spielen. Vor allem Prostaglandin D2 ist ein wichtiger pro-inflammatorischer Mediator der die Aktivierung und Migration von u.a. Eosinophilen und Th2-Zellen stimuliert. Eosinophile Granulozyten sind wichtige Effektorzellen in allergischen Geschehen, vor allem bei Asthma und Ekzemen. Über die Rolle der Prostaglandine in der Pathogenese von allergischen Erkrankungen bei Pferden ist sehr wenig bekannt. Bisher gibt es zu dieser Fragestellung nur ein paar wenige, methodisch-limitierte und mittlerweile veraltete Studien. Unsere Hypothese ist, dass Lipidmediatoren wie Prostaglandine ähnlich wie beim Menschen eine zentrale Rolle in der Pathogenese allergischer Erkrankungen des Pferdes spielen und deren Hemmung einen vielversprechenden Therapieansatz bietet. Die Ergebnisse dieser Studie könnten sowohl Hinweise auf die Entstehung der Erkrankung liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung eröffnen. Außerdem stellt das „natürliche Asthma“ des Pferdes auch ein ideales Pathogenese-Modell für humane allergische Erkrankungen dar. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir das Vorhandensein und die Effektorfunktion der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, sowie die Rolle verschiedener Lipidmediatoren, im Speziellen von Prostaglandin D2 bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen des Pferdes untersuchen. Wir werden die Expression und Aktivierbarkeit der beiden Prostaglandin D2-Rezeptoren DP1 und DP2 (auch CRTH2 genannt) auf Leukozyten in peripheren Blut analysieren.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung von allergischen Entzündungsprozessen liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung von Allergien beim Tier und beim Menschen eröffnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere leiden unter einer natürlichen allergischen Erkrankung. Der Schaden für die Tiere ist mit der Belastung beim erkrankten Menschen vergleichbar. Die auftretenden Symptome/Schmerzen sind gleich wie bei Patienten die unter Allergien leiden. Der einzige Eingriff am Tier ist in diesem Projekt die Blutabnahme. Diese wird als geringfügiger Eingriff gewertet, Folgeschäden sind nicht zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Pferde

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

Vermeidung: Im Rahmen dieser Studie sollen allergisch/entzündliche Pathomechanismen bei Pferden untersucht werden. Für die entsprechenden diagnostischen Analysen werden Blutproben von den Tieren entnommen, aber keine in vivo Versuche durchgeführt. Bis auf die Kontrolltiergruppe handelt es sich um Patienten welche aufgrund der Anamnese zur weiteren Abklärung vorgestellt werden, die Proben (Blut) würden unabhängig von dieser Studie entnommen werden und stellen für die Patienten somit keine zusätzliche Belastung dar. Um jedoch eine statistisch relevante Aussage treffen zu können, werden auch Proben gesunder Kontrolltiere benötigt. Die Anzahl der Kontrolltiere wird auf das Minimum beschränkt. Hierbei handelt es sich um eine freiwillige Teilnahme an der Studie.

Verminderung: Anhand einer statistischen Fallzahlberechnung wird versucht, die Anzahl der eingeschlossenen Pferde auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Analysen 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: Vor der Probenentnahme werden die Pferde tierärztlich untersucht. Die Probenentnahme erfolgt ausschließlich durch einen Tierarzt.

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

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

Dieses Projekt untersucht sexuelle-Selektions-Mechanismen bei Vögeln und versucht insbesondere, den Entscheidungsfindungsprozess der Tiere während des Balzverhalten zu verstehen. Ziele: das Balzverhalten durch den Einsatz computergesteuerter Videoanalysen objektiv zu evaluieren; festzustellen welche Merkmale des Tieres (sowohl hinsichtlich Konstitution als auch Verhalten) seine „Attraktivität“ bestimmen; durch die Erfassung von Hirnströmen während des Balzverhalten die neuronalen Mechanismen zu identifizieren, die der Partnerwahl zugrunde liegen.

zu erwartender Nutzen: Evolutionär gesehen ist die Auswahl eines Geschlechtspartners die wichtigste Entscheidung, die ein Tier treffen muss. Das Verhaltensmuster und die hormonellen Mechanismen beim Balzverhalten bestimmter Vogelarten wurde bereits detailliert untersucht. Bis dato ist aber unklar, welche Merkmale des Gegenübers eine wesentliche Rolle im Balzverhalten spielen. Auch der Evaluierungsprozess eines potenziellen Partners während des Entscheidungsfindungsprozesses der Partnerwahl wurde noch nicht untersucht. Das Projekt wird daher wichtige Erkenntnisse über den zugrundeliegenden Entscheidungsfindungsprozesses liefern. Durch den Einsatz von Elektroenzephalographie liefert das Projekt auch einen wesentlichen technischen Beitrag zur Etablierung drahtloser Elektroenzephalographie als Forschungsinstrument für die Untersuchung von natürlichem Verhalten von Vögeln im Labor. Die Erkenntnisse haben potenziellen Nutzen für zukünftige Wahrnehmungs-, Lern- und Sozialverhaltens-Experimente.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Hauptteil den Daten wird in Form von Videoaufnahmen erhoben während kurzer Zeiträume (die maximale Dauer beläuft sich auf 2 Stunden) in einer experimentellen Kammer. Die Vögel werden entweder während der Interaktion mit einem Artgenossen oder während des Anschauens von Videomaterial auf einem Bildschirm gefilmt. Die Größe der Kammer (Seitenlänge 0,5 m) ist basiert auf einem etablierten Versuchsprotokoll, welches für Verhaltensbeobachtungen von dieser Vogelart entwickelt wurde. Bei 8 Tauben wird ein sehr kleines Messgerät implantiert. Die Tiere werden angemessen mit Schmerz- und Betäubungsmittel behandelt. Außerdem erfolgt eine genaue Beobachtung der Tiere nach der Operation. Da das Implantat nicht in die Hirnhaut oder ins Gehirn eintritt,

erwarten wir keine neurologischen Nebenwirkungen. Nach dem Abschluss der Experimente werden alle Tiere in einer Zuchtgruppe unterbracht.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Lachtauben (*Streptopelia risoria*).

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

Vermeidung: Da das Balzverhalten der Tiere sowohl durch Beobachtung als auch auf neuronaler Basis (durch die Erfassung von Hirnströmungen) untersucht werden soll, sind Versuchen mit lebenden Tieren unvermeidbar.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere ist auf ein Minimum reduziert und wurde anhand einer statistischen Teststärkeanalyse errechnet. Jedes Tier wird für wiederholte Beobachtungen herangezogen, um möglichst viele Daten zu gewinnen und die statistische Teststärke zu erhöhen (within-subject Analyse).

Verfeinerung: Die Verhaltensbeobachtungen werden nach etablierten Protokollen durchgeführt, die speziell für die gewählte Vogelart entwickelt worden sind. Der chirurgische Eingriff erfolgt unter Betäubung und angemessener Schmerzbehandlung und wird in Kooperation mit Experten durchgeführt, die über langjährige einschlägige Erfahrung verfügen. Der Eingriff wird nach einem etablierten Protokoll verlaufen, welches entwickelt wurde um die Schmerzen und das Leiden der Tiere zu minimieren. Die Vögel werden hauptsächlich in Gruppen in Volieren gehalten mit entsprechend Enrichment. Während den Versuchen ist eine Einzelhaltung von maximal 3 Wochen nötig, mit auditivem Kontakt zwischen Tieren möglich.

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

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

Obwohl das Herz zu den am besten durchbluteten Organen gehört, sind primäre Tumore und Metastasen am Herzen extrem selten. Eine mögliche Erklärung könnte das geringe Potential an Gefäßneubildungen im erwachsenen Herzen sein, da das Tumorwachstum mit Gefäßneubildung zur Sauerstoffzufuhr der bösartigen Zellen einhergeht. Bis dato gibt es keine Erklärung wieso Krebsgeschwülste in anderen Organen bei Sauerstoffarmut eine Gefäßneubildung induzieren können, ein sauerstoffarmes Areal im Herzmuskel bei Herzgefäßkrankheiten jedoch keine vermehrte Gefäßneubildung anregt. Die konstanten Herzmuskelkontraktionen stellen im Vergleich zu den anderen Organen eine Einzigartigkeit des Herzens dar. Dieser mechanische Stress könnte die Ursache für die Hemmung von Gefäßneubildungen und Tumorentstehung im Herzen sein. Ziel dieses Projektes ist es, dies zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Mechanismen, die Gefäßneubildung und Tumorwachstum im Herzen hemmen, ist für die Entwicklung von Therapien gegen Herzgefäßerkrankungen und Krebs entscheidend.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um dieser Frage nachzugehen wird bei Mäusen ein Herztransplantationsmodell angewandt, in dem das Herz einer Spendermaus zusätzlich zum bereits bestehenden Herzen des Empfängers implantiert wird. Dieses in die rechte Halsregion transplantierte Herz hat ein geringes Kammerfüllvolumen und keine kreislaufunterstützende Funktion, und ist somit einem geringen mechanischen Stress ausgesetzt. Dieser Unterschied zum eigenen Herzen macht dieses Modell für diese Fragestellung geeignet. Zudem werden in das eigene oder in das transplantierte Herz Faktoren injiziert, die eine Gefäßneubildung hervorrufen oder Tumorzellen injiziert, die sich im Herzen vermehren. Dadurch soll untersucht werden, ob Gefäß- und Tumorwachstum von mechanischem Stress beeinflusst werden. 30% der Tiere werden als Organspender verwendet. Diese werden in Narkose gesetzt und das Herz für die Transplantation entnommen, was mit dem Leben nicht vereinbar ist. Sowohl die Injektion in den Herzmuskel von Tieren, die nicht transplantiert werden, als auch die Herztransplantation in den Halsbereich der Empfängertiere werden in tiefer Allgemeinnarkose durchgeführt. Unsere Arbeitsgruppe beherrscht diese OP-Technik seit mehreren Jahren. Dies wird gut toleriert und ist mit dem Leben vereinbar. Zudem macht der idente genetische Hintergrund von Spender und Empfänger eine akute Abstoßung der Herzen unmöglich, sodass weder Kreislauf noch Allgemeinzustand

(Schmerzen und Angstzustände) der Empfängertiere beeinflusst werden. Unmittelbar nach der Operation und während der ersten postoperativen Woche erhalten die Empfängertiere eine entsprechende Schmerztherapie. Während und nach den Operationen werden die Tiere täglich von geschultem Personal untersucht und behandelt. Die maximale Beobachtungsdauer beträgt 30 Tage. In diesem Zeitraum sind die Empfängertiere vollständig mobil und können sich normal ernähren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 162 C57BL/6 Mäuse verwendet.

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

Dieses Projekt baut auf der Hypothese, dass der mechanische Stress im schlagenden Herzen einen wesentlichen Einfluss auf Gefäßneubildung und Krebsentstehung hat. Diese Hypothese kann nur in in vivo Modellen aussagekräftig untersucht werden. Es ist deshalb wichtig, ein für diese Fragestellung geeignetes Modell auszusuchen (s.o.), um die Anzahl der verwendeten Tiere nicht unnütz zu steigern. Um dem 3R - Prinzip gerecht zu werden haben wir zudem durch akkurates statistisches Design die Anzahl der notwendigen Tiere reduziert. Insbesondere bei den nicht behandelten Kontrolltieren konnten wir — bei erwarteten geringen interindividuellen Unterschieden — die Zahl auf 3 Tiere pro Gruppe reduzieren. Sofern möglich werden in vivo Experimente mit in vitro Experimente ersetzt werden.

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

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Menschen starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2014 bei 38.908 Menschen eine Krebserkrankung dokumentiert, bei 20.392 Menschen führte dies zum Tod. Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel des Projektes ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem dreijährigen, dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnenden Projekt werden maximal 15.630 Mäuse verwendet.

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

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

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und state of the art-Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Somit werden die Anzahl der

Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Die Tierzahl ist eine Maximalzahl, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren kann.

Verfeinerung: Die Belastung für das Tier soll über den gesamten Versuchszeitraum auf das geringste mögliche Maß verringert werden durch eine artgerechte Tierhaltung, tägliche Gesundheitskontrolle, Einhaltung der Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien sowie durch die Sachkunde der beteiligten Personen.

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

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

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

Herz-Kreislaufkrankungen sind weltweit eine der bedeutendsten Belastungen für die Gesundheitssysteme und trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie führen sie nach wie vor häufig zum Tod. Verantwortlich für diese Situation ist v.a. die Komplexität der sich über einen langen Zeitraum entwickelnden lokalen und systemischen pathologischen Prozesse, die letztlich zur klinischen Erkrankung führen. Inzwischen sind viele molekulare Faktoren bekannt, von denen vermutet wird, dass sie bei der Entstehung von Herz Kreislaufkrankungen eine Rolle spielen. Dazu gehört auch Vitamin-D-Hormon, dessen genauen Wirkmechanismen noch vielfach ungeklärt sind, obwohl seine Funktionen im Knochenstoffwechsel und in vielen anderen Geweben schon lange Gegenstand der Forschung sind. Die regulativen Funktionen, die Vitamin D in verschiedenen Geweben und Organen ausübt, werden durch andere Faktoren moduliert, weshalb es schwierig ist, die Organ- oder zelltypspezifischen sowie systemischen Effekte des Hormons in einem multifaktoriellen Geschehen (wie einer kardiovaskulären Erkrankung) in verschiedenen Entwicklungsstadien der Krankheit exakt zu beschreiben. Um diese Probleme zu lösen, sollen im vorliegenden Projekt verschiedene für Herz und Kreislauf relevante Varianten der Deletion von Vitamin-D-Hormon-Rezeptor untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Daten aus diesem Projekt werden mit hoher Wahrscheinlichkeit zu neuen Erkenntnissen über die Funktionen von Vitamin D im Herz-Kreislaufsystem führen. Das kann zur Erschließung neuer Möglichkeiten für die Prävention, Diagnostik und Therapie von Herz Kreislaufkrankungen bei Mensch und Tier beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Belastete Phänotypen aufgrund der genetischen Mutationen sind nicht zu erwarten. An einem Teil der Tiere wird durch einen chirurgischen Eingriff eine Herzerkrankung induziert. Alle Tiere werden im Versuchsverlauf verschiedenen Untersuchungen (Echokardiographie, Harnsammlung, Verabreichung von Calcein mittels Injektion, intraarterielle Blutdruckmessung) unterzogen und am Versuchsende zur Probennahme schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 996 Mäuse

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

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

Verminderung: Erfahrungswerte aus ähnlichen Projekten wurden herangezogen, um das Versuchsdesign zu optimieren. Die Tierzahl wurde einerseits durch die Beschränkung auf wenige experimentelle Maßnahmen sowie die Zeitpunkte ihrer Durchführung und andererseits durch eine optimierte Zucht- und Halungsstrategie soweit als möglich reduziert. Durch die statistische Planung wird gewährleistet, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Ergänzend zu den in-vivo Versuchen werden verschiedene in-vitro-Methoden herangezogen.

Verfeinerung: Alle Tiere verbringen ihr ganzes Leben in einer Gruppe (Geschwister) in derselben Umgebung, in der sie geboren wurden. Muss ein Tier separiert werden, erhält es zur Gesellschaft ein altes weibliches Tier („retired breeder“). Alle Tiere bekommen als Enrichment viel Lagenzellstoff zum Nestbau sowie Papprollen sowie – abhängig von der Gruppengröße - „rote Häuschen“ oder Kletterbretter. Alle Tiere werden regelmäßig tierärztlich überwacht und aus dem Versuch genommen, wenn sie Anzeichen von Verletzungen oder Erkrankungen o.ä. zeigen. Vor und nach dem chirurgischen Eingriff werden alle Tiere engmaschig überwacht und erhalten angemessene Schmerzmittel. Strenge Abbruchkriterien werden angewendet.

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

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

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

Ziel: Ziel dieser Studie ist die Testung verschiedener Bakterienstämme zur Behandlung von MPTP läsionierten Mäusen als Modell von Neurodegeneration.

Schaden und Nutzenabklärung: Die tägliche oral Behandlung und intraperitoneale Behandlung stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar. Ebenso stellen alle durchzuführenden Verhaltenstests (Irwin Test (inkl. Wire hanging Test), Beam Walk Test, Open Field Test, RotaRod) nur geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid für die Tiere dar. Die 2-malige Blutentnahme wird mit einem Abstand von 10 Tagen durchgeführt und stellt somit für die Tiere nur kurzzeitig einen schwachen Schmerz und Stress dar. Die Tiere werden 4 Mal innerhalb von 6 Stunden mit MPTP behandelt wodurch sie für einige Stunden lethargisch reagieren. Die Behandlung mit den Bakterienstämmen soll die Symptome durch die MPTP Läsion mildern. Die Bakterien sollen daher einen positiven Einfluss auf die Darmflora nehmen. Da die Bakterienstämme bisher noch nicht im Tier getestet wurden, ist auch eine adverse Reaktion denkbar, die bei den Tieren Stress oder Schmerz auslösen könnte. Durch diese Studie wird es möglich sein die präventive Wirkung der Bakterienstämme gegen die Neurodegeneration zu testen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 252 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche wildtyp C57BL/6 Mäuse im Alter von 10 Wochen.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 18 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich da die Tiere nicht nur läsioniert sondern auch behandelt werden wodurch sich die Variabilität der Daten erhöhen wird. Zusätzlich werden Verhaltensanalysen durchgeführt die grundsätzlich eine höhere Variabilität als biochemische oder histologische Analysen aufweisen.

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

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

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

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

Die Organtransplantation ist eine der größten, medizinischen Erfolgsgeschichten des letzten Jahrhunderts. Dank der Organtransplantation stellen heutzutage unwiderrufliche Organversagen kein Todesurteil mehr dar. Die Organtransplantation ist jedoch ein Opfer des eigenen Erfolges. Die Nachfrage überschreitet bei weitem das Angebot, sodass weltweit Organmangel herrscht. Während die hervorragende, moderne akute Abstoßungsprophylaxe ein 1-Jahres Überleben transplantierte Organe von über 90% ermöglichte, blieb der jährliche Prozentansatz chronischer Versagen transplantierte Organe, die nach mehr als einem Jahr auftreten, unbeeindruckt. Jährlich gehen, z. B., 4% aller transplantierte Nieren wegen nicht behandelbarer chronischer Abstoßung verloren. Hier besteht dringender Aufholbedarf. Kürzlich wurde ein neues Protein identifiziert, das eine wesentliche Rolle im Alterungsprozess spielt. In Mäusen konnte man zeigen, dass die fehlende Produktion dieses Proteins zum vorzeitigen Tod führt, während eine verstärkte Produktion dieses Proteins zu einer Lebensverlängerung führt. Auffällig ist dabei der Zusammenhang zwischen diesem Protein und der Entstehung von Atherosklerose. Atherosklerose stellt den Alterungsprozess der Gefäße dar und ist durch starke Verkalkungen und Verdickung der inneren Gefäßwandschichten charakterisiert. Dies führt zum Verschluss der Gefäße und zum Absterben der von den Blutgefäßen versorgten Gewebe. Während die Überproduktion dieses neu identifizierten Proteins die Atherosklerose deutlich vermindert, kommt es in Abwesenheit dieses Proteins zu massiven Verkalkung und Verschlüssen der Gefäße. Die chronische Abstoßung transplantierte Organe ist auch durch eine Verdickung der inneren Gefäßwandschichten charakterisiert, und viele Prozesse, die zu dieser Gefäßwandverdickung führen, sind bei der Atherosklerose und bei der chronischen Abstoßung ähnlich. Zurzeit gibt es jedoch weder eine Prophylaxe noch eine Therapie gegen die chronische Abstoßung. Mit diesem Projekt möchten wir untersuchen, ob eine Therapie mit dem neu entdeckten Protein die chronische Abstoßung verringern oder sogar verhindern kann. Aufgrund der beschriebenen entzündungshemmenden Wirkung soll auch erforscht werden, ob dieses Protein einen Einfluss auf die akute Abstoßung hat. Hierzu werden zwei international anerkannte und gut etablierte Modelle an der Maus angewandt: ein Aorten- und ein Herztransplantationsmodell.

zu erwartender Nutzen: Die genaue Untersuchung zugrundeliegender Mechanismen soll neue Erkenntnisse in der Transplantationsimmunologie liefern. Die Rolle dieses neuen Proteins in der Transplantationsimmunologie wurde noch nie untersucht und stellt somit eine Neuheit dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 50% der Tiere werden als Organspender verwendet. Diese werden in Narkose gesetzt und das Herz bzw. die Aorta für die Transplantation entnommen, was mit dem Leben nicht vereinbar ist. In Allgemeinnarkose werden die entnommenen Organe in den Halsbereich der Empfängertiere transplantiert. Dies wird seitens der Empfänger gut toleriert und ist mit dem Leben des Empfängertieres vereinbar. Die maximale Beobachtungsdauer beträgt 8 Wochen. In diesem Zeitraum sind die Empfängertiere vollständig mobil und können sich normal ernähren. Unmittelbar nach der Operation und in den ersten Tagen erhalten die Empfängertiere eine entsprechende Schmerztherapie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 550 Mäuse verwendet

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

Vermeidung: Die Komplexität des Zusammenspiels zwischen dem Immunsystem und den Blutgefäßen transplantiert Organe, welches der akuten und chronischen Abstoßung zugrunde liegt, kann zurzeit noch nicht in in vitro Modellen exakt wiedergegeben werden. Umso schwieriger wird es, wenn man in diesem Zusammenhang die Rolle eines neuen Faktors analysieren will. Bei solchen Gegebenheiten ist es deshalb wichtig, Modelle auszusuchen, die für diese Fragestellung geeignet sind und die Anzahl der verwendeten Tiere nicht unnütz steigern. In diesem Projekt werden wir zwei etablierte Transplantationsmodelle an der Maus durchführen, die in unserem Forschungslabor beherrscht werden: das Aorten- und das Herztransplantationsmodell.

Verminderung: Unsere Erfahrung zeigt, dass die Anzahl von 10 Tiere pro Studiengruppe die kleinste mögliche Anzahl ist, um die geplanten Gewebeuntersuchungen durchzuführen, und um eindeutige Ergebnisse daraus ableiten zu können.

Verfeinerung: Um den Tieren Schmerzen, Leiden sowie Stresssituationen zu ersparen werden vor, während und nach den Operationen die Tiere täglich von geschultem Personal untersucht und behandelt.

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

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

Leberzellkarzinom ist weltweit die dritt-tödlichste Krebserkrankung. Die häufigsten Risikofaktoren sind Stoffwechselerkrankungen (wie z. B. Fettleber), Vergiftung (Aflatoxin, Alkohol), und Infektion mit dem Hepatitis Virus. Die chemotherapeutische Behandlung wird erst im Spätstadium der Krankheit eingesetzt und bewirkt, im Vergleich zu anderen Krebsarten, nur eine minimale Lebensverlängerung von wenigen Monaten. Es besteht also die Notwendigkeit neue Therapieansätze zu entwickeln, welche die Wirkung der Chemotherapie unterstützen und verstärken. Basierend auf den speziellen energetischen Bedürfnissen von Krebszellen, ist es plausibel mittels Ernährungsregimes in die Krebsentstehung einzugreifen. In diesem Zusammenhang wurde vermehrt gezeigt, dass mehrmaliges, intermittierendes Fasten in verschiedenen Krebsarten eine, die Chemotherapie unterstützende, Wirkung hat. Dies ergibt sich durch eine Fasten-induzierte Sensitivierung von Krebszellen gegenüber der Chemotherapie, während normale Zellen durch Nahrungsentzug vor der Wirkung des Chemotherapeutikums geschützt werden, ein Effekt der differentielle Stressresistenz genannt wurde. Zusätzlich zeigen aktuelle Studien, dass Fasten, oder eine Fasten-nachahmende Diät, positive Effekte auf das Immunsystem, die Regenerationsfähigkeit des Organismus und auf Stoffwechselprozesse haben. Die Mechanismen dieser positiven Effekte von Fasten sind aber weitgehend ungeklärt. In Studien des Antragstellers wurde gezeigt, dass das p53 Protein (als Tumor-Suppressor-Gen bekannt) durch das Fasten in der Mausleber und in primären humanen Leberzellen stabilisiert und aktiviert wird. Diese Aktivierung reguliert den Aminosäuren- und Glukose-Haushalt während des Nahrungsentzugs. In Zelllinien, welche vom Leberzellkarzinom hergeleitet wurden, findet ebenso eine p53 Stabilisierung durch Nahrungsentzug statt. Somit unterstützen die Vordaten des Ansuchenden die Hypothese, dass die Regulation des Energiehaushaltes durch die fasten-induzierte p53 Aktivierung ein zugrunde liegender Mechanismus der differentiellen Stressresistenz im Kontext des Leberzellkarzinoms ist. Diese Hypothese soll in dieser vorklinischen Studie mit den bereits entwickelten Werkzeugen getestet werden. Mit den Ergebnissen dieser Studien sollten bislang unbekannte Mechanismen aufgeschlüsselt werden, deren Verständnis den Einsatz von therapeutischem Fasten als Unterstützung von Chemotherapie in der Behandlung von Leberzellkarzinom besser auf individuelle Patienten abstimmen lässt.

zu erwartender Nutzen: Mit den Ergebnissen dieser Studien sollten bislang unbekannte Mechanismen aufgeschlüsselt werden, deren Verständnis den Einsatz von therapeutischem Fasten als Unterstützung von Chemotherapie in der Behandlung von Leberzellkarzinom besser auf individuelle Patienten abstimmen lässt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da es sich vorwiegend um Kurzzeit-Experimente handelt und die nötigen Applikationen Standardprozeduren sind, sind kaum Schäden zu erwarten. Da das Fasten von Mäusen sehr gut vertragen wird, sind außer Hungergefühl keine Schäden zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

565 Mäuse

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

Die Zucht und Haltung der Versuchstiere wie auch die Versuchsdurchführung und die Organentnahme halten sich streng an die Richtlinien der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-Solas, <http://www.gv-solas.de>) und erfüllen somit die proklamierten „3Rs“ der tierexperimentellen Forschung (Reduction, Refinement, Replacement).

Vermeidung: Um die komplexen, physiologischen Zusammenhänge während der Fastenprotokolle (z. B. Interorgankommunikation) zu berücksichtigen, müssen die Untersuchungen in vivo Erfolge. Genauere mechanistische Details, werden im Folgenden ex vivo (Zelllinien, primäre Zellen, Explantate) untersucht. Die verwendeten HepG2 Zellen werden umfangreich getestet (Invasion, Migration, Proliferation; Colony forming unit Assay) bevor sie den Tieren injiziert werden.

Verminderung: Bei der Wahl der Gruppengrößen, wurde großer Wert darauf gelegt, die Versuche mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Zusätzlich kann durch die Verwendung mehrerer Gewebe (Leber, Lunge, Lymphknoten usw.), sowie durch die Durchführung mehrere, verschiedener Analysenmethoden [Expressionsanalyse, Proteinanalyse (Western blot), Immunohistochemische Analyse], die Tierzahl gering gehalten werden. Speziell wurden Methoden etabliert, welche eine akkurate Aufteilung der Mausleber gewährleistet, um aus einer Mausleber mehrere Analysen zu ermöglichen und somit die notwendige Anzahl der Versuchstiere reduziert. Die

Pilotversuche sind notwendig, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Hauptversuche zu erhöhen und somit die Gruppengröße minimal zu halten und Wiederholungen zu vermeiden.

Verfeinerung: Bei der Durchführung unserer Versuche sowie der Haltung der Mäuse gehen wir nach international üblichen Standards vor. In der Zucht werden die Tiere vorwiegend in Gruppen gehalten und um das Wohlbefinden zu steigern wird den Tieren „Enrichment“ in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Durch das Handling von ausgebildeten Tierpflegern, die die Tiere versorgen, werden die Mäuse an den Umgang mit Menschen gewöhnt, und zusätzlicher Stress kann dadurch vermieden werden. Zusätzlich werden die Tiere regelmäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert und nur gesunde Tiere werden der experimentellen Kohorte zugeordnet. Sollte ein Tier zu irgendeinem Zeitpunkt Symptome von Stress und/ oder Schmerzen zeigen, entscheidet der Tierarzt über die weitere Vorgehensweise.

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

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

Ziel der geplanten Studie ist die Untersuchung möglicher Effekte eines registrierten Fungizids auf Feldmäuse in Wintergerstefeldern. Der Versuch erfolgt im Zuge eines notwendigen Postregistration Monitorings, um mögliche negative Effekte eines registrierten Fungizides auf die Population der Feldmaus (*Microtus arvalis*) zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Zurzeit sind Feldeffektstudien an Wildtieren (in diesem Fall Feldmäuse) durch keinen geeigneten anderen Typ von Untersuchungsverfahren (Laborversuch o.ä.) zu ersetzen, um realistische Daten zu den zu erwartenden Risiken von Pflanzenschutzmitteln zu erfassen. So ist es möglich, mit Hilfe dieser Daten eventuelle negative Effekte aufzuzeigen oder auszuschließen und eine sichere Anwendung von Pflanzenschutzmitteln für Säugetiere zu gewährleisten. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Zulassung von Pflanzenschutzmitteln sind alle terrestrischen Vertebraten in eine Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln während des Zulassungsverfahrens mit einzubeziehen. Des Weiteren müssen laut Guidance of EFSA Risk Assessment for Birds and Mammals (2009) (Kapitel 6.4 „Field Studies to detect or quantify mortality or reproductive effects“) Versuche zur realistischen Risikoabschätzung mit Feldversuchsmethoden durchgeführt werden, um solche Fragestellungen zu beantworten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das „Handling“ (Geschlechts- und Gewichtsbestimmung) ist nicht invasiv und verursacht eine sehr geringe Belastung. Die Injektion des Passive Integrated Transponder (PIT) ist mit kurzfristigen, geringen Belastungen (kurzer Einstich mit einer sterilen Nadel) verbunden. Es werden keine Schäden verursacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Fokusart des Versuchsvorhabens ist die Feldmaus (*Microtus arvalis*). Ziel ist es, die tatsächlich auf den Getreidefeldern vorkommende Anzahl der Individuen zu ermitteln. Bedingt durch die über mehrere Jahre zyklisch verlaufende Populationsentwicklung

der Feldmaus kann die genaue Anzahl der Versuchstiere (Stichprobengröße) zum aktuellen Zeitpunkt nicht festgelegt werden. Aufgrund unserer Erfahrungen schätzen wir die Anzahl jedoch auf maximal 500 Individuen pro Wintergerstefläche. Ausgehend von maximal 11 Wintergerstefeldern mit jeweils 500 Individuen ist daher von einer maximalen Gesamtzahl von 5500 Individuen auszugehen.

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

Vermeidung: Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sind alle terrestrischen Vertebraten in eine Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln während des Zulassungsverfahrens mit einzubeziehen. Des Weiteren ist der Versuch eine Folge der nur vorläufigen Genehmigung zur Ausbringung des Fungizides. Aus diesem Grund ist der Versuch nicht zu vermeiden.

Verminderung: In diesem Versuchsvorhaben sollen die Feldmauspopulationen auf den jeweiligen Wintergerstefeldern erfasst werden. Daher werden alle auf den Feldern vorkommenden Feldmäuse, die gefangen und markiert werden, in den Versuch mit einbezogen. Die Anzahl der vorkommenden Feldmäuse kann stark von Jahr zu Jahr schwanken. Eine Stichprobengröße kann deshalb im Voraus nicht gegeben werden. Daher wird eine Obergrenze bei den Tierzahlen von 5500 Individuen auf insgesamt 11 Wintergerstefeldern angesetzt.

Verfeinerung: Der Fang, das Handling und die Markierung erfolgt nach den Methoden der neusten Veröffentlichungen. Zur Markierung wird ein Passive Integrated Transponder verwendet, der für vergleichbare Labornager sowie zur Markierung von Haustieren geeignet ist. Jede Kanüle ist einzeln und steril verpackt.

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 sog. diastolische Herzmuskelschwäche. Obwohl die diastolische Herzinsuffizienz heute diagnostiziert werden kann, gibt es bislang keine wirksame Behandlung, hauptsächlich weil unsere Kenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen lückenhaft sind. Rezente Studien zeigen vielversprechende kardioprotektive Effekte der Kalorienrestriktion (Nahrungsentzug durch verschiedene Diäten), die aber auf dem Niveau der gesamt Population schwer implementierbar ist. Andererseits wird eben mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen eine gesundheitsfördernde Ernährungsweise getestet, bei der eine positive Wirkung auf die Herzalterung, den Allgemeinzustand wie auch die Lebensspanne erwartet wird. Eine mögliche therapeutische Gabe von Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen zielt in weiterer Folge auch auf eine Translation in klinischen Studien und damit direkter Nutzen für den Menschen ab. Ziele des Projektes sind (1) kardiale Effekte verschiedene Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf die Entwicklung, Prävention und Therapie der altersassoziierten und Hypertonie-induzierten diastolischen Herzinsuffizienz in vivo zu untersuchen, und (2) die zugrundeliegenden Mechanismen der Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf diastolische Herzinsuffizienz und Herzmuskelsteifigkeit zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Diese Tiermodelle sind einzigartig in dem sie rekapitulieren viele klinisch-relevante Symptome der diastolische Herzinsuffizienz, die in der gleichen Form auch bei Menschen vorkommen. Eine Prävention mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen hätte gegenüber allen gängigen Medikamenten den Vorteil, dass diese auf alle relevante Organe (systemisch) schützend wirken und ein breites Wirkungsspektrum zeigen. Wir erwarten durch die Gabe von diesen Substanzen diastolische Herzmuskelschwäche in diesen Tieren zu verringern. Die Erkenntnisse können auch neue molekulare und zelluläre Mechanismen aufdecken, die zu einem besseren Verständnis der diastolischen Herzinsuffizienz und einen neuen Nahrungs-basierten Ansatz gegen diese und potenziell auch andere kardiovaskulären Krankheiten führen. Die Verbesserung der altersbedingten und Hypertonie-induzierten diastolischen Dysfunktion durch Kalorienrestriktion nachahmenden 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 durchgeführt, die für die Tiere belastend sind, wobei minimale Ängste und Stress und Schmerz zuverlässig hergestellt werden können. Zudem ist es zu erwarten, dass sich in einem Tiermodell früh im Leben durch salzreiche Diät und eine angeborene Neigung zum Hochblutdruck eine Nierenschädigung entwickelt, die in diastolische Herzinsuffizienz einhergeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 412 Mäuse und 72 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. Der positive Effekt dieser Substanzen auf die Lebenserwartung von einfachen Organismen wurde untersucht. Erst nachdem das positiv bewertet werden konnte, besteht die Möglichkeit die Substanzen im Versuchstier mit allen klinisch-relevanten Symptomen der diastolischen Herzinsuffizienz zu testen.

Verminderung: Abgeleitet aus unseren bisherigen Erfahrungen wird versucht die Anzahl der Tiere minimal zu halten um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen. Um die Tierzahl weiterhin zu verringern, werden die 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.

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: a) Experimentelles Training (4 x 4,5 Std) von hocherfahrenen Endoskopikern (n=24) und leitenden Endoskopie-AssistentInnen (n=10) in einer neuen endoskopischen Operationstechnik, der endoskopischen Submukosadisektion, unter Anleitung international führender Experten - zur Vorbereitung auf die selbständige Durchführung von endoskopischen Operationen (Resektion) von Frühkarzinomen. b) Teilveranstaltung eines Ausbildungsprogrammes zur Etablierung von Referenzzentren für gastrointestinale Frühkarzinome in Europa.

zu erwartender Nutzen: a) für Patienten/innen mit gastrointestinalen Frühkarzinomen/Vorläufertumoren: Erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit der kompletten Entfernung (kurative Resektion) und geringeres Risiko (von Komplikationen, Morbidität, Mortalität) bei der endoskopischen Operation eines Frühkarzinoms oder Vorläufertumors. b) Allgemein: Förderung der Etablierung professioneller Therapiezentren für Frühkarzinome in Speiseröhre/Magen/Darm. Der entscheidende Fortschritt für die Heilung von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes ist die Frühdiagnose und die endoskopische Operation im Frühkarzinomen-Stadium (Nutzen: Heilungsrate >>95%, OP-Mortalität <1%, minimal invasive OP mit erhaltener Organfunktion). Diese Entwicklung aus Ostasien muss bald in der westlichen Welt auf diesem Qualitätsniveau etabliert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: a) An den Tieren werden in Vollnarkose (optimiert unter tierärztlicher Leitung) über Magenspiegelungsgeräte in schonender Weise minimal invasive, elektrochirurgische Schleimhautresektionen an Magen, Speiseröhre und Darm von leitenden Endoskopieärzten unter Anleitung international führender Experten durchgeführt. Minimiert wurden die Komplikationen (Blutung, Organperforation) und Mortalität (3.6% / 2017) im Tierversuchsplan. b) Es handelt sich um akute Tierversuche geringsten Schweregrades im Sinne des TVG (ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion am Versuchsende).

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Schweine (*Sus scrofa*, 18-25 kg) aus Nutztierhaltung

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

Vermeidung: Langfristiges Projektziel: Ausbildung von professionellen Referenzzentren zur optimalen Patientenversorgung und zur OP-Ausbildung für endoskopische En-bloc Resektion durch Experten (mittels Lehrassistenzen) in gleicher Qualität wie in Ostasien.

Verminderung: Die komplikationsbedingte Mortalität wurde im TV-Plan minimiert auf $\leq 3,6\%$ /Jahr (von vormals 33%). Die optimierte Durchführung wird wahrscheinlich durch Verwendung einzelner Tiere für 2 experimentelle Sitzungen einige Tiere einsparen - z. B. 4 Tiere, die in der Nutztierhaltung verbleiben, d.h. dann insgesamt Verwendung von 28 Tieren.

Verfeinerung: Mit dem Ziel ESD-Zentren flächendeckend zu etablieren, wurden die Lehrinhalte optimiert zur Ausbildung von Experten aus ganz Europa und darüber hinaus. Die Teilnehmer/innen lernen und erwerben praktische Erfahrung mit a) den vier wichtigsten OP-Messertechniken (Dual-, Hook-, Flush-, Hybrid knife), b) Problem- und Risikoeinschätzung und technische Selbsteinschätzung, c) Standard Operating Procedures für ESD-Eingriffe an Magen, Speiseröhre, Dickdarm, d) sehr schwieriger ESD-Technik am sehr dünnwandigem Dickdarm (technische Perfektion), e) neuen Techniken zur Beherrschung von Komplikationen (Blutungen, Perforation etc.) und den endoskopischen Wandverschluss (Perforation) durch fortlaufende Serosa-adaptierende, endoskopische Naht. Das experimentelle Training der verfeinerten endoskopischen OP-Technik unter direkter Anleitung von den international führenden Experten vermittelt die Kenntnisse und technischen Fertigkeiten für die schonendste Durchführung dieser Eingriffe – am Versuchstier sowie später am Patienten.

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

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

Die Anwendungsmöglichkeiten von künstlich hergestellter 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. Obwohl der größte Teil der MNMs bei der Reinigung von Abwässern im Klärschlamm der kommunalen Kläranlagen verbleibt, gelangt eine beträchtliche Menge an MNMs in die Umwelt. Im Laufe der Abwasseraufbereitung verändern MNMs ihre ursprüngliche Form und gleichzeitig ihre Toxizität. Der Fokus dieser Studie liegt auf der Beurteilung der Auswirkungen von veränderten Silbernanopartikeln (Ag-NP) auf die in österreichischen Voralpenseen vorkommende Fischart *Coregonus lavaretus*. Hierfür soll der Einfluss von verdünntem aufgereinigtem Abwasser einer kommunalen Kläranlage getestet werden. Bei der Studie liegt der Schwerpunkt auf der Analyse von biochemischen Prozessen in Organismen, sogenannten Biomarkern. Diese finden in ökotoxikologischen Studien immer häufiger Anwendung. Im Vergleich zu den üblicherweise untersuchten Endpunkten (z. B. Mortalität, Reproduktion, Wachstum, Verhalten), erlauben Biomarker eine Detektion von Einflüssen diverser Umweltschadstoffe auf Testorganismen bei deutlich niedrigeren Konzentrationen. Aufgrund der Sensitivität der biochemischen Effekte ist es jedoch bei der ersten Evaluierung eines Schadstoffes notwendig, die Auswirkungen von im Labor durchgeführten Studien mit den Schwankungen in Freilandstudien zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Hierdurch kann besser zugeordnet werden, welche Biomarker auf Ag-NP reagieren und welche Biomarkereaktionen anderen Einflüssen zuzuschreiben sind. Der Versuch mit gereinigtem Abwasser einer künstlichen Modellkläranlage wird daher ebenfalls durchgeführt, ist jedoch nicht Teil dieses Antrags. Weiterhin kann anhand der Daten beurteilt werden, in wieweit die zu Vergleichszwecken herangezogene künstliche Kläranlage in der Lage ist, die im Freiland vorkommenden Reaktionen von *C. lavaretus* auf Ag-NP nachzubilden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zusätzlich zu den Biomarker-Analysen wird die Bioakkumulation von Silber in verschiedenen Gewebetypen aller Versuchstiere gemessen. Hierdurch wird überprüft, welche Gewebetypen in besonderem Maß von einer Silberanreicherung betroffen sind und welche Biomarkerreaktionen hierdurch hervorgerufen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der Biosensorstudie werden 40 *C. lavaretus* Jungfische (Alter: 9 - 11 Monate) verwendet.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung dieses Versuches für die gewünschte Erkenntnisgewinnung ist nicht möglich. Biomarker sind komplexe chemische Prozesse in Organismen, die nicht mit Hilfe von Zellversuchen nachgebildet werden können. Im Vergleich zu den üblicherweise durchgeführten Versuchen, in denen die Analyse der Mortalitätswahrscheinlichkeit oder eine Einschränkung des Wachstums im Fokus stehen, zeigen Biomarker bereits deutlich früher Stress oder geringfügige Schaden am Organismus auf. Somit wird in der hier beschriebenen Studie das Tierleid deutlich verringert.

Verminderung: Eine Verminderung in zukünftigen Tierversuchen wird dadurch erzielt, dass die hier beschriebenen Studien die umweltrelevanten Silber- und Silbernanopartikelkonzentrationen und die daraus resultierenden Effekte aufzeigen. Hierdurch kann in zukünftigen Tierversuchen eine bessere Auswahl bezüglich des zu untersuchenden Konzentrationsbereiches getroffen werden, wodurch die Anzahl der Testkonzentrationen und somit gleichzeitig der benötigten Versuchstiere verringert werden kann.

Verfeinerung: Eine Verbesserung zukünftiger Tierversuche kann durch den Vergleich von Effekten der Modellkläranlage mit einer realen Kläranlage erzielt werden: Sind die Biomarkerergebnisse der Laborstudie auf die Ergebnisse der Freilandstudie übertragbar, so kann in zukünftigen Tierversuchen auf Laborstudien zurückgegriffen werden. Diese ermöglichen, unter kontrollierbaren Bedingungen reproduzierbare Ergebnisse zu schaffen. Hierdurch ist ein besserer Vergleich zwischen mehreren Fischarten und gegenüber anderen aquatischen Organismen möglich. Weiterhin kann durch die Analyse der Silberkonzentrationen im Wasser und im Gewebe in

zukünftigen Tierversuchen eine bessere Einschätzung von umweltrelevanten Konzentrationen getroffen 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

Ziel: In einem ersten Projekt soll der Einfluss der Behandlungsdauer mit CBE untersucht werden. Dafür werden wildtyp Mäuse für 15 oder 28 Tage täglich intraperitoneal behandelt und in der letzten Behandlungswoche in unterschiedlichen Verhaltenstests untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und die Gehirne auf pathologische Veränderungen untersucht. In einem zweiten Projekt sollen wildtyp Mäuse und einem Mausmodell der Parkinson Krankheit für 28 Tage täglich intraperitoneal behandelt und im Anschluss euthanasiert werden. Die Gehirne werden auf Gaucher-typische Pathologien untersucht. Mit den ersten Studien wird es möglich sein, den Effekt der Behandlungsdauer mit CBE und den Einfluss auf das Verhalten der Tiere zu untersuchen. Sollten die Ergebnisse vergleichbar ausfallen, bräuchten Tiere zukünftig nur noch kürzer behandelt werden. In der zweiten Studie wird der Effekt einer langen CBE Behandlung auf wildtyp Mäuse und Parkinsonmäusen im Vergleich analysiert.

Schaden und Nutzenabklärung: Sowohl die 15- bzw. 28- malige intraperitoneale Behandlung als auch die Verhaltenstests stellen für die Tiere nur geringen Stress dar. Da durch die Behandlung mit CBE ein motorischer Phänotyp und Pathologien im Gehirn zu erwarten sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Tiere mittelgradigem Stress oder Leid, jedoch keinem Schmerz, ausgesetzt sind. Durch die Vehikel Behandlung werden die Tiere nur geringem Stress, aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Es gibt eine Reihe von seltenen Erkrankungen, bei denen unterschiedlichste genetische Veränderungen zu ähnlichen Krankheitsbildern führen, z. B. lysosomale Speicherkrankheiten. Dazu zählen ca. 45 Krankheiten, die eine Fehlfunktion der Lysosomen aufweisen und die in ca. 5 Untergruppen aufgeteilt werden können. Die Gaucher und Niemann-Pick Krankheit zählen dabei zu den häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten der Untergruppe der Sphingolipidosen. Neue Untersuchungen der Gaucherkrankheit zeigen, dass es eine Verbindung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen insbesondere zur Parkinson Krankheit gibt. Bei der Gaucherkrankheit kommt es zu Ablagerungen unterschiedlichster Proteine wie alpha Synuclein, Ubiquitin, APP, Abeta und auch Tau. Das erste publizierte induzierbare in vivo Modell der Gaucher Krankheit beruht auf der Injektion

von Condurotol-beta-Epoxyde (CBE), welches einen spezifischen Inhibitor der beta-Glucocerebrosidase (GCase) darstellt. Da die GCase in Lysosomen das Glycolipid Glucocerebrosid in Glukose und Ceramid aufbricht, führt eine Hemmung der GCase zur Akkumulierung von anderen nicht abgebauten Substraten, insbesondere des alpha-Synuclein Proteins. Daneben werden aber auch andere Proteine wie z. B. Tau, Ubiquitin, APP und Abeta akkumuliert. Zusätzlich führt die Anreicherung von alpha-Synuclein durch eine positive Feed Back Schleife zu einer verringerten GCase Expression. Die Behandlung von wildtyp Mäusen mit CBE führt zu Schädigungen im Gehirn. Phänotypisch weisen die Tiere einen hohen Aktionstremor, Schütteln und eine Schwanzfehlhaltung auf. Im Gehirn der Tiere sind starke Anzeichen von Neurodegeneration insbesondere in der Substantia Nigra zu beobachten. Daneben führt CBE zusätzlich zu Neuroinflammation wie Astro- und Mikrogliose. In einem ersten Projekt soll der Effekt einer unterschiedlichen langen Behandlung mit CBE untersucht werden. Im zweiten Projekt soll die Wirkung des CBE in einem Mausmodell der Parkinsonkrankheit untersucht werden. Es wird dabei erwartet, dass CBE in den Tiermodellen einen unterschiedlichen Effekt hat.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden nur männliche Tiere im Alter von 2 Monaten verwendet. Insgesamt werden 90 C57Bl/6 Mäuse und 30 LRRK2 ko verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für das erste Projekt erforderlich da Verhaltensanalysen durchgeführt werden die grundsätzlich eine höhere Variabilität als biochemische oder histologische Analysen aufweisen. Im zweiten Projekt ist diese Gruppengröße notwendig, da sehr viele Untersuchungen mit den Gehirnen durchgeführt werden sollen. Die Gehirne werden daher auf die unterschiedlichen Versuche aufgeteilt.

Verfeinerung: **Stressminimierung:** An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor

Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Ziel der geplanten Studie ist die Untersuchung möglicher Effekte eines registrierten Fungizids auf Feldmäuse in Wintergerstefeldern.

Der Versuch erfolgt im Zuge eines notwendigen Postregistration Monitorings, um den möglichen negativen Effekt eines Fungizides auf die Population der Feldmaus (*Microtus arvalis*) zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Zurzeit sind Feldeffektstudien an Wildtieren (in diesem Fall Feldmäuse) durch keinen geeigneten anderen Typ von Untersuchungsverfahren (Laborversuch o.ä.) zu ersetzen, um realistische Daten zu den zu erwartenden Risiken von Pflanzenschutzmitteln zu erfassen. So ist es möglich, mit Hilfe dieser Daten eventuelle negative Effekte aufzuzeigen oder auszuschließen und eine sichere Anwendung von Pflanzenschutzmitteln für Säugetiere zu gewährleisten.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Zulassung von Pflanzenschutzmitteln sind alle terrestrischen Vertebraten in eine Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln während des Zulassungsverfahrens mit einzubeziehen. Des Weiteren müssen laut Guidance of EFSA Risk Assessment for Birds and Mammals (2009) (Kapitel 6.4 „Field Studies to detect or quantify mortality or reproductive effects“) Versuche zur realistischen Risikoabschätzung mit Feldversuchsmethoden durchgeführt werden, um solche Fragestellungen zu beantworten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das 'Handling' (Geschlechts- und Gewichtsbestimmung) ist nicht invasiv und verursacht eine sehr geringe Belastung. Die Injektion des Passive Integrated Transponder (PIT) ist mit kurzfristigen, geringen Belastungen (kurzer Einstich mit einer sterilen Nadel) verbunden. Es werden keine Schäden verursacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Fokusart des Versuchsvorhabens ist die Feldmaus (*Microtus arvalis*). Ziel ist es, die tatsächlich auf den Getreidefeldern vorkommende Anzahl der Individuen zu ermitteln.

Bedingt durch die über mehrere Jahre zyklisch verlaufende Populationsentwicklung der Feldmaus kann die genaue Anzahl der Versuchstiere (Stichprobengröße) zum aktuellen Zeitpunkt nicht festgelegt werden. Aufgrund unserer Erfahrungen schätzen wir die Anzahl jedoch auf maximal 500 Individuen pro Wintergerstefläche. Ausgehend von 8 Wintergerstefeldern mit jeweils 500 Individuen, ist daher von einer maximalen Gesamtzahl von 4000 Individuen auszugehen.

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

Vermeidung: Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sind alle terrestrischen Vertebraten in eine Risikobewertung von Pflanzenschutzmitteln während des Zulassungsverfahrens mit einzubeziehen. Des Weiteren ist der Versuch eine Folge der nur vorläufigen Genehmigung zur Ausbringung des Fungizides. Aus diesem Grund ist der Versuch nicht zu vermeiden.

Verminderung: In diesem Versuchsvorhaben sollen die Feldmauspopulationen auf den jeweiligen Wintergerstefeldern erfasst werden. Daher werden alle auf den Feldern vorkommenden Feldmäuse, die gefangen und markiert werden, in den Versuch mit einbezogen. Die Anzahl der vorkommenden Feldmäuse kann stark von Jahr zu Jahr schwanken. Eine Stichprobengröße kann deshalb im Voraus nicht gegeben werden. Daher wird eine Obergrenze bei den Tierzahlen von 4000 Individuen auf insgesamt 8 Wintergerstefeldern angesetzt.

Verfeinerung: Der Fang, das Handling und die Markierung erfolgt nach den Methoden der neusten Veröffentlichungen. Zur Markierung wird ein Passive Integrated Transponder verwendet, der für vergleichbare Labornager sowie zur Markierung von Haustieren geeignet ist. Jede Kanüle ist einzeln und steril verpackt.

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

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

Non-Hodgkin Lymphome sind bösartige Lymphdrüsenerkrankungen, welche durch unkontrollierte Vermehrung von Lymphozyten gekennzeichnet sind. Bestimmte Untergruppen der Non-Hodgkin Lymphome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Standard-Behandlung dieser aggressiven Lymphome besteht aus mehreren Zyklen zytostatischer Chemotherapie, doch können Resistenzen und Rezidive auch nach erfolgreicher Therapie bei einem Teil der Patienten auftreten. Ziel dieses Projekts ist es, die Funktion und Wirkweise epigenetische aktiver Enzyme und zweier Inhibitoren dieser Enzyme in einem Mausmodell, welches das humane Lymphom simuliert, zu studieren. Epigenetische Therapien zielen darauf ab, nicht die DNA selbst, sondern DNA verändernde Enzyme zu inhibieren, und werden bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems bereits in der Klinik angewendet. In vitro Versuche haben vielversprechende Ergebnisse mit epigenetischen Therapien in Bezug auf eine Verlangsamung der Tumorzellteilung gezeigt. Allerdings demonstrierten kürzlich publizierte in vivo Studien, dass der Verlust von epigenetisch aktiven Enzymen in T Zellen das Tumorwachstum auch beschleunigen kann. Um diese Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Daten – auch auf Hinblick auf eine möglicherweise unerwartete und unerwünschte Nebenwirkung von Inhibitoren in vivo - zu klären, ist es unumgänglich, die Experimente auf Ebene des Mausmodells (Knock-Out und Inhibitor-Studien) anzusiedeln. Weiters zu beachten ist, dass der Einfluss von epigenetisch aktiven Enzymen und deren Inhibition auf die Tumorentwicklung sehr stark vom Differenzierungsgrad und dem Entwicklungsstadium der einzelnen Zelle abhängt, was mit in vitro durchgeführten Versuchen nicht ausreichend simuliert werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geschilderte Studie werden für die Inhibitor-Behandlungen 320 und für die Knockout Studie 96 Mäuse insgesamt über drei Jahre benötigt. **Für die Immunophänotypisierung werden 100 Mäuse verwendet. Für die Zucht werden zusätzlich 222 Mäuse beantragt.**

Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 738 Mäusen.

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

Das Design dieser Studie fand unter Berücksichtigung der 3R Regeln (Replacement, Reduction, Refinement) statt. Die Anzahl der belasteten Tiere wird durch optimierte Zuchtplanung so gering wie möglich gehalten und die Anzahl der Tiere für die Knockout und Inhibitor-Studien wurde nach Berechnung der Stichprobengröße auf das erforderliche Minimum reduziert. Der Versuchszeitraum der Inhibitor-Studien wird auf das erforderliche Mindestmaß beschränkt. Stress als auch Schmerz der Mäuse werden während der Studien möglichst minimiert. Mäuse werden, sobald Abbruchkriterien gegeben sind, unter Narkose und Analgesie den Experimenten zugeführt. Ferner werden die Mäuse in Gruppen in angereicherten Käfigen (Papier, Papierrollen) gehalten und von ausgebildeten TierpflegerInnen betreut und die Behandlungen werden von geschulten ProjektmitarbeiterInnen durchgeführt und tierärztlich überwacht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2018 sowie bis spätestens 28. Februar 2021 vorgesehen.

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

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

Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verursachen Infektionen (Mucormykosen), die sehr schnell und aggressiv verlaufen, durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten führen und mit einer hohen Todesrate (über 90%) verbunden sind. In dieser Pilzgruppe bestehen Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente, die routinemäßig zur Vorbeugung bei Risikopatienten sowie für die Therapie eingesetzt werden. Außerdem steigt die Anzahl von Patienten an, die ein erhöhtes Risiko für diese Infektionen tragen (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen...). Hinzu kommt, dass auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig ist. Aus diesen Gründen nimmt die Anzahl dieser Erkrankungen weltweit zu; in einigen Kliniken sind Mucormykosen bereits die häufigste Form von Schimmelpilzinfektionen. Ein großes Problem, gleichzeitig aber auch eine Chance ist, dass viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion noch ungeklärt sind, die dringend benötigte neue Ansätze für Vorbeugung und Therapie liefern könnten. Viele grundsätzliche Fragen können bereits „in vitro“, also „im Reagenzglas“ untersucht werden. Dazu werden von uns auch fortgeschrittene Zellkultur-Methoden eingesetzt (siehe „3R“). Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen im lebenden Organismus können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Dieses Projekt beschäftigt sich mit einigen der wichtigsten Verursacher von Mucormykosen. Im Infektionsmodell werden Mäuse, denen jeweils ein ganz bestimmtes Element des angeborenen Immunsystems fehlt, mit den Pilzen infiziert. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf der Versuchsgruppen wird genau dokumentiert sowie die Aktivierung von unterschiedlichen Immunzellen und anderen Faktoren der Immunabwehr analysiert.

zu erwartender Nutzen: Durch die Verwendung von Mäusen, denen ganz gezielte bestimmte Elemente des Immunsystems fehlen, sollen neue Erkenntnisse zu deren Bedeutung bei der Abwehr von Pilzkrankheiten gewonnen werden. Die Beteiligung dieser Teile der Abwehr ist für Mucormykosen noch sehr unzureichend bekannt, kann aber wesentlich dazu beitragen, neue und unterstützende Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung dieser Krankheiten zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden an einer Infektion durch die oben genannten Pilze erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

315 Mäuse in einem Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Generell werden für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen zahlreiche Experimente *in vitro*, (d.h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Im Labor werden Isolate der verschiedenen Pilzarten kultiviert und untersucht. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Zellen gewonnen und mit Pilzen zusammengebracht. Verschiedene Zellkultur-Modelle mit menschlichen Zelllinien kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter auch ein lebensnahes Modell der menschlichen Atemwege. Durch diese Methoden können bereits sehr viele Daten gewonnen und Hypothesen zum Krankheitsgeschehen erstellt werden. Trotz dieser ständig verfeinerten Modelle ist ein völliger Verzicht auf Tierversuche nicht möglich. Für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend und nach wie vor *in vivo* (d.h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich, um die komplizierten Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen.

Verminderung: Jede Versuchsgruppe beinhaltet 9 Tiere. Diese Mindestanzahl wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter eingefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. Um beengte Verhältnisse und sozialen Stress zu vermeiden, werden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4-5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig haben die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu steht zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annehmen (manche Gruppen bevorzugen ein Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen werden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgt für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere werden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren

Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die Mäuse zeigen einen deutlich reduzierten Fluchreflex und sind handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Beim Auftreten erster Krankheitssymptome werden den Mäusen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser oder einer Zuckerlösung aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichtert. Dieser „Brei“ wird von den Tieren gut angenommen und hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt.

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

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

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

Chronische Niereninsuffizienz (CKD = chronic kidney disease) trägt bekanntermaßen zur Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen bei und führt auf diese Weise zum frühzeitigen Tod vieler Nierenpatienten. Bei den typischen Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf das Herz handelt es sich meist um eine Linksherzhypertrophie, die letztendlich zum Tod durch Herzversagen führen kann. Die Faktoren, die bei der Entstehung dieser schweren Komplikation der CKD eine Rolle spielen, sind leider noch weitgehend unklar. Da eine geglückte Nierentransplantation i. d. R. zu einer Rückbildung der Veränderungen am Herzmuskel führt, sind es sehr wahrscheinlich bestimmte mit CKD assoziierte Faktoren in der Niere selbst, die zur Entstehung der Linksherzhypertrophie beitragen. In diesem Zusammenhang ist in letzter Zeit auch der Faktor Fgf23 (fibroblast growth factor 23) in den Fokus des Interesses gerückt. Dieser Faktor bildet gemeinsam mit seinem Rezeptor und seinem Korezeptor klotho ein System, das bei der Regulation des Phosphathaushalts und der Vitamin-D-Synthese in der Niere eine zentrale Rolle spielt. Neuen Studien zufolge gibt es bei CKD-Patienten möglicherweise einen Zusammenhang zwischen kompensatorisch erhöhtem Fgf23-Spiegel und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen, was darauf hindeutet, dass Fgf23 eine bislang unbekannte, eigenständige Bedeutung für Blutdruck und Herzfunktion haben könnte. Wir haben in unserem Labor verschiedene Tiermodelle etabliert, die es uns erlauben, die Funktionen von Fgf23 an klinisch gesunden Tieren bzw. die Folgen eines erhöhten Fgf23-Spiegels für verschiedene Organfunktionen in vivo zu untersuchen. Im Zuge der geplanten Studie muss auch bei einer Reihe von Tieren eine chronische Niereninsuffizienz induziert werden. Demgegenüber steht der Gewinn von Informationen, die dazu beitragen können, die Entstehung schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Nierenpatienten besser zu verstehen und dadurch Möglichkeiten für Prävention oder Therapie entwickeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Entsprechend dem Versuchsplan sind 285 adulte, männliche Wildtyp-Mäuse sowie 341 genetisch veränderte männlich adulte Mäuse (insgesamt also 626 Tiere) veranschlagt. In dieser Summe sind einige Reservetiere enthalten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht alle benötigt werden.

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

Aus der Beschreibung s.o. ergibt sich, dass der Versuch nur im lebenden Tier durchgeführt werden kann (In-vitro-Studien zu der Fragestellung wurden bereits durchgeführt). Die Studie wird durch bzw. unter der Anleitung von Personen durchgeführt, die mit den Tiermodellen und den geplanten Techniken (inklusive Monitoring und Schmerzmanagement der Tiere) große Erfahrung haben, sodass der Ablauf des Versuchs und die Belastung für die Tiere gut einschätzbar und minimierbar sind. Die Gruppengrößen entsprechen den bei diesen Ansätzen in der Literatur üblichen und von uns in ähnlichen Experimenten verwendeten. Die Tierzahl ergibt sich in dieser Studie aus der Notwendigkeit, Methoden neu zu etablieren und hierbei auf vorherige Ergebnisse aufbauen zu müssen, sowie bei den Einzelexperimenten die in der Literatur übliche Zahl von 10 Tieren pro Gruppe einzuhalten. Das ist erforderlich, um die Fragestellung innerhalb eines Projektes vollständig abzudecken, sodass zusätzliche Versuche möglichst vermieden werden können.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2016 sowie bis spätestens 29. Februar 2020 vorgesehen.

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

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

An Epilepsie erkranken zwischen 0.5 und 1% der Menschen irgendwann im Laufe ihres Lebens. Damit stellt Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen dar. Das Risiko an Epilepsie zu erkranken ist dabei im ersten Lebensjahrzent relativ hoch, danach fällt es deutlich ab. Mit dem Alter, ab ca. 60 Jahren nimmt das Erkrankungsrisiko dann aber wieder beträchtlich zu, um im hohen Alter Maximalwerte zu erreichen. Im Alter überwiegt die sogenannte erworbene Epilepsie, die zumeist Folge einer Schädigung von Blutgefäßen im Gehirn ist (z. B. im Zusammenhang mit Schlaganfall, Traum, Gehirnblutung) sind. Bei diesen erworbenen Epilepsieformen treten die Anfälle typischerweise erst nach einer Latenzzeit auf. In dieser Phase kommt es offensichtlich zu den Epilepsie-auslösenden Veränderungen, die unter dem Begriff Epileptogenese zusammengefasst werden. Die Latenzzeit bietet damit aber auch die Chance zur therapeutischen Intervention. Paroxysmale Depolarisationsschübe (PDS) werden in letzter Zeit als wesentliche epileptogene Ereignisse verstanden und deren Verhinderung könnte einen wesentlichen Ansatzpunkt für anti-epileptogene therapeutische Maßnahmen darstellen. PDS können auch in neuronalen Zellkulturen experimentell in-vitro ausgelöst und deren Entstehung untersucht werden. Für diese in-vitro Untersuchungen werden Gehirnzellen von neugeborenen Mäusen zweier transgener Linien eingesetzt; diese Neugeborenen werden innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt ohne weitere Manipulationen schmerzlos getötet. Aus dem Gehirn eines einzigen Tieres können Dutzende von Kulturschalen angelegt werden, die dann für mehrere Wochen für die Forschungsarbeit zur Verfügung stehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Zucht und Erhaltung der zwei genetisch unterschiedlichen transgenen Mauslinien werden jeweils 18 Elterntiere für die Zucht und die Erhaltung benötigt. Aufgrund der zu erwartenden Wurfanzahl und der durchschnittlichen Wurfgröße sind pro Mauslinie ca. 150 Jungtiere pro Jahr für die Zucht und 120 Jungtiere für die Erhaltung vorgesehen. **In sechs Jahren ergibt sich damit eine Gesamtanzahl an Tieren von 1692 pro Mauslinie, mal 2 Mauslinien somit 3384 Tiere.**

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

Vermeidung: Die Untersuchungen finden in neuronalen Zell/Gewebekulturen statt, es werden keine Tierversuche durchgeführt.

Verminderung: Die Anzahl der Zuchttiere wird auf die erforderliche Anzahl der benötigten Zell/Gewebekulturen abgestimmt.

Verfeinerung: Die Elterntiere werden unter standardisierten Bedingungen spezifisch pathogenfrei unter Verwendung einzelbelüfteter Käfige gehalten.

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

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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung und Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der primär sclerosierenden Cholangitis (PSC) für die es bisher noch keine effektive Therapie (außer Lebertransplantation) gibt. Ein charakteristisches Merkmal von Gallenwegserkrankungen wie der PSC ist die Anhäufung von Gallensäuren in der Leber und im Körper, welche Leberzellen zerstören und schwerwiegende Symptome wie den Juckreiz verursachen. Kürzlich wurde ein G-protein gekoppelter Rezeptor (GPCR) welcher durch Gallensäuren aktiviert wird und bei PSC PatientInnen Störungen aufweist. Da dieser GPCR auch eine wichtige hemmende Wirkung auf Entzündung und Bindegewebsbildung und der Leber hat, haben wir uns zum Ziel gesetzt seine Rolle in der Entwicklung von Gallengangsentzündungen im Mausmodel zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Dadurch soll gezeigt werden dass dieser Rezeptor der Entzündung und Bindegewebsbildung bei chronisch entzündlichen Gallenwegserkrankungen vorbeugt. Da seit kurzem auch Medikamente verfügbar sind, welche diesen Rezeptor stimulieren, entstehen durch diese Untersuchungen auch neue Perspektiven für die medikamentöse Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der PSC.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu diesem Zweck werden Mäuse in denen der Rezeptor entweder fehlt oder verstärkt vorhanden ist der Verlauf von entzündlichen Gallengangsschädigungen untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus (Mäuse): 672 + 944

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsseligens verringert. Soweit möglich werden auch Ko-Kulturen der unterschiedlichen (oben angeführten) Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zellentypen

feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse erfolgen die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2018 sowie bis spätestens 31. Mai 2021 vorgesehen.

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

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

Es handelt sich um ein Forschungsprojekt, in dem die Rolle des Proteins Thrombospondin-1 (und dessen Veränderung durch neutrophile Enzyme) in der Entstehung einer Thrombose untersucht wird.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns die Erweiterung unseres Wissens über die krankhafte Entstehung von Blutgerinnseln in Blutgefäßen. Dieses Wissen könnte es uns erlauben, neue Strategien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Thrombosen zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: **Von 60 Mäusen werden ausschließlich Blutproben für die Isolierung von Blutzellen oder Plasma genommen. Die restlichen (494) Mäuse werden einem operativen Eingriff unter Vollnarkose unterzogen - mit nachfolgender entsprechender Schmerzlinderung. Hierbei wird bei 434 Tieren eine tiefe Venenthrombose erzeugt, die über einen Zeitraum von ca. 1 Woche entsteht und sich über die nächsten weiteren 2 Wochen wieder auflöst. Bei 60 Tieren wird vergleichsweise eine akute arterielle Thrombose über einen Zeitraum von 15 Minuten ausgelöst, wobei die Tiere nicht mehr aus der Narkose erwachen.**

2. Art und Anzahl der Tiere

554 Tiere der Art Mus musculus (Mäuse) sollen eingesetzt werden.

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

Vermeidung: Da bei einigen Versuchen nur Blutzellen der Mäuse benötigt werden, entsteht kaum eine Beeinträchtigung für diese Tiere. Versuche, die eine Thrombose simulieren, können nicht nur durch in vitro Studien ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde kritisch überlegt und eine Zahl festgelegt, bei der so wenig Mäuse wie möglich eingesetzt werden, aber gleichzeitig eine aussagekräftige, statistische Auswertung ermöglicht wird.

Verfeinerung: Stress und Angst für die Mäuse werden durch den Einsatz eines „enriched environment“ in den Käfigen vermindert. Weiters werden jegliche potenzielle Schmerzen durch Verabreichung von entsprechenden Medikamenten

vermieden, und selbstverständlich wird der gesundheitliche Zustand der Tiere täglich evaluiert.

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

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

Eisen dient als ein wichtiges Mikroelement für eine Reihe zellulärer Prozesse, wie DNA Synthese und Energiegewinnung. Der Eisengehalt im gesunden Organismus muss jedoch streng reguliert werden, da das überschüssige Eisen die Zerstörung zellulärer Komponenten verursachen und Infektionen fördern kann. In diesen Prozessen nehmen die im Gewebe ansässigen Makrophagen eine Schlüsselrolle ein. Sie versorgen die Zellen mit diesem Element und speichern den Überschuss. Wir nehmen an, dass die Immunzellen, die in Brustkrebs vorkommen, in der Lage sind, schnell wachsende Tumorzellen mit notwendigem Eisen zu versorgen und dadurch das Tumorwachstum zu beschleunigen. Diese Annahme beruht auf Experimenten, die in vitro zeigen konnten, dass Makrophagen unter dem Einfluss spezieller Botenstoffe, die vor allem von Brustkrebszellen produziert werden, dazu gebracht werden, den Tumor mit dem lebenswichtigen Eisen zu versorgen. Im Rahmen des Projekts soll untersucht werden, ob eine genetische Entfernung der Eisenexport- und Eisenspeicherproteine das Tumorwachstum beeinflussen kann. Die Resultate sollen zur Entschlüsselung eines neuen Mechanismus führen, der zur Tumorentwicklung beiträgt und sollen der Identifizierung von Zielen (Eisenproteine) für die Krebstherapie dienen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 2160 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Es wurde gezeigt, dass die durch die Anwendung von Tumorzellkulturen in vitro gewonnenen Ergebnisse nur sehr beschränkt auf den Menschen übertragbar sind. Während des ganzen Projektes werden detaillierte Protokolle geführt um eine maximale Informationsmenge aus den Versuchen zu erhalten.

Verminderung: Versuchsspezifische Minimierung der Anzahl der Tiere pro Gruppe auf die für das jeweilige Experiment benötigte Anzahl (20 Tiere, max. 40 Tiere), um eine statistische relevante Aussage zu erreichen.

Verfeinerung: Die Belastung für das Tier ist in diesem Projekt durch die Tumore verursacht. Um diese möglichst klein zu halten, werden die Tiere während des

Tumorwachstums mit einer Schmerztherapie behandelt. Die Experimente werden jedoch unverzüglich beendet, sobald der Tumor eine kritische Größe überschreitet und wenn eine starke Belastung für das Tier auftritt (Zeichen eines Schmerzes, Apathie, verringerte Wasser- und Futterraufnahme). Die Eingriffe werden möglichst schmerzfrei, unter Narkose durchgeführt. Der Zustand der Tiere unterliegt einer täglichen klinischen Kontrolle durch geschultes Personal.

Bedeutung des Projekts für Humanmedizin: Brustkrebs ist die häufigste diagnostizierte Tumorerkrankung bei Frauen und weist, trotz bedeutsamer Fortschritte von Therapie und Früherkennung, eine hohe Rezidiv- und Mortalitätsrate auf. Die Befunde des Projekts können in Zukunft eine Anwendung in Klinik finden. Spezifisch können die für den Eisenstoffwechsel und zugleich für das Tumorwachstum wichtigen Proteine als Ziele neuer, in der Klinik wirksamer Arzneimittel gegen Brustkrebs dienen.

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

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

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

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 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 genetische Beteiligung wichtiger Genprodukte, die entscheidende Schnittstellen zwischen Lipid- und Eisenmetabolismus darstellen können, untersuchen. In weitere Folgen sollen die Resultate neue Therapiemöglichkeiten ermöglichen, um die fortschreitende Atherosklerose im Menschen zu mindern. Die Tiere erhalten eine fettreiche/armereiche Diät, welche zu keinem beobachtbaren Leidensmerkmalen führt. Sie nehmen also lediglich an Gewicht zu und entwickeln dabei eine Atherosklerose. Danach wird ihnen schmerzfrei markiertes, Cholesterin gespritzt und wir beobachten, wohin genau das Cholesterin im Körper transportiert wird. So können wir unterscheiden, ob es eine veränderte Aufnahme über den Darm gibt, ob der Rücktransport von Cholesterin von den weißen Blutkörperchen zur Leber betroffen ist, welche Zellen in der Leber eigentlich das Cholesterin aufnehmen und ob die Umwandlung von Cholesterin zu Gallensalzen (und damit die Ausscheidung von Cholesterin) verändert sind.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen, wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel und Atherosklerose zu erklären und somit bessere Behandlungsmöglichkeiten für Patienten entwickeln zu können. Außerdem möchten wir durch unsere Behandlung die Ausscheidung von Cholesterin fördern und somit die Atherosklerosebildung im Tier und später im Menschen mindern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hypercholesterinämie, die genetisch veränderten Mäuse nehmen aufgrund des hohen Fettgehaltes der Nahrung zu. Sonst ist kein besonderes Leiden zu beobachten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, im bisherigen Projekt wurden bisher 480 genehmigt, 704 weitere sind nötig. (insgesamt 1184 Mäuse)

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

Vermeidung: Das Zusammenspiel vom Element Eisen, dem Lipidstoffwechsel 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. Somit stellt sich die Notwendigkeit, diese Fragestellung im Rahmen eines in-vivo Projektes zu untersuchen.

Verminderung: Aufgrund unserer großen Erfahrung auf diesem Gebiet können wir die minimal nötige Anzahl an Tieren verwenden. Außerdem führen eine genaue Datenaufzeichnung und die Messung von möglichst vielen Parametern (z. B. durch Durchflusszytometrie) dazu, dass die Versuchsreihen nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen.

Verfeinerung: In Gegensatz zu vergleichbaren Versuchsansätzen in der Vergangenheit dürfen die Mäuse auch nach der Cholesterinmarkierung in ihren gewohnten Käfigen mit kompletter Einstreu und Holzstückchen als Enrichment- verbleiben und müssen nicht für einige Stunden in sogenannten Metabolischen Käfigen untergebracht 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

Für den Versuch werden 9 jährige weibliche Schafe benötigt, an welchen die Auswirkungen chronischer elektrischer Stimulation des n. laryngeus recurrens, bzw. dessen Endästen auf die Kehlkopfmuskulatur exploriert werden sollen. Die Kehlköpfe von Schafen weisen anatomisch-funktionell eine große Ähnlichkeit zu humanen Kehlköpfen auf. Die Auswirkungen chronischelektrischer Stimulation können weder in-vitro noch in humanen Versuchen untersucht werden. Die Ergebnisse sollen zum einen Aufschluss über die physiologischen Alterungsvorgänge liefern und zum anderen die Auswirkungen eines völlig neuen Therapieansatzes explorieren.

zu erwartender Nutzen: Die Versuche stellen die einzigartige Gelegenheit dar, einen lebenden Organismus hinsichtlich chronisch-elektrischer Stimulation der Larynxmuskulatur zu untersuchen. Dies ist wissenschaftlich von größter Bedeutung und war bis dato aufgrund technischer Limitationen auch noch nicht durchführbar. Diese Experimente stellen einen großen Wissenszuwachs in Aussicht, der in weiterer Folge zur Entwicklung weiterer therapeutischer Ansätze genutzt werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vergleichbare Versuche zeigten keine Beeinträchtigung der Tiere in puncto Vitalität. Die während der Lebenszeit der Tiere geplanten Untersuchungen erfolgen mit etablierten Methoden (Operationen unter Narkose), die das Tierleid auf ein absolutes Minimum begrenzen. Beschreibung der Methoden die an den Tieren angewendet werden: An den Tieren sollen der die Kehlkopfmuskulatur versorgende Endast des Kehlkopfnerven (n. laryngeus recurrens) direkt stimuliert werden. Nach Fixierung der Elektrodenspitze im Bereich des Cricothyreoidal Gelenkes wird die Elektrode mit dem Schrittmacher verbunden. Dieser ist im Bereich des Brustbeines unter der Haut angebracht. Da der Schrittmacher elektronisch von außen gesteuert werden kann, sind keine weiteren Narkosen für den Versuch notwendig. Der Eingriff, sowie die postoperative Phase werden dabei von erfahrenen Tierärzten geleitet und überwacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen für die Versuche 90 weibliche Schafe (davon 6 Reservetiere) herangezogen werden.

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

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

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen an allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandenen biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Nach ihrer Anlieferung bekommen die Schafe zwei Wochen Zeit, um sich, unter tierärztlicher Aufsicht, an die neue Umgebung zu gewöhnen, und um sich von etwaigen transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Über den gesamten Versuchszeitraum findet ein täglicher Umgang mit den Tieren durch geprüftes Tierpflegepersonal und Experimentatoren statt, sodass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen, und zusätzlicher Stress bei den Messungen vermieden wird. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht.

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

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

Die Literatur gibt Hinweise, dass Sonic Hedgehog und Idian Hedgehog eine wichtige Rolle in der Skeletogenese spielen. Diese Studien sind zum größten Teil in vitro Studien, bis dato gibt es kaum in vivo Untersuchungen. Durch die Resultate dieser Arbeit erhoffen wir die Knochenbruchheilung zu beschleunigen und zu optimieren.

zu erwartender Nutzen: Die aus dieser Studie gewonnen Erkenntnisse sollen neue Ansatzpunkte in der Therapie von Pseudoarthrosen und der Knochenbrüchen beim Menschen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der geplanten prospektiven Tierstudie wird an Mäusen die Wirkung der beiden Substanzen auf Knochendefekte bei sonst fachgerechter medizinischer Versorgung und Schmerzbekämpfung untersucht. Im weiteren Verlauf werden Röntgenaufnahmen und Computer Tomographie (CT) zur Kontrolle durchgeführt. Letztlich werden die Tiere eingeschläfert und biomechanische und biochemische Untersuchungen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 erwachsene weibliche Mäuse (C57BL6)

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

Vermeidung: Die Literatur gibt uns Hinweise dass Sonic Hedgehog und Idian Hedgehog eine wichtige Rolle in der Skeletogenese spielen. Zur konkreten Frage der Wirkung dieser Substanzen bei Knochenbrüchen gibt es bis dato keine klaren in vivo Untersuchungen. Diese Studie soll diese Lücke schließen.

Verminderung: Die Operation sowie sämtliche Nachuntersuchungen werden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Anzahl / Fallzahlplanung der dafür notwendigen Tiere wurde im Vorhinein durch statistische Berechnungen festgelegt.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Der Projektleiter sowie die projektbeteiligten Personen sind erfahrene Chirurgen und haben Erfahrung mit tierexperimentellen

Studien. Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und Analgesie. Die postoperative Behandlung erfolgt nach einem standardisierten Regime.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2018 sowie bis spätestens 30. September 2019 vorgesehen.

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

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

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), an der viele Krebs-, Rheuma- und Arthritis Patienten leiden, ist nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Blutarmutsform. Bei Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden, ist sie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig wurden Patienten, die an einer Anämie der chronischen Erkrankung litten, mit Erythropoietin (EPO) behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass Erythropoietin vor allem in Tumorpatienten auch deutliche, ungewünschte Nebenwirkungen haben kann. Da in den letzten Jahren durch intensive Forschung ein großer Wissenszuwachs über die zu Grunde liegenden Mechanismen möglich war, wurden neue Therapiekonzepte entwickelt. Diese basieren hauptsächlich darauf, dass man versucht negative Effekte des aktivierten Immunsystems auf die Blutbildung zu reduzieren bzw. vermehrt Eisen, das für die Bildung des roten Blutfarbstoffes unbedingt nötig ist, vermehrt aus den körpereigenen Fresszellen zu mobilisieren. Unser Interesse fokussiert sich auf ein Modell der Anämie der chronischen Erkrankung bei Ratten mit einer chronischen Gelenkentzündung. Die bisherigen Daten zu diesem Tiermodell zeigen eindeutig, dass es eine große Ähnlichkeit mit der beim Menschen auftretenden ACD aufweist und somit Daten aus dem geplanten Projekt gut auf den Menschen übertragbar sind. Es zeigte sich im Laufe der Versuche, dass es bei dem Einsatz des Antikörpers, gemeinsam mit EPO zu einer starken Verbesserung des Hämoglobinwertes kommt. In weiterer Folge soll nun untersucht werden, ob durch den Einsatz des Antikörpers die Gabe von EPO reduziert werden kann.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Ratten wird eine Gelenkentzündung und damit einhergehend eine Anämie durch Applikation einer speziellen Substanz erzeugt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind 1317 Ratten in diesem über 5 Jahre laufenden Projekt vorgesehen.

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

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel, dem Antikörper 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 31. Jänner 2022 vorgesehen.

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

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

Mit dem Alter nehmen sowohl Schwere als auch Inzidenz von Infektionen bei älteren Menschen zu, einhergehend mit einer verminderten Wirksamkeit von Impfungen. Vor dem Hintergrund stetig steigender Lebenserwartung in Industrieländern gewinnt die Thematik des gesunden Alterns zunehmend an Bedeutung. Eine Strategie, um möglichst vielen Menschen zu helfen, gesund alt zu werden, ist die intensive Suche nach Möglichkeiten, Impfungen für ältere Menschen zu verbessern. Faktoren, die den Impferfolg beeinflussen, sind zum Beispiel das immunologische Gedächtnis, Veränderungen des B- und T-Zell-Kompartiments oder altersbedingte Veränderungen des Knochenmarks. Allerdings werden die Bedeutung und Auswirkungen dieser Faktoren bislang noch unzureichend verstanden. In unseren bisherigen Versuchen konnte wir zeigen, dass sich die Immunantwort in jungen und alten Mäusen wie erwartet unterscheidet, jedoch unter bestimmten Bedingungen die alten Mäuse in der Lage waren, eine ähnliche Immunantwort zu bilden wie die jungen Tiere. Wir wollen nun ermitteln durch welche Faktoren dies beeinflusst wird (Fragestellung b und c). Des Weiteren konnten wir feststellen, dass von allen betrachteten Zytokinen (Botenstoffen) sich die Produktion von GM-CSF in jungen und alten Mäusen deutlich unterscheidet. Deswegen wollen wir diese drei offenen Forschungsfragen angehen und untersuchen: a) GM-CSF als mögliches Adjuvanz zur Verbesserung der Impfantwort im Altern; b) Der Einfluss der Zusammensetzung des Impfstoffes auf den Impferfolg; c) Die Notwendigkeit der Hilfe durch CD4+ T Zellen für eine adäquate B Zell Antwort bei der Primärimmunisierung. Um diese Faktoren zu untersuchen, werden wir zu einem Mausmodell greifen und Tetanus- sowie Diphtherie-Toxoide (humanen Tetanus/Diphtherie Impfstoff) als Antigene verwenden.

zu erwartender Nutzen: Durch das Verändern bzw. Anpassen jedes einzelnen Faktors und das Simulieren menschlicher Impfstrategien werden wir in der Lage sein, einen Einblick in die wechselseitige Abhängigkeit dieser Faktoren zu gewinnen. Schließlich werden wir neue Möglichkeiten für die Verbesserung von Impfungen bei älteren Menschen aufzeigen.

zu erwartender Schaden: Bei diesen Versuchen werden bereits beim Menschen zugelassene Impfstoffe verwendet. Diese Impfstoffe sind sicher und es ist nur in

extrem seltenen Fällen mit minimalen Nebenwirkungen der Impfung (Rötung oder Schwellungen an der Impfstelle oder noch seltener Fieber) zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl soll um 96 Mäuse auf 336 Mäuse erhöht werden.

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

Vermeidung: In diesem Projekt sollen die altersabhängigen Veränderungen des Immunsystems im Einzelnen sowie die Auswirkungen auf den Impferfolg im Gesamten untersucht werden. Derartig komplexe Zusammenhänge, sowie Abhängigkeiten der einzelnen Komponenten von nicht Immunzellen wie z. B. den Stromazellen des Knochenmarks, können nur in einem Gesamtorganismus untersucht werden. Es ist unmöglich dieses Zusammenspiel im Zusammenhang mit angeborenen Immunzellen, adaptiven Immunzellen, und lokalen Faktoren (z. B. Zytokinen) in einem in vitro Modell nachzuspielen. Zudem stehen zurzeit keine geeigneten in vitro Systeme zur Verfügung, mit denen sich die vielfältigen Interaktionen unterschiedlicher Zelltypen hinreichend darstellen lassen. Da die vorgesehenen Untersuchungen im humanen System ethisch nicht vertretbar sind und kein geeignetes in vitro System zur Verfügung steht, muss auf ein Tiermodell zurückgegriffen werden. Dabei bietet sich das Mausmodell aufgrund der guten Übertragbarkeit muriner immunobiologischer Prozesse auf das humane System an.

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 Versuche werden von geschultem Personal durchgeführt. Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch Fachpersonal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben 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

Angst und Furcht sind physiologische, emotionale Reaktionen auf bedrohliche Ereignisse. Doch diese Emotionen können, entkoppelt von jeglicher Kontrolle, überhand nehmen und dadurch direkt mit unserem täglichen Leben interferieren. Angststörungen sind mittlerweile die häufigste psychiatrische Erkrankung, betroffen sind im Durchschnitt jährlich ungefähr 14% der Bevölkerung. Zusätzlich zum persönlichen Leid verursachen Angststörungen eine immense ökonomische Last mit direkten und indirekten Kosten von geschätzten 74 Milliarden Euro pro Jahr in Europa. Expositions basierte Verhaltenstherapien, welche exzessive Angst löschen sollen, stellen die bevorzugte Strategie zur Behandlung dar. Allerdings erfahren nur etwa 40% der Patienten eine partielle, langzeitliche Linderung der Symptome durch die vorhandenen Behandlungsweisen, bei einer Mehrheit der Patienten scheitert eine vollständige Genesung. In unserem innovativen Forschungsansatz schlagen wir nun vor, sogenannte Komorbiditäten als Ausgangspunkt für neue therapeutische Möglichkeiten zu evaluieren. Angststörungen zeigen einen hohen Grad an Komorbidität mit Essstörungen wie z. B. Magersucht (Anorexia nervosa), Bulimie und „Binge Eating“- Störungen. Diese Zusammenhänge lassen eine gemeinschaftliche neuronale Basis zwischen Angsterkrankungen und Essstörungen vermuten.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Forschungsprojekt wollen wir bei Mäusen refraktäre Angststörungen im Detail untersuchen. Dadurch erhöhen wir sowohl die Abbildungs- als auch die Ursachvalidität zu klinischen Befunden von Angststörungen wie z. B. posttraumatischer Stressbelastung (PTSB) oder Panikstörungen, welche stark von einer Resistenz gegenüber Extinktions-basierter Verhaltenstherapien geprägt sind. Mit unserer Arbeit zur Identifizierung neurobiologischer Mechanismen einer beeinträchtigten Angstlöschung werden wir aber vor allem einen wichtigen ersten Schritt zur Etablierung neuartiger therapeutischer Ansätze leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das angewandte Methodenspektrum wurde sorgfältig unter Berücksichtigung der 3R-Regel ausgewählt. Die Tiere können sich während der Experimente größtenteils frei und ungehindert in ihren Heimkäfigen bewegen. Dieses ungestörte Verhalten ist eine Voraussetzung für unsere

Fragestellungen und trägt in erheblichem Maße zum Wohlbefinden der Tiere während der Experimente bei.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 645 Mäuse inklusiv aller Kontrollgruppen veranschlagt.

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

Das Projekt wurde unter strenger Berücksichtigung der der „3R“ Regel geplant, wobei besonders viel Augenmerk darauf gelegt wurde, die Anzahl der Tiere durch strikte Zuchtplanung (Verminderung) und durch den Einsatz modernster experimenteller Techniken (Verfeinerung) so gering wie möglich zu halten. Alle Versuche erfolgen unter standardisierten, etablierten Bedingungen um die Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum zu reduzieren, wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu garantieren und die Anzahl der verwendeten Tiere zu minimieren (Verminderung). Unsere Experimente ermöglichen eine Aussage zu einer ganzen Reihe von Fragen zum Forschungsthema. Dadurch trägt unsere Arbeit dazu bei, zukünftige Tierexperimente zu diesem Thema zu reduzieren (Vermeidung und Verminderung).

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

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

Adipositas, eine komplexe Stoffwechselerkrankung, ist aufgrund der steigenden Prävalenz Gegenstand intensiver Forschungsprojekte. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von braunem Fettgewebe durch Wärmeentwicklung (Thermogenese) den Energieumsatz steigern und somit Adipositas entgegenwirken kann. Braunes Fettgewebe ist eine spezielle Form des Fettgewebes, dessen Zellen eine Vielzahl an uncoupling Protein 1 (UCP-1) positiver Mitochondrien besitzen und somit in der Lage ist, durch Entkopplung der Atmungskette von der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese, Wärme zu produzieren (Thermogenese). Obwohl aktives braunes Fett in Erwachsenen nachgewiesen wurde, existieren derzeit noch keine pharmakologischen Strategien um braune Fettgewebsaktivität therapeutisch zu nutzen. Deshalb ist es von essentieller Bedeutung die molekularen Mechanismen, welche zu einer chronischen Aktivierung von braunem Fett führen, aufzuklären. Seit kurzem ist bekannt, dass der Vitamin A Stoffwechsel ein wichtiger Regulator des Energiehaushaltes durch Effekte auf Leber, weißes Fettgewebe und möglicherweise auch braunes Fettgewebe ist. Vitamin A wird hauptsächlich in der Leber gespeichert und kann je nach Bedarf zu den jeweiligen Zielorganen transportiert werden. Die spezifische physiologische Rolle des Vitamin A Stoffwechsels in der Aktivierung von braunem Fettgewebe und der adaptiven Thermogenese ist derzeit jedoch noch nicht bekannt.

Folglich ist es unser primäres Ziel die Rolle von Retinoiden in der Regulation von thermogenen Prozessen zu studieren um damit neue therapeutische Targets für eine mögliche Behandlung von Adipositas und den damit assoziierten Erkrankungen zu identifizieren.

Zusätzlich zu den bereits bewilligten Tieren und Methoden werden im Rahmen dieses Amendements zusätzlich 580 Mäuse und 120 Sprague-Dawely Ratten beantragt, um die Rolle der Mitochondrien im Zusammenhang mit dem Vitamin A Stoffwechsel in der Thermogenese sowie die Rolle der Leber in diesem Prozess weiter zu untersuchen. Daher wird die Tierzahl auf insgesamt 1576 Mäuse und 120 Sprague-Dawely Ratten erhöht.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.576 Mäuse und 120 Ratten

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

In dem Projekt werden sehr gut etablierte und international akzeptierte Maus und Rattenmodelle verwendet und es werden alle Anforderungen zu Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen berücksichtigt.

Vermeidung: Wenn möglich, werden in vitro Versuche durchgeführt. Daher konnte zur Beantwortung einiger Fragestellungen unseres Projektes eine relative Replacement Strategie mit isolierten Hepatozyten, Kupffer'schen Sternzellen sowie braunen Adipozyten für mechanistische Studien gewählt werden.

Verminderung: Durch ein adäquates Studiendesign wurde die minimale Anzahl an Versuchstieren zur Testung der jeweiligen Hypothesen mit statistisch signifikanter Aussagekraft, mit Hilfe des Java basierten Sample Size Calculator berechnet. Des Weiteren wird großer Wert auf standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen gelegt um eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erzielen.

Verbesserung: Durch die Verwendung von geeigneten Anästhetika und Analgetika werden Schmerzen und Leid der Versuchstiere vermindert.

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

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

zu erwartender Nutzen: Das Ziel unsere Studie ist zu verstehen, welche Rolle das Immunsystem beim Verlust des Augenlichtes spielt. Im Speziellen wollen wir untersuchen, wie ein bestimmter Zelltyp, nämlich die Mikroglia, weiß, wann sie bestimmte Nervenzellen während der Entwicklung des Nervensystems entfernen muss, während sie die ausgewachsenen Nervenzellen in Ruhe lässt. Dieses Wissen ist fundamental, weil der Verlust des Augenlichtes immer mit dem Entfernen von Nervenzellen durch Mikroglia einhergeht. In diesem Sinne könnten Mikroglia für den Ausbruch und/oder das schneller Fortschreiten einer krankheitsbedingten Erblindung verantwortlich sein. Dadurch, dass wir die Grundlagen der Mikroglia-Funktion und Interaktion mit bestimmten neuronal Zelltypen während der Nervensystementwicklung untersuchen, werden wir fundamentales Wissen darüber erhalten, wie und warum Mikroglia aggressiver gegenüber gesunde Nervenzellen reagieren und damit ein Krankheitsbild auslösen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für das Erzielen unserer Ergebnisse können wir auf gut etablierte Standardmethoden zurückgreifen, die teilweise auch am Menschen angewandt werden. Für manche unserer Methoden sind kleine Operationen notwendig bei denen für die Tiere vor, während und nach der Operation fachgerechte veterinärmedizinische Betreuung garantiert ist. Die Operationen werden mit dem aktuellsten Wissen hinsichtlich Narkose und begleitender Schmerztherapie durchgeführt. Wir arbeiten aber auch mit nichtinvasiven Verhaltenstests. Um den Einfluss von Licht auf die Funktion der, für das Sehvermögen wesentlichen Nervenzellen untersuchen und beurteilen zu können, werden die Tiere mit wechselnden Lichtverhältnissen konfrontiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

40.000 für unser Projekt gezüchtete Mäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Unser Projekt bietet uns leider keine Möglichkeit unsere Studien in vitro oder am Computer zu simulieren. Untersuchungen am lebenden Tier sind für unser Projekt entscheidend und können nicht durch andere Modelle ersetzt werden.

Verminderung: Um die Zahl an verwendeten Tieren so niedrig wie möglich zu halten bei gleichzeitigem Erhalt von signifikanten, statistischen Aussagen werden wir mit Pilotstudien arbeiten, die uns eine Aussage darüber geben, ob unser Ansatz korrekt ist und zu statistisch signifikanten Aussagen führen kann. Die Ergebnisse dieser Pilotstudien entscheiden ob und in welchem Ausmaß (mit wie vielen Tieren) wir unsere anschließenden Experimente durchführen. In unserem Fall ist von Vorteil, dass jedes Tier 2 Augen besitzt, die beide Ergebnisse liefern. Wir behandeln ein Auge und verwenden das 2. Auge als unbehandelte Kontrolle. Dadurch können wir die Zahl der verwendeten Versuchstiere reduzieren.

Verfeinerung: Wie bereits oben beschrieben, wissen wir, dass das Immunsystem eine zentrale Rolle im Rahmen einer möglichen Erblindung spielt. Wir zielen daher bei der Wahl unserer Methoden darauf ab, das Immunsystem nach Möglichkeit nicht zu aktivieren bzw. in seiner Aktivität niedrig zu halten. Allein aus diesem Grund sind alle angewandten Methoden nur schwach oder gar nicht invasiv und auch in der Dauer zeitlich kurz gehalten. Unsere Pilotstudien, der ständige Austausch mit anderen Forschungsgruppen im Feld sowie intensive Beobachtungen unserer Tiere im Experiment werden uns helfen, die verwendeten experimentellen Protokolle ständig zu verbessern und dadurch eine mögliche Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

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

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

Kurzkettige Fettsäuren werden in großen Mengen aus ballaststoffreichen Nahrungsbestandteilen im Darm freigesetzt. Dabei spielt das Darmmikrobiom, eine ganz zentrale Rolle, da es die für den menschlichen Körper unverdauliche Ballaststoffe, wie Zellulose, fermentiert und diese metabolischen Produkte werden dann in den Darm abgeben. Hier werden hauptsächlich Acetat, Propionat und Butyrat produziert, die des Weiteren auch in den Blutkreislauf aufgenommen werden können. Es wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von kurzkettigen Fettsäuren und der Ausprägung von allergischen Erkrankungen gibt. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Wirkung von Butyrat in allergischen Erkrankungen untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studien ist für den Menschen sehr groß. Die gewonnenen Ergebnisse können Aufschluss über die Pathogenese von Asthma und weiters von allergischen Erkrankungen im Allgemeinen liefern. Darüber hinaus, hoffen wir, dass durch die Kombination aus experimentellen in vitro und in vivo Daten neue 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 - Patienten.

Diese Studie wird mit 3 verschiedenen Maus-Stämmen durchgeführt. Alter der Tiere. In die Studie werden 8-12 Wochen alte gesunde Mäuse beiderlei Geschlechts eingeschlossen.

2. Art und Anzahl der Tiere

620 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen. Die Anzahl der Mäuse, die benötigt wird, um statistisch aussagekräftige Daten zu generieren, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

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

Vermeidung: An der Entstehung von allergisch-entzündlichen Erkrankungen 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. Außerdem wird den Tieren Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt, um das Wohlbefinden der Tiere zu erhöhen.

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 592 Mäuse verwendet werden.

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

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

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

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

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

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

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.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verstehen der therapeutischen Mechanismen der PUVA-Therapie beim T-Zell-Lymphom der Haut wird helfen, die Behandlungsstrategien bei dieser lebensbedrohlichen Krankheit zu verbessern. Ein Verständnis der Wirkungsweise von PUVA beim T-Zell-Lymphom wird 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, erzielen zu können (PUVA ist potenziell krebserzeugend). Der zu erwartende Nutzen der geplanten Experimente übertrifft den Schaden (geringe Belastung), den die Versuchstiere erleiden, eindeutig, zumal der Erkenntnisgewinn zur Weiterentwicklung der Therapie bei Hautlymphomen des Menschen beitragen wird.

zu erwartender Schaden: Der Schaden durch die Studie ist gering, zumal die Versuchstiere nur einer geringen Belastung ausgesetzt sind.

2. Art und Anzahl der Tiere:

295 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): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

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

Ausbildung in Versuchstierkunde. Neben versuchstierkundlichem Wissen (Biologie, Zucht, Haltung) werden auch diverse praktische Grundlagen betreffend Handling, Anästhesie, Analgesie, Applikation von Substanzen, Blutabnahmetechniken etc. vermittelt.

2. Anzahl und Art der Tiere

320 Mäuse, 160 Ratten zur Ausbildung werden auf insgesamt 960 Mäuse und 480 Ratten bis 2020 aufgestockt.

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

Angehende Forscher (PhD-Studenten) sollen in Kursen für einen artgerechten Umgang mit Versuchstieren geschult und mit den notwendigen Techniken für biomedizinische Studien vertraut werden. Diese Anforderungen im Sinne des Tierschutzes können nicht allein durch eine theoretische Darstellung gelehrt werden. Es werden die dafür minimal erforderlichen Tierzahlen bei geringer Belastung verwendet werden.

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines bestimmten Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail soll hierbei das Knochenmark genetisch modifizierter Mäuse, die durch das Fehlen eines bestimmten Gens eine sehr geringe Anzahl an bestimmten Immunzellen haben, in Mäuse mit erhöhter Atheroskleroseneigung transplantiert werden, und der Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

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

zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode in der Atheroskleroseforschung dar, da das Verfüttern einer sehr gut verträglichen fettreichen Diät zur Entstehung von Gefäßveränderungen führt, die vorwiegend nach dem Tod der Tiere untersucht werden können und den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die Methode der Knochenmarkstransplantation wird häufig in der Forschung angewendet, da sie besonders gut dazu geeignet ist, genetisch veränderte Blutzellen und deren

Auswirkung auf andere Organe zu studieren. Des Weiteren erlaubt diese Methode, die Anzahl an benötigten Tieren gering zu halten. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen bis mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 männliche LDLR KO Mäuse

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

Vermeidung: Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten.

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Die Knochenmarkstransplantation ist eine Methode, durch die die Zahl von verwendeten Tieren stark reduziert wird, da keine Züchtungen zur Herstellung von „Doppel knock-out Mäusen“ erforderlich sind.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

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/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/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

4455 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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Es werden Versuche an humanen Zelllinien in vitro (Zellkultur) durchgeführt, um ein möglichst umfangreiches Verständnis der Wirkungsweise, Effektivität und Dosis der STAT5-Inhibitoren zu erhalten. Eine gänzliche Vermeidung von Mausmodellen ist nicht möglich, da die systemischen Auswirkungen des STAT5-

Inhibitors auf die Hämatopoese, Leber- und Nierenparameter sowie das pharmakokinetische Verhalten nicht in vitro analysiert werden können.

Verminderung: Die Tieranzahl wird einerseits durch eine standardisierte Tierhaltung und andererseits durch eine effiziente Planung aller Analysen vermindert. Die Analysemethoden entsprechen dem State-of-the Art, was eine geringe technische Variabilität gewährleistet. Weiters erlaubt der sequentielle Ablauf der Versuche eine Entscheidung darüber, ob der darauf folgende Versuch sinnvoll ist und damit durchgeführt wird oder nicht. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die im Verlauf des Versuches reduziert werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten und von erfahrener Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach national und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert. Durch stringente Anwendung von Abbruchkriterien wird die Belastung der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

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

Es soll untersucht werden, ob es in der Netzhaut selber schützende Mechanismen gibt, die den Untergang von Ganglienzellen verhindern.

zu erwartender Nutzen: Falls dies nachgewiesen werden könnte, hätte dies eine ganz weitreichende Bedeutung für die Therapie des grünen Stars: Es müsste demnach das Bestreben bestehen, Tropfen zu entwickeln, die diese schützenden Mechanismen aufrechterhalten bzw. sogar steigern. Dies stellt einen komplett neuen Ansatz in der Therapie des grünen Stars dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Injektionen von NMDA in den Glaskörper von anästhesierten Mäusen sind beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern voll etabliert und verursachen keine systemischen und nur geringe lokale Belastungen für das Auge der Tiere. Es werden männliche C57B1/6N Mäuse verwendet, im Speziellen 180 Kontrollmäuse sowie 130 sogenannte knock out Mäuse.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Gesamt werden somit 310 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Die Projektziele können nur mittels Durchführung von diesem Tierversuch erreicht werden, es gibt keine Alternativen.

Verminderung: Es wurde versucht, die Anzahl der Tiere für den Tierversuch auf ein Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Dieser Tierversuch wird von sachkundigen Personen unter Anwendung von Anästhesie, Schmerzausschaltung und schonender Injektionstechnik durchgeführt.

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

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

Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Wir konnten zeigen, dass durch intraperitoneale Injektion mit spezifischen kurzen LNA-oligos (Locked Nucleic Acids), welche die kurze, regulatorische microRNA-193a (miR-193a) inhibieren, eine Verbesserung der Proteinurie/FSGS erzielt werden kann. Es gilt nun in weiterer Folge abzuklären, ab welchem Zeitpunkt der miR-193a Überexpression die FSGS irreversibel ist, wie sich die Inhibition der beiden unterschiedlich miR-193a-Stränge, einzeln und kombiniert, auf den therapeutischen Erfolg auswirkt und ob andere Organe (mit besonderer Blickrichtung Tumorgenese) in Leidenschaft gezogen werden. Des Weiteren wird versucht verbesserte Therapien für den Menschen zu finden und durch Inhibition der Angiotensin/PAI/TGFb/Fibrin-Signalwege die Krankheitssymptomatik zu lindern. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über die Albumin Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 714 Mäuse benötigt.

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine nichttierische Alternative. Die Belastung der Versuchstiere wird auf ein Minimum reduziert und die Beurteilung des klinischen Zustandbildes erfolgt täglich. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Haltung vermindert.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

79 Kälber und 67 Ziegenkitze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

zu erwarteter 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 450 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

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

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

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

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

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 Leitungs-Eigenschaften 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

69 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): Grundlagenforschung

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

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

Voruntersuchungen von uns zeigen, dass RDEB Patienten sero-positiv auf Antikörper gegen das MV getestet wurden und somit die Patienten also eine bereits vorhandene Immunität gegen das MV besitzen. In diesem Projekt wollen wir ein Mausmodell generieren, das notwendig ist um unsere Hypothese zu überprüfen bzw. zu untermauern, Im Speziellen wollen wir zeigen, dass wir (1) anti-MV CD8+ Gedächtniszellen mit unserem Impfprotokoll generieren können und (2) diese CD8+ T-Zellen die Tötung von Tumorzellen, die das MV Antigen exprimieren, vermitteln können. Zusätzlich wollen wir verschiedene Techniken testen um das MV-Antigen in vivo in den Tumor zu transferieren und dadurch unseren Ansatz auch in einem klinisch-relevanten Setup zu testen.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Mus musculus

Anzahl: Erhöhung um 247 Tiere auf Gesamtzahl 525

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

Wir, der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R-Regel bewusst (Replacement, Refinement, Reduction; Russell und Burch, 1959). Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der Labortiere denselben Stellenwert wie der erfolgreiche Ausgang der Studie. Im Hinblick auf die 3R-Regel kommen wir zu folgender Feststellung:

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

Verminderung: Experimente sollten so entworfen sein, dass ein vergleichbarer Level an Information von der geringstmöglichen Anzahl an Tieren erreicht werden kann, oder dass mehr Erkenntnisse von der gleichen Anzahl an Tieren erlangt werden kann. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Da die geplante Studie eine sogenannte Pilotstudie ist, ist nur wenig vorausgehende Information vorhanden, die für eine Schätzung an benötigten Tieren herangezogen werden kann. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgender Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: (1) sorgsame Definition unserer Ziele, (2) effizienter Entwurf des Experiments um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden, und (3) Verwendung der gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf Forschungsdesign, technischen Grenzen und Forschungserfahrung. Unsere Begründung für die Anzahl an beantragten Tieren sind in Punkt G detailliert ausgeführt.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das geringste Maß reduziert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. die Sachkunde der beteiligten Personen. 3. optimale Operationstechniken und 4. optimale post-operative Betreuung, einschließlich exakter Anwendung von möglichst schmerzlosen Endpunkten.

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

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

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzerkrankung mit schlechter Prognose, und die führende Indikation für Herztransplantationen. Die Erkrankung ist auch eine wichtige Ursache für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod. Die derzeit einzige kurative Behandlungsform für DCM- Patienten ist eine Herztransplantation. Die Medikamente zur Behandlung, auf der anderen Seite, führen nur zur Besserung der Symptome und/oder verlangsamen in geringem Maße das Fortschreiten der Erkrankung. Folglich wird es die Herausforderung der Zukunft sein, neue und bessere therapeutische Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren und zu validieren. Die erfolgreiche Erforschung solcher Ansatzpunkte erfordert ein detaillierteres Verständnis der DCM- Pathophysiologie. Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine abnormale Expression und/oder Funktion spannungsabhängiger Ionenkanäle in Herzmuskelzellen von DCM- Herzen Faktoren sind, die zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen. Ionenkanalabnormalitäten werden sogar als neue Ursachen oder zugrunde liegende Mechanismen für DCM- Entwicklung betrachtet. Folglich erscheinen Ionenkanalmodulatoren als vielversprechende Kandidaten zur Entwicklung von neuen pharmakologischen Behandlungsstrategien zur Verhinderung von DCM- Entstehung und Progression.

zu erwartender Nutzen: Im Rahmen der geplanten Studien sollen Herzmuskelzellen aus dem Herzen von DCM- Tiermodellen isoliert werden, mit dem Zweck diese systematisch auf Ionenkanalabnormalitäten zu untersuchen. Danach sollen potentiell heilsame Effekte von Ionenkanalmodulatoren an "kranken" Herzmuskelzellen getestet werden. Mit den geplanten Studien erwarten wir Ionenkanalabnormalitäten als neue DCM- Erkrankungsmechanismen aufzudecken, und als solche potenzielle therapeutische Targets zur Verhinderung der Erkrankung, und für ein verbessertes Management von Herzrhythmusstörungen in Patienten.

zu erwartender Schaden: Die Untersuchungen finden an isolierten Herzmuskelzellen und Organen statt. Gemäß Tierversuchsgesetz 2012 stellt aber die geplante Genotypisierung (durch Schwanzspitzen-Biopsie) selbst einen Tierversuch mit geringem Schweregrad dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden pro Mauslinie (mdx, AIFinact, mdx-utr) jeweils 1130 Tiere benötigt. Zusätzlich werden 110 Ratten (Dmdmdx) benötigt.

Dies ergibt eine Gesamtzahl von **3390 Mäusen** und 110 Ratten.

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

Vermeidung: Die Untersuchungen finden an isolierten Herzmuskelzellen und Organen statt. Gemäß Tierversuchsgesetz 2012 stellt aber die geplante Genotypisierung (durch Schwanzspitzen-Biopsie) selbst einen Tierversuch mit geringem Schweregrad dar. Die Studien können nur mittels Verwendung von Tiermodellen für DCM durchgeführt werden. Es gibt dazu keine Alternative.

Verminderung: Die Anzahl der Zuchttiere wird genau auf die erforderliche Anzahl der benötigten Zellpräparationen abgestimmt. „Wild type litter-mates“ werden als Kontrolltiere eingesetzt, um die Streuung bei den Versuchen zu verringern.

Verfeinerung: Die Elterntiere werden unter standardisierten Bedingungen spezifisch pathogenfrei unter Verwendung einzelbelüfteter Käfige gehalten. Zell- und Organisolierungen bei Verwendung von Tierlinien mit stärkerem Krankheitsphänotyp sollen an möglichst jungen Tieren (3-4 Wochen) durchgeführt werden.

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

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

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

Projektziele: Ultraviolette (UV) Strahlung schädigt Hautzellen und kann zu frühzeitiger Hautalterung und zu Hautkrebs führen. Die Pigmentierung der Haut, die von einem bestimmten Hautzelltyp, dem Melanozyten, bewirkt wird, bietet einen teilweisen Schutz gegen UV Strahlen. Weiters verfügen Hautzellen über intrazelluläre Reparatur- und Regenerationsmechanismen, von denen man annimmt, dass sie zum Schutz gegen UV Schäden beitragen. Einer dieser Mechanismen ist die Autophagie, ein evolutionär konservierter Prozess zur Entfernung schadhafter Zellbestandteile. In früheren Studien wurde gezeigt, dass Autophagie auch in Melanozyten des Menschen und der Maus aktiv ist, und wir konnten zeigen, dass Fehlen der Autophagie zu zellulärer Seneszenz führt. Um die Rolle der Autophagie im Schutz der Melanozyten gegen UV Schäden bestimmen zu können, wurde ein Mausstamm kreiert, in dem die Autophagie spezifisch in Melanozyten inaktiviert ist, sowie ein Mausstamm, in dem die Autophagie in Keratinocyten, den Empfängerzellen des Melanins inaktiviert ist. In der jetzigen Studie werden Mäuse dieses Stammes und Mäuse, die zur normalen Autophagie in Melanozyten fähig sind, mit UV bestrahlt. Die Auswirkungen der Bestrahlung werden in allen Mausstämmen 4 Wochen nach Ende der Bestrahlung untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch Vergleich der UV Wirkungen in beiden Mausstämmen können die beiden Forschungshypothesen getestet werden, dass Autophagie zum Schutz der Melanozyten gegen UV Schäden beiträgt und dass Autophagie in Melanozyten und/oder Keratinozyten notwendig für die UV-induzierte Zunahme der Hautpigmentierung ist. Die erwarteten Erkenntnisse können in der Entwicklung von präventiven und therapeutischen Strategien gegen UV Schäden helfen, und nun auch zusätzlich zum besseren Verständnis von Pigmentierungsstörungen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Negative Effekte der geplanten Untersuchungen sind nicht zu erwarten, da die Behandlung mit UV Strahlung und einer Therapielampe nicht die Energiemenge erreicht, die zu einer lokalen Entzündung führt. Die Behandlung wird unter Narkose und mit Augenabdeckung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art und Zahl der benötigten Tiere: **insgesamt 352 Mäuse**. Von den zusätzlich beantragten Tieren ist **die Hälfte genetisch so verändert**, dass die Autophagie spezifisch in Melanozyten abgeschaltet ist, in den andern 32 Tieren in Keratinozyten.

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

Den 3R Prinzipien wird in dieser Studie dadurch Rechnung getragen, dass die Anzahl an eingesetzten Mäusen so weit wie möglich reduziert wird, um noch statistisch aussagekräftige Analysen Ergebnisse zu erhalten. Die gewählten Bestrahlungsbedingungen werden so gewählt, wie sie in früheren Studien als relevant und wenig belastend eruiert wurden. Ergänzende Studien werden mit kultivierten Zellen in vitro durchgeführt.

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

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

Fibrotische Erkrankungen von inneren Organen sind häufige und schwere Komplikationen mit unterschiedlichen Ursachen. Zur besonders schweren Art von diesen Krankheiten gehört idiopathische Form, die die keine bekannte Ursache haben. Für diese Patienten gibt es kaum keine Therapie Möglichkeit. Das Projektziel ist es, die Mechanismen, die zu dieser Krankheit führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Patienten zu nutzen.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Fibrose von inneren Organen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 1199

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

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren sich an Erkenntnissen von früheren Studien sowie an in vitro Vorversuche. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge von unterschiedlichen Zelltypen und Organen, die der Fibrose zugrunde liegen, können nur im lebenden Organismus untersucht werden. Deswegen ist der Einsatz von Tiermodellen unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl von an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere

werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Zweck der beantragten Versuche ist es, die Grundlage für neue therapeutische Strategien zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen nach Hirn-Traumata zu schaffen. Zusätzlich beinhaltet dieses Projekt Wirksamkeitstests neuer Wirkstoffe zur Behandlung von Schmerzen. Diese Erkrankungen sind ein massives gesundheitspolitisches Problem mit oft lebenslangen Folgen für die Betroffenen. Wir wollen das Potential neuer therapeutischer Substanzen mit geringerer Nebenwirkungswahrscheinlichkeit testen und deren klinische Verwertbarkeit beurteilen.

zu erwartender Nutzen: Die geplante Studie umfasst experimentelle Arbeiten, mit dem Ziel Wirkstoffe mit einem zielgerichteten pharmakologischen Profil, wissenschaftlich erwiesener Wirksamkeit und günstigem Sicherheitsprofil zu identifizieren und zu charakterisieren, um neurodegenerative Erkrankungen und chronische und starke Schmerzen in Zukunft besser behandeln zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere besteht zum einen durch die EEG Ableitungen und zum anderen durch die operativen Eingriffe, die jedoch durch die Behandlung deutlich abgeschwächt werden. Zusätzlich wird in dieser Studie lediglich das Verhalten der Tiere nach Behandlung mit analgetischen Dosen des Wirkstoffes beobachtet. Im Allgemeinen zeigen die Tiere weitgehend normales Verhalten und normale Gewichtsentwicklung.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.509 Mäuse

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

Da es sich bei diesen Veränderungen nach Hirntraumata um sehr komplexe Vorgänge handelt und wir deren Auswirkungen auf das Verhalten beobachten müssen, können diese Experimente nur an lebenden Tieren durchgeführt werden. Dies trifft auch auf die Schmerzstudien zu. Durch den Einsatz statistischer Poweranalyse wurde die Anzahl der Versuchstiere auf ein absolutes Minimum reduziert. Besonders hervorzuheben ist, dass in diesem Projekt vor den in-vivo Studien umfangreiche in-vitro Studien durchgeführt werden, welche die Auswahl der Substanzen für in-vivo

Studien wesentlich erleichtern werden. Dadurch kann eine optimale Auswahl von Substanzen ermöglicht werden. Deshalb können zusätzliche Tierversuche vermieden werden. Die Tiere werden artgerecht in Gruppen gehalten und von sachkundigem Personal betreut. Die Versuche werden von sachkundigen Personen durchgeführt und zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet. Auch wird immer darauf geachtet, das Leiden der Tiere so gering wie möglich zu halten.

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

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

Projektziel: Ziel des vorliegenden Projektes war es, die Wirkung von Silbernanopartikeln als antibakterielles Mittel gegen *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*, dem Erreger der Furunkulose der Regenbogenforelle, zu untersuchen. Die Verabreichung von Silbernanopartikeln durch Immersion und intraperitonealer Injektion war gegen eine Infektion mit *A. salmonicida* subsp. *salmonicida* erfolgreich. Darüber hinaus führte der Immersionsweg zu keinen nachweisbaren Silberrückständen in der Fischmuskulatur.

zu erwartender Nutzen: Die Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen ist weltweit ein ernst zu nehmendes Problem geworden, welches auch die Tiergesundheit und Aquakultur betrifft. In der Aquakultur wurde von dem Auftreten mehrerer resistenter Bakterienstämme berichtet. Es besteht ein steigender Bedarf die Abhängigkeit von herkömmlichen Antibiotika zu reduzieren und neue Alternativen, wie Nanopartikel, anzuwenden. In dieser Studie haben Silbernanopartikel eine starke antibakterielle Aktivität in Regenbogenforellen gezeigt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartenden Schaden bestand in den Auswirkungen der bakteriellen Infektion mit *A. salmonicida*. Symptome der Furunkulose sind Hautulzerationen (Furunkel), die sich bis zu den Muskeln erstrecken. Um Schmerzen zu minimieren wurden die Fische genau überwacht und bei ersten klinischen Anzeichen sofort euthanasiert.

Der tatsächliche Schaden: Sowohl die mit Silbernanopartikeln behandelten als auch die unbehandelten Kontrollfische (220 Fische) haben keine pathologischen Veränderungen gezeigt und waren klinisch gesund. Einige der infizierten Fische (30 Fische) haben für die Furunkulose typische Krankheitsanzeichen gezeigt. Dazu gehören: Geschwüre der Haut (Furunkel), verminderte Nahrungsaufnahme und Exophthalmus. Bei der Sektion der Fische konnte man Splenomegalien beobachten. Während der Pilotstudie traten zwei Todesfälle in der Gruppe mit der höchsten Dosis an Silbernanopartikeln auf.

Die tatsächlich erhobenen Schweregrade: Der höchste Schweregrad wurde bei den infizierten Fischen und bei Fischen, welche die höchste Dosis an Silbernanopartikeln in

der Pilotstudie erhielten, (50 Fische) festgestellt. Dieser war, wie erwartet, als „schwer“ zu beurteilen. Der Schweregrad der Auswirkungen in infizierten, aber behandelten Gruppen und in Gruppen, welche die mittlere Dosis von Silbernanopartikeln in der Pilotstudie erhalten haben, (80 Fische) wurde als "mittel" beurteilt. Innerhalb der uninfizierten Gruppen und Gruppen mit der niedrigsten Dosis von Silbernanopartikeln in der Pilotstudie (140 Fische) wurde der Schweregrad als „gering“ beurteilt.

Insgesamt wurden 270 Regenbogenforellen für den Versuch verwendet. 50 Fische hatten eine „schwere“ Belastung, 80 eine „mittlere“ und bei den restlichen 140 Fischen ist die Belastung als „gering“ einzustufen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

270 Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*)

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie war es, die komplexe Interaktion zwischen dem Pathogen, dem Bakterium, aber auch der allgemeinen Gesundheit der Fische zu studieren. Da dies nicht in vitro simuliert werden kann, war eine Substitution nicht möglich und ein solcher Tierversuch erforderlich.

Verminderung: Es wurde ein zweistufiges experimentelles Design verwendet, um die Anzahl der infizierten Fische möglichst gering zu halten.

Verfeinerung: Um Stress zu vermeiden, achtete man auf eine homogene Gruppenzusammenstellung. Weiteres wurde die Wasserqualität durch ständigen Wasserdurchlauf, adäquate Sauerstoffversorgung und Entfernen von Futterresten und Fäkalien gesichert. Die Tiere wurden ad libitum gefüttert und mindestens dreimal täglich kontrolliert. Zeigten die Fische klinische Krankheitsanzeichen wurden die Fische fachgerecht euthanasiert. Tote Fische wurden aus dem Becken entfernt. Um Stress für die Fische möglichst gering zu halten, wurden alle Interaktionen mit den Fischen auf ein Minimum reduziert.

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

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

Aufgrund technischer Schwierigkeiten mit den Messapparaturen und nachfolgenden personellen Engpässen, konnten die geplanten Versuche zum Projekt „Mikrozirkulation und Gerinnung“ während des Genehmigungszeitraums nicht durchgeführt werden. Um jedoch die technisch sehr schwierige Fensterimplantation zur Visualisierung der Mikrozirkulation der Hamster-Nackenhaut nicht vollständig zu verlernen und bei einem Neustart des Projekts nicht von Neuem beginnen zu müssen, wurden 5 Syrische Goldhamster verwendet um nur die Technik der Fensterimplantation zu üben. An diesen Tieren wurden sonst keine weiteren Versuchsprotokolle durchgeführt; es wurde lediglich zwei Tage nach der Fensterimplantation das chirurgische Ergebnis unter dem Intravitalmikroskop beurteilt und anschließend wurden die Tiere mit einer Überdosis des verwendeten Narkosemedikamentes euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

5 Syrische Goldhamster

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

Um die Anzahl der hierfür verwendeten Tiere so gering wie möglich zu halten, aber dennoch ein akzeptables chirurgisches Ergebnis zu erzielen, wurden nur 5 Hamster verwendet. Diese Anzahl war zum Übungszweck ausreichend. Da die Implantation des Sichtfensters technisch schwieriger ist, als die Implantation des arteriellen und venösen Katheters, wurde auf das Üben der Katheterimplantation vollkommen verzichtet. Dadurch wurde den Tieren eine erneute Narkose im Abstand von zwei Tagen nach der Fensterimplantation erspart. Der tatsächlich aufgetretene Schweregrad der Versuche ist somit als „mittel“ einzustufen.

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

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

Infektionen durch Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verlaufen sehr aggressiv, führen durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten und sind mit einer hohen Todesrate verbunden (über 90%). Die weltweite Zunahme dieser Erkrankungen ist vor allem durch Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente bedingt, die zur Vorbeugung bei Risikopatienten (Immunschwache, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen...) eingesetzt werden. In einigen Kliniken sind sie bereits die häufigste Ursache von Schimmelpilzinfekten. Viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion sind noch ungeklärt; hinzu kommt, dass neben der Therapie auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig sind, die wegen des raschen Krankheitsverlaufs wichtig wäre.

Viele Versuche werden von uns bereits „in vitro“, das heißt „im Reagenzglas“ durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Im beantragten Vorprojekt sollte ein zuverlässiges Modell für ein bestimmtes Krankheitsbildes dieser Pilzinfektion, betreffend die Haut, gefunden werden.

Der erwartete Nutzen des Projekts war, ein zuverlässiges Modell für diese Hauterkrankung zu etablieren. Dies ist eine Grundvoraussetzung für weitere Forschungen zu den oben genannten Forschungsschwerpunkten. Dieser Nutzen konnte erzielt werden; in zukünftigen Versuchen kann dieses Modell für Studien zu dieser Erkrankung verwendet werden.

Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass sie teilweise an einer Hautinfektion durch Mucorales-Pilze erkrankten:

Gegliedeter Schweregrad des Schadens:

Mittel: 3 Tiere (33,3 %)

Schwer: 6 Tiere (66,6 %)

2. Art und Anzahl der Tiere

9 Mäuse

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

Vermeidung: In unserer Arbeitsgruppe wird generell eine große Anzahl an Experimenten für die Forschungsprojekte *in vitro* (d.h. „im Reagenzglas“) durchgeführt. Die Pilze werden im Labor kultiviert. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Immunzellen gewonnen, mit Pilzen oder von Pilzen produzierten Stoffen zusammengebracht und die Reaktionen studiert. Verschiedene Zellkultur-Modelle kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter ein eigens entwickeltes „künstliches“ Lungen-Modell.

Ein völliger Verzicht auf Tierversuche ist jedoch nicht möglich, da die Erkenntnisse aus den im Labor gewonnenen Daten vor der Anwendung bei Patienten im lebenden Wirt überprüft werden müssen. Dafür sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend.

Verminderung: Zur Minimierung der Versuchstierzahl wurde ein absolutes Minimum von nur 3 Tieren pro Versuchsgruppe verwendet, da es sich um ein Vorprojekt handelte. Außerdem verzichteten wir auf nicht infizierte Vergleichsgruppen und beschränkten uns auf nur eine repräsentative Pilzart aus der Gruppe der Mucorales.

Verbesserung: Als soziale Tiere wurden die Mäuse in Gruppen gehalten und erhielten in jedem Käfig neben einem Häuschen als Rückzugsmöglichkeit noch zusätzliches Nistmaterial, das sie sehr gerne zum Nestbau annehmen (auch außerhalb der Häuschen), außerdem Nagehölzchen zur Beschäftigung.

Nach Lieferung wurden die Tiere zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Auch während des Versuchs wurden die Tiere weiterhin „angesprochen“ und gestreichelt.

Stress oder Schmerz erzeugende Prozeduren erfolgten unter Anästhesie und dem Einsatz eines Schmerzmittels. Bei Bedarf wurde den Tieren zusätzlich zum normalen Futter ein „Brei“ aus in Wasser oder Zuckerlösung aufgeweichten Pellets angeboten, was von den Mäusen gern angenommen wurde.

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

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

Histomonose ist eine parasitäre Erkrankung des Geflügels, ausgelöst durch den Einzeller *Histomonas meleagridis*. Seit dem 2003 in Kraft getretenen Verbot aller gegen Histomonose wirksamer Therapeutika und Prophylaktika, kommt es in der Geflügelhaltung vermehrt zu Ausbrüchen mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Daher ist die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Histomonose dringend notwendig. In vorhergehenden Tierversuchen konnte bereits demonstriert werden, dass die Impfung mit attenuierten Histomonaden gegen eine Infektion (Challenge) mit pathogenen Parasiten schützen kann. Allerdings ist noch wenig bekannt über den Erfolg eines adäquaten Infektionsweges.

Nutzen: Aufgrund des akuten Therapienotstandes führt der oft schwere Krankheitsverlauf im Fall eines Ausbruches der Parasitose zu hohen Mortalitätsraten und damit tierschutzrelevanten Problemen. Durch die Entwicklung eines unter Praxisbedingungen geeigneten Impfstoffes können schwere Schmerzen und Leiden bei den Tieren und ökonomische Verluste verhindert werden.

Schaden für die Tiere: In den geplanten Versuchen kamen keine virulenten Stämme des Parasiten zum Einsatz; die Applikation des Vakzinestammes rief bei den Tieren keine klinischen Symptomen hervor.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt war die Verwendung von 100 Hühnern und 200 Puten geplant. In den Versuchen wurden 113 Puten und keine Hühner verwendet.

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

Vermeidung: Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Histomonose kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da die Wirkung am lebenden Organismus beobachtet werden muss. Allerdings wird für alle Aspekte der Impfstoffentwicklung, die mit Hilfe von in vitro Systemen überprüft werden können, auf solche Methoden zurückgegriffen.

Verminderung: Die unerlässlichen in vivo Versuche waren so geplant, dass nur jene Anzahl von Tieren verwendet wurde, die für eine statistische Berechenbarkeit der Ergebnisse unbedingt erforderlich ist.

Verfeinerung: Das oberste Ziel war es, Leiden der Tiere zu verhindern. Das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion wurde so gewählt, dass keine klinischen Symptome bei den Tieren auftraten. Die Tiere wurden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu überprüfen, wurden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht.

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

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

Eisen nimmt im gegenseitigen Wechselspiel von infektiösen Erregern und Wirtsorganismus eine zentrale Rolle ein. Bakterien und andere Erreger benötigen Eisen für Stoffwechsel und Vermehrung. Der Wirtsorganismus versucht daher durch verschiedene Mechanismen, infektiösen Erregern Eisen zu entziehen.

Eisen fördert aber nicht nur die Vermehrung von infektiösen Erregern, sondern beeinflusst auch viele Aspekte der Immunantwort. Immunzellen benötigen ausreichende Mengen an Eisen für die Zellteilung und als Kofaktor für eine Reihe von Abwehrmechanismen gegen Bakterien. Andererseits hemmt ein Zuviel an Eisen bestimmte andere Abwehrmechanismen und verschiebt das Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden zu Gunsten der letzteren, sodass die Elimination infektiöser Erreger verschlechtert wird.

Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere ergab sich aus der systemischen Infektion mit Salmonellen. 100 Versuchstiere (62,5%) zeigten eine leichte Belastung. 40 Versuchstiere (25%) zeigten eine mittelgradige Belastung bzw. Gesundheitsbeeinträchtigung, welche v.a. mit struppigem Fell einherging. 20 Versuchstiere (12,5%) unterlagen einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung mit verminderter Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme und wurden entsprechend den Abbruchkriterien umgehend der Euthanasie unterworfen. Dadurch konnte die Dauer der schweren Belastung minimal gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Mäuse

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

Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung in Versuchsplanung und -durchführung konnten wir eine optimale Abwicklung des Projektes bewerkstelligen. Weiters beantworteten wir so viele Fragestellungen wie möglich schon im Vorfeld in Zellkultursystemen, um die Versuchstierzahl auf ein Mindestmaß zu beschränken. Zudem wurden die Ergebnisse in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlicht, sodass ähnliche Versuchsreihen nicht unnötigerweise im internationalen Forschungsumfeld wiederholt werden. Unser Tiermodell ist langjährig erprobt und

liefert reproduzierbare Ergebnisse. Die Durchführung der Versuche durch geschulte und erfahrene Mitarbeiter ermöglichte eine optimale Datenerfassung. Die Ausweitung und Verfeinerung der Analyseverfahren ermöglicht es uns laufend, bei einem gegebenen Versuchsansatz mehr Daten zu erfassen und somit die Charakterisierung der Immunantwort zu maximieren.

Zusammenfassend konnten wir unser Ziel, die Wechselwirkungen von Eisenstoffwechsel und Immunantwort gegen Eisenabhängige Bakterien im Detail zu erforschen, erreichen und die Ergebnisse in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlichen.

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

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

Aus technischen Gründen konnte das Projekt nicht durchgeführt werden, daher wurden auch die Projektziele nicht erreicht.

Schaden für die Tiere: Wegen der Nicht-Durchführung des Projekts wurden keine Tiere verwendet und keinem Tier Schaden zugefügt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wegen der Nicht-Durchführung des Projekts wurden keine Tiere verwendet und keinem Tier Schaden zugefügt.

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

N/A

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

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

Titanium Dioxid Nanopartikel sind als weiße Farbe in einer Vielzahl von Gebrauchsgegenständen, Medikamenten und Lebensmittel enthalten. Man weiß jedoch bis heute sehr wenig darüber inwiefern sich die Aufnahme dieser Nanopartikel über den Magendarmtrakt auf das Immunsystem auswirkt. Das Ziel des vorliegenden Projektes war es den Einfluss von Titanium Dioxid Nanopartikeln auf die Funktion des Immunsystems und die Zusammensetzung und Durchlässigkeit der Darmschleimhautschicht zu untersuchen. Zusätzlich wurde abgeklärt, ob ein Zusammenhang zwischen Aufnahme von Titanium Dioxid Nanopartikeln über den Magendarmtrakt und der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie besteht.

Nutzen des Projekts: Nahrungsmittelallergien stellen ein steigendes Gesundheitsrisiko dar und betreffen bis zu 5% der gesamten Bevölkerung. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass nur wenn Titanium Dioxid Nanopartikel gemeinsam mit Eiweiß aufgenommen werden, die allergische Immunantwort reduziert wird.

Schaden für die Tiere: Im ersten Experiment wurden Tiere mit Titanium Dioxid Nanopartikeln behandelt. Diese werden von der Bevölkerung über Nahrungsmittel und Medikamente jeden Tag eingenommen. Es wurde erwartungsgemäß kein Schaden für die Tiere festgestellt, der tatsächlich auftretende Schweregrad ist daher als gering einzustufen. Im zweiten Experiment wurden die Tiere mit Titanium Dioxid Nanopartikeln vorbehandelt und anschließend mittels eines bestehenden Protokolls allergisch gemacht. Dieses Protokoll führt während der Entwicklung der Allergie zu keinen Reaktionen und damit zu keinem Schaden der Tiere. Ausschließlich wenige Minuten vor der Tötung in Narkose wurde bei 27% der Tiere eine allergische Reaktion ausgelöst. Aufgrund der festgestellten Symptome wurde bei diesen Tieren der tatsächlich auftretende Schweregrad als mittel eingestuft. Bei allen anderen Tieren wurde kein Schaden für die Tiere festgestellt, der tatsächlich auftretende Schweregrad für 73% ist daher als gering einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 126 Tiere

Es wurden der erste Teil der Experimente mit 24 Tieren durchgeführt. Im zweiten Experiment wurde ein sequentielles Vorgehen gewählt. Die Fragestellungen des

Projektes konnten bereits unter Verwendung von 48 Mäusen beantwortet werden. Es wurden daher insgesamt 72 Tiere im Versuch verwendet.

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 wurden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wurde der Versuch so geplant, dass eine allergische Reaktion erst wenige Minuten vor Abschluss des Experiments und Tötung durch Narkose entwickelt wurde.

Verfeinerung: Die zu verwendende Tieranzahl konnte durch genaue Planung der Arbeiten und durch statistische Planung so weit wie möglich reduziert werden. Ebenso konnte die verwendete Tieranzahl durch das sequentielle Vorgehen reduziert werden.