

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

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

Notfallsoperationen wie nach Darmdurchbruch bei entzündlichen Darmerkrankungen, Darmverschlüsse oder blutende Geschwüre im Magen-Darmtrakt kommen relativ häufig vor und zählen zu den schwierigsten Eingriffen in der Chirurgie. In den meisten Fällen ist der/die PatientIn in einem sehr schwachen Zustand und kann sich sogar in Lebensgefahr befinden. Der Arzt muss wichtige und komplizierte Entscheidungen schnell treffen und die richtigen Handlungen geschickt setzen. Im Rahmen eines Workshops werden die schwierigsten Eingriffe trainiert, die im Rahmen einer klinischen Notfallsituation nicht erst geübt und somit auch nicht ausgeführt werden können mangels vorherigen Trainings. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter durchgehender veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt. Die operativen Eingriffe an den Schweinen werden in laparoskopischer Technik (welche auch minimal invasiver Technik, oder „Knopflochchirurgie“ genannt wird) durchgeführt. Das Erlernen der laparoskopischen Chirurgie verläuft anders als für die konventionelle Bauchchirurgie, wo der Bauchraum mit einem größeren Schnitt geöffnet wird und ein erfahrener Chirurg die Instrumente leicht übernehmen kann wenn Schwierigkeit auftreten. Somit ist es unerlässlich, dass ein Chirurg in Ausbildung für laparoskopische Chirurgie Möglichkeiten hat, mit praxisnahen Übungen, am zweckmäßigsten am narkotisierten Tier, sich die notwendigen Fähigkeiten anzueignen. In dem praxisorientierten Kurs wird die allerneueste Information zur Diagnostik und zum Therapiemanagement vermittelt. Internationale Richtlinien werden durchgenommen und auch viele komplexe, aber anschauliche Fallbeispiele präsentiert mit der Möglichkeit zur ausführlichen Diskussion. Der Kurs richtet sich sowohl an Ärzte in Ausbildung als auch an Fachärzte, damit sie diese neuen Möglichkeiten zur möglichst schonenden und zugleich hoch effektiven operativen Behandlung von Patienten mit sehr ernsten Erkrankungen im Bauchraum kennen lernen. Es ist bereits einwandfrei wissenschaftlich erwiesen, dass diese Form der Chirurgie die Häufigkeit von Komplikationen und die Anzahl der Todesfälle reduziert. Der Arzt/die Ärztin, der oder die diese Techniken erlernt hat kann sie dann mit gestärktem Selbstvertrauen in seinem/in ihrem Krankenhaus wirkungsvoll einsetzen, sehr zum Wohl der Patienten.

Dass der Kurs von nationalen und internationalen Gremien unterstützt und akkreditiert wird, bürgt für die hohe Qualität dieses Lehrgangs.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere: 3 Hausschweine

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Replacement, Reduction, Refinement, zu Deutsch Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Solche postpromotionellen Kurse bedürfen einer speziellen Infrastruktur, welche die Möglichkeit von Übungen sowohl am Kadaver als auch an vitalem Gewebe, z.B. in Form von Tierexperimenten erforderlich macht. Aus diesem Grund existieren weltweit nur wenige vergleichbare Ausbildungsprogramme, die inhaltlich dieser Thematik gewidmet sind. Um die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden alle Übungen zuerst an einem humanen Kadaver vorgeübt. Erst danach wird für die Durchführung von Blutstillungsverfahren (Gewebekleber und andere z.T. neuentwickelte blutstillende Substanzen) und Gewebebehandlung am vitalen Organ an einem Tiermodell gearbeitet. Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten, um dennoch eine ausreichende Trainingsmöglichkeit für jeden einzelnen Chirurgen zu gewährleisten. Die von internationalen Fachleuten im theoretischen Teil vorgetragenen und anschließend im praktischen Teil gezeigten Techniken sollen möglichst realitätsnah geübt werden können. Unsere Veterinärmediziner halten sich permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

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

TLR 7 und TLR 9 Stimulierung in der Pristan-induzierten Arthritis

Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA), die die häufigste und schwerste der entzündlich rheumatischen Erkrankungen darstellt, ist noch nicht vollständig geklärt. Es konnte aber in den letzten Jahren gezeigt werden, dass körpereigene Moleküle eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankungen spielen. Diese Moleküle binden zum Teil an Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche oder im Zellinneren lokalisiert sind. Insbesondere scheinen die sog. Toll-like Rezeptoren (TLR) dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Diese sind einerseits an der anti-mikrobiellen Immunabwehr beteiligt, andererseits aber auch in chronisch entzündliche Prozessen involviert und im Gelenk von RA Patientinnen stark exprimiert. Die Aktivierung der TLR führt zur Expression einer Vielzahl von Botenstoffen (Zytokinen) die sowohl entzündungsfördernd als auch entzündungshemmend wirken können und daher eine nicht völlig verstandene Rolle in der Pathogenese der RA spielen. Insbesondere ist die Funktion von TLR7 und TLR9, welche über Nukleinsäuren aktiviert werden, im Zusammenhang mit dem entzündlichen Knochenverlust in der RA noch weitgehend unbekannt. Vorliegende Daten aus Zellkultorexperimenten weisen darauf hin, dass durch Aktivierung dieser Rezeptoren eine Hemmung der Differenzierung der Osteoklasten (der knochenresorbierenden Zellen) erfolgt. Deshalb soll nun der Einfluß von TLR7 und TLR9 Stimulatoren auf den entzündlichen Knochenabbau (Knochenerosion) an Hand eines Tiermodells der RA untersucht werden. Zu diesem Zweck wird in Dark Agouti (DA) Ratten durch subkutane Injektion des Mineralöls Pristan eine chronisch entzündliche Arthritis induziert, die durch intraperitoneale Applikation von TLR Agonisten beeinflusst werden soll. Dieses sehr gut reproduzierbare Modell ist seit Jahren in unserem Labor etabliert. Die geplanten Tierversuche sowie parallel dazu durchzuführende in vitro Untersuchungen an Osteoklasten, sollen das Wissen über die Beteiligung von TLR7 und TLR9 bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen weiter vertiefen, sowie das therapeutische Potential von TLR Agonisten erhellen. Allerdings könnte die Aktivierung dieser TLR5 auch zu einer Verstärkung der Gelenkentzündung führen, was eine unerwünschte und möglicherweise schädigende Nebenwirkung darstellen würde.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Versuche werden maximal 100 DA Ratten eingesetzt.

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

Die geplanten Versuche basieren auf Ergebnissen, die einerseits in vorangegangenen Tierversuchen, andererseits in Zellkultorexperimenten erhalten wurden. Um das therapeutische Potential der TLR Stimulatoren zu eruieren, müssen diese nun in einem Tiermodell der RA eingesetzt werden. Durch geeignete statistische Verfahren wurde eine Mindestgruppengröße von 7 Tieren errechnet, wobei in der ersten Versuchsreihe 5 Gruppen benötigt werden. Falls keine therapeutischen Effekte festgestellt werden, wird der Tierversuch beendet. Sollte sich jedoch zumindest einer der eingesetzten Stimulatoren als therapeutisch wirksam erweisen wird, die Reproduzierbarkeit der Wirkung sowie deren Dosisabhängigkeit in einer zweiten Versuchsserie überprüft.

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

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

Opioide bilden den Goldstandard für die Therapie starker und mittlerer Schmerzen. Der klinische Nutzen der Opiode kann jedoch durch die Entstehung paradoxer, durch Opiode ausgelöster Schmerzen, der Opioid-induzierten Hyperalgesie (OIH), geschmälert werden oder ganz verloren gehen. In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir die Mechanismen der OIH. Dazu zählt insbesondere die Opioid-induzierte synaptische Langzeitpotenzierung (LTP). Diese Form der LTP entsteht bei der abrupten Beendigung einer Opioidgabe an Synapsen in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns des Rückenmarks und stellt einen zellulären Schmerzverstärker dar. Wir wollen die zellulären und molekularen Ursachen der Opioid-induzierten Hyperalgesie identifizieren und nach Lösungen suchen, um die unerwünschten Nebenwirkungen der Schmerztherapie mit Opioiden zu vermeiden, ohne jedoch die analgetischen Eigenschaften dieser wichtigen Gruppe von Schmerzmitteln zu schmälern. Wir erwarten von dieser Forschungsrichtung eine langfristige Verbesserung der Therapiestandards von Schmerzpatienten.

2. Art und Anzahl der Tiere 270 Ratten (Sprague Dawley)

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

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die zellulären und molekularen Ursachen der Opioid-induzierten Hyperalgesie zu identifizieren. Die Untersuchungen finden an einem genau identifizierten Nervenzelltypus, den Lamina I Projektionsneuronen statt. Diese Neurone haben eine nachgewiesene Bedeutung für die Nozizeption. Dadurch wird einerseits die Relevanz der gewonnenen Daten drastisch erhöht gegenüber Studien an nicht selektierten Neuronen (Verfeinerung) und andererseits die zu erwartende Varianz der Daten aufgrund der homogenen Zellpopulation vermindert, was zu einer Reduzierung der Versuchszahl führt (Verminderung). Durch die *in vitro* Techniken an Gewebeproben werden entsprechende Versuche *in vivo* vermieden (Vermeidung). Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

Was ist das Ziel unseres Projekts? 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.

Wie hoch ist die Belastung für die Versuchstiere? Unserer Meinung nach resultiert die Belastung der Mäuse aus mehreren Faktoren. a.) Käfighaltung b.) der Bestrahlung (einmalig) und der Injektion von Zellen in die Schwanzvene (einmalig) c.) Blutzuckermessungen (1 Tropfen Blut) aus der Schwanzvene im 14-tägigen Intervall sowie d.) Blutentnahme (0,1ml/20g Körpergewicht) für die Analyse des Immunsystems (nach 30 und nach 180 Tagen.) Insgesamt schätzen wir die Belastung für unsere Tiere als mittelgradig ein.

Welche Tiere verwenden wir? Wir verwenden eine Mausart, die spontan an Autoimmundiabetes erkrankt. Hierbei werden Insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse durch autoaggressive Lymphozyten zerstört. Die Krankheit und die Symptome ähneln derer im Menschen mit Autoimmundiabetes z.B. der langsame Verlust von insulinproduzierenden Zellen mit später folgendem Auftreten von starkem Durst, häufigem Urinieren und Tod durch Versagen verschiedenster Organsysteme.

Anzahl: 390 Mäuse werden verwendet.

Warum müssen wir Mäuse verwenden? 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 unbekannt Variablen und komplexen Interaktionen. Die von uns vorgeschlagenen Experimente zur Prävention des Autoimmundiabetes verbieten sich zur Zeit am Menschen, da die Knochenmarkstransplantation zum jetzigen Zeitpunkt ein schwerwiegender Eingriff ist. In unserem Tiermodell 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.

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

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

Die Qualität der manuellen Herzdruckmassage (HDM) nimmt nach kurzer Zeit aufgrund eintretender Müdigkeit der Helfer ab. Dies bleibt oft unbemerkt und kann zu einer Sauerstoff-Minderversorgung von Herz und Gehirn, den beiden Zielorganen in der HDM, führen. Im Rahmen dieser Studie soll nun ein technisches Gerät evaluiert werden, das bereits in der Herz-und Gefäßchirurgie zum Monitoring der cerebralen Sauerstoffversorgung verwendet wird. Notärztinnen soll dadurch in Zukunft ein Feedback-Gerät zur Verfügung stehen, um die Effizienz und eine daraus resultierende ausreichende cerebrale Sauerstoffversorgung während HDM zu überprüfen.

Die Tiere befinden sich während der gesamten Studie ("Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion") in tiefer Narkose und spüren keinerlei Schmerzen. Zu Versuchsende werden alle Tiere -noch in tiefer Narkose liegend -schmerzfrei und schonend eingeschläfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Max. 17 Hausschweine

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

Die klinische Durchführung der Studie an Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht vertretbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur unter Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse über die Sauerstoffspannung im Gehirn gewonnen werden können. Für diese Studie wird durch laufende Fallzahlberechnungen die Anzahl an Tieren auf das Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten. Die Tiere werden durch fachkompetente Personen narkotisiert und verspüren während der gesamten Studie keinerlei Schmerzen oder Leiden. Nach Versuchsende werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

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

Gebärmutterhalskrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen mit knapp 500.000 neuen Fällen weltweit pro Jahr. Es ist mittlerweile erwiesen, dass der Auslöser dieser Erkrankung eine lang andauernde Infektion mit verschiedenen Typen von humanen Papillomvirus (HPV) ist. Aus diesem Grund wurde bereits eine vorbeugende Impfung entwickelt, die vor einer Infektion mit den hochrisiko -Typen HPV16 und 18 schützt, die für über 70% aller Gebärmutterhalskrebs-Fälle verantwortlich sind.

Allerdings ist dieser prophylaktische Impfstoff bei jenen Frauen, die bereits infiziert sind, nicht wirksam, da er nur vorbeugend gegeben vor der Infektion schützt. Da etwa 50% der Weltbevölkerung zumindest einmal in ihrem Leben mit HPV in Kontakt kommen und eine Infektion über Jahrzehnte andauern kann, ehe sich ein Karzinom ausbildet, wird es eine lange Zeit benötigen, bis die Durchseuchung mit HPV zurückgeht. Ein therapeutischer Impfstoff hingegen hätte eine sofortige Wirkung auf bereits infizierte Personen und könnte daher die Durchseuchungsrate von HPV schneller senken.

Derzeit werden verschiedene Strategien für die Entwicklung therapeutischer Impfstoffe gegen HPV verfolgt. Ein solcher Impfstoff sollte das Abwehrsystem des Körpers derart stimulieren, dass eine zelluläre Immunantwort gegen mit HPV infizierte Zellen stattfindet und diese zerstört werden. Leider ist ein derartiger Impfstoff bislang nicht erhältlich.

Aus diesem Grund haben wir ein neues Lebendvektorsystem etabliert, um eine robuste Immunantwort gegen die krebserregenden (Onko-) Proteine von HPV zu generieren. Die Funktionalität dieses Impfstoffes wurde bereits in der Zellkultur überprüft und bestätigt.

Um nun eine Aussage über die Wirksamkeit dieses therapeutischen Impfstoffes in vivo (im lebenden Organismus) zu treffen, ist es unabdingbar, dass Tierversuche unternommen werden, um eine Antwort auf die Frage zu bekommen, ob HPV-bedingte Tumoren nach Vakzinierung durch das Immunsystem eliminiert werden können. Da eine Impfung immer auf das gesamte Immunsystem wirkt, reicht es nicht nur einzelne Faktoren der Abwehrkräfte in der Zellkultur zu analysieren. Immunzellen werden im Organismus an spezifischen Orten aktiviert und müssen dann erst zum eigentlichen Einsatzort wandern, um die Gefahr zu bekämpfen. Ob unser therapeutischer Impfstoff dazu in der Lage ist, kann somit nur in einem lebenden Organismus untersucht werden, wodurch ein Tierversuch das einzig mögliche Mittel ist. Unter Berücksichtigung der 3R-Regel wird die geringst nötige Anzahl an Tieren (234 Mäuse) verwendet, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten, und ein sehr gut etabliertes Tiermodell verwendet, in dem die Belastung als maximal mittelgradig eingestuft wird.

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

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

In spezialisierten Zentren gibt es heutzutage fast kein Organ, welches nicht laparoskopisch operiert wird. Somit erweitern die chirurgischen Abteilungen in Österreich zunehmend ihr Laparoskopie-Operationsprogramm. Die minimal-invasiven Operationstechniken bedeuten jedoch für den Chirurgen eine durchaus anspruchsvolle Umstellung seiner bisherigen Arbeitsweise. Insgesamt 9 Operationsmannschaften bestehend aus Oberärzten, in Ausbildung stehenden Assistenzärzten und Operationsschwestern von österreichischen Krankenhausabteilungen unterschiedlichster Fachrichtungen (Allgemeinchirurgie, Gynäkologie, Urologie) werden an einem narkotisierten Tier die Möglichkeit geboten, laparoskopische (=minimal invasive Technik, „Knopflochchirurgie“) Techniken zu üben, verschiedene Operationsmanipulationen zu standardisieren und auch den Umgang mit neuen, jedoch bereits zugelassenen Geräten zu trainieren. Indem das ganze Team, das später gemeinsam im Operationssaal steht, geschult wird, ist ein zügiges Arbeiten während einer Operation möglich, was auch unnötig lange Narkosezeiten für den Patienten verkürzt. Diese laparoskopischen Erfahrungen haben einen nachhaltigen Nutzen für Patienten, da die minimal-invasive Chirurgie einen immer wichtigeren Stellenwert einnimmt, und die Patienten vermehrt wünschen in dieser Technik operiert zu werden um bei rascher Rekonvaleszenz mit weniger Schmerzen und postoperativen Komplikationen frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden zu können und auch wieder rascher in den Arbeitsprozess eingegliedert werden können. Nicht zuletzt werden damit auch verbesserte kosmetische Ergebnisse erzielt, womit die Zufriedenheit der Patienten steigt. Weiteres werden durch die laparoskopischen Operationen große Hautschnitte vermieden, die gehäuft zu postoperativen Bruchbildungen führen und damit eine weitere Operation nach sich ziehen. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter durchgehender veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere: 9 Hausschweine

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Replacement, Reduction, Refinement)

In Anbetracht der höheren Komplikationsraten bei Übernahme neuer Techniken einerseits und technikimmanent höheren Fehlerquellen der Laparoskopie andererseits ist der Besuch mehrerer Operationskurse unumgänglich, bevor man selbständig mit Sicherheit und Selbstvertrauen an Patienten laparoskopisch operieren kann ohne die Patienten zu gefährden.

Um dabei die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden die verschiedenen Techniken an mehreren Organen hintereinander durchgeführt für einen maximalen Trainingseffekt. Aus demselben Grund werden die einfacheren Handhabungen zunächst an Hand eines Trainers geübt, aber schließlich kann der komplexe Umgang mit laparoskopischen Geräten an unterschiedlichem Gewebe inklusive Blutstillungsmethoden nur an vitalem durchblutetem Gewebe im Tierversuch geübt werden.

Das Wohlergehen der Tiere ist uns selbstverständlich ein großes Anliegen und unsere Veterinärmediziner halten sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

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

Chronische Schmerzen betreffen circa 20% der Bevölkerung und stellen ein großes Problem dar, da viele Patienten nur schlecht, und oft auch nur vorübergehend auf die Therapie ansprechen. Kälteallodynie, die Empfindung von Schmerz als Reaktion auf milde Kältereize, ist ein häufiges Begleitsymptom von Neuropathien unterschiedlicher Ursache. Eine der Ursachen für Neuropathien mit Kälteallodynie ist die Chemotherapie von Krebspatienten. Diese Medikamentennebenwirkung stellt ein kaum adäquat zu behandelndes Problem für sehr viele Patienten dar. Die Kälteallodynie kann dazu führen, dass die zur Krebsbekämpfung erforderlichen Dosierungen der Medikamente nicht gegeben werden können oder dass es zum vorzeitigen Abbruch der Therapie kommt. Im beantragten Projekt werden die molekularen und die zellulären Ursachen der Kälteallodynie erforscht. Insbesondere sollen die, für die Kälteallodynie verantwortlichen Nervenfasern molekular identifiziert werden. Dies stellt eine der Voraussetzungen dar, um neue medikamentöse Therapieansätze zu entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere: Es werden maximal 560 Mäuse verwendet.

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

Die Anzahl der benötigten Tierversuche konnte durch vorgeschaltete Messungen an isoliertem Gewebe (in vitro) reduziert werden. Ebenso werden die erforderliche Tierzahlen durch die Verwendung genetisch modifizierter Mäuse, welche eine selektive Untersuchung bestimmter C-Faserpopulationen ermöglichen, minimiert. Die Belastung der Tiere wird durch die Reduktion der Versuchsdauern auf das erforderliche Mindestmaß, sowie durch den Einsatz von Anästhesie, wesentlich verringert.

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

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

Manche Krebsarten sind äußerst heterogen und beinhalten verschiedene Populationen an Krebszellen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Manche dieser Populationen sind äußerst resistent gegenüber herkömmlichen Therapien (wie z.B. Chemotherapie) und werden deshalb für das Versagen dieser Therapien verantwortlich gemacht. Um den Krebs völlig zu besiegen, ist es daher unerlässlich diese unterschiedlichen Krebszell-Populationen genau zu charakterisieren um in weitere Folge Therapiestrategien zu entwickeln, welche sich gegen alle Krebszell-Populationen richtet. Im Anschluss an die *in vitro* Untersuchungen sollen identifizierte Schlüssel-moleküle *in vivo* validiert werden. Am Ende des Projektes sollen auch daraus resultierende Therapiestrategien *in vivo* getestet werden. Dies würde erlauben, die erhaltenen Resultate unserer Forschungen und die daraus entwickelten neuartigen Behandlungsmöglichkeiten in weitere Folge auch in der Klinik zur Behandlung von Krebspatienten anzuwenden und potentielle Nebenwirkungen früh zu erkennen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: 720 C.B-17/lcrHsd-Prkdc^{scid}, 578 NOD.CB17-Prkdcscid/NCrHsd, 160 NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wj/S}

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

Die genauen biologischen Mechanismen und Eigenschaften, welche diesen unterschiedlichen Krebszellpopulationen zugrunde liegen sind derzeit Gegenstand unserer *in vitro* Versuchsreihen. Ausschließlich in der Zellkultur validierte Subpopulationen sollen *in vivo* untersucht werden. Das Projekt verwendet hierzu sehr gut etablierte und international akzeptierte Mausmodelle und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung der Untersuchungen. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer statistischen Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert.

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

Der Weg aus der Drogensucht ist für viele Abhängige sehr schwer, weil sie den Weg zu den Mitmenschen (inklusive ihrer Psychotherapeutin) so schwer finden und weil sie dieser angstvollen sozialen Interaktion meist nach wie vor künstliche Ruhe und Allmacht vorziehen, die ihnen die Droge vermittelt. Wir beabsichtigen den Substanzabhängigen zu helfen, sich von der Droge abzuwenden und wieder ihren Mitmenschen zu öffnen. Wir haben dazu ein Tiermodell entwickelt, in dem kokainerfahrende Individuen die soziale Interaktion dem Kokain vorziehen. Dieses experimentelle Modell ermöglicht es uns, die neurobiologischen Grundlagen für diese therapeutisch hoch erwünschte Neuorientierung zu erforschen, um die Zuwendung zu den Mitmenschen und die Befreiung von der Droge durch eine Hirnzellgruppen-gezielte pharmakologische und/oder transgene Therapie zu unterstützen.

Für die von uns geplanten Projekte (= 12 Einzelprojekte) werden insgesamt 1042 Sprague Dawley Ratten, 170 Long Evans Ratten, 976 C57BL/6 Mäuse sowie 280 CD-1 Mäuse benötigt.

Für alle Einzelprojekte werden auf Basis von statistischen Verfahren die geringst mögliche Anzahl von Tieren verwendet. Außerdem werden wir die geplanten Experimente soweit verfeinern, dass Stress und andere Belastungen für die Tiere so gering wie möglich bleiben. Unser Tierversuchsantrag wurde unter Einhaltung des Konzeptes der 3R (Replacement, Reduction, Refinement) erstellt.

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

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

Manche Krebsarten sind äußerst heterogen. Diese Heterogenität wird durch unterschiedliche genetische Subtypen verursacht, die durch bestimmte Gensignaturen charakterisiert sind. Dieses genetische Muster wirkt sich auf das biologische Verhalten der Tumorzellen aus. Durch die Entwicklung und Anwendung eines Detektionsverfahrens speziell für bestimmte genetische Muster, die durch die vermehrte Expression von Genen in einer kleinen Gruppe von Tumorpatienten verursacht wird, ist es möglich diese genetischen Subtypen zu identifizieren. Die genauen biologischen Eigenschaften dieser Gene sind momentan Gegenstand unserer in vitro Versuche. Anschließend sollen in der Zellkultur validierte Kandidatengene in vivo validiert werden. Am Ende der Versuchsreihen sollen auch daraus resultierende neue Therapieansätze entwickelt werden. Dies würde erlauben neue und personalisierte maßgenaue Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatienten zu entwickeln und potentielle Nebenwirkungen früh zu erkennen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: 1.600 *nu/nu Foxn1^{nu}*

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

Die genauen biologischen Eigenschaften dieser Gene sind momentan Gegenstand unserer in vitro Versuche. Ausschließlich in der Zellkultur validierte Kandidatengene sollen in vivo evaluiert werden. Das Projekt verwendet hierzu ein sehr gut etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung der Untersuchungen. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer statistischen Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert.