

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

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

Das Fließverhalten von Blut beeinflusst die Durchblutung aller Organe und Gewebe. Damit sich rote Blutkörperchen gut den Strömungen in den Gefäßen anpassen können müssen sie eine ausreichende Verformbarkeit und Membranfluidität haben. Aufgrund der tierartlich unterschiedlichen Zusammensetzung der Membranen und aufgrund der unterschiedlichen Größe der Säugetier-Erythrozyten ist ein unterschiedliches Fließverhalten vorprogrammiert. Dies soll daher definiert und mittels Modellfunktionen dargestellt werden. Im Weiteren wird die Lagerfähigkeit von Blut untersucht sowie Gerinnsel hergestellt, um deren Bildungsgeschwindigkeit und Festigkeit in Ruhe zu untersuchen sowie einen Dehnungstest durchzuführen.

zu erwartender Nutzen: Es werden Modellfunktionen zur Beschreibung von Tierblut und Blutgerinnseln hergestellt. Damit ist es möglich Algorithmen zur Beschreibung von Vorgängen in künstlichen Kreisläufen zu optimieren. Die Lagerungsfähigkeit von Schweineblut zum Zwecke der Blutspurenmusteranalyse wird definiert. Das Wissen über tierartliche Unterschiede in der Dehnbarkeit von Blutgerinnseln wird vertieft. Das hat Bedeutung für die Behandlung von Patienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine kurzfristige Belastung ergibt sich durch die Blutabnahme am Einzeltier.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Rinder, 30 Schweine

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

Vermeidung: Die Blutgewinnung kann nur am lebenden Tier erfolgen.

Verminderung: Die Tierzahl wurde entsprechend dem erforderlichen Bedarf an Blutmaterial gewählt, um die Tiere nicht mehrfach belasten zu müssen.

Verfeinerung: Die Blutabnahmen werden von Fachpersonen durchgeführt, sodass der Stress für die Tiere möglichst kurz gehalten wird. Nach der Blutabnahme werden die Tiere wieder in ihr vertrautes Umfeld entlassen.

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

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

Vorteilhafte soziale Interaktion kann positive persönliche Beziehungen beeinflussen und kann als eine alternative natürliche Belohnung für den Drogenkonsum dienen. Die Mechanismen, die diesen positiven Auswirkungen der Belohnung durch soziale Interaktion zugrunde liegen, sind jedoch nicht bekannt. Dieses Projekt ist das Erste, welches den Einfluss eines spezifischen Rezeptors im Gehirn auf positive soziale Interaktion untersucht.

zu erwartender Nutzen: Das gewonnene Wissen wird dazu beitragen effektive Strategien zur Prävention von Abhängigkeitserkrankungen zu entwickeln, sowie neue Angriffspunkte für die Behandlung von Sucht und anderen psychiatrischen Erkrankungen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden einer stereotaktischen Operation unterzogen, im Anschluss folgt eine angemessene Erholungsphase mit entsprechender Pflege und Analgesie. Sie werden zudem eine Woche vor und während des Experiments isoliert gehalten (ein Tier pro Käfig).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das von uns geplante Projekt werden insgesamt 350 Ratten benötigt.

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

Vermeidung: Die Durchführung dieser Studie ohne Tierbeteiligung ist leider nicht möglich.

Verminderung: Für alle Einzelprojekte werden auf Basis von statistischen Verfahren die geringstmögliche Anzahl von Tieren verwendet.

Verfeinerung: Außerdem werden wir die geplanten Experimente soweit verfeinern, dass Stress und andere Belastungen für die Tiere so gering wie möglich bleiben. Unser Projekt entspricht daher dem Konzept der 3R (Replacement, Reduction, Refinement), sowohl in der Tierhaltung (sachkundiges Pflegepersonal, Einstreu und Nistmaterial in den Käfigen, usw.) als auch während der experimentellen Phase (Verwendung von Augensalbe und Wärmeplatte während der Narkose, angemessene peri- und postoperative Schmerzbehandlung).

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

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

Das aktuelle Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Analyse einer neuen Behandlung bei Mäusen die eine progressive Gehirnkrankheit, ähnlich der des Menschen entwickeln. Wir wollen die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für diese unheilbare menschliche Gehirnkrankheit untersuchen und das wäre nur mit einem Versuch an diesen speziellen Mäusen möglich. Um die neue Behandlung bei Mäusen zu ermöglichen, wird das Medikament mit dem Futter zugeführt.

zu erwartender Nutzen: Wir hoffen durch unsere Erkenntnisse zukünftig die Therapie von Patienten ermöglichen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse kriegen ein Medikament mit dem Futter und werden periodisch einer Testung der motorischen Fähigkeit mit speziellen Tests unterliegen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im aktuellen Projekt ist die Verwendung von bis zu 140 Mäusen über einen Zeitraum von fünf Jahren geplant.

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

Vermeidung: Da wir die Effekte der neuen Therapie aufs gesamt Organismus untersuchen wollen, ist keine Vermeidung der Tierversuche möglich.

Verminderung: Wir werden die Zahl der Tiere so niedrig wie möglich halten um eine sinnvolle Analyse und Zusammenfassung der Ergebnisse zu ermöglichen.

Verfeinerung: Es wird während der gesamten Versuchsdauer großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Leiden der Mäuse so gering wie möglich gehalten werden. Alle Mäuse werden in Gruppen gehalten und täglich von geschulten TierpflegerInnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht.

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

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

Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung des Einflusses von PSA-NCAM auf die Maturierung von unreifen Neuronen im Piriformen Cortex unter Verwendung einer enzymatischen Behandlung. Außerdem sollen jene Strukturen identifiziert werden, zu denen die neu maturierten Neuronen des Piriformen Cortex ihre Axone projizieren.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse aus diesem Projekt sollen unser Verständnis über die Maturation von unreifen Neuronen im adulten Piriformen Cortex weiter vertiefen. Ein besseres Verständnis der diesem Vorgang zugrunde liegenden Prozesse kann auch zu einem besseren Verständnis der Alterungsprozesse im Gehirn beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere wird aufgrund des notwendigen chirurgischen Eingriffs als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

105 Mäuse

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

Vermeidung: Aktuell gibt es für die Untersuchung der Reifungsprozesse und der Projektion von Axonen neu maturierter Neurone im Piriformen Cortex im adulten Gehirn keine Alternativen zu in vivo Versuchen.

Verminderung: Durch die Anwendung standardisierter Protokolle für die Durchführung der chirurgischen Eingriffe und histologischen Auswertungen kann die inter-individuelle Variabilität minimiert werden. Das führt zu einer Reduzierung der minimal notwendigen Anzahl an Tieren um zuverlässige statistische Analysen durchführen zu können. Zusätzlich kann durch die Verwendung der contralateralen Hemisphäre als Vehikel-Kontrolle die Anzahl der benötigten Tiere halbiert werden.

Verfeinerung: Die Versorgung der Tiere ist auf die optimale Erhaltung des Tierwohls ausgerichtet. Auf post-operative Komplikationen kann daher rasch mit entsprechenden Gegenmaßnahmen (z.B. Analgesie, zusätzliche hochkalorische Nahrung) reagiert werden. Während der gesamten Versuchsdauer haben die Tiere uneingeschränkten Zugang zu Wasser und Nahrung.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In diesem Projekt soll die Thrombogenität eines neuentwickelten Biomaterials zur Herstellung von blutkompatiblen Oberflächen von Medizinprodukten getestet werden. Die Konstrukte werden in einem Akutversuch in Schweinen dem Blutstrom ausgesetzt und die Anlagerung von Blutgerinnseln an der synthetischen Oberfläche wird ausgewertet und mit einem Kontrollmaterial, das klinisch verwendet wird, verglichen.

zu erwartender Nutzen: Die Verbesserung der biologischen Verträglichkeit von künstlichen Materialien, die in der kardiovaskulären Chirurgie Verwendung finden und mit dem Blutstrom in Kontakt kommen, würde zu einer geringeren Komplikationsrate durch gebildete Blutgerinnsel führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Untersuchungen erfolgen in Vollnarkose und nach dem Ende des Versuchs werden die Tiere mit einer Überdosis Narkosemittel getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Schweine

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

Vermeidung: Zur Patientensicherheit muss nach in-vitro Vortestung der Materialien die biologische Verträglichkeit in-vivo beurteilt werden, um alle potentiell pathologischen Mechanismen des Blutkontaktes von künstlichen Oberflächen zu erfassen.

Verminderung: Alle Materialien werden zuvor in-vitro getestet um Materialien auszuschließen, die Blutplättchen stark aktivieren.

Verfeinerung: Alle Versuche finden nach standardisierten Protokollen statt.

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

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

Medizinisch betrachtet kann die Zahl der Patienten, welche täglich an akuten nozizeptiven Schmerzen leiden, nicht sicher bestimmt werden. Heutzutage versteht man zum Teil die Ursachen und Mechanismen des Schmerzes durch die Forschung und somit wurde die Diagnose und Behandlung von Schmerzerkrankungen dramatisch verbessert. Das Ziel dieses Projektes ist genetische Mutationen zu entdecken, welche in der Schmerzauslösung oder in der Schmerzhemmung eine wesentliche Rolle spielen.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen werden dazu beitragen, die Mechanismen verschiedener Auslöser von Schmerzen zu erforschen. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die biomedizinische Grundlagenforschung werden gewonnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden verschiedenen Verhaltenstests ausgesetzt, welche mit einer geringen bis mittleren Belastung eingestuft sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2400 Mäuse beantragt.

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 daraufgelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

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

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

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

Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden ist es, die Rolle von Neuropeptiden im stressinduzierten Rückfall in Suchterkrankungen zu untersuchen. Die hier beantragten Versuche dienen zur detaillierten Analyse von Nervenbahnen, die in diesem Bereich eine Rolle spielen.

zu erwartender Nutzen: Der daraus resultierende Nutzen sind neue Erkenntnisse, die in der Behandlung von Suchterkrankungen, vor allem der Rückfallproblematik, hohe therapeutische Bedeutung haben werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere besteht durch Injektionen von rAAV bzw. Implantationen von optischen Fasern oder Führungskanülen ins Gehirn der narkotisierten Tiere. Für die Auslösung des Rückfalls wird Stress durch Einschränkung der Bewegungsfreiheit ausgeübt. Genetisch veränderte Tiere in diesen Experimenten zeigen weitgehend normales Verhalten sind aber oft weniger stress- und angstanfällig als Wildtypen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 300 Mäuse in insgesamt 3 Jahren untersucht und 650 gezüchtet.

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

Vermeidung: Es werden nur solche Hirnregionen untersucht, für die es klare Evidenz für eine wichtige Rolle in der Sucht gibt.

Verminderung: Durch die Verknüpfung mehrerer Experimentreihen und genaue statistische Zwischenevaluationen (Detailuntersuchung erst wenn eine breitere Anwendung eindeutige Unterschiede zeigt) werden nur soviel Tiere wie absolut notwendig behandelt.

Verfeinerung: Durch die Narkose wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Durch „environmental enrichment“ werden die Haltungsbedingungen verbessert.

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

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

PatientInnen mit erhöhtem Risiko für Thrombosen zeigen eine veränderte Zusammensetzung ihrer weißen Blutkörperchen inklusive einer Erhöhung einer Gruppe dieser Blutzellen, nämlich der entzündlich wirkenden Monozyten. Ziel unserer Studie ist es, den Beitrag dieser entzündlich wirkenden Monozyten bei der Bildung von Blutgerinnseln, sogenannter Thromben, zu charakterisieren. Da sich Monozyten der Maus von menschlichen Monozyten grundlegend unterscheiden, werden wir auf ein Mausmodell zurückgreifen, bei dem menschliche, entzündlich wirkende Monozyten in Mäuse mit einem nicht voll funktionsfähigen Immunsystem appliziert werden, wo diese menschlichen Zellen dann einen normalen Lebenszyklus zeigen. In diesen Mäusen wird durch die Gabe von Eisenchlorid die Bildung von Blutgerinnseln ausgelöst um den Einfluss der entzündlich wirkenden Monozyten auf die Gerinnselentstehung untersuchen zu können. Vordaten aus Zellkulturversuchen mit menschlichen Zellen legen nahe, dass vor allem die entzündlich wirkenden Monozyten einen starken Einfluss auf Bildung von Blutgerinnseln haben. Die Daten unserer Studie werden mögliche Ansätze zur Behandlung von PatientInnen mit erhöhtem Thromboserisiko bei gleichzeitiger Erhöhung der entzündlich wirkenden Monozyten aufzeigen.

zu erwartender Nutzen: Funktionelle Definierung von proinflammatorischen Monozyten bei Thrombusbildung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittlerer Schweregrad bei notwendigen Injektionen sowie bei Thromboseherstellung bei Vollnarkose. Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion im unmittelbaren Anschluss an das Thrombosemodell.

2. Art und Anzahl der Tiere

52 Mäuse

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

Vermeidung: Funktionelle Studien und Interaktionen von Monozyten in der Thrombusformation sind zu diesem Zeitpunkt mit unseren Vordaten nur mehr im Tiermodell zu analysieren. Extensive in vitro Arbeiten bilden die Grundlage zu dieser Einreichung.

Verminderung: Durch Verwendung von Zellkulturexperimenten wurde die Anzahl der benötigten Versuche und Tiere auf ein Minimum reduziert.

Verfeinerung: Möglicher Stress für die Tiere wurde auf ein Minimum reduziert. Unser derzeitiges Versuchsprotokoll wurde dahingehend adaptiert, dass mit möglichst wenigen invasiven Eingriffen das wissenschaftliche Forschungsziel erreicht werden kann.

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

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

Da Zahn-Alveolen üblicherweise resorbiert werden und damit eine Zahn-Implantation erschwert bzw. verhindert wird sind Therapien zum Knochenaufbau von großem klinischen Nutzen. Die Rolle von bestimmten Zellen (H-ECs Zellen) bei der Heilung von Unterkiefer-Defekten ist nicht bekannt. Es gibt Studien die eine Bedeutung von H-ECs Zellen bei der Knochenregeneration vermuten lassen. Ziel des Projektes ist es herauszufinden ob H-ECs Zellen bei der Heilung von Unterkiefer-Defekten eine Bedeutung haben.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist das Wissen, ob H-ECs Zellen eine Rolle für die Knochenregeneration nach Unterkiefer-Defekten spielt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Unterkiefer-Defekt-Modell ist ein etabliertes Modell an der Ratte in Vollnarkose, das vorübergehend bis zu mittelschweren Schmerzen verursacht, die mit gezielten Schmerzmittel nach dem Eingriff deutlich gemindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 männliche Wistar-Ratten

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

Vermeidung: Alternativen zum Studieren der Eigenschaften von Knochenzellen sind in vitro Gewebe und Zellkulturen. Diese Methoden erlauben jedoch nicht Veränderungen von Unterkiefer-Defekten bei einer Knochenregeneration zu beurteilen. Die hier beschriebene Methode ist ein wissenschaftlich anerkanntes Knochenregenerations-Modell.

Verminderung: In dieser Pilotstudie werden nur drei Behandlungsmethoden eingesetzt, um die Anzahl der Tiere so niedrig wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Das Unterkiefer-Defekt-Modell wird sorgfältig und möglichst atraumatisch durchgeführt. Die Pflege erfolgt durch erfahrene Mitarbeiter/innen. Die Analyse der Heilung von Unterkiefer erfolgt mit hochauflösenden radiologischen Methoden und einer modernen Analysesoftware.

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

Projektziele: Das Ziel des Projekts ist es, den Ablauf der Immunantwort von Hühnern gegen eine Impfung bzw. Infektion mit Escherichia coli zu untersuchen. Dadurch sollen relevante Mechanismen, die den Impfschutz charakterisieren, erkannt werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden je nach Gruppenzuteilung intratracheal mit E. coli infiziert, wobei 2 Gruppen zuvor intramuskulär mit einem inaktivierten E. coli - Stamm vakziniert werden. Bei den Tieren der infizierten Gruppen kann eine Entzündung im Respirationstrakt auftreten. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Infektion werden die Tiere zur Organentnahme getötet.

Zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden hilfreich sein, um immunprotektive Mechanismen einer E. coli-Infektion bei Hühnern zu identifizieren und zu verstehen. Dies wird eine Erklärung ermöglichen, welche Abläufe in der Immunantwort gegen Colibacillose notwendig sind, um Tiere mittels Impfung zu schützen.

2. Art und Anzahl der Tiere

126 Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der beschriebenen Fragestellung Einflüsse des gesamten Immunsystems von Hühnern relevant sind, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

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

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Sie werden regelmäßig beobachtet und der klinische Gesundheitszustand wird laufend bestimmt. Die definierten Abbruchkriterien werden im Bedarfsfall umgesetzt, um unnötiges Tierleid zu vermeiden.

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

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

Seit der Entschlüsselung der Genome von Mensch und Maus kennt man eine Vielzahl von Genen, jedoch häufig nicht deren genaue Aufgabe und Funktion im Organismus. Zweck dieses Projektes ist es, die Funktion wichtiger Regulationsgene bei der Entstehung und Funktion der B- und T-Zellen in der Immunabwehr der Maus zu untersuchen. Im Vordergrund steht dabei die Analyse wichtiger Transkriptionsfaktoren, epigenetischer Regulatoren, Signaltransduktionsproteine und Wachstumsfaktoren, die die Differenzierung, Funktion und Zellteilung der B- und T-Zellen in der Immunabwehr steuern. Diese Untersuchungen werden fundamental neue Erkenntnisse zur Entwicklung und Funktion von Immunzellen und zur Entstehung von Immundefizienzen, Autoimmunität und Lymphomen liefern, die potenziell zu neuen Therapieansätzen für die Behandlung von Immunerkrankungen und Lymphomen beim Menschen führen werden. Die eingesetzten transgenen Mäuse sind ein anerkanntes, unerlässliches Modell für das Studium von Genfunktionen, da keine äquivalenten experimentellen Systeme in Zellkultur oder anderen Tierarten existieren, mit denen die spezifischen Fragestellungen untersucht werden könnten.

Zu erwartender Nutzen: Weiterer Erkenntnisgewinn über die Funktion bedeutender Regulationsgene, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Funktion der B- und T-Zellen in der Immunabwehr der Maus spielen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein möglicher Schaden kann aufgrund der genetischen Veränderungen der Mäuse sowie durch Applikationen bei den notwendigen Immunisierungen entstehen und wird durch engmaschiges Monitoring und definierte Abbruchkriterien gering gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 2300 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.

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

Zur Therapie von sogenannten late stage Patienten mit Morbus Parkinson wird Apomorphin als Therapeutikum verwendet. Dabei entstehen beim Menschen nicht schmerzhafte Knoten in der Haut, welche nach längerer Therapiephase zu ästhetischen und psychischen Belastungen des Patienten führen. Daher soll in diesem Projekt eine Rezeptur von Apomorphin, welche auf einer völlig neuartigen Formulierungsgrundlage basiert, hinsichtlich ihrer Verträglichkeit evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Tierversuchs lassen wertvolle Informationen über die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer neu entwickelten Apomorphinformulierung erwarten. Dies kann wesentlich dazu beitragen, die unerwünschten Nebenwirkungen in Form von Hautknoten zu reduzieren bzw. zu verhindern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsschweine werden einzeln unter ständigem Sicht- und Riechkontakt gehalten. Während der Versuchsperiode wird den Tieren der Wirkstoff über ein Pumpenapplikationssystem auf einer Halsseite bzw. Placebo auf der anderen Halsseite appliziert. Nach Beendigung des Untersuchungszeitraums werden die Tiere euthanasiert und Hautproben zur weiteren Untersuchung entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hausschweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Verträglichkeit eines Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum kann nur an lebenden Tieren untersucht werden, sodass die Anwendung einer alternativen Methode nicht möglich ist.

Verminderung: Für diese Studien wird keine statistische Signifikanz benötigt, deshalb wird erwartet, dass die Gesamtzahl an eingesetzten Versuchstieren unter 10 Tieren liegen wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf Stroh einzeln unter ständigem Sicht- und Riechkontakt untergebracht. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Ziel der Pilotstudie ist die Erforschung der flusskontrollierten Beatmung im Vergleich zu einer konventionellen druckkontrollierten Beatmung bei der Einlungenventilation am Schweinemodell. Erste Studien mit der flusskontrollierten Beatmung konnten bereits eine bessere Sauerstoffanreicherung des Blutes bei gleichzeitig effizienterer CO₂-Abatmung zeigen. Da bei chirurgischen Eingriffen im Bereich der Lunge die gesamte Sauerstoffanreicherung und CO₂-Eliminierung über den verbleibenden zweiten Lungenflügel bewerkstelligt werden muss, stellen diese Operationen eine große Herausforderung bei der maschinellen Beatmung dar. Eine schonendere Beatmungsmethode, wie es bei der flusskontrollierten Beatmung zu sein scheint, dürfte daher von großer Bedeutung sein. Der Untersuchungszeitraum umfasst 4 Stunden, wobei das Versuchstier von mindestens zwei Personen (davon mindestens ein erfahrener Anästhesist) überwacht wird.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung und Etablierung einer lungenschonenden Beatmungsform im Lungenversagen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Schweine

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am 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 die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

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

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

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

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

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, ein umfangreiches Verständnis einer neuen auf Proteinen basierenden Vakzinierung bzw. Infektion mit *H. meleagridis* bei Puten zu gewinnen. Gleichzeitig soll in einer Machbarkeitsstudie der verbesserte Schutz mittels abgetöteten Histomonaden durch Zugabe eines Polymers getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Entwicklung von neuen Vakzinen stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Prophylaxe gegen eine nicht-behandelbare parasitäre Erkrankung dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Puten werden mit abgetöteten Histomonaden intramuskulär geimpft und/oder mit virulenten Parasiten oral/cloacal infiziert, Aufgrund des Versuchsdesigns können bei Tieren, welche nicht geimpft oder geschützt sind, Läsionen im Zäkum und der Leber auftreten, die zum Tod der Tiere führen können.

2. Art und Anzahl der Tiere

55 Puten.

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

Vermeidung: Die Entwicklung und Testung einer neuen Vakzine gegen *H. meleagridis* kann nur durch Verwendung von lebenden Tieren der Zielspezies erreicht werden. Ein Ersatz des Tierversuchs durch alternative Methoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wurde sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten zu erhalten. Für die Machbarkeitsstudie wurde eine möglichst geringe Zahl von Tieren gewählt, dass noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Sie werden regelmäßig beobachtet und der klinische Gesundheitszustand bestimmt. Die definierten Abbruchkriterien werden im Bedarfsfall umgesetzt, um unnötiges Tierleid zu vermeiden.

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

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

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

Das Projekt soll die Bedeutung von Kontrastmittelgaben für die Nieren von Katzen im Rahmen der CT und/oder MRT-gestützten Diagnostik untersuchen. Die chronische Niereninsuffizienz ist eine weit verbreitete Erkrankung bei Katzen, deren Inzidenz mit dem Alter der Tiere steigt und zu einer der häufigsten Todesursachen gehört. Anfangsstadien sind dabei oft ohne Krankheitszeichen oder mit zeitweise auftretender Symptomatik, weshalb sich die Tiere in der Routinediagnostik oft nicht als Risikopatienten erkennen lassen. Eine mögliche negative Veränderung der bereits geschädigten Nierenfunktion durch Kontrastmittel stellt daher einen Risikofaktor für die Katzensgesundheit dar. Besonders langfristige Schädigungen können durch frühzeitiges Erkennen aufgehalten oder minimiert werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen erlauben eine Risikoeinschätzung der Kontrastmittelnebenwirkung in Kombination mit Anaesthetika-Einsatz auf die Nierenfunktion bei Katzen. Eine mögliche beginnende oder fortschreitende chronische Niereninsuffizienz soll untersucht werden. Eventuell lassen sich Anwendungshinweise für den verhältnismäßig sinnvollen Einsatz von Kontrastmitteln bei chronischer Niereninsuffizienz ermitteln. Für das Einzeltier lassen sich außerdem Therapie- und/oder Haltungshinweise bei gegebenenfalls bestehender Nierenerkrankung geben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden viermalig Blutabnahmen und ultraschallgeführte Harngewinnung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Katzen

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

Vermeidung: Die Untersuchungen können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden, weil noch keine in-vitro Modelle zur Nierenfunktion bei der Katze zur Verfügung stehen.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Tieren herangezogen, die erforderlich ist, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Aufgrund der klinischen Erfahrung wird mit insgesamt 150 Tieren eine ausreichende Größe der einzelnen betrachteten Gruppen erreicht.

Verfeinerung: Sollten die Tiere bei der ultraschallgeführten Harngewinnung sehr aufgereggt sein, erhalten sie zur Stressminimierung eine milde Sedierung. Während der gesamten Untersuchungszeit befinden sich die Tiere unter tierärztlicher Aufsicht und Betreuung.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, Durchführung des Versuches, Blutabnahme (in der Regel ohne Narkose und lokale Narkose, falls notwendig) und Entbluten von Tieren in Tiefnarkose am Ende des Versuches

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 250 Meerschweinchen für 5 Jahre

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

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

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

Verfeinerung: Die Blutabnahme (Punktierung der Vena Cephalica/ Vena Saphena bereits entwickelt) wird ohne Narkose in der Regel von geschultem Personal durchgeführt. Wenn es notwendig ist, kann lokale Narkose verwendet werden. Finale Blutabnahme (Entbluten, Herzpunktieren in Tiefnarkose). Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet. Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (z.B Milieukäfigsystem, Einstreu, Heu, Nagehölzer für Meerschweinchen), Pflege der Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt. Anwendung von „humane endpoints“. Tiergerecht Beendigung (Tötung) der Versuche von geschultem Personal

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

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

Das angeborene Immunsystem ist wichtig für die rasche Erkennung und Eliminierung einer Vielzahl von Krankheitserregern, wie Bakterien oder Viren. Die Krankheitserreger werden mit Hilfe von speziellen Rezeptoren durch Zellen des Immunsystems erkannt, die daraufhin eine starke Entzündungsreaktion initiieren. Diese Immunantwort ist notwendig, um eine Infektion unter Kontrolle zu bringen. Das Verständnis dieser Prozesse ist von großer Bedeutung, da eine fehlerhafte oder zu starke Aktivierung dieser Mechanismen zu Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen führen kann. Mit Hilfe der hier beantragten Versuche soll die Relevanz eines neu-entdeckten Gens für die Entwicklung von Entzündungsreaktionen bestätigt und dessen Rolle bei Infektionen aufgeklärt werden.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt dient der Aufklärung von wichtigen molekularen Vorgängen bei der Erkennung von Krankheitserregern durch das Immunsystem. Das Verständnis dieser Prozesse bei Entzündungsreaktionen bzw. Autoimmunerkrankungen ist von großer Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten im Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Initiierung der Entzündungsreaktion werden zum einen synthetische Aktivator der Immunrezeptoren injiziert, zum anderen sollen virale bzw. bakterielle Infektionsmodelle zum Einsatz kommen. Die Versuche werden als Endpunktanalysen durchgeführt und werden vor der Entstehung ernsthafter Krankheitssymptome abgebrochen, um die Belastung für die Tiere gering zu halten und sind als maximal mittelgradig einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 512 Mäuse über 3 Jahre benötigt.

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

Vermeidung: Die vorgeschlagenen Versuche werden durch Ergebnisse umfangreicher Voruntersuchungen mit Zelllinien unterstützt. Um den Einfluss auf den komplexen Vorgang einer Entzündungsreaktion in einem Gesamtorganismus zu verstehen sind Untersuchungen in einem Tiermodell notwendig und nicht durch alternative Methoden ersetzbar.

Verminderung: Um die hierfür notwendige Anzahl an Tieren zu reduzieren, werden sowohl statistische Methoden, strenge Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, als auch fundierte Erfahrungswerte und publizierte Studien über diese international etablierten Modelle genutzt. Dadurch konnte die Anzahl an Tieren pro Gruppe auf das erforderliche Minimum für ein aussagekräftiges Ergebnis reduziert werden. Die Zahl der benötigten Tierversuche konnte durch vorgeschaltete Experimente mit Zelllinien ebenfalls reduziert werden.

Verfeinerung: Verfeinerung: Sämtliche Eingriffe an Tieren werden nur nach vorhergehender Anästhesie durchgeführt. Die Tierhaltung erfolgt unter standardisierten Bedingungen.

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

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

In den letzten Jahren sind beim Pferd Viren entdeckt worden, die mit Lebererkrankungen assoziiert werden. Zu diesem gehören das Equine Hepacivirus und das Equine Parvovirus-Hepatitis. Die Krankheitsverläufe der infizierten Pferde reichen von akuten bis chronisch-persistenten inapparenten Infektionen bis zu fulminanten Leberentzündungen, die zum Teil tödlich verlaufen und dem Verlauf der Hepatitis C des Menschen gleichen. Um die Viren, die hervorgerufenen Erkrankungsbilder und die Mechanismen der Erkrankung genauer charakterisieren zu können, wird das auslösende Virus benötigt, welches zum jetzigen Zeitpunkt weder angezüchtet werden kann noch synthetisierbar ist. Ziel des Projektes ist es infiziertes tierisches Material von erkrankten Pferden zu archivieren, um die Lebererkrankung und zu erforschen und eine in-vitro Methode zur Anzucht der Viren zu etablieren.

Zu erwartender Nutzen: Die Charakterisierung von bislang unzureichend erforschten Virusinfektionen von Pferden mit Hepatitis-assoziierten Viren stellt eine Voraussetzung für die Behandlung dieser Erkrankungen dar.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die versuchsbedingte einmalige Blutabnahme kann kurzzeitig zu Unbehagen bzw. Disstress führen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

20 Pferde

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

Vermeidung: Da Blut von infizierten Pferden benötigt wird, ist die Beprobung lebender Tiere erforderlich. Daher kann auf Ersatzmethoden nicht zurückgegriffen werden. Sollte eine Anzucht der Viren und eine Etablierung eines Zellkultursystem aus dem gewonnenen tierischen Material möglich sein, könnte in Zukunft auf infiziertes Material von erkrankten Tieren verzichtet werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf die unbedingt erforderliche Zahl reduziert.

Verfeinerung: Die Blutproben werden von qualifizierten Personen abgenommen, sodass der Stress für die Tiere minimiert werden kann. Bei den im Rahmen des Projekts untersuchten Gewebeproben handelt es sich um Reste von Proben, die zu diagnostischen Zwecken entnommen wurden; daher müssen keine weiteren Eingriffe an den Tieren vorgenommen 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

Labormäuse stellen ein wichtiges Modell im Bereich der biomedizinischen Forschung dar. Die hier vorliegenden Mausmodelle sollen bestimmten Lymphom-/Leukämieerkrankungen besser entsprechen als bisher verfügbare Mausmodelle.

zu erwartender Nutzen: Durch die Untersuchung der Mutation im Mausmodell und deren Folgen werden Erkenntnisse über den Krankheitsmechanismus dieser Treibermutationen sowie über die Bedeutung dieses Signalweges in der Entstehung und Wachstum von blutbildenden Zellen gewonnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden T-Zellarten nach Sortierung in einem Durchflusszytometer in Empfängertiere injiziert um Modelle für Erkrankungen mit diesen Phänotypen zu generieren. Die Injektion der Zellen erfolgt in die Schwanzvene der Maus. Erkrankungen zeigen sich durch vergrößerte Lymphknoten, Fellveränderungen oder verringerte Mobilität. Es erfolgen regelmäßige Blutabnahmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Labormäuse (*Mus musculus*), Anzahl 376

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

Vermeidung: Eine gänzliche Vermeidung von Mausmodellen ist nicht möglich, da bisher kein Modell mit dieser Mutation in entsprechenden Zellen vorhanden ist.

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.

Verfeinerung: Entsprechend der Ausprägung der linienspezifischen Belastung werden Maßnahmen (Abbruchkriterien) für die jeweilige Linie festgelegt, die mögliche Leiden auf ein unerlässliches Maß reduzieren. Die Tiere werden engmaschig kontrolliert. Sobald eine negative Auswirkung der Experimente (z.B. Schmerzen) erkennbar ist, wird das Tier fachgerecht euthanasiert.

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

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

In diesem Projekt sollen Biomaterialien, die aus natürlichen, dezellularisierten Geweben gewonnen werden, durch Graphenoxid modifiziert werden. Dadurch erwartet man eine Verbesserung der potentiell thrombogenen Oberflächen bei Blutkontakt und eine Erhöhung der biomechanischen Festigkeit. Die modifizierten Biomaterialien werden zuerst in einem Akutversuch in Kaninchen getestet. Anschließend sollen Gefäßprothesen, die aus dem Material bestehen, in Kurz- und Langzeitanwendung in Ratten untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Verbesserung der Blutverträglichkeit und der biomechanischen Festigkeit würde die Anwendung der Implantate sicherer machen. Die Offenheitsraten der Prothesen sollten verbessert werden und die Gefahr von Aneurysmen sollten reduziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Testung der Blutverträglichkeit erfolgt in Vollnarkose und die Tiere werden mit einer Überdosis Narkosemittel getötet. Die Implantationsstudien erfolgen ebenfalls in Vollnarkose und durch geeignete Schmerztherapien ist die Belastung der Tiere unmittelbar nach der Operation mittelgradig. Anschliessend erholen sich die Tiere rasch und zeigen keine Einschränkung des Allgemeinbefindens.

2. Art und Anzahl der Tiere

15 Kaninchen, 60 Ratten

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

Vermeidung: Die Reaktion des Körpers auf körperfremde Materialien kann nur in in-vivo Versuchen erfasst werden.

Verminderung: Zuvor werden die Materialien in-vitro in der Zellkultur und unter Verwendung von Humanblut getestet um die biologische Verträglichkeit der Materialien abzuschätzen und eventuelle Verbesserungen durchzuführen. Nur das Material, das in diesen Tests keine negativen Reaktionen zeigt, wird in-vivo weiter untersucht.

Verfeinerung: Alle Versuche finden nach standardisierten Protokollen statt.

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

Da der Knochen nach Zahnextraktionen stark resorbiert, muss vor dem Setzen dentaler Implantate oft ein Knochenaufbau durchgeführt werden. Von großem klinischen Nutzen wäre es deshalb, eine Therapie zu finden, welche die Resorption nach Zahnextraktion verringert. Ein Ansatz, den wir untersuchen wollen, stellt der Fas Ligand (FasL) dar. Ziel des Projektes ist es, herauszufinden ob FasL bei der Heilung des Kieferknochens und Resorption des Zahnhalteapparates eine Bedeutung hat.

Zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse, die wir aus dieser Studie gewinnen, helfen die Knochenregeneration und somit die Patientenbehandlung zu verbessern. Vor allem in Hinblick auf eine immer älter werdende Bevölkerung spielen diese Therapieansätze eine immer wichtigere Rolle.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die präklinischen Modelle zum Studium der Heilung des Kieferknochens und der Resorption des Zahnhalteapparates sind international etablierte Modelle, welche in Vollnarkose durchgeführt werden, und welche vorübergehend höchstens mittelschwere Schmerzen verursachen, die mit gezielten Schmerzmitteln nach dem Eingriff deutlich gemindert werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 FasL Mäuse und 20 Kontrollmäuse

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

Vermeidung: Alternativen zum Studieren der Eigenschaften von Knochenzellen sind in vitro Gewebe- und Zellkultur-Versuche. Mit diesen Methoden ist es jedoch nicht möglich, Veränderungen von Unterkiefer Defekten und die Knochenregeneration zu beurteilen. Die hier beschriebene Methode ist ein wissenschaftlich anerkanntes Knochenregenerations-Modell.

Verminderung: In dieser Pilotstudie werden nur zwei Behandlungsmethoden eingesetzt, um die Anzahl der Tiere so niedrig wie möglich zu halten. Das gewählte Modell ist einfach und reproduzierbar. Die Kollaboration der beiden Institute ist erprobt und trägt durch das Teilen von Infrastruktur und Datenaustausch zur Verminderung von Tieren bei.

Verfeinerung: Sowohl das Modell zur Heilung des Kieferknochens als auch jenes zur Resorption des Zahnhalteapparates werden sorgfältig und möglichst atraumatisch durchgeführt. Die Pflege der Tiere erfolgt durch erfahrene Mitarbeiter/innen. Die Analysen erfolgen mit hochauflösenden histologischen und radiologischen Methoden sowie einer modernen Analysesoftware.

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

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

Bilharziose, Lepra, oder Sarkoidose. Die Therapiemöglichkeiten sind bei diesen Erkrankungen stark eingeschränkt und benötigen durchschnittlich 6-12 Monate. Deshalb werden neue Therapiemöglichkeiten dringend benötigt. Ausgelöst wird diese Erkrankung durch infektiöse Erreger, die Zellen des angeborenen Immunsystems, die sogenannten Makrophagen, archetypisch verändern. Diese Makrophagen blähen sich auf, aggregieren und bilden somit die Grundlage des Granuloms. Die Erreger „verstecken“ sich in diesen Granulomen und Medikamente wirken deshalb nur suboptimal. Die Veränderung, die in den Makrophagen vonstatten geht, ist jedoch nur unzureichend verstanden, und die Erforschung jener, der Zweck dieses Tierversuchs. Wir erforschen welche Signaltransduktionskaskaden innerhalb der Makrophagen zur Granulombildung beitragen.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns Hinweise, welche Proteine und Prozesse in Makrophagen für die Granulombildung verantwortlich sind; diese wollen wir dann modulieren um granulomatöse Erkrankungen wie Tuberkulose oder Sarkoidose zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir implantieren einen kleinen runden Glaskörper unter die Haut der Mäuse und lösen so ein Fremdkörpergranulom aus, da zu verschiedenen Zeitpunkten wieder entnommen wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus; 630

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

Vermeidung: Alle Experimente dieses Projektes wurden unter Einhaltung des „3R“-Prinzips geplant. Zu dieser Fragestellung gibt es keine in-vitro Alternativen (Vermeidung nicht möglich).

Verminderung: Um die Streuung der Versuchsergebnisse zu minimieren, werden die Haltungs- und Versuchsbedingungen optimal standardisiert und Littermates als Kontrolltiere eingesetzt.

Verfeinerung: Zur Einschränkung der Belastung wurden außerdem stringente Abbruchkriterien definiert. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

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

Chronische Schmerzpatienten leiden vor allem unter den emotionalen Aspekten des Schmerzes, und eine angemessene Therapie ist in vielen Fällen noch nicht möglich. Ein Grund dafür ist, dass man noch zu wenig über die zugrunde liegenden Mechanismen weiß. Ziel des aktuellen Projektes ist es, die Wirkung wichtiger Schmerzmittel (Opioide und Cannabinoide) an einer entscheidenden Schaltstelle für die Verarbeitung der emotionalen Anteile des Schmerzes im Gehirn zu untersuchen. Dazu sollen moderne optogenetische Methoden im Tiermodell eingesetzt werden, welche eine genaue Stimulierung von bestimmten Nervenbahnen durch Lichtblitze erlauben. Dazu sollen mit Hilfe von Viren Gene zur optogenetischen Manipulation in Nervenzellen des Rückenmarks und des Gehirns eingeschleust werden. Diese Nerven werden dann durch Lichtblitze im Gehirn der Tiere aktiviert, und die Effekte von Opioiden und Cannabinoiden auf die Verarbeitung von Schmerzreizen in diesem Gebiet untersucht. Zudem wird die Wirkung dieser Substanzen auf das Verhalten der Tiere getestet.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie untersucht zum ersten Mal die Wirkungsmechanismen bedeutender Schmerzmittel in Hirnregionen, die wichtig für die emotionale Verarbeitung von Schmerzen sind, und könnten so die Grundlage für neue innovative therapeutische Ansätze bei Patienten bilden, die unter chronischen Schmerzen leiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden kurzen chirurgischen Eingriffen in tiefer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen. Ein Teil der Tiere wird etablierten Schmerzmodellen unterzogen, die über viele Jahre ständig verfeinert wurden, um die Belastung möglichst gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 372 Ratten benötigt.

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie ist durch Experimente in Zellkulturen oder Organpräparaten nicht erreichbar. Deshalb ist die Untersuchung im lebenden Tier unvermeidbar.

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

Verfeinerung: Um den Stress der Tiere zu minimieren, werden die Tiere der Testumgebung so kurz wie möglich ausgesetzt. Die Tiere werden ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu

beenden oder zu reduzieren. Die chirurgischen Eingriffe werden unter fachgerechter tiefer Narkose und begleitender Analgesie durchgeführt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Projektziel: Die durch die Zuckerkrankheit hervorgerufene Erkrankung des Auges (diabetische Retinopathie) ist die häufigste Erblindungsursache in Industrienationen. Diabetische Retinopathie kann zur Erblindung führen und tritt ungefähr bei einem Drittel aller Diabetiker auf. Es ist bekannt, dass Wirkstoffe zu Behandlung des Bluthochdrucks diese Erkrankung positiv beeinflussen können. Diese können aber aufgrund von Nebenwirkungen auf den Kreislauf nicht klinisch eingesetzt werden. Projektziel ist es, basierend auf blutdrucksenkenden Wirkstoffen Augentropfen zu entwickeln, die nicht durch diese Nebenwirkungen limitiert sind. Im Rahmen dieser Entwicklung sind Daten zur Verträglichkeit des Arzneimittels nach lokaler Anwendung im Körper notwendig, die in dieser Studie gewonnen werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Umfassende Bewertung von neuen Augentropfen im Hinblick auf die Verträglichkeit im Körper. Die Augentropfen sollen eine neuartige Therapie zur Behandlung von diabetischer Retinopathie im Anfangsstadium darstellen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen, 6 Tiere

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

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

Verminderung: Um eine Verminderung der Tierzahlen bei gleichbleibender Qualität des Versuches zu erreichen, wird die Menge und Konzentration des verabreichten Arzneimittels streng standardisiert.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Ein gesunder Darm ist von großer Bedeutung für die Gesundheit und das Wohlbefinden von Absetzferkeln. Darmerkrankungen, wie Durchfall, sind jedoch nach dem Absetzen keine Seltenheit. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Veränderungen in der Darmmikrobiota während der Säugephase bis nach dem Absetzen sowie die damit einhergehenden Veränderungen in den Darmmikrobiota Wirtstier-Interaktionen tiefgreifend zu untersuchen. Des Weiteren wird evaluiert, ob Beifütterung während der Säugephase die großen Veränderungen in den Darmmikrobiota-Wirtstier Interaktionen, die nach dem Absetzen geschehen, abschwächen kann.

Zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des vorliegenden Versuches werden eine umfassende Einschätzung über die Auswirkungen der sich stark verändernden Darmmikrobiota nach der Einführung von pflanzlichem Futter auf die native Immunantwort sowie der Darmbarrierefunktion ermöglichen. Darüber hinaus werden die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen, die gegenwärtigen Ernährungsempfehlungen weiter zu optimieren, um den Übergang von der Sauenmilch zu pflanzlichem Futter nach dem Absetzen zu erleichtern.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden wiederholt Kotproben über eine rektale Stimulation genommen. Zur Probenahme von Darmgewebe und Blut werden die Ferkel durch einem Tierarzt/ärztin fachgerecht euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Sauen und 200 Ferkel

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Darmmikrobiota-Wirtstier-Interaktionen sowie deren Konsequenzen auf den Gesamtorganismus ist nur an lebenden Schweinen möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse vorliegt, welche in ihrer Gesamtheit untersucht werden sollen. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist in diesem Fall nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf ein Minimum von 12 Ferkeln pro Versuchsgruppe und Lebenszeitpunkt begrenzt. Diese Anzahl ist notwendig, um eine statistisch abgesicherte Aussage zu treffen.

Verfeinerung: Die Betreuung und Überwachung der Tiere sowie die Probenahmen erfolgen durch qualifiziertes Personal. Die beiden geplanten Versuche werden in klimatisierten und modern ausgestatteten Tierställen durchgeführt. Futter und sauberes Trinkwasser stehen zur freien Verfügung. Die Sauen werden

mit ihren Würfen zusammengehalten. Die Wurfgeschwister bleiben auch nach dem Absetzen zusammen. Die Tiere können sich frei bewegen und erhalten formbares Beschäftigungsmaterial, was die Befriedigung der der physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere gewährleisten soll.

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

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

Makrophagen sind Zellen des angeborenen Immunsystems, die verschiedene Aufgaben im Körper übernehmen können. Durch externe Einflüsse können Makrophagen für bestimmte Aufgaben angepasst werden. Eine entscheidende Rolle bei diesen Anpassungsvorgängen spielt ein Protein auf der Oberfläche von Makrophagen, der sogenannte IL4-Rezeptor. Über eine Aktivierung dieses Rezeptors entsteht ein bestimmter Typ von Makrophagen, der für Reparaturprozesse zuständig ist und antientzündlich wirkt. Allerdings haben wir in in vitro Versuchen in diesem Makrophagentyp auch eine Erhöhung von tissue factor gefunden, einem zentralen Protein in der Blutgerinnung. Gerade bei Tumorerkrankungen findet man besonders diesen Makrophagentyp. Das erhöhte Aufkommen von tissue factor könnte zu einer erhöhten Blutgerinnungsneigung in den Blutgefäßen des Tumors und daher zu einer schlechteren Durchblutung und damit einhergehender schlechteren Erreichbarkeit durch Medikamente und zu einer vermehrten Entstehung von Metastasen führen. Unser Ziel ist es, eine mögliche Verbindung zwischen diesem Makrophagentyp und der Entstehung von Blutgerinnseln, sogenannter Thromben, in den Blutgefäßen von Tumoren zu untersuchen. Dafür werden Tumorzellen in die Flanke von Mäusen unter die Haut injiziert und für 40 Tage verfolgt. Diese Tumore werden danach histologisch und molekularbiologisch untersucht.

zu erwartender Nutzen: Funktionelle Definierung von alternativen Makrophagen in der Tumorumgebung und Definition von neuen Therapiemöglichkeiten bei Tumorerkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: mittlere Belastung

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Mäuse

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

Vermeidung: Funktionelle Studien sind zu diesem Zeitpunkt nach ausschöpfen der in vitro Möglichkeiten nur mehr in diesem Tiermodell möglich. Extensive in vitro Arbeiten bilden die Grundlage zu dieser Einreichung.

Verminderung: Durch Verwendung von Zellkulturexperimenten wurde die Anzahl der benötigten Versuche und Tiere auf ein Minimum reduziert. Durch die Verwendung von Tumorzellen kann auf ein Tumorentstehungsmodell verzichtet werden.

Verfeinerung: Möglicher Stress für die Tiere wurde auf ein Minimum reduziert. Unser derzeitiges Versuchsprotokoll wurde dahingehend adaptiert, dass mit möglichst wenigen invasiven Eingriffen das wissenschaftliche Forschungsziel erreicht werden kann.

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

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

Ziel dieser Studie ist es, die gestörte Versorgung des Körpers mit Sauerstoff bei Intensivpatienten durch eine präzise Bestimmung der Ursache schneller und gezielter behandeln zu können. Damit sollte sowohl Beatmungsdauer, wie die schädigende Wirkung der Beatmung auf die Lunge entscheidend vermindert werden. Einen entscheidenden Faktor für die Aufnahme von Sauerstoff ins Blut stellt das Verhältnis von Lungenbeatmung zu Lungendurchblutung dar (Ventilations-Perfusions-Verhältnis). Aktuell kann dieses Verhältnis nicht im klinischen Routinebetrieb gemessen werden. Erstmals bietet eine neue nicht-invasive Messmethodik die Möglichkeit einer kontinuierlichen Beobachtung des Zustands der Lunge bei Beatmung. Die Präzision der Methodik ist bisher nicht untersucht und soll genau beurteilt werden. Es sollen die typischen Ursachen für vermindertes Sauerstoffangebot in Schweinen simuliert werden, wie verminderte Lungendurchblutung oder Beatmung.

zu erwartender Nutzen: Etablierung einer nicht invasiven Methode zur kontinuierlichen Bestimmung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vollnarkose, Intubation, Anlegen von Gefäßkathetern, Veränderung von Lungendurchblutung und Beatmung. Bei den geplanten Experimenten handelt es sich um Akutversuche ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

15 Österreichische Edelschweine.

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

Vermeidung: Für die strukturierte Untersuchung, ob das Ventilations-Perfusions-Verhältnis mittel sequential gas delivery akkurat gemessen werden kann, sind Tiermodelle notwendig. Experimente an gesunden, freiwilligen Probanden wären in Anbetracht der vorübergehenden reduzierten Sauerstoffversorgung und schnell wechselnden Kreislaufbedingungen sowie potenziellen Komplikationen (durch Intubation, Vollnarkose) nicht denkbar. Untersuchungen an Intensivpatienten mit Veränderung von Lungendurchblutung und Beatmung ohne therapeutisches Ziel sind nicht möglich.

Verminderung: Durch ein standardisiertes Versuchsprotokoll und standardisierte Haltungsbedingungen wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse angestrebt.

Verfeinerung: Die Vollnarkose, Intubation und Anlage aller Gefäßkatheter wird in Kooperation mit erfahrenen Tierärzten durchgeführt, um adäquate Bewusstseinsausschaltung und Schmerztherapie und

eine möglichst geringe Komplikationsrate zu gewährleisten. Die Praktikabilität des Versuchsaufbaus wird während der Durchführung kontinuierlich beurteilt.

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

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

Ziel der Versuche ist die medizintechnische Evaluierung einer neuen transfemorale Aortenklappenprothese in einem langfristigen Schafmodell. Hierfür werden den Schafen die Klappenprothesen unter Narkose implantiert und die Auswirkungen in den folgenden 6 Monaten kontrolliert.

zu erwartender Nutzen: Die Studie dient der Testung eines neuen Medizinproduktes, um dieses anschließend im Menschen einsetzen zu können. Dazu müssen die Eigenschaften, die Handhabung der Klappe und eventuelle Komplikationen, wie das „Wandern“ der Klappe getestet werden. Weiters müssen die Auswirkungen der Klappe auf den Körper des Empfängers, im speziellen auf das umliegende Gewebe, evaluiert werden.

Ziel im Menschen ist die erfolgreiche Therapie von Klappendefekten, wie beispielsweise Aortenklappenverengungen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen wichtige Informationen für die geplante Anwendung dieser Implantate als Medizinprodukt im Menschen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Eingriffe erfolgen unter Betäubung und unter entsprechender Schmerztherapie. Die Belastungen nach den Eingriffen werden durch bedarfsangepasste Gaben von Schmerzmitteln kompensiert. Die Implantate sollten die normale Herzfunktion der Tiere nicht beeinträchtigen. Nach Ablauf des geplanten Versuchszeitraums werden die Tiere schmerzfrei getötet und eine pathologische Untersuchung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Als Versuchstiere werden 10 ausgewachsene Schafe verwendet.

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

Vermeidung: Ein Großteil der notwendigen Versuche zur Testung des Klappenersatzes wurde bereits in-vitro durchgeführt. Eine schlussendliche Prüfung der Materialien im Tier vor der Anwendung im Menschen muss durchgeführt werden. Ein Ersatz durch in-vitro Methoden ist nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere wurde statistisch so ausgewählt, dass mit der geringstmöglichen Menge an Tieren noch eine signifikante Aussage getroffen werden kann.

Verfeinerung: Die Operation findet unter tiefer Narkose statt und die Tiere werden während und nach der Operation mit Schmerzmitteln versorgt. Die verwendeten Materialien wurden bereits im Vorfeld in-vitro getestet. Die geplante Operationsmethode und Nachbetreuung der Tiere ist gut etabliert.

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

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

Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung der biologischen Rolle eines Proteins, das eine wichtige Rolle in der Homöostase des Metabolismus von Leberzellen spielt. Leberzellen sind ein wichtiges Ziel für die Behandlung von Fettleibigkeit und Diabetes. Daher ist es wichtig, die molekularen Grundlagen dieses Gewebes genau zu erforschen. Um die Rolle des oben erwähnten Proteins im Detail zu analysieren, werden Mäuse mit einer Veränderung verschiedener interagierender Gene in Leberzellen generiert. An diesen Mäusen werden dann in Abhängigkeit von einer geänderten Diät mit Hilfe von Protein- und RNA-Analysen Veränderungen im Körpergewicht, Leber-Stoffwechsel und Zusammensetzung des Blutplasmas untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die Versuchsdaten sollen wichtige Informationen liefern über die Rolle dieser Proteine im Leberstoffwechsel. Dies kann dabei helfen Therapien für metabolische Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes und Fettleibigkeit zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird Blut abgenommen was nur eine leichte Belastung darstellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 560 Tiere unterschiedlichen Genotyps

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

In diesem Projekt wird mit einem international akzeptierten Modell der Leberverfettung und Fettleibigkeit gearbeitet. Dieses berücksichtigt alle Anforderungen der „3R“.

Vermeidung: Unter Ausreizung aller möglichen in vitro Methoden wie Zellkultur von isolierten Hepatozyten wurden bereits wichtige Ergebnisse erzielt. Allerdings ist die Regulation des Lebergewebes multifaktoriell und bezieht den kompletten Organismus mit ein. So gibt es viele Wechselwirkungen zwischen Leber und Fettgewebe, die zum Teil wenig bekannt sind, aber eine wichtige Rolle in diesem Projekt spielen. Diese können zum momentanen Zeitpunkt leider noch nicht in diesem Umfang in der Zellkultur nachgebildet werden und machen das Mausmodell momentan unersetzlich.

Verminderung: Die Tierzahlen wurde auf ein Minimum reduziert um statistisch signifikante Unterschiede mit Sicherheit erfassen zu können. Darüber hinaus wird auf Standardisierung der Haltungs- und Versuchsbedingungen geachtet um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Weiterhin ist die Zahl der Surplustiere minimal. Unsere Zuchtstrategie erlaubt uns, dass ein großer Anteil der geborenen Tiere auch für die Versuche verwendet werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden soweit möglich in Gruppen gehalten. Ihre Käfige enthalten ein Häuschen, Nestmaterial und Nagehölzer als Rückzugs- und Beschäftigungsmöglichkeit.

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 Komplexität von Erkrankungen des Verdauungssystems macht die Verwendung von geeigneten Tiermodellen zur Erforschung dieser Erkrankungen unerlässlich. Leider ist es bislang nicht möglich, die vielfältigen Faktoren eines biologischen Systems allein in der Zellkultur zu erfassen. Jedoch werden die Tierversuche durch extensive Zellkulturexperimente unterstützt und ergänzt.

zu erwartender Nutzen: Mittels der vorgestellten Experimente planen wir oben genannte Fragestellungen durch den Einsatz unterschiedlicher Kinase-Inhibitoren in Chronisch Entzündlichen Darmerkrankung (CED) Modellen unterschiedlicher Wirkmechanismen zu untersuchen und erwarten dadurch (i) neue Erkenntnisse zur Rolle unterschiedlicher Kinasen bei CED zu gewinnen und (ii) den Einsatz von Kinase-Inhibitoren bei Betroffenen Patientinnen und Patienten zu optimieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere bekommen im Rahmen der Versuche eine Colitis, welche sich durch eine ausgeprägte Entzündung im Darm ggf. mit Blut im Stuhl, weichen Stuhl bzw. Durchfall, struppiges Fell und Gewichtsverlust auszeichnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

1170 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Es gibt kein in vitro System welches dieses Tiermodell ersetzen kann. Soweit möglich, werden die in-vivo Experimente von extensiven in-vitro Analysen ergänzt.

Verminderung: Das Vorgehen erfolgt stufenweise, d.h. es erfolgen Vorversuche und die Versuchsreihe wird nur dann komplett durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Die jeweiligen Experimente beinhalten die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem einzelnen Versuchstier erhalten werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden artgerecht gehalten, der Krankheitsverlauf beobachtet und ein Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die vorher definierten Abbruchkriterien eintreffen. Am Ende der Versuche werden die Tiere schmerzlos eingeschläfert.

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

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

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

Unter den Amphibien sind Salamander in der Lage, nach einer Gliedmaßenamputation den fehlenden Körperteil vollständig zu regenerieren. Dabei spielen die Bindegewebszellen (Fibroblasten) und ihre dabei zugrundeliegenden molekularen Mechanismen die entscheidende Rolle. Beim Krallenfrosch weisen nur die Larvenstadien (Kaulquappen) die Fähigkeit zur vollständigen Regeneration auf, erwachsene Tiere – nach der Metamorphose – sind nur mehr eingeschränkt dazu fähig. Der Krallenfrosch ist daher das ideale Modelltier, um innerhalb einer Tierart die Ursachen für die Veränderungen der Eigenschaften der Bindegewebszellen zu erforschen. In diesem Projekt ist daher die experimentielle Untersuchungsstrategie so angelegt, dass unter Einsatz von Transplantationsmodellen bei spezifisch genetisch veränderten Froschlinien Folgendes angestrebt wird: 1.) Das Ausgangsgewebe für die Regeneration der unterschiedlichen Gewebe bei einer Gliedmaßenamputation zu bestimmen. 2.) Den Einfluss möglicher zellulärer und intrinsischer Faktoren auf die Regeneration vergleichend zu überprüfen. 3.) Eine mögliche Beeinflussung bzw. Verstärkung der Regenerationsfähigkeit durch Vektor-vermittelte Stimulation von Signalwegen während der Extremitäten-Entwicklung zu finden. Alle im Rahmen dieses Projektes gewonnen Erkenntnisse dienen dem Verständnis, warum und durch welche Faktoren die Regenerationsfähigkeit verloren geht oder zumindest begrenzt wird. Letztendlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, in Zukunft auch beim Menschen eine Induzierung der Regeneration nach traumatischen Verbrennungen, Amputationen oder nicht heilenden Knochenbrüchen zu ermöglichen.

Zu erwartender Nutzen: Weiterer Erkenntnisgewinn über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Gliedmaßenregeneration beim Krallenfrosch in seinen unterschiedlichen Entwicklungsstadien.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Belastungen durch Injektionen und chirurgische Eingriffe.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 1314 Krallenfrösche und 4005 Kaulquappen vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden in vitro Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch wird die benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. 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 Amphibien 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 wird gemäß § 30 Abs 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2023) erfolgen.

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

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

Ziel dieses Projekts ist die molekulare Epidemiologie von *Pneumocystis carinii* f. sp. suis in österreichischen Schweineherden zu untersuchen. *Pneumocystis* spp. sind eine Gruppe heterogener, opportunistischer Pilze, die an die Lungen vieler Säugetierspezies angepasst sind. Bei Mensch und Ratte wurde eine hohe Infektionsrate festgestellt. Auch beim Schwein konnte *Pneumocystis* in 51 % bei Lungenentzündungen und in 73 % in Fällen ohne respiratorische Symptome nachgewiesen werden. Beim Menschen kann die Kolonisation der Lunge mit *Pneumocystis* zu verschiedenen potentiell wichtigen klinischen Effekten, wie zum Beispiel der Entstehung einer akuten Pneumonie, der Übertragung auf andere Menschen oder der Beteiligung an der Entstehung von Lungenkrankheiten führen. Derzeit ist das Genom von *P. suis* nahezu unbekannt.

zu erwartender Nutzen: Durch die Sequenzierung des gesamten *P. suis*-Genoms werden nicht nur dessen Struktur, sondern auch Informationen über metabolische und andere biologische Eigenschaften verfügbar. Diese Daten können in weiterer Folge mit jenen von anderen *Pneumocystis*-Spezies verglichen werden. Sollte sich eine klinische Bedeutung zeigen, so kann überlegt werden, die Untersuchung auf diesen Erreger in die Routinediagnostik zu übernehmen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In Narkose werden Lungenspülproben entnommen sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Die Beprobung findet in der 1. und 3 Lebenswoche sowie am Ende des 2., 3. und 4. Lebensmonats statt.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Schweine (*Sus scrofa*), 50 Tiere

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

Vermeidung: Da die Infektion von Tieren mit dem Erreger untersucht werden soll, können keine alternativen Methoden verwendet werden.

Verminderung: Da derzeit keine Daten zur Variabilität in unterschiedlichen hierarchischen Niveaus verfügbar sind, ist ein genaueres Versuchsdesign nicht möglich. Das vorgeschlagene Beprobungsdesign zielt darauf ab, Variabilität innerhalb und zwischen Versuchstieren sowie innerhalb und zwischen Betrieben zu beschreiben. Die fünfmalige Beprobung pro Tier soll es ermöglichen, die Erregerdynamik zu dokumentieren.

Verfeinerung: im Vorfeld wurde ausgetestet, ob mit anderen Probenmatrices (Tracheobronchialschleim, Nasentupfer, Rachentupfer) ähnlich gute Resultate bei der Erregerisolierung erzielt werden können wie mit einer Lungenspülprobe (BALF), die in Narkose durchgeführt werden muss. Da dies nicht der Fall war, muss

die BAL zur Anwendung kommen. Die Tiere verbleiben sowohl während der Projektdauer als auch nach Abschluss des Projekts in ihrer gewohnten Umgebung und Gruppe. Die Probenentnahme erfolgt unter Narkose und wird von Fachpersonen durchgeführt.

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

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

Wir wollen untersuchen, welchen Einfluss ein wichtiges Enzym im Lipidstoffwechsel auf die Fettspiegel im intakten Organismus hat. Dieser besondere Teil des Fettstoffwechsels, in dem das Enzym arbeitet, macht im Körper einen beträchtlichen Anteil an den gesamten Mengen an Fettstoffen aus. Das Verständnis dieses Stoffwechselweges ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, allfällige Störung des Weges im Menschen zu Erkennen und behandeln zu können. Mit diesem Zucht und Haltungsantrag wollen wir diese gering belasteten Tiere züchten und die Auswirkungen der Veränderung in dem speziellen Fettstoffwechsellenzym in entnommenem Gewebe durch biochemische Analysen untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist groß, da dieses Tiermodell einzigartig für eine ganze Lipidklasse im tierischen Körper ist. Wir erwarten uns von unseren Beobachtungen Erkenntnisse über die Physiologie dieser Lipide, die den Grundstein für das Verständnis der genannten Erkrankungen im Menschen legen und damit zur Entwicklung neuartiger Therapien beitragen könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser ist als gering einzustufen und ergibt sich in diesem Zuchtantrag aus dem als gering belastet eingestuften Phänotyp der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

1980 Mäuse

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

Vermeidung: Die Erforschung der physiologischen Rolle eines neuen Enzyms im gesamten Organismus macht es unausweichlich, dieses Projekt im Tierversuch zu untersuchen. Dem Tierversuch gleichwertige Methoden existieren in diesem Bereich nicht.

Verminderung: Die Zucht wird engmaschig überwacht, um möglichst wenig Tiere zu benötigen. Die Gewebsuntersuchungen sind statistisch so geplant, dass nur die kleinstmögliche Anzahl an Tieren beantragt wird, um noch auswertbare Ergebnisse ohne markanten Anstieg der Irrtumswahrscheinlichkeit zu erhalten.

Verfeinerung: Die Belastungen für die Tiere sind gering. Mögliche Auswirkungen durch die genetische Manipulation werden durch engmaschige Kontrolle der Zucht beobachtet.

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 (z.B. Knochenentzündungen oder Schock). In diesem Projekt soll die Produktion von Antikörpern in der Maus untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Impfungen erfolgen subcutan ein bis mehrmals. Bei jeder Impfung kommt es zu einer kurzzeitigen Fixierung und einem Nadelstich. Durch die Applikation der Impfstoffkandidaten wird keine Beeinträchtigung der Tiere erwartet. Bei der Applikation der Narkose intraperitoneal kommt es einmalig zu einem Nadelstich. Die Entblutung der Tiere erfolgt in Narkose. Anschließend erfolgt die Tötung durch Genickbruch.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 640 Mäuse im Alter von 9-10 Wochen verwendet.

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten muss nach der *in vitro*-Testung in einem lebenden Organismus bewiesen werden.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Gewinnung statistisch aussagekräftiger Ergebnisse notwendig sind.

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen statt.

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

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

Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung des Hauptwirkstoffs der Cannabis-Pflanze, Tetrahydrocannabinol (THC), bzw. der Arzneimittelform Dronabinol, auf die benötigte Konzentration des Narkosegases Sevofluran zur adäquaten Aufrechterhaltung einer Vollnarkose.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Auswirkung von THC auf die Narkose mittels Sevofluran sowie mögliche neue Einsatzgebiete von THC bzw. Dronabinol in der perioperativen Schmerztherapie bzw. Prämedikation vor Narkosen

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden während des Experiments ist gering, es erfolgt jedoch eine Tötung der Tiere nach Beendigung des Experiments. Den Tieren wird während einer Kurznarkose über eine Schlundsonde entweder Placebo oder Dronabinol verabreicht. Anschließend werden sie mittels dem Narkosegas Sevofluran in einem gefluteten Käfig narkotisiert und beobachtet. Während der Narkose wird ein standardisierter Schmerzreiz gesetzt und die Reaktion des Tieres darauf getestet. Auch bei einer Abwehrbewegung ist eine bewusste Wahrnehmung des Schmerzes aufgrund der aufrechten Narkose ausgeschlossen. Anschließend werden sie noch während der aufrechten Narkose mittels einer terminalen Blutabnahme direkt aus dem Herzen getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 38 Wistar Ratten in die Studie eingeschlossen werden.

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

Vermeidung: Es wird die minimale Tieranzahl zur Erreichung eines aussagekräftigen statistischen Ergebnisses gewählt. Aufgrund des einfachen Versuchsaufbaus und der geringen Gefährdung der Tiere, wird mit keinen Drop-Outs gerechnet.

Verminderung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden. Der Organismus der Ratte ist dem menschlichen ähnlich, und dient deshalb als gutes Modell. Eine Durchführung in der Zellkultur o.Ä. ist nicht möglich.

Verfeinerung: Die Versuche finden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen statt. Das verwendete Modell wurde bereits mehrfach erfolgreich angewendet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verbesserung des Wohlergehens der Tiere

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

zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über das Zuchtoutcome und die Stressbelastung von Zuchtmäusen durch die Art der Verpaarung — dauerhafte Verpaarung zweier Weibchen mit einem Männchen oder Verpaarung zweier Weibchen mit einem Männchen nur zur Zeit der Empfängnisfähigkeit der Weibchen. Die Stressbelastung wird durch drei verschiedene Parameter erhoben. 1. Die Zuchtdaten wie Anzahl geborene Jungtiere, Anzahl abgesetzte Jungtiere, Absetzgewicht, Geschlechterverhältnis, Plug rate, Zuchtzyklen in 6 Monaten werden erhoben. 2. Einmal wöchentlich werden beim Käfigwechsel (Umsetzen) das Verhalten und die Gesundheit der Tiere mithilfe von definierten Merkmalen überprüft. 3. Die Tiere werden mithilfe einer Videokamera beobachtet und anschließend wird das Verhalten beobachtet. 4. Ermittlung der Stressbelastung aufgrund der Neutrophilen:Lymphozyten Ratio im Blut. Dazu wird den Tieren einmal, nämlich am Ende der Studie Blut abgenommen. Sollte eine erhöhte Stressbelastung in einer der beiden Verpaarungsarten nachweisbar sein, könnte man diese Art der Verpaarung in Zukunft vermeiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die belastenden Faktoren für die Tiere bei diesem Projekt sind die Haltung in Zuchtkäfigen in permanenter und intermittierender Verpaarung und der daraus resultierende mögliche Stress und die einmalige Blutabnahme in tiefer Narkose. Da keinerlei Operationen oder Narkosen (mit Aufwachphasen) oder größere oder länger andauernde Schmerzen geplant sind, wird der Tierversuch als gering belastend eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie werden 120 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Nicht anwendbar.

Verminderung: Die Tierzahl ist aufgrund der statistischen Auswertung so gering wie möglich gehalten. Durch die Erörterung der effizientesten Zuchtart kann die Zucht zu vieler Tiere vermieden werden.

Verfeinerung: Verhaltens- und Gesundheitsparameter: Die Untersuchung der Tiere beim Umsetzen senkt den Stress der Tiere, weil ihnen zusätzliche Untersuchungen erspart werden. Blutabnahme: Durch die Abnahme des Blutes in tiefer Narkose am Ende der Studie wird den Tieren eine Abnahme im wachen Zustand erspart.

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

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

Atherosklerose und dessen Folgeerkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie) stellen in der westlichen Welt die Todesursache Nummer eins dar. Mit diesem Projekt wollen wir herausfinden, ob die weißen Blutkörperchen der Leber am Abtransport des Cholesterins, welches hauptsächlich zur Bildung der Atherosklerose führt, beteiligt ist. Außerdem wollen wir untersuchen, ob es möglich ist, diesen Stoffwechselweg zu verbessern (z.B. durch Eisenfütterung), um in Zukunft eventuell eine neue Medikamentengruppe etablieren zu können, die den Abtransport des „schlechten“ Cholesterins (LDL-Cholesterin) fördert.

zu erwartender Nutzen: der erwartete Nutzen für den Menschen besteht aus dem Verständnis eines neuen Cholesterin-Abbau-Stoffwechselweges, welches potentiell zu neuen Therapien führen kann, die die Atherosklerosebildung und deren fatalen Folgeerkrankheiten hemmen kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit Fettfutter gefüttert, sodass die Lebensqualität der Tiere kann mit jenen von übergewichtigen Menschen verglichen werden kann. Den größten Schaden erfahren sie durch Injektionen und Blutabnahme. Dafür werden sehr schmale Kanülen benutzt, um das Leiden zu minimieren. Die Bestrahlung der Tiere ist schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 1920

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

Vermeidung: Das Zusammenspiel vom Eisenhaushalt mit dem Lipidstoffwechsel von verschiedenen Zelltypen sind äußerst komplex und können nicht in einem in-vitro oder in-silico System untersucht werden. Somit stellt sich die Notwendigkeit, diese Fragestellung im Rahmen eines in-vivo Projektes zu untersuchen.

Verminderung: Alle Versuchsgruppen werden in parallelen Experimenten untersucht, sodass die Anzahl von Kontrolltieren klein gehalten werden kann. Außerdem liefern wir nach Versuchsende Gewebe getöteter Mäuse an eine andere Arbeitsgruppe, welche diese untersuchen. Somit müssen für diese Zwecke niemals eigene Tiere gezüchtet bzw. gehalten werden.

Verfeinerung: Während der Narkose bei der Bestrahlung erhalten die Tiere eine Augenschutzsalbe, und werden bis zum Aufwachen auf eine 37°C Wärmeplatte gelegt. Die Tiere erhalten nach der Bestrahlung eine Antibiose, um sie vor Infektionen zu schützen.

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

Endoparasiten stellen weltweit das größte gesundheitliche Problem in der Haltung von weidenden Ziegen dar. Um die Wurmbelastung gering zu halten, werden neben dem Weidemanagement auch Entwurmungsprogramme eingesetzt. Der verstärkte Einsatz von Entwurmungsmitteln kann zu einem vermehrten Auftreten von Resistenzen führen. Forschungen der letzten Jahre beschäftigen sich daher mit dem Einsatz von Alternativen, wie der Zufütterung von Kräutermischungen oder der Zufütterung von Futterpflanzen mit erhöhten Gehalten an sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. Bei in-vitro Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Grapefruitkernextrakt die Entwicklung von der infektiösen Drittlarve zum adulten Endoparasiten unterbrechen kann. Es gibt aber keine Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Zufütterung von Grapefruitkernextrakt an Ziegen auf das Parasitengeschehen.

zu erwartender Nutzen: Die Entwicklung von der parasitären Drittlarve zum adulten Endoparasit lässt sich vermindern bzw. verhindern. Bei einer Unterbrechung der Entwicklung wird die Belastung des Tieres mit adulten Parasiten geringer. Als Folge wird auch die Umgebung weniger stark mit Parasiteneiern kontaminiert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die perorale Verabreichung erfolgt in 4 Durchgängen, wobei bei zwei Durchgängen eine einmalige Verabreichung erfolgt, bei den anderen Durchgängen eine 3 malige (an drei aufeinanderfolgenden Tagen). Es erfolgt eine tägliche tierärztliche Überprüfung auf klinische Veränderungen. Vor und nach der peroralen Verabreichung erfolgt eine Blutentnahme durch Kanülenstich gemäß guter tierärztlicher Praxis und eine Kotprobenentnahme für weiterführende Laboruntersuchungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diesen Versuch werden 20 Ziegen (14 männlich kastriert, 1,5 Jahre alt; 6 weibliche <5 Jahre alt) zur Verfügung stehen

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

Vermeidung: Der in-vitro Test bildet die Wirkung auf einen Entwicklungsabschnitt der Parasiten unter standardisierten Bedingungen ab. Zur Überprüfung einer Wirkung auf die Parasitenentwicklung im Tier (komplexe Verhältnisse, wie Pansenmilieu und dort stattfindende Verstoffwechslungsvorgänge) ist ein Versuch mit Zufütterung notwendig.

Verminderung: Der Versuch wird mit 20 Tieren durchgeführt. Nach dem zweiten Durchgang werden 6 Tiere zwecks parasitologischer und histologischer Untersuchungen geschlachtet. Somit verbleiben 14 Tiere bis

zum Ende des Versuches, die dann ebenfalls geschlachtet werden und parasitologisch und histologisch untersucht werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden gemäß guter landwirtschaftlicher Praxis gehalten. Sie kommen täglich, soweit es die äußeren klimatischen Umstände zulassen für 4-6 Stunde auf die Weide. Die restliche Zeit befinden sie sich im Stall.

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

Das Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz einer frühen vertikalen Infektion mit *Mycoplasma hyopneumoniae* (M. hyo) und Porcinem Circovirus Typ 2 (PCV2) zu evaluieren und mittels Untersuchung der nachgelagerten Produktionsstufen die Verbreitung dieser Erreger in Aufzucht und Mast festzustellen.

zu erwartender Nutzen: Die vorliegende Untersuchung soll Aufschluss darüber geben, in welchem Umfang frühe PCV2- und M. hyo-Infektionen auftreten, um erforderlichenfalls die Impfstrategien anzupassen und die Notwendigkeit einer Anpassung von Zulassungen oder Formulierungen von Impfstoffen zu bewerten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können einen wichtigen Beitrag zur Verminderung des Auftretens klinischer Erscheinungen des Porcine Respiratory Disease Complex (PRDC) leisten und damit die mit dem PRDC verbundenen negativen Folgen für das Tierwohl und die Tiergesundheit zu verringern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine kurzzeitige Belastung für die Tiere ergibt sich durch die einmalige Entnahme von Blut, Tracheobronchialtupfer, Larynxtupfer und Speichelproben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Schweine (*Sus scrofa*), 180 Tiere

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

Vermeidung: Bei der geplanten Arbeit handelt es sich um eine epidemiologische Studie. Dabei soll die direkte Übertragung von M. hyo und PCV2 von der Muttersau auf die Saugferkel untersucht werden. Um aussagekräftige Ergebnisse unter Praxisbedingungen zu erhalten, ist die Studie im Feld notwendig und kann nicht durch andere Methoden oder Verfahren ersetzt werden.

Verminderung: Die Zahl der zu untersuchenden Tiere wurde auf das geringstmögliche Maß festgelegt.

Verfeinerung: Um die Belastung und das Risiko für mögliche Schäden für die Tiere durch die Probennahme so gering wie möglich zu halten, wird die Gewinnung der Proben von erfahrenen und geübten Tierärzten durchgeführt. Dadurch wird auch die Dauer des praktischen Versuchsteils für jedes einzelne Tier auf ein Mindestmaß reduziert. Auch die Beprobung der Absetzferkel und Mastschweine mittels Kaustricken stellt eine Verfeinerung des Versuchsdesigns dar, da dadurch eine große Tierzahl untersucht werden kann, ohne die Tiere durch Handling oder Probengewinnung zu stressen.

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

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

Beim Axolotl führt die Amputation einer Gliedmaße oder des Schwanzes zur vollständigen Regeneration des fehlenden Teiles. Während dieser Geweberegeneration weisen die an der Regeneration beteiligten Zellen positionsspezifische, dh lokalisationspezifische Unterschiede auf. Alle diese Eigenschaften können im Axolotl in idealer Weise studiert werden. Andere Wirbeltiere, auch der Mensch, verlieren diese Fähigkeiten während ihrer Entwicklung. Ziel dieses Projekts ist es daher, im Axolotl die epigenetischen und transkriptionellen Faktoren zu identifizieren, die bei der Kontrolle der positionsspezifischen Genexpression der an der Regeneration beteiligten Zellen eine Rolle spielen.

Zu erwartender Nutzen: Alle im Rahmen dieses Projekts gewonnenen Erkenntnisse dienen dem Verständnis, warum und welche Faktoren die Regenerationsfähigkeit bei den meisten Wirbeltieren – jedoch nicht beim Axolotl – begrenzen. Letztlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, in Zukunft auch beim Menschen eine Induzierung der Regeneration nach traumatischen Verbrennungen, Amputationen oder nicht heilenden Knochenbrüchen zu ermöglichen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Narkose, die Tiere werden nach standardisierten Protokollen mit Schmerzmitteln behandelt. Ein mögliches Auftreten von Leiden und/oder Ängsten in Zusammenhang mit den geplanten Eingriffen kann trotzdem nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Am Ende der Experimente werden die Tiere mit einer Überdosis Betäubungsmittel schmerzfrei getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts mit dem Schweregrad „schwer“ sind maximal 21200 Axolotln vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden in vitro Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch wird die benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. 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 Amphibien 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 wird gemäß § 30 Abs 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2024) erfolgen.

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

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

Die Darstellung des Gehirns mittels funktionaler Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine sehr genaue Methode, die es ermöglicht, die strukturellen und funktionalen Änderungen sichtbar zu machen, die dem Denken, Fühlen und Handeln zugrunde liegen. Sie trägt damit zu einem besseren Verständnis bislang ungeklärter Aspekte von Kognition, Affekten und Verhalten bei. Im Rahmen dieses Projekts soll diese Methode an Schweinen angewandt werden, um sichtbar zu machen, ob und wie sich unterschiedliche Haltungsbedingungen (konventionelles vs. angereichertes Haltungssystem) auf das Wohlbefinden der Tiere auswirken.

zu erwartender Nutzen: Die Beurteilung von Haltungssystemen unter Tierschutzaspekten beschränkt sich bisher weitgehend auf die Beobachtung von Verhaltensparametern und hat somit zur Identifizierung von Faktoren beigetragen, die Schmerzen oder Leiden verursachen. Wenig Beachtung wurde hingegen jenen Faktoren geschenkt, die das Wohlbefinden der Tiere positiv beeinflussen können. Durch die Erforschung mentaler Prozesse von Schweinen durch MRT-Untersuchungen sind Erkenntnisse über die Entstehung von Wohlbefinden zu erwarten, die dazu beitragen sollen, aussagekräftige Kriterien zur Beurteilung des Wohlbefindens von Schweinen und die Wechselwirkungen zwischen Wohlbefinden und Haltungsbedingungen zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projekts sind kleinere chirurgische Eingriffe (subkutane Implantation von Minipumpen zur Kontrastmittelgabe) und Injektionsnarkosen vor der Durchführung der MRT-Untersuchungen vorgesehen. Nach der letzten MRT werden die Schweine noch in Narkose getötet, um Gehirngewebe untersuchen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

104 Hausschweine (*Sus scrofa*)

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

Vermeidung: Dieses Projekt untersucht das Verhalten und die neuronale Aktivität von Schweinen, die unter verschiedenen Haltungsbedingungen aufgezogen wurden. Es kann daher nur unter Verwendung lebender Tiere durchgeführt und nicht durch alternative Ansätze ersetzt werden.

Verminderung: Die vorgesehene Anzahl an Schweinen wurde mit Hilfe statistischer Methoden berechnet. Es wird nur jene Zahl an Tieren verwendet, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Als nicht- bzw. minimalinvasive Methode ermöglicht es die MRT, jedes Tier wiederholt zu untersuchen und somit die Tierzahl zu verringern.

Verfeinerung: Die MRT ist die derzeit schonendste Methode zur Untersuchung mentaler Prozesse. Sämtliche belastenden Maßnahmen werden unter Anästhesie durchgeführt. Sowohl die experimentellen Maßnahmen als auch die Betreuung der Tiere erfolgen durch qualifiziertes Fachpersonal. Je nach Versuchsgruppe werden die Tiere unter den in der Nutztierhaltung üblichen oder unter deutlich besseren Bedingungen gehalten.

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

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

Peroxisomale Erkrankungen bilden eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, bei denen Stoffwechselwege, die in einem bestimmten Zellorganell (dem Peroxisom) ablaufen, beeinträchtigt sind. Betroffene Patienten weisen schwere Symptome in verschiedensten Organen auf und in den meisten Fällen führen die Krankheiten zu (massiv) verringerter Lebenserwartung. Das genaue Verständnis über die hinter den Krankheiten stehenden molekularen Mechanismen sowie geeignete therapeutische Ansätze für ein verbessertes (Über)Leben der Patienten sind bis heute beschränkt. Mit Hilfe geeigneter Mausmodelle wollen wir besonders zwei dieser peroxisomalen Krankheiten, die einerseits die Synthese der so genannten Etherlipide, andererseits den Abbau überlangkettiger Fettsäuren betreffen, besser verstehen und in der Folge den Weg für Behandlungsstrategien ebnen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Versuche sollen a) einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Pathogenese peroxisomaler Erkrankungen leisten; (b) die Entwicklung bzw. Weiterentwicklung (neuer) therapeutischer Strategien für die Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankungen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: bei den beantragten Versuchen handelt es sich hauptsächlich um Gewebeentnahmen. Außerdem werden einfache Verhaltensexperimente (z. B. die Beobachtung von sozialer Interaktion oder potentieller Hyperaktivität) sowie therapeutische Versuche mit unbedenklichen Substanzen durchgeführt. Der maximale Schweregrad, dem die Tiere in den vorgeschlagenen Experimenten ausgesetzt sind, ist als „mittel“ anzusehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind über den Zeitraum von 5 Jahren 6017 Mäuse (*Mus musculus*) für die Zucht zur Aufrechterhaltung der Linie und kontinuierlichen Generierung von Nachkommen für die Versuche vorgesehen. Von diesen Mäusen kommen 1636 für Experimente zum Einsatz.

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

Vermeidung: Soweit irgendwie möglich, werden die Versuche an isolierten Zellen von humanen Patienten oder isoliertem Gewebe durchgeführt, was gleichzeitig eine optimale Ergänzung zu den Tierexperimenten darstellt und klare Antworten auf die gestellten Forschungsfragen erwarten lässt.

Verminderung: Durch überlegte statistische Gestaltung, optimal aufeinander abgestimmte Versuchskohorten und höchstmögliche Standardisierung der Protokolle werden die verwendeten Zahlen möglichst gering, jedoch groß genug, um voraussichtlich eine wissenschaftlich verwertbare Aussage aus den Experiment zu bekommen, gehalten.

Verfeinerung: Unsere Versuchsplanung zielt außerdem darauf ab, die entstehenden Belastungen für die Tiere möglichst gering zu halten. Außerhalb des Versuchszeitraums werden die Mäuse durch geschultes Personal fachgerecht gepflegt. Auch die langjährige Erfahrung der beteiligten Personen mit ähnlichen Experimenten gewährleistet eine für die Tiere möglichst schonende Durchführung der Versuche sowie den Erhalt aussagekräftiger Resultate.

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

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

Im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen können mittels Infusionen verabreichte Medikamente in das Gewebe austreten (extravasieren) und somit auch Schäden verursachen. Um im Falle derartiger Situationen rasch reagieren zu können, werden neue chemotherapeutische Substanzen auf ihre Eigenschaften untersucht. Ziel des Projektes ist es, die Auswirkungen der ungewollten Austritte in das umliegende Gewebe (Extravasation) von neuen chemotherapeutischen Substanzen zu untersuchen und gleichzeitig auch die Therapiemöglichkeiten zu testen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den geplanten Tierversuchen handelt es sich um eine Untersuchung der Folgen der Extravasation der bei onkologischen Patienten verabreichten chemotherapeutischen Substanzen, welche lokale Reizungen der Haut (z.B. Rötung bzw. Schwellung) hervorrufen können. Jedoch werden diese Substanzen in relativ kleinen Mengen injiziert, was die Folgen wesentlich reduziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

176 BALB/c Mäuse

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

Vermeidung: Die Auswirkungen der Extravasation von neuen chemotherapeutischen Substanzen können nur im lebenden Organismus getestet werden. Chemotherapeutika blicken auf eine lange Entwicklungsphase mit in vitro als auch in vivo Studien zurück. Die Folgen einer Extravasation müssen aber mittels in vivo Versuchen untersucht werden um die tatsächliche Wirkung abschätzen und geeignete Maßnahmen setzen zu können.

Verminderung: Die Zahl der Versuchstiere wird durch Fallzahlermittlung minimal gehalten. Im Rahmen des Projektes erfolgt ein Vor- als auch ein Hauptversuch. Dabei sollen adäquate Mengen der Substanzen und Zeitpunkte für die Auswertung festgelegt werden um eine möglichst geringe Anzahl von Mäusen zu verwenden.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen ergriffen, die zu einer Verringerung der Stresssituation und Leiden der Tiere führen sollen. Geeignete Abbruchkriterien wurden genau definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere vermeiden. Der Versuchsaufbau wird genau beschrieben und im Rahmen der Veröffentlichung der Ergebnisse erklärt um bei zukünftigen Experimenten eine Verfeinerung der Tierversuche zu ermöglichen.

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

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

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste Form von Leberkrebs und auf Grund des Mangels an wirksamen Therapien auch eine häufige Todesursache, die zunehmend ist, weil der ernährungsbedingte Einfluss, der zu Fettleibigkeit führt, ebenso zunimmt. Fettleibigkeit führt zu Typ 2 Diabetes Mellitus, Fettleber und nicht-alkoholischer Leberentzündung weiters zu Leberfibrose und letztendlich zu HCC. Die Beforschung dieser Kausalkette war durch das Fehlen eines geeigneten Tiermodells bisher jedoch beschränkt, daher konnte bisher keine Verbindung zwischen Mechanismen bei der Entstehung von nicht-alkoholischer Leberentzündung und HCC hergestellt werden. Gallensäure dürften sowohl bei der Entstehung von nicht-alkoholischer Leberentzündung als auch bei Entstehung, Wachstum und Metastasierung von HCC eine Rolle spielen. Daher wollen wir mit Hilfe des hier vorgeschlagenen Tierexperiments die Rolle von Gallensäuren und deren deregulierten Stoffwechsel in der Entstehung von der Fettleber verursachten HCC evaluieren. Dazu soll ein kürzlich etabliertes Tiermodell, das den Gesamtablauf der Fettleber-induzierten Entstehung von HCC nachzeichnet, in Wildtyp Tieren durchgeführt werden. Falls Störungen im Gallensäurenstoffwechsel während der Entstehung von Leberkrankheiten nachgewiesen werden, könnten Gallensäure-basierte Therapien in dem obengenannten Mausmodell getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Ein wichtiger Schritt zur Bekämpfung vom hepatozellulären Karzinom, der eine bedeutende Todesursache darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Milde Diabetes und unter Umständen Ausbildung eines Leberkarzinoms

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden im Maximalfall 828 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Das hier beschriebenen Tiermodell für NASH-induziertes Krebswachstum kann nicht ersetzt werden. Eine effektive Untersuchung vom NASH-induzierten Krebswachstum ist nur in lebendigen Tieren möglich. Falls während der Gesamtcharakterisierung des Tiermodells die Beobachtungen nicht auf eine mutmaßliche Rolle der Gallensäuren-Dysregulation in den hier untersuchten pathologischen Zuständen hindeuten, werden die Gallensäure-basierte therapeutischen Studien nicht weiter verfolgt. So werden unnötige Tierversuche a priori vermieden.

Verminderung: Das NASH-HCC Mausmodell ist gut erprobt und nur die minimale Anzahl an Versuchstieren wird für die Experimente eingesetzt. Unsere Erfahrungen aus vorangegangenen Studien mit diesem Mausmodell haben gezeigt, dass 15 Versuchstiere pro Gruppe notwendig und ausreichend sind.

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

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

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

Der Phänotyp sind die anatomischen, physiologischen, biochemischen und Verhaltensmerkmale eines Organismus. die durch die Wechselwirkung zwischen Genen und der Umgebung hervorgerufen werden. Die Analyse des Verhaltens, der Physiologie und des Stoffwechsels in Tiermodell kann Einblicke in Prozesse menschlicher Erkrankungen ermöglichen, die dem Fortschreiten der Krankheit zugrunde liegen, und letztlich die Entwicklung therapeutischer Interventionen leiten Unsere Forschungsinteressen bestehen darin, genetisch veränderte Mäuse zu charakterisieren, um die phänotypischen Veränderungen aufzudecken, die menschliche Krankheiten imitieren können.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen werden dazu beitragen, die Mechanismen verschiedener Arten von Krankheiten und anderen Anomalien aufzuklären und / oder therapeutischen Strategien zu folgen, um eine symptomatische und prophylaktische Behandlung zu finden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die biomedizinische Grundlagenforschung werden gewonnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden verschiedenen Verhaltens Test ausgesetzt, welche mit einer geringen bis mittleren Belastung eingestuft sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2400 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nur im ganzen Organismus analysiert werden. Es existieren derzeit keine äquivalenten experimentellen Systeme in Zellkultur, um die Verhaltensprozesse im Rahmen dieses Projekts zu untersuchen. Nach sorgfältiger Literaturrecherche werden daher nur biomedizinisch-relevante Versuche durchgeführt.

Verminderung: Wir verwenden die kleinstmögliche Anzahl an Mäusen, um statistische Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen zu erhalten. Allerdings sind aufgrund der unabhängigen Variablen und der Variabilität der untersuchten Phänotypen größere Probenmengen für statistisch gültige Proben nötig. Eine gute Versuchsplanung sowie eine ordnungsgemäße Datenerhebung und -analyse ermöglicht uns die Anzahl der benötigten Versuchstiere zu minimieren. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den erforderlichen Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit

langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise durchgeführt werden. Die Tiere werden kontinuierlich durch Fachpersonal (Tierpfleger, Tierarzt) überwacht und behandelt. Die Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

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

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

Übermäßiger Konsum von Alkohol schädigt die Leber. Die Wahrscheinlichkeit für eine Lebererkrankung steigt mit der Menge des zugeführten Alkohols sowie der Häufigkeit der Alkoholeinnahme. Da aber nur ein geringer Anteil der schweren Alkoholiker ernste Krankheitsmerkmale entwickeln, muss davon ausgegangen werden, dass neben den direkten und indirekten toxischen Effekten von Ethanol sowohl Vorgänge im Patienten selbst (Immunsystem, Metabolismus, Darmflora und Entzündungen), als auch äußere Einflüsse (Ernährung, Rauchen, Stress) Auswirkungen auf die Krankheitsentstehung in der Leber haben.

Zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des intestinalen Mikrobioms (Keimwelt im Darm) bei der alkoholischen Lebererkrankung zu untersuchen. Dabei wollen wir potenzielle innovative therapeutische Mittel in einem Modell der alkoholischen Lebererkrankung einsetzen und somit potentielle Angriffspunkte für Therapien aufdecken. Dies soll langfristig zur Etablierung neuer Therapieoptionen bei alkoholischer Steatohepatitis führen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesen Versuchen kommt ein gut etabliertes und vielfach genutztes Modell einer Fett-Diät mit dem Zusatz von Alkohol zum Einsatz. Die Aufnahme der Fett Diät sowie des Alkohols wird in der Fachwelt als schmerzlos und wenig belastend angesehen. Die Blutabnahme und das Gavagieren stellen für die Mäuse einen geringen Stress und milde Schmerzen dar. In Summe ergibt sich aus dem Modell für die Versuchstiere eine mittelgradige Belastung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 198 weibliche Mäuse für die Versuche benötigt.

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

Vermeidung: In diesem Projekt werden komplexe Interaktionen zwischen der Keimwelt des Darms, der Darmbarriere, den Zellen der Darmschleimhaut und den in der Leber-ansässigen Zellen untersucht. Derartig komplexe Zusammenhänge können ausschließlich in einem Versuchorganismus untersucht werden. Die geplanten Untersuchungen sind im aktuellen Stadium der Forschung am Menschen ethisch nicht vertretbar.

Verminderung: Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, die nötig sind um verlässliche und eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Dabei gilt, dass so wenige Tiere wie möglich, aber so viele wie nötig in den Versuchen eingesetzt werden.

Verfeinerung: Der Zustand der Tiere wird von erfahrenen und eingeschulten Mitarbeitern täglich überprüft. So kann gewährleistet werden, 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

Ziel des Projekt ist es den Einfluss der Zelldosis auf das langfristige Überleben von Haarwurzelzellen nach intradermaler Applikation zu erforschen. Folgende Fragen sollen dabei im Fokus stehen: • Gibt es einen Einfluss von applizierter Zelldosis und/oder Reinjektion auf die Überlebensrate und die Gesamtzahl überlebender injizierter Zellen? • Gibt es einen Einfluss der applizierten Zelldosis auf die intradermale Integration der Zellen? • Gibt es einen Einfluss der applizierten Zelldosis auf die Verteilung der Zellen? • Gibt es einen Einfluss der applizierten Zelldosis auf etwaige dermale histologische Effekte?

zu erwartender Nutzen: Die Studie soll Aufschluss darüber geben, welche Zelldosis pro Injektion die beste Überlebensrate in Bezug auf die applizierte Zellmenge hat und welche Zelldosis und Anzahl an (Re-)Injektionen die höchste gesamte Menge an integrierenden Zellen ermöglicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schmerzen und Angst in geringem Ausmaß einhergehend mit dem Haltegriff und i.p. Verabreichung von Narkosemitteln. Die intradermale Applikation in die Haut der Tiere erzeugt keinen Schaden und erfolgt unter Narkose. Die applizierten Zellen produzieren keine schädlichen Stoffe und integrieren sich in das Gewebe ohne eine aktive Vermehrung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus: 24

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

Vermeidung: Um Tierexperimente bestmöglich zu vermeiden, wurden im Vorfeld möglichst viele in vitro Versuche in der Zellkultur durchgeführt. Die Verwendung von Tierexperimenten ist für die oben beschriebene Fragestellung jedoch unumgänglich, da noch keine adäquaten Ersatzmethoden zur Verfügung stehen, um die komplexe Wechselwirkung zwischen frisch applizierten Zellen und Zielgewebe zu untersuchen.

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

Verfeinerung: Um den Stress für Tiere so gering wie möglich zu halten werden nur die relevanten Zeitpunkte gewählt für die nötigen Messungen unter Narkose. Die Tiere werden über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Stress und Schmerzen werden so weit als möglich vermieden.

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

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

Die energiereiche Fütterung von Milchkühen führt häufig zu Pansenfermentationsstörungen, da die Ansammlung großer Mengen an Fermentationssäuren im Pansen aufgrund mangelnder Speichelsekretion nicht ausreichend abgepuffert werden können. Die Übersäuerung des Pansens und das in der Folge auftretende Ungleichgewicht der Pansenflora kann mit schwerwiegenden Folgen für die Gesundheit der Kühe verbunden sein. Forschungsergebnisse zeigen, dass verschiedene sekundäre pflanzliche Verbindungen die Speichelsekretion anregen können. Ziel dieses Projektes ist es daher, zu untersuchen, inwieweit der Zusatz pflanzlicher sekundärer Wirkstoffe im Futter die Ansammlung von Fermentations Säuren im Pansen hemmen, die Aktivität der Pansenflora anregen und so die Stoffwechselgesundheit von Milchkühen verbessern kann.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie soll Einblicke in die Auswirkungen pflanzlicher Wirkstoffe auf die Speichelpufferung, die Pansenansäuerung und die Stoffwechselgesundheit bei Milchkühen geben. Dadurch können gezielte Präventionsmaßnahmen gegen die Übersäuerung des Pansens und Stoffwechselstörungen entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten energiereiche Rationen, die zusätzlich pflanzenbasierte Futterzusatzstoffe erhalten. Jedes Tier erhält 8 Tage lang einen Halfter, um die Kauaktivität und das Fressverhalten zu registrieren. Das natürliche Verhalten der Tiere wird dadurch nicht eingeschränkt. Während des Untersuchungszeitraums wird bei den Kühen fünfmal Blut, Panseninhalt, Pansengewebe und Speichel untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 Kühe

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

Vermeidung: Da die individuelle Speichelsekretion und ihre Wirkung auf das Pansensystem in ihrer Gesamtheit untersucht werden sollen, kann auf die Verwendung lebender Rinder nicht verzichtet werden. Ein Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere ist auf ein Minimum von 9 Tieren pro Versuchsgruppe begrenzt. Diese Anzahl wird benötigt, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Kühe werden in einer Gruppe in einem Laufstall mit ausreichender Belüftung, Beleuchtung und Abschirmung gegen Außengeräusche gehalten. Die Probenahme wird von qualifiziertem

Personal durchgeführt. Der Gesundheitszustand der Tiere wird täglich kontrolliert. Die Gefahr der Entstehung einer akuten Pansenfermentationsstörung ist als gering einzustufen. Sollte diese dennoch auftreten, wird das betroffene Tiere sofort aus dem Versuch genommen und tierärztlich betreut.

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

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

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieses Tierversuches ist die Bewertung eines neuen, radiomarkierten Moleküls (Radiopharmakon) für die Bildgebung von Tumoren mittels Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hierzu werden Nacktmäuse mit humanen Tumorzellen beimpft. Nach intravenöser Applikation des Radiopharmakons wird dessen Verteilung im Körper mittels SPECT abgebildet. Bei hoher Anreicherung des Radiopharmakons im Tumor und gleichzeitig günstiger Pharmakokinetik wird eine Anwendung am Menschen zur Diagnose von Prostatakrebs angestrebt. Bildgebende Verfahren sind nicht invasiv und verursachen keinen Schaden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 46 weibliche Nacktmäuse (8 bis 10 Wochen alt) mit humanen Tumorzellen beimpft und für die Untersuchungen herangezogen.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche wurden vorab moderne und dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft entsprechende in vitro Versuche mit Tumorzellen durchgeführt, auf Grund deren Ergebnisse die Testverbindung ausgewählt wurde. Die verfügbaren in vitro Methoden wurden ausgeschöpft.

Verminderung: Die verwendeten Modelle und Methoden stellen Standardverfahren dar und sind umfassend evaluiert und etabliert. Dadurch wird die Variabilität reduziert und die Anzahl der benötigten Tiere vermindert. Die Reihenfolge der Tests wurde so geplant, dass sich in Abhängigkeit von Zwischenergebnissen weitere Versuche womöglich erübrigen. Durch den sequentiellen Aufbau der Versuchsreihe können wiederum Tiere eingespart werden.

Verfeinerung: Durch die Verwendung modernster Methoden und Technologien werden das Ausmaß der Belastung sowie jegliches Leid im Rahmen des Möglichen minimiert. Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden moderne Techniken zur physiologischen Überwachung sowie angemessene Methoden zur Anästhesie und Schmerzlinderung angewandt.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Mechanismen der Induktion von T-Zell-antworten durch dendritische Zellen der Haut sind für die Entwicklung von Immuntherapien gegen Tumore unerlässlich. Mit dem erzielten Wissen wollen wir immuntherapeutische Ansätze für Hautkrebs effizienter machen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere in diesen Versuchen entwickeln Hauttumore, die durch die gleichen wie im Menschen vorkommenden Mutationen induziert werden. In den geplanten Experimenten wird versucht diese entstandenen Tumore zu therapieren. Eine umfassende Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine adäquate Schmerzbehandlung reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 405 Tiere für einen Zeitraum von 3 Jahren

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

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

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren: 1) Alle Experimente sind so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst viele Parameter untersucht werden können. 2) Die möglichst genaue Definition der Versuchsabläufe wurde aus früheren Versuchen optimiert und reduziert daher die Zahl der Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen

Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem Bewertungssystem entsprechende Maßnahmen definiert um übermäßiges Leid der Tiere zu vermindern. Diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung.

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

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

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

Projektziele: In diesem Projekt wollen wir Gehirnregionen identifizieren, die das Brutpflege Verhalten bei männlichen und weiblichen Pfeilgiftfröschen steuern. Zu diesem Zweck planen wir, Verhaltens-Experimente in Kombination mit in vivo funktionellem MRT (MEMRI) durchzuführen, um die neuronale Repräsentation des Kaulquappen-Transportverhaltens bei männlichen und weiblichen *A. femoralis* Fröschen zu visualisieren. Auf diese Weise können wir Gehirnregionen identifizieren und vergleichen, die an dem elterlichen Verhalten von männlichen und weiblichen Giftfröschen beteiligt sind.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projekts werden zu einem besseren generellen Verständnis über neuronale Mechanismen des Brutpflegeverhaltens von Tieren beitragen. Weiter soll dieses Projekt eine neue, nicht destruktive (Tiere müssen für die Analysen nicht getötet werden) Methode zur Erforschung von Gehirnaktivität, für Amphibien validieren und etablieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Methoden sind sorgfältig ausgewählt und folgen bereits etablierten Protokollen, was Schaden an den Tieren verhindern soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

Allobates femoralis (Pfeilgiftfrosch-Art, auch „Glanzschenkel-Baumsteiger“) Laborpopulation
geschätzte Maximalzahl: 16 Tiere (8m/8f)

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

Vermeidung: Es können für die geplanten Untersuchungen keine weniger invasiven Alternativmethoden oder Alternativmodelle zum Einsatz kommen.

Verminderung: Es werden nur maximal 2 Versuchsdurchläufe (Kontrolle und Test) pro Tier durchgeführt. Zur Minimierung der Zahl der Versuchstiere wird die Stichprobengröße ($n=8$ pro Testgruppe) so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Die verwendete Kontrast-Substanz wird in geringsten Dosen verabreicht und in wenigen Stunden bis Tagen im Körper der Tiere abgebaut. Zwischen den Durchgängen wird mindestens eine Woche Erholungsphase eingehalten. Wir stützen uns bei der Ermittlung der verwendeten Dosis auf Ergebnisse von eigenen Vorarbeiten in anderen Amphibien. Diese Methode soll als wenig-invasive Alternative zu gängigen neuronalen (z.B. Genexpressions-Analyse) Methoden, etabliert 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

Vitamin B12 wird vom Körper für den Zellstoffwechsel und die Proteinbiosynthese benötigt und spielt somit eine wesentliche Rolle bei der Zellerneuerung. Insbesondere für sich schnell teilende Zellpopulationen wie Darm- und Knochenmarkszellen ist ein ausgeglichener Cobalaminhaushalt relevant. Vitamin B12 muss mit der Nahrung zugeführt und über spezielle Rezeptoren im Dünndarm aufgenommen werden. Störungen im Transport- und Resorptionsweg von Cobalamin, die beispielsweise bei Erkrankungen des Dünndarmes oder der Bauchspeicheldrüse auftreten, führen zu einem Mangel und nachfolgend zu Störungen des Stoffwechsels und der Blutbildung. Die Parvovirose des Hundes, eine hochansteckende und potentiell tödliche Infektionskrankheit, wird durch das canine Parvovirus (CPV-2a, b und c) ausgelöst. Das Virus verursacht unter anderem schwere Schäden an Darm- und Knochenmarkszellen. Die erkrankten Tiere leiden meist unter einer starken Immunabwehrschwäche und hochgradigen gastrointestinalen Symptomen wie Futterverweigerung, Erbrechen und Durchfall. Es wird daher angenommen, dass A) eine Parvovirose zu verminderten Konzentrationen von Cobalamin im Blut führen kann, was wiederum die Erholung der vom Virus zerstörten Knochenmark und Darmzellen beeinträchtigt, B) die Substitution von Vitamin B12 bei erkrankten Tieren mit erniedrigten Cobalaminkonzentrationen im Blut den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann und dass C) die Referenzwerte für Cobalamin bei Junghunden möglicherweise von den bisher für adulte Hunde beschriebenen abweichen. Ziel des Projektes ist daher die Erforschung der Bedeutung von Vitamin B12(Cobalamin)-Konzentrationen im Blut von an Parvovirose erkrankten Hunden sowie des Einsatzes zur Therapie. Es wird auch der Frage nachgegangen, ob für gesunde Junghunde andere Referenzwerte für Cobalamin gelten als für adulte Tiere.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Wissensgewinn über den Cobalaminhaushalt bei an Parvovirose erkrankten Hunden vertieft das Verständnis der metabolischen Konsequenzen der Erkrankung und kann dazu beitragen, künftige medizinische Behandlungsmethoden zu verbessern. Darüber hinaus können neue, speziell für Junghunde anwendbare Referenzwerte für Cobalamin etabliert werden, was eine gezieltere Diagnostik sowie Therapieüberwachung ermöglicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Belastung für das Tier ergibt sich kurzfristig aufgrund von Blutprobenentnahmen und durch die Gabe von Vit B12 mittels subkutaner Injektion.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 Hunde.

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

Vermeidung: Nach eingehender Prüfung der Literatur existieren weder Daten über den Cobalaminhaushalt bei an Parvovirose erkrankten Hunden, noch Referenzintervalle für Cobalamin bei Junghunden. Daher ist die Untersuchung und Erhebung dieser Parameter nur am lebenden Tier möglich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Durch statistische Methoden wird sichergestellt, dass nur die für ein aussagekräftiges Ergebnis benötigte Tierzahl einbezogen wird.

Verfeinerung: Bei mehrmaliger Blutprobengewinnung an einem Tier wird ein Venenverweilkatheter gesetzt, um die Blutprobenentnahme möglichst stressfrei für das Tier durchzuführen. Für die Referenzwerterhebung erfolgt eine einmalige Blutentnahme, die ausschließlich durch Fachpersonal unter möglichst minimalen Restriktionsmaßnahmen durchgeführt.

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

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

Die allergen-spezifische Immuntherapie (SIT) ist zurzeit die einzige ursächliche Behandlung von Typ I Allergien. Auf Grund verzögerter Wirksamkeit dieser Standardtherapie, der langen Dauer (3-5 Jahre), einer großen Anzahl von notwendigen subkutanen Injektionen (bis zu 100), sowie lokalen und systemischen Nebenwirkungen ist die Rate der Patienten, die vorzeitig abbrechen, relativ hoch. Eine Vielzahl der während der Therapie beobachteten Nebenwirkungen sind auf die Verwendung von Extrakten zurückzuführen, beispielweise Pollenextrakte, oder Extrakte von Milben. Diese Extrakte stellen eine sehr komplexe Mischung aus allergenen als auch nicht-allergenen Proteinen als auch weiteren Komponenten (zB Pollenfarbstoffe bei Pollenextrakten) dar. Nachdem die Extrakte biologischem Material zugrunde liegen, sind die entsprechenden biologischen Variationen entsprechend ausgeprägt, was eine Standardisierung der in der Therapie zum Einsatz kommenden Extrakte enorm erschwert. Der Einsatz von rekombinanten Allergenen in der spezifischen Immuntherapie könnte diese Probleme stark verringern bzw. vermeiden. Beim laufenden Forschungsprojekt wurden hypoallergene Varianten des Hausstaub-Milben Allergens Der p 2 als auch Blo t 2 aus der tropischen Milbe entworfen und rekombinant produziert. Nun soll einerseits die Immunogenität der Hypoallergene im Vergleich zu den Wild-Typ-Allergenen Der p 2 und Blo t 2 untersucht werden. Hier fungiert die Standardtherapie (subkutane Injektion, Formulierung mit Alum als Adjuvanz) als Methode. Andererseits sollen im Anschluss die hypoallergenen Moleküle in präventiven und therapeutischen Versuchen bezüglich ihrer Verwendbarkeit als Therapeutika gegen allergische Erkrankungen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Es ist zu erwarten, dass die aus dem geplanten Projekt gewonnenen Informationen dazu beitragen werden, wirksamere Therapeutika zur Behandlung von Typ I Allergien gegen Milben zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Experimente fallen Großteils unter die Schweregradkategorie gering. Daher ist mit einer sehr geringen Belastung der Versuchstiere bei gleichzeitig hohem Wissenszuwachs zu rechnen. Bei einigen wenigen Versuchstieren könnte im Rahmen der Lungenfunktionsmessung kurzzeitig eine mittelschwere Belastung auftreten. Ansonsten müssen die Tiere durch die Experimente keine Schmerzen ertragen, die über den eines Nadelstiches hinausgehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung des geplanten Projekts werden 70 Mäuse vom Stamm BALB/c beantragt.

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

Vermeidung: Die Verwendung von Tierexperimenten ist für die oben beschriebene Fragestellung unumgänglich und kann nicht durch in vitro Tests ersetzt werden. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Anzahl der verwendeten Tiere möglichst gering zu halten, jedoch ohne die statistische Verwertbarkeit der Daten zu gefährden.

Verminderung: Die erforderliche Zahl und Gruppengröße der benötigten Versuchstiere, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, wurde auf Basis bereits durchgeführter Studien mit vergleichbaren experimentellen Ansätzen unter Zuhilfenahme eines Statistikprogrammes zur Gruppenzahlberechnung ermittelt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Eine geringstmögliche Belastung der Mäuse durch die Eingriffe wird durch den Einsatz geeigneter Narkosemittel erreicht.

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

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

Exzessive Nahrungszufuhr beeinflusst nicht nur Stoffwechselorgane, wie das Fettgewebe, die Leber und das Pankreas, sondern auch andere Organsysteme, wie das kardiovaskuläre System und das Immunsystem, und somit generell das individuelle Wohlbefinden. Metabolische Veränderungen, die durch exzessive Lipidakkumulation induziert werden, resultieren in erhöhtem oxidativem Stress im Fettgewebe. Dieser Stress gilt als früher Auslöser und grundlegende Ursache der durch Adipositas verursachte Entzündung. In weiterer Folge führt diese gering-gradige Entzündung zur Akkumulation von reaktiven Sauerstoffradikalen, die in weiterer Folge Insulinresistenz und Gewebeschäden fördern. Eine Methode diese Abfolge zu unterbrechen wäre von höchsten medizinischem und allgemeinem Wert. Im vorgeschlagenen Projekt soll die Rolle von zwei Proteinen und deren Auswirkung auf den Verlauf von metabolischen Erkrankungen untersucht werden, da experimentelle Vordaten auf eine wesentliche Rolle dieser Proteine im Zusammenspiel von Lipidmetabolismus und Entzündung hinweisen. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Rolle von Signalwegen aufzuklären, die oxidativen Stress und die Generierung bzw. die Aktivität von MDA-Epitopen in der durch Adipositas bedingten Entzündung hemmen. In einem translationalen Ansatz soll das Potenzial neuer therapeutischer Maßnahmen, die mit diesen Signalwegen interferieren, untersucht werden.

Zu erwartender Nutzen: Die klinische Relevanz unserer geplanten Versuche ergibt sich aus dem Bedarf an einem besseren Verständnis der Immunmechanismen, welche mit zunehmender Adipositas einhergehen. Dieses Verständnis sollte nicht nur die Voraussetzungen für weitere Forschungsprojekte, sondern im Erfolgsfall auch die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Prävention und Therapie krankhafter Veränderungen des Komplementsystems schaffen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei der Unterbringung in Kalorimetrie-Käfigen, da sie in diesen jeweils alleine untergebracht sind. Dies ist mit einer mittelgradigen Belastung der Versuchstiere verbunden. Alle anderen im Projekt vorgenommenen Untersuchungen sind mit einer geringgradigen Belastung verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

624 Mäuse

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten. 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. 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

PatientInnen, die an einer bipolaren Störung (auch manisch-depressive Erkrankung) leiden, zeigen eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms. In vorausgegangenen Studien wurde gezeigt, dass eine Transplantation menschlicher Mikrobiota die Maus, diverse Erkrankungssymptome in die Maus übertragen werden können. So zeigen Mäuse, die das Mikrobiom von Reizdarm-PatientInnen erhalten, einerseits Veränderungen ihrer Darmfunktion, und andererseits auch erhöhte Zytokin-Werte und eine höhere Ängstlichkeit, was darauf hinweist, dass das Darm-Mikrobiom auch eine Rolle in der Entstehung der psychologischen Komorbiditäten des Reizdarmsyndroms spielt. Eine Mikrobiom-Transplantation von depressiven PatientInnen in die Maus konnte auch ein depressions-artiges Verhalten in der Maus verursachen und Veränderungen im Kohlenhydrat-Stoffwechsel und am Glucocorticoid-System bewirken. Ob das Mikrobiom jedoch auch kausal in der Entstehung der bipolaren Störung involviert ist, wurde jedoch noch nicht untersucht. Im beantragten Experiment wird untersucht, ob das Darmmikrobiom eine ursächliche Rolle in der Entstehung der bipolaren Störung spielt. Diese Frage wird mit Hilfe einer Mikrobiom-Transplantation von bipolaren PatientInnen in den Gastrointestinaltrakt von Mäusen, die zuvor mit Antibiotika behandelt wurden, um ihr eigenes Mikrobiom zu minimieren, untersucht. Die Arbeitshypothese ist, dass eine Mikrobiom-Transplantation von bipolaren PatientInnen, Verhaltensveränderungen in den Empfänger-mäusen auslösen kann.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie könnte einen Ausgangspunkt für die Aufklärung der komplexen Mechanismen bieten, durch die die Darmmikrobiota die Gehirnfunktion im Zusammenhang mit einer bipolaren Störung beeinflusst. Darüber hinaus könnte ein grundlegendes Verständnis der Mikrobiota-Gehirn-Achse die Entwicklung von Strategien für zukünftige Therapien psychischer Störungen, einschließlich bipolarer Störungen, erleichtern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aus der Literatur und Beobachtungen im Labor des Antragstellers sind nur geringe Beeinträchtigungen der Vitalität der Versuchstiere zu erwarten. Die angewendeten Methoden beinhalten die Verabreichung humaner Fäkalmikrobiota über eine Magensonde und die Beurteilung der Verhaltensänderungen anhand standardisierter Verhaltenstests. Die geplanten Untersuchungen erfolgen mit Methoden, die in der Wissenschaft standardmäßig etabliert sind. Die methodische Erfahrung im Labor der Antragstellerin und der sorgsame Umgang mit Versuchstieren unter Bedachtnahme auf die „3R“ begrenzen das Tierleid auf ein Minimum. Der höchste Schweregrad der Tierversuche im beantragten Projekt wird als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden für 2 Versuchsreihen insgesamt 130 Mäuse beantragt

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

Vermeidung: Das Ziel der beantragten Tierversuche ist es den Einfluss des Darmmikrobioms auf das Verhalten im Rahmen einer bipolaren Störung zu untersuchen. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch erforscht werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen existieren bis dato keine Ersatzmethoden.

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

Verfeinerung: Die Mäuse werden soweit wie möglich in Gruppen gehalten. Ihr Lebensumfeld wird durch die Bereitstellung von Nestbaumaterial und Maushäuschen angereichert („enriched“). Die Tiere werden von erfahrenen Tierpflegern einem regelmäßigen Handling unterzogen, wodurch sie sich an etwaige Manipulationen gewöhnen und möglichst ohne zusätzlichen Stress auskommen. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert.

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

Neugeborene Kälber ernähren sich zunächst ausschließlich von Milch. Das Ziel ist jedoch, dass die Kälber möglichst bald beginnen, Festfutter aufzunehmen. Vor allem Raufutter (z.B. Heu) ist wichtig, damit sich das Verdauungssystem der Kälber entwickeln kann. Allerdings ist die Heuaufnahme in den ersten Lebenswochen gering. Daher setzen viele Landwirte auch mehr oder weniger große Mengen an Kraftfutter ein. Zu große Mengen an Kraftfutter in der Rinderfütterung können jedoch Verdauungsstörungen verursachen. Ziel dieses Projekts ist, zu untersuchen, welchen Einfluss die Heuqualität auf die Futteraufnahme, die Gewichtsentwicklung und die Entwicklung des Verdauungstraktes der Kälber hat. Weiters soll getestet werden, ob Kraftfutter durch hochqualitatives Heu ersetzt werden kann, ohne dass die Kälber unterernährt sind bzw. dass die Zuwachsleistung der Kälber leidet.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt soll untersucht werden, ob Heu von höchster Qualität in der Kälberfütterung ein vollwertiger Ersatz zum Kraftfutter sein kann. Die Verfütterung von Heu an die Kälber ist für die Kälber ernährungsphysiologisch günstiger und trägt zu einer rascheren Entwicklung des Verdauungssystems bei. Große Mengen an Kraftfutter in der Rinderfütterung können Verdauungsstörungen verursachen. Es wird daher erwartet, dass die Kälber gesünder und vitaler sind, wenn das Kraftfutter durch Heu ersetzt wird. Weiters verringert der Austausch von Kraftfutter durch Heu auch die Nahrungskonkurrenz zwischen Rindern und Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erleiden durch die im Versuch geplanten Probenahmen keine Schäden. Den Kälbern werden regelmäßig Blut-, Pansensaft- und Kotproben entnommen, um den Stoffwechselstatus und den Gesundheitszustand zu prüfen. Die Kälber werden in gewöhnlichen Einzelboxen mit Möglichkeit des Sozialkontakts mit Artgenossen gehalten. Die Probennahmen finden im normalen Lebensumfeld der Kälber statt und werden von ausgebildeten Tierärzten durchgeführt. Außerdem wird während der gesamten Versuchsdauer auf höchstmögliches Tierwohl geachtet. Die Schlachtung der Tiere am Ende des Versuchs erfolgt so, dass die Tiere möglichst wenig Stress erfahren.

2. Art und Anzahl der Tiere:

40 Kälber bis 3 Monate

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

Vermeidung: Der Einfluss der Kälberfütterung auf die Pansen- und Stoffwechselgesundheit kann nur an einem lebenden Gesamtorganismus durchgeführt werden, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen

Stoffwechselprozesse und der Futterraufnahme vorliegt, welches in seiner Gesamtheit untersucht werden soll. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich. Allerdings verfolgen wir einen Ansatz, der die Belastung der Versuchstiere minimiert.

Verminderung: Durch die Reduktion der Tierzahl auf ein Minimum von 10 Tieren pro Versuchsgruppe findet der Punkt „Reduce“ volle Anwendung. Die Kälber erhalten Futterkomponenten, die von den Tieren sehr gut vertragen werden und den üblicherweise an der Antrag stellenden Einrichtung verfütterten Futtermitteln entsprechen bzw. ähnlich sind.

Verfeinerung: Die Kälber werden in Einzelboxen mit ständigem Sozialkontakt zu Artgenossen gehalten. Der Kälberstall der Antrag stellenden Einrichtung verfügt über ausreichende Belüftung, Beleuchtung und Abschirmung von äußeren Lärmeinflüssen. Die Kälber werden kontinuierlich betreut und die Probeentnahmen werden von qualifiziertem Personal durchgeführt. Die Überwachung der Tiere durch ausgebildete Tierärztinnen/Tierärzte ist gewährleistet. Ständige Verfügbarkeit von Milch, Versuchsfutter und sauberem Trinkwasser tragen zur Einhaltung der physiologischen Bedürfnisse der Versuchstiere bei.

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

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

In diesem Tierversuch wird die Wirksamkeit einer Prüfsubstanz auf die Wundheilung von chronischen Wunden und solchen, die keimbesiedelt sind, getestet. Da die Haut von Schweinen der des Menschen am ähnlichsten ist, können die aus diesem Versuch gewonnenen Erkenntnisse gut auf den Menschen übertragen werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird die Wirksamkeit eines neuen Therapeutikums auf chronische Wunden und chronische, infizierte Wunden getestet. Mit dieser Studie wird die Entwicklung eines neuen Therapieansatzes unterstützt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden in Narkose oberflächliche Wunden zugefügt, die in einem Teil der Studie mit Bakterienkulturen beimpft werden, sodass sie sich infizieren. Da durch die Wundsetzung Schmerzen entstehen, erhalten die Tiere über den gesamten Versuchszeitraum schmerzstillende Medikamente. Der zu erwartende Schaden wird als mittelmäßig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

29 Schweine

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

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

- eine Zellkultur die Komplexität einer multifaktoriell bedingter chronischen Wunde nicht ausreichend beschreiben kann.
- in vitro Experimente nicht die Interaktion mit lebendem Gewebe und dem gesamten Organismus nachstellen können.
- nur in vivo die Wundheilung im Tier beobachtet werden kann, so wie sie auch im Menschen auftritt.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstierzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Durch mehrere Wunden pro Tier und auf die Kontrollwunden am selben Tier kann die Gesamtstierzahl reduziert werden. Wenn frühzeitig erkannt wird, dass die zu testende Substanz keinen Nutzen bringt, wird die Studie vorzeitig abgebrochen und keine weiteren Tiere in die Studie aufgenommen.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von mindestens einer Woche wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Papier, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Das Heben in die Restriktionshängematte wird in diesem Zeitraum mit den Tieren trainiert, sodass dieses Vorgehen auch weniger Stress für die Tiere bedeutet. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Bestimmung der Verdaulichkeit von Futtermitteln in der Wiederkäuerfütterung. Die Verdaulichkeit ist aus folgenden drei Gründen von grundlegender Bedeutung:

1. Durch die Verdaulichkeit wird jener Anteil eines Futtermittels beschrieben, der für den Stoffwechsel eines Tieres zur Verfügung steht. Aus diesem Grunde ist die Verdaulichkeit der organischen Substanz das zentrale Ausgangskriterium zur energetischen Futterbewertung (d.h. zur Errechnung des Gehaltes an umsetzbarer Energie) im Fachgebiet „Tierernährung“.
2. Die Verdaulichkeit eines Futtermittels bestimmt allerdings nicht nur dessen Energiegehalt, sondern auch dessen Futteraufnahme (in Trockenmasse). Denn die Futteraufnahme ist umso höher, je höher die Verdaulichkeit ist, weil eine hohe Verdaulichkeit eine geringe Füllung des Verdauungstraktes bedeutet.
3. Sowohl die Aufnahme an Trockenmasse als auch der Energiegehalt eines Futtermittels entscheiden über die Aufnahme an umsetzbarer Energie eines Nutztieres (Produkt aus Futteraufnahme \times Energiegehalt) und damit über das Leistungsniveau, was von entscheidender Bedeutung für die Wirtschaftlichkeit der tierischen Produktion ist. Von ebenso herausragender Bedeutung ist allerdings bei dem heutigen hohen Produktionsniveau auch der Gesundheitsstatus der Nutztiere, deren Leistungspotenzial durch laufende Selektion (Tierzucht) und moderne Verfahren (genomische Züchtung) immer weiter hochgeschraubt wird. Es stellt daher für die Tierernährung eine besondere Herausforderung dar, hochleistende Tiere energetisch bedarfsgerecht zu versorgen, was nicht selten zu hohen Stoffwechselbelastungen und sogar Krankheiten bis hin zu Tieraussfällen führt.

zu erwartender Nutzen: Die Feststellung der tatsächlichen Energieversorgung der Nutztiere ist daher von zentraler Bedeutung nicht nur für ein aus wirtschaftlicher Sicht zufriedenstellendes Leistungsniveau, sondern vielmehr auch eine Grundvoraussetzung für deren Gesunderhaltung und Minimierung der Stoffwechselbelastung. Diese tatsächliche Energieversorgung ist – unter wissenschaftlichen Anforderungen – nur über am Tier ermittelte Verdauungskoeffizienten (d.h. in vivo) festzustellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Verwendung im Versuch verursacht keine Schäden bei den Hammeln. Die Tiere werden während des Versuchs in Einzelboxen gehalten, um die individuelle Erfassung der Futteraufnahme, der Kotmenge und der Harnmenge zu ermöglichen und daraus Proben für chemische Analysen nehmen zu können. Darüber hinaus finden keine Probennahmen statt. Vor Beginn und nach Ende des Versuchs werden die Hammeln in Gruppen gehalten. Im Sommer werden die Tiere zudem auf der Weide gehalten

2. Art und Anzahl der Tiere

23 ausgewachsene Hammeln

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

Besonders unter dem Blickwinkel der starken Stoffwechselbelastung hochleistender Kühe ist davon auszugehen, dass die Maßnahme einer exakten (d.h. bedarfsgerechten) Energieversorgung deren Gesundheitsstatus verbessern und daher die Häufigkeit von Stoffwechselerkrankungen und Ausfällen verringern wird (-> Verminderung, Verbesserung).

Werden Verdauungsversuche zur Feststellung des Futterwertes durchgeführt (Prüfung von Grund- und auch Kraftfuttermitteln), können die erzielten Ergebnisse auch zur Eichung von chemischen und in vitro-Methoden herangezogen werden. Mit diesen Näherungsverfahren können größere Anzahlen von Proben bewältigt werden, bei pflanzenbaulichen Versuchen viele Varianten geprüft werden (Wiederholungen, verschiedene Düngungsniveaus, Standorte, Jahre sowie botanische Arten und Sorten etc.) und auch Untersuchungen aus der landwirtschaftlichen Praxis durchgeführt werden. Damit wird eine sehr große Breitenwirkung erzielt, mit der großflächig die Fütterung auf Praxisbetrieben maßgeblich verbessert werden kann (-> Verbesserung).

Ein Ersatz von in vivo-Verdauungsversuchen auf wissenschaftlichem Niveau ist dagegen aus oben angeführten Gründen nicht möglich. Allerdings können auf der Ebene von Feldversuchen und der Beratung mit chemischen und enzymatischen Näherungsverfahren bzw. in vitro-Pansensaft-Methoden Verdauungsversuche ersetzt werden (-> Ersatz). Die Näherungsverfahren bedürfen allerdings der Eichung mit exakten in vivo-Verdauungsversuchen.

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

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

Sehnenansatzverletzungen stellen häufige Verletzungen in der Orthopädie und Unfallchirurgie dar. Viele dieser Verletzungen sind sportbedingte Traumata, aber auch degenerative, rheumatoide und entzündlich-bedingte Erkrankungen gelenknaher Sehnenansatzpunkte. Sehnenrupturen an der knöchernen Ansatzzone sind bisher nicht mit befriedigenden Langzeitresultaten zu behandeln. Sie heilen sehr langsam, neigen zu einer schlechten Durchblutung und daher zu wiederkehrenden Rupturen. Immer noch handelt es sich daher bei der rein chirurgisch-rekonstruktiven Therapie vielmehr um Reparatur als um Regeneration des betroffenen Gewebes. Dies endet für den Patienten häufig mit einer dauerhaften Störung der Beweglichkeit mit Funktionsverlust, Degeneration und Schmerzen. Ideal wäre eine Regeneration des vierzonalen Aufbaus des Sehnenansatzes mit zufriedenstellenden biomechanischen Eigenschaften. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von extrazellulären Vesikeln (EVs) die Regeneration des Sehnenansatzes ermöglicht bzw. beschleunigt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Durch den Einsatz von EVs als biologische Therapeutika kann die Transplantation von lebensfähigen Zellen umgangen werden. In mehreren präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass EVs eine immun-modulatorische Wirkung haben und so die endogenen Regenerationsprozesse unterstützen können. Die Ergebnisse dieser Studie dienen als Teil der präklinischen Grundlagenforschung, um eine mögliche Translation in die Klinik zu belegen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird chirurgisch ein Sehnendefekt herbeigeführt, der anschließend je nach Gruppenzuteilung des jeweiligen Tieres entweder mit einem Kollagenschwamm mit oder ohne EVs gefüllt oder gänzlich leer gelassen (Kontrollgruppe) wird. Der operative Eingriff kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Zur Heilungskontrolle wird 2x in 3-wöchigem Abstand eine MRT durchgeführt. Am Ende der Versuchsdauer werden die Schafe euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Schafe

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

Vermeidung: Die Regeneration der Sehnenansatzzone ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. In-vitro Versuche in der Gewebekultur wurden vollständig ausgeschöpft um die Wirkung von EVs auf adulte Stammzellen zu untersuchen und um geeignete Trägermaterialien („Scaffolds“) für die Transplantation zu identifizieren. Die multifaktoriellen Prozesse der Sehnenansatzregeneration können jedoch nicht im theoretischen Modell

oder in vitro in ihrer Gesamtheit simuliert und daher nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Zellen aus der Defektumgebung sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl beruht auf der Gruppengröße vergleichbarer Studien, die sich typischerweise auf 5 bis 10 Tiere pro Gruppe beläuft.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Alle vorgesehenen Eingriffe werden von erfahrenen TierärztInnen durchgeführt. Durch ein multimodales peri-operatives Schmerzmanagement, ein innovatives und modernes Anästhesieprotokoll, peri-operative Antibiotikabehandlung und peri-operatives Monitoring wird sichergestellt, dass die Belastungen der Tiere auf das unumgängliche Ausmaß reduziert werden.

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

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

Bakteriozine sind Substanzen, die von Bakterien selbst hergestellt werden und dem Überleben der eigenen Art dienen. Sie werden von Bakterien gebildet, um andere Bakterienfamilien zu unterdrücken und somit das Wachstum der eigenen Art zu fördern. Bisher werden Bakteriozine (wie zum Beispiel Nisin) in der Nahrungsmittelindustrie als Stabilisatoren verwendet. So kommt Nisin als Schutz vor Listerieninfektionen in Milchprodukten zur Anwendung. Der Begriff Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit des Erbmaterials (DNA) der Bakterien, die den Menschen besiedeln. Es wird zunehmend bekannt, welchen wichtigen Effekt ein intaktes Mikrobiom auf den Menschen hat. Kommt es zu Störungen in diesem Bereich - sogenannten Dysbiosen - im Rahmen von Erkrankungen kann das erheblichen Schaden beim Wirt hervorrufen. Im Fall einer Dysbiose können Antibiotika, Probiotika und Präbiotika zum Einsatz kommen. Zusätzlich könnte jedoch auch die Verwendung von Bakteriozinen in manchen dieser Fälle interessant werden. Bisher gibt es keine wissenschaftlichen Studien zur Wirkung der Bakteriozine auf das Mikrobiom. In diesem Versuch soll eben diese Fragestellung beantwortet werden. Die Bakteriozine werden den Mäusen täglich per Schlundsonde verabreicht. Von negativen Nebenwirkungen der Bakteriozine ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht auszugehen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten eine tägliche Gavage (Fütterung per Schlundsonde) der Bakteriozine über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen. Die Tiere werden täglich visitiert, erhalten bei Bedarf adäquate Schmerztherapie und werden, falls erforderlich, auch frühzeitig von ihren Leiden erlöst.

Zu erwartender Nutzen: Das Versuchstier selbst hat von den Eingriffen keinen Vorteil. Für die Anwendung dieser Methode beim Menschen sind die Erkenntnisse aus diesem Tierversuch von großer Bedeutung. Sollten sich positive Einflüsse von Bakteriozinen auf das Mikrobiom zeigen, könnte das die antimikrobielle Therapie bei verschiedenen Erkrankungen beim Menschen (die mit einer Dysbiose einhergehen) revolutionieren.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Für diese Untersuchung werden 40 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Bakteriozinwirkung auf das Mikrobiom ist an ein Lebdntiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen ist in diesem Falle unumgänglich. Um eine doppelte Versuchsdurchführung an anderen Zentren zu vermeiden, werden die Ergebnisse dieser Untersuchung in der internationalen Literatur publiziert und so der Fachwelt zugänglich gemacht.

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

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

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

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

Zu erwartender Nutzen: Die Effekte der Urbanisierung auf wildlebende Tiere sind nur unzureichend bekannt, insbesondere wie diese deren Wanderverhalten beeinflussen. In diesem Projekt wollen wir untersuchen, wie die Wanderungen von Kohl- und Blaumeisen durch unterschiedliche Futterverfügbarkeit in einem Urbanisierungsgradient über das Jahr hinweg beeinflusst werden. Dabei kommt erstmalig eine innovative Kombination von molekularen Nahrungsanalysen als auch der Analyse von stabilen Isotopen und Schwermetallspuren zum Einsatz.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden an den Vögeln ist als sehr gering bzw. nicht vorhanden einzustufen: es werden langjährig erprobte, nichtinvasive Methoden zum Fang der Meisen eingesetzt, um diese zu vermessen, zu beringen, Kotproben zu bekommen und den Vögeln jeweils eine Feder als auch eine kleine Blutprobe zu entnehmen. Durch die minimale Handling-Zeit als auch speziell ausgebildetes Personal wird der Stress, dem die Vögel ausgesetzt sind, zusätzlich minimiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir planen jeweils maximal 1071 ausgewachsene Kohl- und Blaumeisen für die Untersuchungen zu fangen. Die Vögel werden unverzüglich nach der Beprobung freigelassen und es werden keine Küken untersucht.

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

Vermeidung: Die vorgesehene Beprobung einer ausreichenden Anzahl von Vögeln ist für die Beantwortung der von uns untersuchten Fragestellungen unerlässlich. Die gewonnene Proben werden wertvolle Daten über die Ökologie von Meisen in einem Städten liefern und werden für weiterführende Untersuchungen (z.B. populationsgenetische Analysen, Veränderungen der Populationsdichten, großräumiges Wanderverhalten) zur Verfügung stehen.

Verminderung: Die Anzahl der zu beprobenden Tiere wurde so gewählt, dass statistisch möglichst abgesicherte Aussagen gemacht werden können. Es wurde dabei von durchschnittlich 4 Individuen welche an einem Beprobungsstandort und Termin gefangen werden ausgegangen. Dies entspricht der Minimalprobenzahl für statistische Analysen.

Verfeinerung: Um den Stress der Vögel durch die Beprobung zu minimieren werden die Handlingzeiten minimiert (max. 5 min für Beprobung, max. 20 min nach Fang werden die Vögel wieder freigelassen), das entnommene Volumen an Blut minimiert (50µL, dies liegt deutlich unter der maximalen Blutprobenmenge für Kohl- (185µL) und Blaumeisen (105µL) und eine spezielle Abkotungsbox verwendet. Letztere ist hinsichtlich der Sicherheit und dem Wohlbefinden der Meisen optimiert, u.a. mit Sitzstangen und Plexiglasfenstern ausgestattet.

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

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

Organtransplantation ist noch immer die Therapie der Wahl bei einer großen Anzahl an Krankheiten, welche ansonsten zum Tod der Patienten führen würden. Die Nachfrage an Organen steigt ständig, sodass der Organspenderpool erweitert werden muss. Aus diesem Grund sind Strategien notwendig, um die Organqualität von Spendern, mit grenzwertigen Organen zu verbessern. Neben hirntoten Organspendern ist die Organspende nach Herztod eine Methode Spenderorgane zu generieren. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Strategien erforscht, welche die Spenderorganqualität verbessern sollten. Unter anderem wurden unterschiedliche Methoden zur Konditionierung von Donatoren, sowohl auf medikamentöser Basis, als auch schon im Bereich der Genforschung ausgetestet. Diese Methoden zeigten jedoch nur eingeschränkte Erfolge, oder konnten nur einzelne Organgruppen begünstigen. Andere Methoden sind wiederum zu aufwendig, um im klinischen Alltag angewandt zu werden. Im Rahmen dieser Studie soll mit Hilfe eines Schweinemodells die Situation in menschlichen Spendern, deren Organe von grenzwertiger Qualität sind, nachgestellt werden und mit Hilfe der so genannten Maschinenperfusion wieder verbessert werden. Unter Maschinenperfusion versteht man die maschinelle Durchspülung von Organen mit speziellen Nährlösungen, sodass sich diese, bevor sie an den Empfänger weiter gegeben werden, erholen können.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll dazu beitragen, die Wartezeiten für Organempfänger zu verkürzen. Es sollen Organe, die ansonsten nicht für eine Transplantation in Frage kommen würden in ihrer Funktion soweit verbessert werden, dass sie für eine Implantation freigegeben werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden möglichst ähnlich behandelt, wie menschliche Organspender bzw. Empfänger. Die operativen Eingriffe werden unter Vollnarkose, überwacht durch speziell anästhesiologisch ausgebildete TierärztInnen, durchgeführt. Die Empfängertiere werden nach der Operation von TierärztInnen intensivmedizinisch versorgt und von TierpflegerInnen während des gesamten Versuchs intensiv betreut und beobachtet. Die Möglichkeit einer Organabstoßung besteht auch im Rahmen dieses Versuches, soll aber mit Hilfe von speziellen Tests, bereits vor Versuchsstart vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 69 Minischweine verwendet werden.

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

Vermeidung: Da eine Organperfusion sowie die Situation der Organspender mit Organen grenzwertiger Qualität nicht mit anderen Mitteln (zB. Zellkulturen) nachgestellt werden können, ist die Durchführung des Tierversuchs unabdingbar.

Verminderung: Bei der Planung der Experimente wurde darauf geachtet, dass nur so viele Tiere wie unbedingt für die Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung nötig sind, verwendet werden müssen.

Verfeinerung: Nach ihrer Anlieferung bekommen die Schweine eine Eingewöhnungszeit um sich an die neue Umgebung und die Personen zu gewöhnen und somit zusätzlichen Stress zu vermeiden. Neben der Standardtierhaltung erhalten die Schweine Bälle und Gummiringe („environmental enrichment“). Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl TierärztInnen als auch entsprechend ausgebildeten TierpflegerInnen, betreut.

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

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

Alleine in Österreich leiden Schätzungen zufolge etwa 1.5 Millionen Menschen an chronischen Schmerzen. Die Ursachen für die Entstehung von chronischen Schmerzen sind vielfältig und Gegenstand intensiver Forschung. Zahlreiche Studien legen nahe, dass die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses maßgeblich zur Chronifizierung von Schmerzen beitragen kann. Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass neben den Nervenzellen auch andere Zellen, die sogenannten Astrozyten, eine tragende Rolle bei der Entstehung eines Schmerzgedächtnisses spielen können. Über die Rolle dieser Zellen bei der Entstehung eines solchen Schmerzgedächtnisses auf Rückenmarksebene ist jedoch bisher sehr wenig bekannt. Dies liegt vor allem daran, dass bisher die Werkzeuge fehlten, um diese Zellen selektiv zu blockieren oder zu aktivieren. Einige kürzlich veröffentlichte Studien deuten auf Unterschiede bei der Verarbeitung von schmerzrelevanter Information zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht auf Ebene des Rückenmarks hin. Ob dabei auch die Astrozyten im Rückenmark eine Rolle spielen, wurde bisher noch nicht untersucht.

Zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt sollen mit Hilfe viraler Vektoren bestimmte Gene in Astrozyten des Rückenmarks männlicher und weiblicher Ratten eingeschleust werden. Dadurch wird die gezielte pharmakologische Manipulation der Astrozyten möglich gemacht. Die Studie soll helfen, die Rolle der Astrozyten bei der Schmerzverarbeitung besser zu verstehen, zu testen ob diese Zellen für die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses hinreichend sind, und welche Mechanismen dieser Entstehung zu Grunde liegen. Ein besseres Verständnis der Rolle der Astrozyten bei der Bildung des Schmerzgedächtnisses kann einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze für chronische Schmerzpatienten leisten.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: In diesem Projekt werden die Tiere einem kurzen chirurgischen Eingriff unter tiefer chirurgischer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Ratten (Sprague-Dawley)

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

Vermeidung: In diesem Projekt soll die Rolle der Astrozyten im Rückenmark bei der Entstehung eines Schmerzgedächtnisses untersucht werden. Dazu sollen Gene mittels vitaler Vektoren in Astrozyten des Rückenmarkes eingeschleust werden. Da für eine robuste Expression dieser Gene Tage bis Wochen notwendig sind, muss dies im intakten Tier durchgeführt werden. Durch eingängige Versuchsplanung werden nicht zielführende Experimente jedoch vermieden. Weitere Untersuchungen finden im

Schnittpräparat in vitro oder unter tiefer chirurgischer Narkose in vivo statt. Das Leiden der Tiere wird dadurch auf ein Minimum gesenkt.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert. Sie entspricht der Mindestanforderung, um relevante und aussagekräftige Resultate zu erhalten. Außerdem werden die Untersuchungen in einem klar begrenzten Segment des Rückenmarks durchgeführt, der erwiesenermaßen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von synaptischer Plastizität und Schmerzchronifizierung spielt. Dadurch wird die Varianz der Daten auf Grund homogener Untersuchungsbedingungen vermindert, was zu einer Reduzierung der Versuchszahl führt.

Verfeinerung: Chirurgische Eingriffe werden ausschließlich unter fachgerechter tiefer chirurgischer Narkose und begleitender Analgesie durchgeführt.

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

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

Die Studie untersucht den Effekt einer Oberkörperhoch- im Vergleich zur Flachlagerung auf die Durchblutung, die Sauerstoffversorgung und den Stoffwechsel des Gehirns während und nach der Herz-Lungen-Wiederbelebung (HLW) mit erweiterten Maßnahmen (Intubation, mechanische Herzdruckmassage, Gabe von Medikamenten) am Schweinemodell. Die Tiere verspüren während des gesamten Versuches keinerlei Schmerzen oder Leiden. Die Narkose wird durch erfahrene Anästhesisten durchgeführt und entspricht Humanstandard. Die Oberkörperhochlagerung könnte helfen in Zukunft die Prognose von Patienten nach Herz-Kreislaufstillstand zu verbessern. Bis dato versterben noch mehr als 90% der Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand an einem durch Sauerstoffmangel bedingten Hirnschaden.

Zu erwartender Nutzen: Trotz intensiver Forschung hat sich in den letzten Jahrzehnten das Überleben und das Überleben mit guter neurologischer Funktion nach einem Herzstillstand kaum verbessert. Neue Strategien zur Verbesserung von Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns während einer HLW sind deshalb dringend notwendig. Durch die Oberkörperhochlagerung könnte das Überleben und das Überleben mit guter neurologischer Funktion von Herzstillstandpatienten verbessert werden. Dies hätte einen hohen ethischen, medizinischen und wirtschaftlichen Stellenwert.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Während der gesamten Studienphase sind die Tiere in tiefer Narkose und erlangen das Bewusstsein nicht wieder. Die Narkose wird von einem erfahrenen Anästhesisten durchgeführt und entspricht Humanstandard. Schmerzen und Leiden der Tiere sind daher nicht zu erwarten. Die Belastung der Tiere wird dadurch auf ein Minimum begrenzt. Am Versuchsende werden die Tiere, noch in tiefer Narkose liegend, schmerzfrei und schonend eingeschläfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie werden 50 Hausschweine verwendet.

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/vertretbar. Die Reanimationsforschung erfolgt international seit Jahrzehnten am Schweinemodell, da Kreislauf- und Atmungssystem des Schweines dem Kreislauf- und Atmungssystem des Menschen sehr ähnlich sind. Die Versuchsergebnisse sind daher besser interpretier- und vergleichbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

Verminderung: Für diese Studie wird durch laufende Fallzahlberechnungen die Anzahl der Tiere auf ein Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten. Die Ergebnisse der geplanten Studie sollen in einem oder mehreren internationalen peer-reviewed Journalen veröffentlicht werden. Auch das sollte das Risiko von unnötig, doppelt durchgeführten Studien verringern.

Verfeinerung: Es werden immer zumindest zwei Tiere gehalten, um ihnen Sozialkontakt zu ermöglichen und somit ihr Wohlbefinden zu verbessern. Zweimal täglich wird eine Visite und zweimal täglich eine Reinigung durchgeführt. Die Boxen sind sehr groß und werden mit viel Stroh eingestreut. Zur Beschäftigung stehen den Tieren Antistressbälle zur Verfügung. Während des gesamten Versuchs werden die Tiere durch einen erfahrenen Anästhesisten narkotisiert und verspüren keinerlei Schmerzen oder Leiden. Dadurch wird ihre Belastung auf ein Minimum begrenzt. Nach Versuche werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert

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

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

Ziel: Das Ziel dieser Studie ist die Wirksamkeit einer chronischen Therapie mit zwei Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell zu untersuchen. Es soll der konzentrationsabhängige Effekt sowohl auf die Kognition der Tiere als auch auf die typischen Gehirnpathologien getestet werden. Dafür werden APPSL transgene Mäuse für 6 Monate über das Trinkwasser mit den unterschiedlichen Testsubstanzen behandelt und im Anschluss im Verhalten auf kognitive Defizite untersucht. Zusätzlich wird Gewebe histologisch und biochemisch analysiert. Es wird erwartet, dass die Substanzen die Symptome der Krankheit verringert.

Schaden und Nutzenabklärung: Die tägliche Behandlung über das Trinkwasser stellt für die Tiere keinerlei Stress dar, da dafür keinerlei Intervention notwendig ist. Da die Testsubstanzen in Pilotstudien mit wildtyp Tieren keine Nebenwirkungen verursachten, ist es unwahrscheinlich, dass Nebenwirkungen auftreten werden. Die einmalige Blutentnahme stellt für die Tiere nur geringen Stress und Schmerz dar, aber kein Leid. Die Testung der Tiere im Morris Water Maze Test erzeugt bei den Tieren kurzfristig leichten bis mittelgradigen Stress, jedoch weder Schmerz noch Leid. Bei der abschließenden finalen Narkose verlieren die Tiere sehr schnell das Bewusstsein, so dass sie nur kurz leichtem Stress und Schmerz ausgesetzt werden. Durch diese Studie wird es möglich sein die Entwicklung dieser Substanzen zu fördern um sie schlussendlich Patienten zur Verfügung stellen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

105 APPSL transgene Mäuse, 45 nicht-transgene Geschwistertiere.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für Studien dieser Art üblich und ist notwendig um statistisch signifikante Unterschiede im Verhaltenstest zu erkennen. Sie wurde zusätzlich durch die Power Analyse historischer Morris Water Maze Daten bei APPSL Tieren bestätigt.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes

„Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden.

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

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Psoriasis ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Haut, welche oftmals mit Übergewicht bzw. Fettleibigkeit und damit verbundenen Komplikationen assoziiert ist. Daher weisen Patienten mit Psoriasis oft weitere Erkrankungen wie Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Durch das Auftreten an Stellen, welche bei Bewegung besonders in Anspruch genommen werden (Gelenksregionen, Achseln, Füße), tritt außerdem eine Einschränkung der Mobilität und eine daraus resultierende Verschlechterung der Lebensqualität auf. Komplexe Signalwege welche verschiedene Komponenten des Immunsystems betreffen, tragen zur Entwicklung dieser Erkrankung bei. Obwohl zahlreiche neue Medikamente wie Biologika erfolgreich in der Psoriasis-Therapie eingesetzt werden, gibt es einige Patienten, die kein adäquates Therapieansprechen erzielen und somit andere Therapieoptionen benötigen. Diacerein wird als Inhibitor des Zytokins IL-1 β als entzündungshemmender Wirkstoff bei der Behandlung der Osteoarthritis eingesetzt. Kürzlich publizierte Daten zeigen, dass die topische Applikation von Diacerein zu keinen therapieassoziierten Nebenwirkungen in Patienten mit Epidermolysis bullosa führt, und somit der oralen Anwendung hinsichtlich Sicherheit überlegen ist. Bei einer topischen Anwendung kann Diacerein auch optimal den Entzündungsort der Psoriasis erreichen. Basierend auf den Daten verschiedener Studien, welche einen anti-inflammatorischen Effekt von Diacerein zeigen, erstellen wir die Hypothese, dass die topische Anwendung von Diacerein einen positiven Einfluss auf die entzündlichen Prozesse in der Pathogenese der Psoriasis hat und dadurch der Verlauf der Psoriasis positiv beeinflusst werden kann. Die Möglichkeit Diacerein topisch zu applizieren und somit systemische Nebenwirkungen zu umgehen, macht dieses kleine Molekül zu einem vielversprechenden Kandidaten zur Behandlung der Psoriasis. Hierfür wird das Tiermodell der Imiquimod induzierten Psoriasis in der Maus verwendet. Imiquimod wird beim Menschen zur Behandlung von speziellen Hauttumoren und Warzen eingesetzt. Das Auftragen der Creme auf den rasierten Rücken der Mäuse führt zu einer Psoriasis ähnlichen Hautentzündung, dies erfolgt ohne den Tieren Leid zuzufügen und ist ein sehr schonender Eingriff. Die aus dem vorliegenden Tierversuch erhaltenen Ergebnisse sollen zur Verbesserung von Therapieoptionen bei Patienten mit Psoriasis führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse (*Mus musculus*), 212 Tiere

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

Da die Entstehung von Psoriasis auf einem komplexen Zusammenspiel im Organismus basiert, ist eine in vitro Analyse nicht möglich. Um hier genauere Effekte studieren zu können, muss ein in vivo Modell herangezogen werden. Um eine ausreichende statistische Analyse im Anschluss an die Experimente durchführen zu können, darf eine gewisse Anzahl an Versuchstieren nicht unterschritten werden. Nur dann

kann aus den Versuchsergebnissen eine fundierte Aussage über die erhobenen Daten getroffen werden. Aus diesem Grund planen wir 12 Tiere pro Versuchsgruppe. Um die Belastung für die Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, verwenden wir eine Methode welche für das Tier keine Schmerzbelastung beinhaltet. Das Rasieren des Rückenbereiches erfolgt unter einer leichten Inhalationsnarkose. Die Belastung der Tiere wird mit Hilfe eines Untersuchungsbogens beurteilt. Sollte ein Tier hier über 8 Punkte erreichen, wird das Tier unverzüglich schmerzfrei mittels CO₂ getötet. Die maximal geplante Versuchsdauer beträgt 7 Tage.

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

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

Im Rahmen des beantragten Projekts soll untersucht werden, welchen Einfluss die Applikationsmethode auf die Dauer und Stärke der Expression von in die Haut eingebrachten mRNA Formulierungen hat. Abhängig von verschiedenen Applikationsarten, die ex vivo der Einzelinjektion mittels Kanüle überlegen waren, soll neben der Proteinmenge die in die Haut eingebrachte mRNA im Zeitverlauf quantifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Das langfristige Ziel ist die Entwicklung von Therapeutika für den hellen Hautkrebs des Menschen. Die Schweinehaut gilt aufgrund ihres Aufbaus als bestmögliches tierisches Modell für die Haut des Menschen. Ex vivo Studien haben gezeigt, dass die Applikationsart die Verteilung der mRNA im Gewebe steuert und dass dadurch die Signalstärke und Expressiondauer gegenüber der klassischen Einzelinjektion mittels Kanüle um den Faktor 10-20 verstärkt werden kann. Die Applikationsarten sollen nunmehr erstmals und systematisch im lebenden Tier mit verschiedenen Formulierungen untersucht werden. Die Versuche sollen insbesondere die Frage beantworten, inwieweit diese Applikationsarten zur Therapie von verschiedenen Formen des hellen Hautkrebses geeignet sind. Die Erkenntnisse sind für die weitere Entwicklung der Therapeutika unerlässlich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu testenden Formulierungen werden den Tieren in Narkose appliziert, wobei 30-35 Applikationen pro Seite (primär intradermal) erfolgen. Im Bereich der Injektionsstelle können milde lokale Hautreaktionen auftreten, eine systemische Reaktion wird aufgrund von Ergebnissen vorangehender Projekte nicht erwartet. Blutabnahmen vor und nach dem Applizieren der Formulierungen werden durchgeführt. Am Ende des Versuchs werden die Tiere zum Zweck der Probengewinnung euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

108 Schweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Replace — Vermeidung: Dem hier beantragten Tierversuch gingen Zellkulturexperimente, Studien an Hautexplantaten, sowie erste Tierversuche voraus, um die für diesen Tierversuch geeigneten mRNA-Varianten mit den jeweiligen Applikationsmethoden zu testen. Für diesen Versuch ist die Verwendung lebender Tiere nicht durch Alternativmethoden ersetzbar.

Reduce — Verminderung: Das Entwicklungsprogramm ist darauf ausgerichtet, die Verwendung lebender Versuchstiere insgesamt zu minimieren. Dazu korrelieren wir die ex vivo und in vivo-Ergebnisse als Funktion

der eingesetzten mRNA-Dosen, Formulierungen und Applikationsmethoden um eine Matrix zu erhalten, die idealerweise eine Extrapolation der Expression aus ex vivo-Studien erlauben.

Refine —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 qualifiziertes Personal. Die Applikation der mRNA erfolgt unter Narkose und die Probenentnahme am bereits getöteten Tier.

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

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

Dauerhafter Alkoholkonsum kann ein wichtiges Organ des Körpers, die Leber, stark schädigen. Bis heute ist nicht vollkommen geklärt, über welche Mechanismen Alkohol diese Schäden verursacht. Bestimmte Bakterien, die im Darm natürlicherweise vorkommen werden aber als mögliche Faktoren vermutet. Wir möchten mit der Hilfe von Mausversuchen herausfinden, ob eine bestimmte Untergruppe dieser Bakterien (Name: Bilophila Wadsworthia) an der schädlichen Wirkung des Alkohols beteiligt ist. Sollte dies der Fall sein, so kann womöglich gezielt versucht werden, das Wachstum dieses Erregers zu hemmen. Da die alkoholische Lebererkrankung auf der Welt sehr häufig vorkommt und nur wenige Behandlungsmöglichkeiten bekannt sind, wäre dieser Ansatz für viele Menschen vermutlich hilfreich.

zu erwartender Nutzen: Verbesserung des Verständnisses des Zusammenhanges zwischen Darmbakterien und Leber bzw. alkoholischer Lebererkrankungen. Eventuell Entwicklung einer neuen Therapie/Behandlungsmöglichkeit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einige Mäuse in unserer Studie werden das oben genannte Bakterium über das Maul mit einer kleinen Kanüle verabreicht bekommen. Außerdem werden die Mäuse mit einer flüssigen Diät ernährt, der Alkohol zugesetzt wird. Dies simuliert den Alkoholkonsum des Menschen. Am Ende des Versuches (nach ca. 14d) wird den Mäusen nach Verabreichung einer Narkose Blut abgenommen und die Organe gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus Musculus, C57BL/6J, Wildtyp, 240 Mäuse.

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

Vermeidung: Das Experiment das von uns geplant wurde ist bisher in dieser Form noch nie durchgeführt worden. Da die alkoholische Lebererkrankung weltweit häufig vorkommt und die Krankheitsentstehung noch immer nicht richtig verstanden wurde, ist eine weitere wissenschaftliche Untersuchung sehr wichtig. Die komplizierten Zusammenhänge zwischen Bakterien, Organen und Alkohol lassen sich nur mit Tieren untersuchen. Hier haben sich Mäuse bewährt.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich, jedoch so viel Tiere wie nötig verwendet um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können. Dies reduziert ein unnötiges Leid der Tiere und schützt zugleich vor Wiederholung von Versuchen aufgrund von unzureichender Planung.

Verfeinerung: Es werden jeweils 2 Tiere pro Käfig gehalten und täglich von Mitarbeiterinnen unserer Arbeitsgruppe betreut und beobachtet. Neben einem Häuschen als Rückzugsort erhalten die Tiere

Nagehölzer. Das Gewicht wird alle zwei Tage kontrolliert, die Trinkmenge täglich dokumentiert. Sollten die Tiere stark an Gewicht verlieren (>15% des Ausgangsgewichtes), so wird der Versuch abgebrochen, da dies ein Hinweis für ein schlechtes Allgemeinbefinden der Mäuse ist. Die oben genannte Verabreichung des Bakteriums über das Maul ist für die Tiere ein gewisser Stress, sollte aber keine Schmerzen verursachen. Vor der schmerzhaften Blutentnahme erhalten die Tiere ein Schmerz- und Schlafmittel.

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

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

zu erwartender Nutzen: Abstoßungshemmende Medikamente sind ein Eckpfeiler des Erfolges der Transplantationschirurgie. Sie sind jedoch mit teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert, sodass die Entdeckung neuer Medikamente von größter Bedeutung bleibt. Auf die Beobachtung aufbauend, dass in unterschiedlichen Organtransplantationsmodellen die Gabe von Tetrahydrobiopterin eine akute Abstoßung hemmt, ist das Ziel dieses Projektes, den zugrunde liegenden Mechanismus zu untersuchen. Dabei wird man sich auf die aromatische Aminosäurehydroxylase Tryptophan Hydroxylase 1 konzentrieren, ein Enzym, das nur bei ausreichender Tetrahydrobiopterinmenge funktioniert. Die Tryptophan Hydroxylase 1 wird in Mastzellen exprimiert, welche in das transplantierte Organ einwandern. Es wurde bereits beschrieben, dass bei Tieren, die dieses Enzym nicht besitzen und bei jenen, die keine Mastzellen haben, Organe schneller abgestoßen werden. Wie der Name schon sagt, baut die Tryptophan Hydroxylase 1 die aromatische Aminosäure Tryptophan ab. Tryptophan ist der „Hauptnährstoff“ jener Zellen, die bei der akuten Organabstoßung die Hauptrolle spielen. Die Hypothese lautet nun, dass dank der Therapie mit Tetrahydrobiopterin – im Unterschied zu unbehandelten Tieren - genügend Tetrahydrobiopterin im Gewebe vorhanden ist, um eine normale Funktion von Tryptophan Hydroxylase 1 zu gewährleisten. So soll der „Nährstoff“ Tryptophan abgebaut und die akute Abstoßung gehemmt werden. Dies soll anhand eines Herztransplantationsmodells an der Maus erforscht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 50% der Tiere werden als Organspender verwendet. Diese werden in Narkose gesetzt und das Herz für die Transplantation entnommen, was mit dem Leben des Spendertieres nicht vereinbar ist. Die Herztransplantation in den Halsbereich der Empfängertiere wird in tiefer Allgemeinnarkose durchgeführt. Dies wird gut toleriert und ist mit dem Leben des Empfängertieres vereinbar. 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. Aufgrund der fehlenden hämodynamischen Funktion des transplantierten Herzens kommt es bei Funktionsverlust durch akute Thrombose oder akute Abstoßung des Transplantates zu keiner Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (Schmerzen und Angstzustände) der Empfängertiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 555 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Dieses Projekt beruht auf der Hypothese, dass ein Enzym, welches in Mastzellen vorkommt, eine wichtige Rolle in der akuten Abstoßung spielt. Da es dabei um Mastzellen geht, die von einem Empfängertier abstammen und das transplantierte Organ besiedeln, kann diese Hypothese nur in einem in vivo Modell aussagekräftig untersucht werden. Es wurde ein für diese Fragestellung geeignetes Modell ausgesucht (s.o.), um die Anzahl der verwendeten Tiere nicht unnütz zu steigern. Sofern möglich werden in vivo Experimente mit in vitro Experimente ersetzt werden.

Verminderung: Durch akkurates statistisches Design und durch Optimierung der Untersuchungsmethoden wurde die Anzahl der notwendigen Tiere so weit wie möglich reduziert.

Verfeinerung: Um den Stress der Tiere zu vermeiden vergehen zwischen Transport und Operation mindestens 7 Tage. Die Käfige werden regelmäßig gereinigt, die Tiere erhalten ausreichend Futter und Wasser. Nach der Operation erhalten die Tiere eine Schmerzmedikation und werden in Einzelkäfige gehalten. Wasser wird durch Wassergel ersetzt, welches die Wasserzufuhr postoperativ deutlich erleichtert.

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

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Akutes Atemnotsyndrom betrifft jedes Jahr etwa 3 Millionen Menschen und hat eine hohe Sterblichkeitsrate zwischen 30-50%. Es ist eine äußerst ernste Erkrankung, die invasive Therapieformen erfordert, weshalb sie mit einer Vielzahl von Risiken verbunden ist. Das Projektziel ist es, die Mechanismen, die zu diesen Krankheiten führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für die Menschen zu nutzen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere beider Modelle entwickeln Symptome, die der menschlichen Krankheit ähnlich sind. Bei pulmonalen Hypertonie-Mäusen kann ein hoher pulmonaler Druck und eine eingeschränkte Belastungsfähigkeit festgestellt werden, die Tiere leiden jedoch höchstens kurzzeitig an leichten Schmerzen (z. B. bei der Injektion der Anästhetika zur Vorbereitung auf die Anästhesie). Das gleiche gilt für das Mausmodell von Akutes Atemnotsyndrom, bei dem diese Mäuse die klinisch relevante multifaktorielle Ätiologie einer akuten Lungenverletzung wiedererlangt haben. Die Tiere werden auch höchstens kurzzeitig leichte Schmerzen verspüren (z. B. bei der Injektion der Anästhetika zur Vorbereitung einer Anästhesie).

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Gesamtmausanzahl ist abhängig von den Zwischenergebnissen.

Mäuse, insgesamt 168.

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

Vermeidung: Kardiovaskuläre Erkrankungen und akute Lungenschädigungen betreffen weltweit viele Menschen und sind eine der häufigsten Todesursachen. Die pathologischen Mechanismen, die Schäden verursachen, sind noch nicht verstanden. Um die Entwicklung dieser Krankheiten zu verstehen, sind Tierversuche unerlässlich. Bisher haben Daten und Ergebnisse aus Tierversuchen wertvolle Informationen über diese Bedingungen geliefert, die uns effektiveren Therapien näher bringen. Die Tierversuche werden uns wichtige Einblicke in die Entwicklung und Funktion von Calcium Kanälen geben, sowie deren Auswirkungen auf die Parameter der Hämodynamik, Lungenfunktion und Epithelbarriere. Dadurch erhalten wir klinisch relevante Daten, die verwendet werden könnten, um Calcium Kanäle in zukünftige

Therapiestrategien mittels neuen Medikamenten einzubeziehen. Mit der Sammlung von Lungenproben erhalten wir außerdem die Möglichkeit, den mechanistischen Teil der Beobachtungen noch weiter zu erklären.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu reduzieren, werden mehrerer verschiedene Parameter gleichzeitig pro Tier gemessen und gesammelt. Des Weiteren wird die Anzahl der Tiere in der Kontrollgruppe reduziert und die minimalst mögliche Anzahl von Tieren pro Gruppe geplant um relevante Unterschiede noch detektieren zu können.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzlosen Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierhaltern gepflegt und in regelmäßigen Abständen von Tierärzten kontrolliert. Um das Wohl der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnel 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

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen 8 Wochen alte homozygote TAR6/6 Mäuse einmalig mit humanen Stammzellen behandelt werden. Durch die anschließenden motorischen Tests wird ein konzentrationsabhängiger Effekt der Zellen auf die motorischen Defizite der Tiere untersucht. Zusätzlich werden am Ende der Studie Gewebe entnommen und histologisch und biochemisch untersucht. Somit soll eine Verbesserung der typischen Pathologien der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und ein Ersatz des geschädigten Gewebes mit neu differenzierten humanen Zellen detektiert werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Aufgrund des Studienendes im Alter von 20 Wochen ist die Belastung der homozygoten Tiere durch ihren Phänotyp im Alltag voraussichtlich gering-mittelgradig. Die einmalige Behandlung erzeugt bei den Tieren nur einen kurzen geringen Schmerz und geringen Stress, aber kein Leid. Unvorhergesehene schwere Nebenwirkungen durch die Testsubstanz oder das Vehikel sind unwahrscheinlich. Dennoch können Nebenwirkungen nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die motorischen Tests stellen für die Mäuse grundsätzlich nur geringen Stress aber weder Schmerz noch Leid dar, können jedoch in motorisch beeinträchtigten Tieren mittelgradigen Stress verursachen. Die in dieser Studie untersuchten pluripotenten Stammzellen werden international bereits für die Therapie unterschiedlichster Erkrankungen untersucht. Beispielsweise konnte in einem Mausmodell des ischämischen Schlaganfalls eine Verbesserung der motorischen Dysfunktion beobachtet werden. Derzeit befindet sich die Substanz in klinischen Studien zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts und des ischämischen Schlaganfalls. Mit der vorliegenden Studie soll ein potenzieller Einsatz als Therapeutikum zur Behandlung von ALS untersucht werden um diese neue Methode der regenerativen Medizin schlussendlich ALS Patienten zur Verfügung stellen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 120 homozygote TAR6/6 Mäuse beiden Geschlechts und 60 nicht-transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts verwendet.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für die geplanten biochemischen und histologischen Analysen notwendig.

Refine: 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 vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht, behandelt und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und deren klinische Komplikationen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen hohe Cholesterinwerte und Entzündung eine bedeutende Rolle. Die Akkumulation von Lipoproteinen in großen und mittelgroßen Arterien, initiiert hierbei eine chronische Entzündung und Veränderung der Gefäßwand. Diese führen in weiterer Folge zur Bildung von atherosklerotischen Plaques, welche nach Ruptur oder Erosion zur Thrombusbildung führen und einen Herzinfarkt auslösen. In den letzten Jahren haben große Fortschritte im klinischen Management zu einer signifikanten Verminderung der Todesfälle beim Eintreten des ersten Herzinfarktes geführt. Überlebende haben jedoch ein fast 6-fach erhöhtes Risiko einen weiteren Herzinfarkt zu erleiden. Die Hauptursache für wiederkehrende Herzinfarkte ist ein beschleunigtes Fortschreiten der Atherosklerose nach Eintreten des ersten Herzinfarktes, wobei die genauen Umstände für diese Entwicklung ungeklärt sind.

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. Innerhalb dieses Projektes soll der Regulationsmechanismus durch den das Fortschreiten der Atherosklerose nach Eintreten eines Herzinfarktes vorangetrieben wird, im Mausmodell untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die klinische Relevanz unserer geplanten Versuche ergibt sich aus dem Bedarf an einem besseren Verständnis Voranschreitens der Atherosklerose nach Eintreten eines Herzinfarktes. Dieses Verständnis sollte nicht nur die Voraussetzungen für weitere Forschungsprojekte, sondern im Erfolgsfall auch die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Therapie nach Herzinfarkten schaffen.

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. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer mittelgradigen Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

168 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.

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.

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

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

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

In dieser Studie soll die Modulation metabolischer Signalwege durch LCZ696 und deren Einfluss auf die Entwicklung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) näher untersucht werden. Als valides Tiermodell der HFpEF dient die Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLTEF) rat, als Kontrollgruppe fungiert die Long Evans Tokushima Otsuka (LETO) rat.

zu erwartender Nutzen: Die Analyse einer metabolischen Modulation von LCZ696 bei HFpEF würde sowohl einen essentiellen Beitrag für das Verständnis der Herzinsuffizienz leisten, als auch einen wichtigen Impuls für die Entwicklung von neuen medikamentösen Therapien für diese potentiell letale Erkrankung setzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Am Tag 0 werden die Tiere mittels Ketamins und Xylazin narkotisiert und echokardiographiert. In den zwei Interventionsgruppen erfolgt eine medikamentöse Therapie mittels Valsartan oder LCZ696 für eine Zeitdauer von 12 Wochen. Beide pharmakologische Substanzen sind bereits in der Ratte gut evaluiert worden und werden von den Versuchstieren gut vertragen. Nach 12 Wochen werden die Tiere mittels Ketamins und Xylazin erneut tief narkotisiert und wieder echokardiographiert. In einer Subgruppe erfolgt eine Echokardiographie nach pharmakologischer Stimulation mittels Dobutamin. In eine zusätzliche Subgruppe werden die Tiere nach katecholaminerger Stimulation mittels Isoproterenol mit Hilfe eines 3-Kanal EKGs für eine Zeitdauer von 15 Minuten rhythmologisch überwacht. Nach der Durchführung der oben beschriebenen Experimente werden die Versuchstiere mittel Pentobarbital schmerzlos eingeschläfert, um eine Organentnahme zum Zwecke von histopathologischen, molekularbiologischen sowie von Patch-Clamp Untersuchung zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 Ratten

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

Vermeidung: Ziel der geplanten Studie ist es, die Auswirkung von LCZ696 auf die Entwicklung der diastolischen Dysfunktion (HFpEF) zu untersuchen. Wie oben beschrieben, ist die Evaluation einer metabolischen Modulation von LCZ696 im Rahmen der HFpEF eine unbeantwortete, klinisch hochrelevante Fragestellung. Naturgemäß kann die genannte Fragestellung jedoch nicht suffizient im Rahmen eines in-vitro Projektes beantwortet werden, da sämtliche Signalwege, echokardiographische Veränderungen, klinische Endpunkte und zelluläre Modulationen nicht in Zellkultur untersucht werden können. Daher ist es notwendig die Fragestellungen des vorliegenden Projektes im Tiermodell zu untersuchen.

Verminderung: Zur Minimierung der Versuchstiere geht die vorliegende Fallzahlplanung von einer Mindestanzahl an benötigten Versuchstieren von 33 Tieren pro Gruppe aus. In dieser Anzahl ist eine

Ausfallsrate miteinbezogen, welche anhand vorangegangener ähnlicher Projekte mit 10-15% beziffert wurde. Somit ergeben sich die unter Punkt b. gelisteten Fallzahlen für das vorliegende Projekt.

Verfeinerung: Die Tiere werden täglich auf Veränderungen hin untersucht. Sollten die Tiere von ihrem Äußeren oder ihrem Verhalten her Veränderungen aufweisen, wird dies protokolliert und das Tier bei Zutreffen eines Abbruchkriteriums schmerzlos eingeschläfert mit Hilfe von Pentobarbital. Veränderungen werden anhand eines Score-Sheets (in der Beilage) nach dem Schweregrad graduiert und protokolliert.

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

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

Ernährungsprogramme wie Fasten oder die Mediterrane Diät führen zu Veränderungen im Metabolom unserer Darmbakterien. Solche Metabolite gelangen über das Blut in unsere Organe und beeinflussen deren Physiologie. Sie wirken sich z.B. auf den Stoffwechsel aus und können eine Rolle bei Adipositas und Diabetes mellitus spielen. Wir haben drei Metabolite (bestimmte Polyphenole) identifiziert die von humanen Darmbakterien, in Antwort auf bestimmte Ernährungsinterventionen, produziert werden. In dem Projekt soll die Wirkung dieser Metabolite auf den Zucker- und Fettstoffwechsel von Mäusen untersucht werden. Wir haben bereits in vitro, in Zellkulturexperimenten, gezeigt, dass die Substanzen bestimmte Nährstoff- und Energie-Signaltransduktionswege modifizieren und die Fettzellendifferenzierung von adipogenen Stamm/Progenitorzellen beeinflussen. Um die Ergebnisse aus diesen Vorarbeiten in vivo zu überprüfen, ist das Projektziel die Rolle der Metabolite im Säugetiermodellorganismus zu untersuchen. Die Wirkung der drei Polyphenole ist weitgehend unverstanden. Hier wird also wissenschaftliches Neuland betreten und die Ergebnisse der geplanten Experimente sind vollständig unbekannt.

Zu erwartender Nutzen: Von den Ergebnissen, die an dem Modellorganismus gewonnen werden, kann eine hohe Aussagekraft erwartet werden. Das Projekt trägt zum besseren Verständnis der Grundlagen von Stoffwechsel-erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus bei. Der Nutzen der Experimente ist somit groß, neben neuen Erkenntnissen für die biomedizinische Grundlagenforschung können die Erkenntnisse aus den geplanten Tierexperimenten letztendlich Menschen und Tieren zugutekommen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schweregrad der Tierversuche und die zu erwartenden Schäden sind gering. Es werden folgende Methoden an den Tieren angewendet: In regelmäßigen Abständen werden Metabolite durch intraperitoneale (i.p.) Injektionen verabreicht. Zur Untersuchung der Insulin- und Glucosetoleranz werden Insulin/Glucose ebenfalls i.p. verabreicht. Diese Art der Injektion ist eine Standardmethode die sehr wenig Schmerzen und Stress verursacht, Nebenwirkungen durch die Substanzen sind nicht zu erwarten. Der Blutzuckerspiegel wird in einem Tropfen Blut, der aus der Schwanzvene entnommen wird, gemessen. Diese Art der Blutabnahme ist besonders geeignet für kleine Mengen Blut.

2. Anzahl und Art der Tiere

Zur Untersuchung der Metabolite im Tiermodell werden insgesamt 188 Mäuse benötigt. Die erforderliche Anzahl an Mäusen wurde vorab kalkuliert und auf das statistisch erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

Die Rolle der zu untersuchenden Metabolite kann durch den Einsatz von in vitro Systemen und/oder anderen Methoden oder Verfahren nicht oder nur in Teilaspekten simuliert werden. In

Zellkultorexperimenten wurde bereits nachgewiesen, dass die Metabolite bestimmte Signaltransduktionswege und zelluläre Differenzierungsprozesse beeinflussen. Diese Zellkultursysteme stehen auch für weitere in vitro Analysen zur Verfügung. Die Zellkultur als in vitro-Methode zur ganzheitlichen Analyse stößt hier jedoch an ihre Grenzen und die Rolle der zu untersuchenden Metabolite im adulten Gewebe kann nur im Tiermodell in der erforderlichen Komplexität betrachtet werden. Die geplanten Experimente sollen an der weit verbreiteten und gut etablierten C57BL/6 Maus durchgeführt werden, einem exzellenten Mausmodell für die Untersuchung von Fragestellungen zum Stoffwechsel. C57BL/6 Mäuse werden routinemäßig als Modellorganismus in der medizinischen Grundlagenforschung verwendet und sind sehr gut für die geplanten Versuche geeignet. Die in diesem Antrag beschriebenen Versuche stellen einen möglichst geringen Belastungsgrad für die Tiere dar. Die Tiere werden intensiv betreut. Wir erwarten keine Nebeneffekte bei den Mäusen, sollten während des Tierversuchs dennoch unerwartete Probleme auftreten wird der Versuch abgebrochen.

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

Traumatische Rückenmarksverletzungen (Spinal Cord Injuries - SCI) können die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Obwohl der Einblick in die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse immer weiter fortgeschritten ist, stehen noch keine kurativen Therapien zur Verfügung, um die Reparatur des Zentralnervensystems nach traumatischen Verletzungen zu fördern. Obwohl die Rolle des Immunsystems bei der Genesung nach SCI immer noch kontrovers diskutiert wird, ist es offensichtlich, dass SCI eine robuste Immunreaktion auslöst, die sekundäre Prozesse der Gewebeschädigung stark beeinflusst. Eine Vielzahl von pharmakologischen Wirkstoffen wurde in Tiermodellen zur Unterdrückung von Entzündungen bei SCI getestet, jedoch zeigen nur wenige Wirkstoffe ein Potenzial für die klinische Anwendbarkeit. Daher ist der Bedarf an neuen pharmakologischen Wirkstoffen zur Therapie der SCI von klinischer Priorität. Das regulatorische (Neuro)Peptid Galanin ist ein neuer Kandidat für die SCI-Behandlung. Die Literatur weist eindeutig auf ein mögliches therapeutisches Potenzial von Präparaten hin, welche die Galanin-Rezeptoren als Ziel haben (Galanin-Rezeptor-Liganden) und somit stellen diese Präparate mögliche neue Behandlungsstrategien der SCI dar. Das Ziel des vorliegenden Projekts besteht zum einen darin, zu bewerten, ob die Galanin-Rezeptoren an entzündlichen Prozessen nach SCI beteiligt sind, und zum anderen das therapeutische Potenzial von Galanin-Rezeptor-Liganden bei der Behandlung von SCI zu bestimmen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse kommen in erster Linie dem Menschen zu gute. Sollte der Nachweis/Beweis der beschriebenen Hypothesen/Ziele gelingen, könnten die daraus resultierenden Ergebnisse zur Therapie von Rückenmarksverletzungen angewendet werden. Die bereits vorhandenen Daten zur Rolle des Galanin-Systems in der Entzündung und bei neuroprotektiven Prozessen lassen erwarten, dass eine therapeutische Anwendbarkeit für die Therapie bei Rückenmarksverletzungen gezeigt werden könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um Rückenmarksverletzungen in den Versuchstieren auszulösen, kommt das moderate kontusionsinduzierte SCI-Modell zur Anwendung. Die Belastung der Tiere ist als schwer einzuschätzen, da für die Untersuchung von entzündlichen Prozessen nach einer SCI eine kurze Dauer des Experiments von nur maximal 14 Tagen gewählt wird. Zudem werden die Tiere postoperativ streng überwacht und analgetisch versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

853 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Die Pathophysiologie traumatischer Rückenmarksverletzungen ist komplex und kann mit einem In vitro-Modell nicht simuliert werden. Die Verwendung von Tieren ist notwendig, um gültige und nützliche Daten zu erhalten.

Verminderung: In diesem Projekt verwenden wir ein etabliertes und standardisiertes Modell für Rückenmarksverletzungen, das die Verwendung einer kleinen Anzahl von Mäusen ermöglicht.

Verfeinerung: Nach der Operation garantiert eine standardisierte postoperative Versorgung das Wohlbefinden der Mäuse. Daher werden mögliche postoperative Komplikationen leicht erkannt. Auch nach der Operation werden Mäuse in weichen Betten in Gruppen untergebracht und haben freien Zugang zu Wasser und Futter, Bei Gewichtsverlust wird zusätzlich eine hochkalorische Paste zugeführt.

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

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen männliche katheterisierte (V. jugularis) Wistar RccHan Ratten und nicht-katheterisierte Tiere einmalig mit einer Testsubstanz behandelt werden. Anschließend wird von den katheterisierten Tieren innerhalb von 24 h mehrmals Blut entnommen um die Pharmakokinetik und die Bioverfügbarkeit der Substanz ermitteln zu können. Bis zum Ende der 24 h werden die nicht-katheterisierten Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten euthanasiert um final Blut und Gehirngewebe zu entnehmen. Die Gewebe werden histologisch und biochemisch analysiert.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Tiere müssen aufgrund des Jugularis-Katheters einzeln gehalten werden. Dadurch wird bei ihnen geringer – mittelgradiger Stress erzeugt, aber kein Schmerz oder Leid, da die Einzelhaltung nur eine Woche lang andauert. Das Spülen des Katheters stellt für die Tiere geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid dar. Durch die regelmäßige Wiederholung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur, weshalb der Stresslevel voraussichtlich im Laufe der Woche sinken wird. Bei den Tieren ohne Katheter entfällt diese Belastung. Die einmalige intravenöse Behandlung, die einmalige orale Behandlung und die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose der Tiere verursachen nur kurzzeitigen geringen Stress und geringen Schmerz, aber kein Leid. Die Testsubstanz wurde bereits in Mausmodellen erfolgreich getestet und es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Daher ist das Auftreten schwerer Nebenwirkungen unwahrscheinlich. Unerwartete Nebenwirkungen können jedoch nie vollkommen ausgeschlossen werden. Die wiederholte Blutentnahme über den Jugularis-Katheter stellt für die Tiere geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid dar. Jugularis-Katheter gelten generell als sehr sicher. Da die Tiere erst vom Züchter versendet werden, wenn sie sich vollständig von der Operation erholt haben, verursacht der Katheter maximal geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid. Unerwartete Komplikationen können dennoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. In Mausmodellen der Alzheimer'schen Erkrankung und in Zellkultursystemen erzielte die Substanz neuroprotektive Effekte und eine vermehrte Teilung von neuronalen Precursor-Zellen. Im in vivo Modell führte das zu einer sichtbaren Verbesserung der kognitiven Leistung und des Gedächtnis der Tiere. Dadurch stellt die Substanz eine potentielle zukünftige Therapiemöglichkeit der Alzheimer'schen Erkrankung dar. Durch diese Studie wird es möglich sein die Weiterentwicklung dieser Substanz zu fördern, damit sie schlussendlich Alzheimerpatienten zugutekommen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 45 männliche Wistar RccHan Ratten beantragt. Fünfzehn dieser Tiere werden bereits mit einem Jugularis-Katheter vom Züchter erworben. Die restlichen 30 Tiere werden unbehandelt vom Züchter geliefert.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 2 oder 5 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für Pharmakokinetikstudien üblich.

Refine: 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. Durch den Jugularis-Katheter ist es nicht möglich mehrere Tiere zusammen in einem Käfig zu halten. Die Gefahr, dass die Tiere am Katheter des jeweils anderen manipulieren, wäre zu groß. Schwere Verletzungen und Infektionen wären dann mögliche Folgen. Auch die Tiere ohne Katheter können nicht in Gruppen gehalten werden, um die Verzerrung von Blutparametern zwischen den unterschiedlichen Gruppen zu vermeiden. Um signifikante Ergebnisse zu erhalten, müssten ansonsten mehr Tiere pro Gruppe verwendet werden, was dem Grundsatz der Reduction widersprechen würde. Aufgrund der Einzelhaltung wird den Tieren zusätzliches Enrichment-Material zur Verfügung gestellt. **Gesundheitszustand:** Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen C57BL/6JRj Mäuse beiden Geschlechts im Alter von ca. 12 Wochen mehrmals behandelt werden. Dabei erhalten sie einerseits humane Arylsulfatase A-Plasmide (hASA) mit unterschiedlichen Promotoren in drei verschiedenen biotechnologisch hergestellten Proteinkapseln. Andererseits werden die Plasmide ohne Proteinkapseln verabreicht. Am Ende der Studie werden unterschiedliche Gewebe entnommen und dem Auftraggeber zur Analyse übermittelt. Die Verwendung der Proteinkapseln als Transportvehikel soll es den Plasmiden erleichtern die Bluthirnschranke zu überwinden.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung vom Züchter kann bei den Tieren geringen Stress, aber keine Schmerzen oder Leid auslösen. Die wiederholte Behandlung stellt für die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz dar, aber kein Leid. Durch die Wiederholung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und der Stresspegel kann dadurch sinken. Durch die Testsubstanzen werden keine Nebenwirkungen erwartet. Solche können allerdings nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden, besonders nicht bei neuen Substanzen. Durch diese „Proof of Concept“-Studie wird die Verwendung von hASA Plasmiden zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) weiterentwickelt. Da eine Therapie für diese Erkrankung dringend benötigt wird, ist es besonders wichtig die Entwicklung dieser Substanzen zu fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 90 C57BL/6JRj Mäuse beiden Geschlechts beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen 5 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für Studien dieser Art üblich und für aussagekräftige Analyseergebnisse erforderlich.

Refine: 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 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 in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere. Humane Endpunkte werden unter Punkt e genauer erläutert. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist die konzentrationsabhängige Wirksamkeit neuer Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell zu untersuchen. Dafür werden 5xFAD transgene Mäuse mehrmals mit den Testsubstanzen behandelt und anschließend in verschiedenen Verhaltenstests getestet. Zusätzlich wird Gewebe histologisch und biochemisch analysiert. Dadurch wird es möglich sein die Wirksamkeit der Testsubstanzen auf die Kognition der Tiere und die für Alzheimer typischen Pathologien zu testen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen von 5xFAD Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Die Substanzen wurden bereits in anderen Mausmodellen mit kognitiven Defiziten getestet und verursachten dort keine Nebenwirkungen. Daher ist das Auftreten von schweren Nebenwirkungen unwahrscheinlich. Durch den New Object Recognition Test erfahren die Tiere nur kurzzeitig leichten Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Durch die Testung der Tiere im Morris Water Maze entsteht für die Tiere nur kurzzeitig leichter bis mittelgradiger Stress jedoch kein Schmerz oder Leid, da die Tiere motorisch auch im höheren Alter keine Defizite aufweisen. Durch die wiederholte orale Behandlung entsteht für die Tiere nur leichter, kurzzeitiger Stress und Schmerz, da davon ausgegangen werden kann, dass sich die Tiere an die tägliche Prozedur gewöhnen. Die zu testenden Substanzen wurden bereits erfolgreich in anderen Mausmodellen mit kognitiven Defiziten getestet. Es wird daher erwartet, dass sie die Symptome der Krankheit verringern. Durch diese Studie wird es möglich sein die Entwicklung dieser Substanzen zu fördern, damit sie in Zukunft zur Therapie von Alzheimer Patienten verwendet werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 280 5xFAD Mäuse beider Geschlechter und 90 nicht-transgene Geschwistertiere beider Geschlechter ab einem Alter von 8 Monaten verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen je nach Gruppe 15 oder 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um signifikante Unterschiede im Verhaltenstest beobachten zu können und die geplanten quantitativen und qualitativen Analysen durchführen zu können.

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

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

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

Nervenverletzungen führen beim Patienten zu erheblichen körperlichen Einschränkungen. Durch die Nervenverletzungen erfährt der Patient motorische wie auch sensible Defizite. Entsteht durch Trauma oder Tumorentfernung ein langstreckiger Nervendefekt, so muss ein Nervenransplantat, ein Nerv entnommen von einer anderen Stelle des Körpers verwendet werden um diesen Nervendefekt zu überbrücken. Eine weitere Möglichkeit der Wiederherstellung dieses Defektes könnten künstlich hergestellte Nervenkonduite sein, welche als Schienen anzusehen sind, entlang derer der Nerv wachsen kann. Diese Schienen helfen dem Nerven, in körperferne Regionen auszuwachsen zu können. Diese Methode ist für kurze Strecken bereits erfolgreich, führt jedoch nicht zu den gewünschten Erfolgen bei längeren Nervendefekten von beispielsweise 6cm. Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit neu entwickelter Nervenkonduite, welche aus Spinnen und Raupenseide bestehen zu überprüfen um letztlich einen Einsatz am Menschen zu ermöglichen. Diese Materialien zeigten in anderen wissenschaftlichen Projekten, dass Sie positiv auf das Nervenwachstum einwirken und das Potential haben, als Leitstruktur bei Nervendefekten beim Menschen eingesetzt zu werden. Zur Beurteilung der Nervenregeneration entlang des Konduits werden feingewebliche Untersuchungen inklusive Zählung der Nervenfasern, Dichtemessungen und Berechnungen des Myelinisierungsgrad durchgeführt. Zusätzlich werden elektroneurographische und funktionelle Ganganalysen durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung des Verhaltens dieser erfolgversprechenden Seidenkonduite, eingesetzt zur Rekonstruktion langstreckiger Nervendefekt. Als langfristiges Ziel sollen diese Seidenkonduite in der Behandlung von Nervendefekten am Menschen eingesetzt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach der ersten Operation ist das Gangbild durch die Lähmung der Muskulatur eingeschränkt. Dieses soll sich im Laufe der Zeit bessern. Nach der zweiten Operation wird das Schaf getötet um feingewebliche Proben zur weiteren Untersuchung entnehmen zu können.

Tests an Ratten wurden bereits durchgeführt und zeigten vielversprechende Ergebnisse. Da sich diese Kleintiere jedoch erheblich vom Menschen unterscheiden, werden in diesem Projekt Bergschafe verwendet. Es werden 4 Gruppen (3 verschiedene Seidenkonduitsgruppen und Vergleichsgruppe) zu je 8 Tieren zum Einsatz kommen. Diese sind dem Menschen in ihrer Immunologie viel ähnlicher. Im Zuge dieses Projektes werden Bergschafen neu entwickelte Seidennervenkonduite und körpereigene Nervenransplantate eingesetzt um zuvor kreierte Nervendefekte zu überbrücken.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 4 Gruppen zu je 8 Tieren zum Einsatz kommen.

Im Zuge dieses Projektes werden Bergschafen neu entwickelte Seidennervenkonduite und körpereigene Nerventransplantate eingesetzt um zuvor kreierte Nervendefekte zu überbrücken.

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

Vermeidung: Der Projektplan wurde so gestaltet, dass alle verfügbaren Ressourcen wie zum Beispiel Bewegungsanalysen genutzt werden und ein sehr breites Spektrum an feingeweblichen, funktionellen und morphologischen Untersuchungen und Tests durchgeführt werden um ein Maximum an Wissenszuwachs und Informationen zu erhalten. Dadurch werden Doppeldurchführungen von Tierversuchen vermieden.

Verminderung: Um eine Aussage zur Wirksamkeit dieser Seidenkonduite verglichen mit Nerventransplantaten machen zu können, wurde mit statistischen Methoden die Tierfallzahl berechnet. Dadurch verhindert man, dass eine unnötig hohe Zahl an Tieren zu Schaden kommen. Diese Berechnungen für dieses Projekt ergaben, dass mit einer entsprechenden Oberdeckungswahrscheinlichkeit von 80% Mittelwerte für die Nervenfasern im körperfernen Ende des Nervendefektes bei einer Tiergruppengröße von 8 geschätzt werden können.

Verfeinerung: Zur Verbesserung der Betreuung der Tiere werden die Tiere nach der ersten Operation täglich visitiert. Dadurch kann frühzeitig auf beispielsweise Schmerzen oder eine Infektion reagiert werden.

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

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

Ziel der Studie: Für diese Studie werden 4L/PS-NA Tiere sowie Geschwistertiere ab einem Alter von 28 Tagen bis zu einem Alter von 18 Wochen täglich mit einer von zwei Testsubstanzen behandelt. Um die konzentrationsabhängigen Effekte der Substanzen zu ermitteln werden die Tiere auf ihre motorischen Defizite untersucht. Zusätzlich werden am Ende der Studie unterschiedliche Gewebe biochemisch und histologisch auf die typischen Pathologien der Gaucher Krankheit untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote 4L/PS-NA Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca.10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf. Da die hier verwendeten Tiere am Ende der Studie ein Alter von 18 Wochen erreichen werden, entwickeln sie im Laufe der Studie voraussichtlich einen mittelgradigen bis schweren Phänotyp. Die Behandlung erzeugt bei den Tieren kurzzeitigen geringen Stress, jedoch weder Schmerz noch Leid. Durch die tägliche Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere schnell an die Prozedur, so dass sich der Stress für die Tiere mit der Zeit reduziert. Ein Auftreten von schweren Nebenwirkungen durch die Testsubstanzen ist unwahrscheinlich, da diese schon erfolgreich in anderen Mausmodellen getestet wurden und dabei keine Nebenwirkungen verursacht haben. Unerwartete Nebenwirkungen können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die motorischen Tests erzeugen bei den Tieren keine Schmerzen oder Leid. Bei motorisch nicht-defizienten Tieren stellen diese Tests nur geringen Stress dar. Bei motorisch defizienten Mäusen können sie jedoch geringen- mittelgradigen Stress auslösen. Die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose erzeugt kurzzeitigen geringen Schmerz und Stress, aber kein Leid. Durch diese Studie wird es möglich sein, die Effizienz der Testsubstanzen zur Behandlung der Gaucher Krankheit im Mausmodell zu ermitteln. Damit stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt zur Weiterentwicklung dieser Wirkstoffe dar, so dass sie schlussendlich Patienten der Gaucher Krankheit als neue Therapiemöglichkeit zugutekommen können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 105 homozygote 4L/PS-NA Mäuse und 45 Geschwistertiere beantragt.

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

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

Replace: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen durchgeführt wird.

Refine: 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 u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine „rückblickende Bewertung“ wird gemäß § 30 TVG 2012 bis längstens 31. Oktober 2023 stattfinden.

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

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

Dendritische Zellen sind zentrale Zellen des Immunsystems und werden von den Blutstammzellen des Knochenmarks gebildet. Sie kommen vor allem in den Organen des lymphatischen Systems (Milz, Thymus und Lymphknoten) vor und sind zur Aktivierung von Immun- und Entzündungsreaktionen absolut notwendig. Fehlt diese Funktion oder dendritische Zellen generell, dann ist der Organismus nicht in der Lage, Infektionen auszuheilen bzw. entstandene frühe Krebszellen zu eliminieren. Ziel dieses Projektes ist die Aufklärung von Mechanismen die die Bildung von dendritischen Zellen im Körper regulieren. Da die Entwicklung dieser dendritischen Zellen nur in vivo bzw. von normalen Knochenmarkszellen ausgehend untersucht werden kann, sind dafür Untersuchungen in Mäusen notwendig. Wir planen mithilfe von genetischen, zellbiologischen und immunologischen Untersuchungsmethoden zentrale Faktoren in der Entwicklung von frühen dendritischen Zellen zu identifizieren und ihre Rolle im Wachstum sowie in der Differenzierung dieser Zellen zu charakterisieren.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt wird detaillierte Einsichten in die molekularen Mechanismen der frühen Entwicklung von dendritischen Zellen ermöglichen. Da dendritische Zellen eine zentrale Rolle im Immunsystem einnehmen, würden sich daraus neue Erkenntnisse über die Funktionen unseres Immunsystems ergeben. Zudem werden Wirkmechanismen, die auch bei einem Teil von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie verändert sind, aufgeklärt werden und so neue Einblicke in die Entstehung dieser Leukämien ergeben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die verwendeten Mäuse werden an einer speziellen Zuchteinrichtung unserer Institution gehalten und täglich auf ihren Gesundheitszustand überwacht. Die Betreuung erfolgt dabei durch geprüfte Tierpfleger und Tierärzte, die Erfahrung in der Betreuung von transgenen Mausmodellen aufweisen. Krankheit ist nur bei einzelnen Mäusen mit dem vollen genetischen Muster zu erwarten, welches nach ca. 3-4 Lebenswochen durch eine Genotypisierung der DNA bestimmt wird. Normalerweise werden die Tiere bereits vor Entstehen von Krankheitssymptomen geopfert und danach für die geplanten Untersuchungen herangezogen. Zur Tötung wird dabei ein Genickbruch nach vorheriger Anästhesie mit 4% Isofluran durchgeführt. Sollte es dennoch zuvor zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes kommen, werden die betroffenen Mäuse aus ethischen Gründen geopfert. Bei Mäusen mit allen anderen Genotypen ist keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus, 1136 C57BL/6 transgene Mäuse

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

Vermeidung: Dieses Projekt beruht auf bereits in vitro erhobenen Vordaten, bei denen sich ein starker Hinweis ergab, dass bestimmte Mechanismen, die in vivo untersucht werden sollen, eine wesentliche Rolle in der Entwicklung dieser Immunzellen spielt. Somit können unnötige in vivo Untersuchungen mit Mäusen vermieden werden. Insgesamt ist jedoch die Entwicklung von dendritischen Zellen im Säugetier ein solch komplexer Vorgang, dass er nur in einem lebenden Organismus untersucht werden kann. Daher ist trotz aller Anstrengungen Tierversuche zu vermeiden, die Fragestellung in diesem Projekt nur mit Experimenten in Mäusen ausreichend zu beantworten.

Verminderung: Die Versuche wurden aufgrund der bereits vorliegenden Daten optimal geplant. Dadurch konnte eine Reduktion der benötigten Mausezahl erreicht werden (Beschränkung auf durch Vordaten „sinnvolle“ Versuche). Weiters wurde ein Statistiker in die Berechnung der Mausezahlen eingebunden, um die minimal benötigte Gruppengröße im Rahmen der einzelnen Experimente zu berechnen.

Verfeinerung: Für das Wohlergehen der Tiere sorgen neben gut ausgebildetem Tierpflegepersonal auch unsere VeterinärmedizinerInnen, die sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung im Bereich der Labortierkunde permanent auf dem Laufenden halten, um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling durch das gut geschulte Tierpflegepersonal unterzogen um sich an verschiedene Manipulationen zu gewöhnen, wodurch der Stressfaktor für die Tiere sehr gering gehalten wird. Zusätzlich wird zum Wohl der Tiere während der Haltung artgerechtes Enrichment zur Verfügung gestellt.

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

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

Meerschweinchen stellen aufgrund ihres komplexen Sozialsystems, der hohen Entwicklungsstufe bei der Geburt und der schnellen körperlichen Entwicklung und Geschlechtsreife einen essentiellen Modellorganismus hinsichtlich verhaltensphysiologischer Untersuchungen dar. Welche energetischen Anforderungen und Kosten mit den damit verbundenen Veränderungen im Verhalten und verschiedener Hormonkonzentrationen einhergehen, ist jedoch kaum bekannt. Ziel dieses Projektes ist es die Stoffwechselrate über Messungen des Sauerstoffverbrauchs einzelner Tiere (als Indikator des Energieumsatzes) während des weiblichen Reproduktionszyklus und der Jungtierentwicklung bis ins Erwachsenenalter zu ermitteln und den verhaltensbiologischen und hormonellen Veränderungen während dieser Perioden gegenüberzustellen. Darüber hinaus sollen im Rahmen des Projektes nicht-invasive Hormonanalysen im Speichel über Vergleiche mit Hormonkonzentrationen im Plasma der Tiere etabliert werden.

zu erwartender Nutzen: Das angestrebte Projekt würde Erkenntnisse über den energetischen Aufwand des weiblichen Reproduktionszyklus und der Jungtierentwicklung liefern und dementsprechend zu einem besseren Verständnis der Physiologie von Meerschweinchen aber auch anderen Säugetierarten beitragen. Zusätzlich können die gewonnenen Daten auch zu einer Verbesserung von Haltungsbedingungen und Züchtungsvorhaben (über eine Optimierung der Fütterung und zur Verfügung gestellten Energie) bei Meerschweinchen beitragen. Die Validierung und Etablierung nicht-invasiver Hormonanalysen soll darüber hinaus zu einer signifikanten Verringerung von Blutprobenentnahmen in zukünftigen Untersuchungen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden die Tiere zwecks individueller Messungen für einige Zeit einzeln in Käfigen gehalten oder in transparente Kunststoffboxen platziert, sowie Blutproben über hervortretende Venen der Ohren für die biologische Validierung von Hormonanalysen entnommen. Aus früheren Versuchen ist jedoch bekannt, dass dies keine stressige Situation für die Tiere darstellt und sie in ihrem Verhalten unbeeinflusst bleiben. Es ist daher kein Schaden zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Hausmeerschweinchen (*Cavia aperea f. porcellus*) in 2 Generationen

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

Vermeidung: Der anhand der angestrebten Daten erwartete Erkenntnisgewinn bezüglich der physiologischen und metabolen Prozesse während des weiblichen Reproduktionszyklus und der Jungtierentwicklung würde in weiterer Folge gezieltere Untersuchungen ermöglichen, was die Dauer und

den Schweregrad zukünftiger Untersuchungen stark verringern könnte. Ebenso stellen die Probenentnahmen und Messungen hauptsächlich nicht- bis wenig-invasive Methoden dar, bzw. selbst die Blutprobenentnahme über das Ohr kann nach früheren Erkenntnissen als geringe Beeinträchtigung der Tiere angesehen werden. Eine erfolgreiche biologische Validierung nicht-invasiver Hormonanalysen im Speichel der Tiere könnte jedoch zu einer gänzlichen Vermeidung invasiver Blutprobenentnahmen führen.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere (12 Weibchen bezüglich der Untersuchungen während des Reproduktionszyklus, 12 Männchen und 12 Weibchen bezüglich der Untersuchungen während der Jungtierentwicklung) stellt ein Minimum für eine angemessene statistische Analyse und aussagekräftige Schlussfolgerungen dar. Nichtsdestotrotz kann ein Erkenntnisgewinn bezüglich möglicher geschlechtsspezifischer physiologischer und metabolischer Vorgänge dazu beitragen, dass zukünftige Untersuchungen auf ein Geschlecht reduziert werden können, oder dass bei ähnlichen Vorgängen sogar nicht mehr näher auf Geschlechtsunterschiede eingegangen werden müsste, was in beiden Fällen zu einer starken Reduktion an Versuchstieren führen würde. Darüber hinaus wird durch die Validierung wenig- bis nicht-invasiver Hormonanalysen im Speichel der Tiere deren Stressreaktion vermindert.

Verfeinerung: Die Tiere werden fast über die gesamte Dauer des Versuchs (ausgenommen die Untersuchungen zum weiblichen Reproduktionszyklus) in sozialen Gruppen in großzügigen „Gehegen“ mit ständigem Zugang zu Futter, Wasser und verschiedener Strukturen wie Häuschen gehalten. Die Messungen des Sauerstoffverbrauchs in Kunststoffboxen findet unter ständiger Beobachtung seitens der mit den Versuchen beauftragten Personen statt. Die entnommenen Blutmengen (0,5 mL) für die biologische Validierung nicht-invasiver Hormonanalysen im Speichel beträgt weniger als 1 % des Gesamtblutes der Tiere und stellt das Minimum für angemessene Analysen dar. Außerdem wird den Tieren zwischen den Blutprobenentnahmen stets ausreichend Regenerationszeit gewährt (mehrere Tage bis Wochen). Die Tiere werden täglich von geschultem Personal versorgt und beobachtet und die Durchführung der Probenentnahmen und Messungen findet nur durch Personal mit langjähriger Erfahrung statt.

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

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

Mykotoxine sind natürliche, sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze. Mykotoxine treten weltweit in Getreide und Tierfutter auf und können bei Mensch und Tier eine toxische Wirkung zeigen. Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine, das in Asien in bis zu 60 % und weltweit in bis zu 36 % des Futters und Mischfutters auftritt. Das Schwein ist die sensitivste Spezies für ZEN, welches aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions- als auch Fertilitätsstörungen verursachen kann. Da bei präpubertierenden Jungsaunen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese besonders sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten von ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Zearalenon ist hitzestabil und kann folglich während des Futterherstellungs- oder Bearbeitungsprozesses nicht eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise von ZEN im Tier zu blockieren, um die Belastung für das Tier zu reduzieren. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Zearalenon im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, stellt die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative dar. Die Studie soll darüber Aufschluss geben, welche Konzentration unterschiedlicher Enzymvarianten nach Zugabe zum Futter am effektivsten ist, um eine Entgiftung des Mykotoxins Zearalenon im Verdauungstrakt von Schweinen zu bewirken.

zu erwartender Nutzen: Eine Reduzierung der Belastung der Tiere durch eine Blockierung der Wirkungsweise des Mykotoxins Zearalenon.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge und deren durchgehende Sammlung zu gewährleisten, werden die Tiere während der Versuchsdauer (25 Tage) zu zweit in Stoffwechselkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig frei bewegen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 ÖHYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (sechs Absetzferkel pro Gruppe mit sechs Durchgängen, während denen unterschiedliche Dosierungen der verschiedenen Enzymvarianten über das Futter verabreicht werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Tierzahl zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

Verfeinerung: Die Dauer des Versuchs beträgt insgesamt 25 Tage, davon stellen die ersten vier Tage eine Akklimatisierungsphase dar. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, werden die Tiere zu zweit in Stoffwechsellkäfige (12 Stück) gehalten. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Urin und Kot werden während der Projektperiode über 24 Stunden in Etappen gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Umweltsanierung wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten. Alle Ferkel haben ständigen Zugang zu Wasser, und erhalten Futter in morgens und abends in zwei Rationen. Die Tiere werden mindestens zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2014 bei 38.908 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Zu erwartender Nutzen: Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz in der Krebsbehandlung. 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.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 11.943 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

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

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genaue Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht.

Somit und durch den sequentiellen Ablauf der Tierversuche wird die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

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

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs. 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2022) stattfinden.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2014 bei 38.908 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Zu erwartender Nutzen: Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 12379 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

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

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genaue Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht.

Somit und durch den sequentiellen Ablauf der Tierversuche wird die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

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

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs. 1 Z 3 TVG 2012 nach Ende des Tierversuches (2022) stattfinden.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Im Laufe der letzten Jahre wurde eine große Anzahl an neuen, innovativen Chemotherapeutika synthetisiert und in diversen Zellkulturexperimenten bzw. in vitro Modellen auf ihre Wirksamkeit untersucht. Ein besonderer Fokus lag hier auf der Entwicklung von Substanzen mit verringerten Nebenwirkungsprofil. Ziel des vorgelegten Tierversuchs ist es, die krebshemmende Wirkung der vielversprechendsten dieser neuen Verbindungen bzw. Substanzkombinationen in Transplantationsmodellen mit menschlichen und Maus-Krebszellen zu untersuchen. Dazu werden Tumorzellmodelle in Mäuse unter der Haut (subkutan) appliziert und die neuen Verbindungen als Einzelsubstanz (bzw. in Kombination mit bereits zugelassenen Medikamenten) verabreicht. Die gewonnenen Daten sollen dazu dienen, die Aktivität dieser Substanzen gegen Krebszellen zu bestimmen und klinische Studien mit der/ den besten Therapieansätzen vorzubereiten.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung neuer Medikamente und -kombinationen mit verbesserter Verträglichkeit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Substanzapplikation, Narkose, subkutanes Tumorwachstum (unter der Haut)

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 1064 Mäuse im Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Die im Rahmen der hier beantragten Versuche zu untersuchenden Verbindungen sind ausnahmslos die vielversprechendsten Vertreter ihrer Substanzgruppe („Lead Compounds“). Sie wurden unter strengen Qualitätskriterien (Reinheit, Stabilität, vielversprechendes Wirkspektrum, etc.) aus einem Panel von mehr als 2500 Kandidaten (basierend auf ausführlichen Vorversuchen in Zellkultur und komplexen Cokultursystemen) ausgewählt, und es handelt sich in den meisten Fällen um sogenannte „2nd oder 3rd generation drugs“, also Verbindungen, die im Rahmen eines Optimierungsprozesses anhand neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse weiterentwickelt und verbessert wurden. Zusätzlich, um möglichst großen wissenschaftlichen Nutzen aus den durchgeführten Experimenten zu ziehen, werden bei den vielversprechendsten Versuchen, die Tiere narkotisiert und mittels bildgebender Verfahren untersucht. Dies soll neben dem Gewinn an essentieller Information über die Effekte auf die Tumorbilologie auch dabei helfen, diese bildgebenden Verfahren weiterzuentwickeln und für den klinischen Einsatz zu optimieren.

Verminderung: In den meisten Versuchsansätzen wird die Aktivität der Substanzen zunächst nur in 2 Zellmodellen getestet. Substanzen, die in diesen Experimenten keine interessante krebshemmende Aktivität zeigen, werden danach aus dem Testpanel genommen und die folgenden Versuche werden für diese Substanzen nicht mehr durchgeführt. In manchen Versuchsansätzen ist die Testung einer Vielzahl an Zellmodellen geplant. Allerdings ist bei einem Teil dieser Modelle, die Tumorigenität der Zelllinien in vivo noch nicht bekannt. Daher wird diese zuerst an einer kleinen Zahl von Tieren ausgetestet. Nur Zellmodelle, die ein ausreichend stabiles und rasches Wachstum aufweisen, werden dann für die weiteren Tests verwendet. Einige der Testverbindungen sind derzeit noch in chemischer Entwicklung. Sobald diese verfügbar sind, wird überprüft, ob sie über ausreichende Stabilität und Löslichkeit für einen Tierversuch verfügen. Nur Verbindungen, die alle Voraussetzungen erfüllen, werden dann schlussendlich tatsächlich getestet. Durch all diese Faktoren ist zu erwarten, dass sich die Zahl der tatsächlich verwendeten Tiere deutlich verringert (ca. die Hälfte der beantragten Tiere). Um eine möglichst geringe Belastung für die Versuchstiere zu gewährleisten, wird in Vorversuchen die Verträglichkeit der Testkonzentrationen zuerst mit einer kleinen Zahl von Mäusen (n=2 pro Gruppe) überprüft (Versuchsansatz 1). Alle weiteren Versuche werden dann nur mit einer gut verträglichen Dosis durchgeführt.

Verfeinerung: Durch Standardisierung aller Komponenten in den Haltungsbedingungen wird die Streuung der Ergebnisse möglichst gering gehalten, wodurch die Tierzahl auf ein Mindestmaß beschränkt werden kann. Außerdem beinhaltet das zu testende Substanzpanel mehrere Kandidaten, die mit dem Ziel entwickelt wurden, durch spezielle Tumortargeting-Strategien die Anreicherung der Substanz im malignen Gewebe zu maximieren und dadurch die Wirksamkeit zu erhöhen und die Nebenwirkungen zu senken. Aufgrund dieser Herangehensweise (und dem bereits vorhandenen Wissen über Verträglichkeit und Wirkungsweise der Vorgängerverbindungen) ist für die zu testenden Substanzen in den vorgeschlagenen Konzentrationen eine exzellente Verträglichkeit zu erwarten.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2014 bei 38.908 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Zu erwartender Nutzen: Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Neue Therapien, welche die Aktivität des Immunsystems gegen Krebszellen richten, stellen einen sehr vielversprechenden Ansatz in der Krebsbehandlung dar und werden teilweise schon sehr erfolgreich in der Klinik eingesetzt. Es wird ein neuer, alternativer Ansatz verfolgt, in welchem ganz gezielt bestimmte Effektorzellen des Immunsystems für eine Immunantwort gegen Krebszellen rekrutiert werden. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 9.600 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

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

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

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

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

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

Die Ausscheidung von Arzneistoffen kann sowohl über den Harn und als auch über die Gallenflüssigkeit erfolgen. Um ausgeschieden werden zu können, müssen diese zuerst von der Blutbahn in die Zellen der Leber beziehungsweise der Niere gelangen. Dort erfolgt entweder eine Metabolisierung der Arzneistoffe (Leber) gefolgt von einer Ausscheidung in die Galle oder eine Konzentration zum Urin (Niere). Dazu müssen Arzneistoffe beziehungsweise ihre Metaboliten Zellmembranen überwinden. In den meisten Fällen erfolgt dies nicht über passive Diffusion, sondern wird durch spezielle Transportproteine vermittelt, die in den Zellmembranen lokalisiert sind. Eine wichtige Gruppe sind die Proteine der „Solute Carrier“ Familie (SLC); speziell für die Leber das Protein SLC22A1 und für die Niere das Protein SLC22A2. In vielen Fällen ist die Aufnahme des Arzneistoffes über SLC22A1 und SLC22A2 der geschwindigkeitsbestimmende Prozess der Ausscheidung. Es ist auch bekannt, dass ein Vielzahl an Faktoren (Geschlecht, Alter, genetische Faktoren, Nahrung, Einnahme von Arzneimitteln, Krankheit) zu Variabilität in der Funktion von Transportproteinen in Leber und Niere führen kann. Dadurch variieren die Ausscheidung von Arzneistoffen und das Auftreten von Nebenwirkungen individuell. Ein sehr vielversprechendes diagnostisches Verfahren um die Variabilität der Funktion von Transportproteinen in Leber und Niere zu untersuchen, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit radioaktiv markierten Arzneistoffen (sogenannte „PET Tracer“), die von den zu untersuchenden Transportproteinen transportiert werden. Für PET Untersuchung wird eine sehr kleine Menge des radioaktiv markierten Arzneistoffes intravenös verabreicht und mittels einer PET Kamera dessen Gewebsverteilung über die Zeit gemessen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch keine effektiven PET Tracer zur Messung der Funktion von SLC22A1 und SLC22A2 in Leber und Niere beschrieben worden. Metoclopramid ist ein häufig verwendetes Antiemetikum, das über Leber und Niere ausgeschieden wird. In vitro Experiment haben gezeigt, dass Metoclopramid ein Substrat von SLC22A1 und SLC22A2 ist. Ziel dieses Projektes ist es zu untersuchen, ob sich $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid als PET Tracer zur Messung der Funktion von SLC22A1 und SLC22A2 in Leber und Niere eignet. Zu diesem Zweck sollen als erstes $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid PET Messungen in Mäusen nach Gabe einer „Mikrodosis“ ($<10\ \mu\text{g}$) und nach Gabe einer pharmakologischen Dosis von Metoclopramid (5 mg/kg) durchgeführt werden. In diesen Experimenten soll untersucht werden, ob es zu einer Reduktion der Aufnahme von $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid in Leber und Niere nach Gabe der pharmakologischen Dosis kommt, was auf einen sättigbaren Transport-Prozess hindeuten würde. Des Weiteren sollen $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid PET-Messungen nach Gabe von 2 verschiedenen Transporter Hemmstoffen durchgeführt werden. Als Transporter Hemmstoffe sollen der H₂ Blocker Cimetidin und das Neuroleptikum Sulpirid verwendet werden. Da PET die totale Radioaktivität im Gewebe misst und nicht zwischen $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid und radioaktiven Metaboliten unterscheiden kann, sollen als Ergänzung zu den PET-Messungen in separaten Gruppen von Mäusen Experimente durchgeführt werden, in denen der Metabolismus von $[^{11}\text{C}]$ Metoclopramid untersucht wird. Diese Experimente dienen dazu zu untersuchen,

ob die Gabe von einer pharmakologischen Dosis von Metoclopramid beziehungsweise von Transporter Hemmstoffen den Metabolismus von [11C]Metoclopramid ändert, was neben Transporter Hemmung ebenso zu Änderungen in der mit PET gemessenen Radioaktivitätsverteilung führen kann.

Zu erwartender Nutzen: Grundlegende Erkenntnisgewinn, wie und ob sich diese Form der Diagnostik dazu eignet, therapeutische Voraussagen zum Verhalten eines Medikaments, dass lange Zeit verabreicht werden muss, zu machen. Eine solche Voraussage könnte ein wichtigen Beitrag zur „personalisierten Medizin“ leisten und kranken Menschen helfen, Nebenwirkungen zu vermeiden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Auch die Metabolismusstudie wird vollständig unter Allgemeinanästhesie durchgeführt und ist weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Mäuse.

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

Vermeidung: Weil hier das Schicksal eines Arzneimittels im Körper eines Organismus beobachtet werden soll, kann die vorliegende Fragestellung kann nur im Tierversuch untersucht werden.

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

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

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

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

Der Feldhase ist eine typische Tierart der Agrarlandschaft, dessen Bestände in den letzten Jahrzehnten dramatisch zurückgegangen sind. Die Ursachen dieses Rückganges sind vielfältig, korrelieren aber stark mit der zunehmenden Tendenz zu Monokulturen in der Landwirtschaft. Geringere Feldgröße geht einher mit einem deutlichen Verlust an Feldrainen. Der intensive Anbau von Mais führt möglicherweise zu einer Unterversorgung mit Vitamin B3, bekannt beim Menschen als „Pellagra-Erkrankung“. Beim Feldhamster führt eine Vitamin B3-Defizienz, ausgelöst durch eine von Mais dominierte Ernährung, zu einer Jungensterblichkeit von ca. 80 %, weil die mangelernährten Mütter ein gestörtes Brutpflegeverhalten zeigen. Die Analyse langjähriger Bestandserhebungen von Feldhasen lässt beim Feldhasen ein ähnliches Problem vermuten. Es soll daher in einem Fütterungsexperiment überprüft werden, ob eine Vitamin B3-defiziente, maisdominierte Ernährung auch bei Feldhäsinnen zu gestörtem maternalen Verhalten und damit zu erhöhter Sterblichkeit ihrer Jungtiere führt.

Zu erwartender Nutzen: Wenn der erwartete negative Effekt der überwiegenden Ernährung mit Mais auf den Fortpflanzungserfolg von Feldhasen bestätigt wird, wäre dies ein wichtiges Argument um Änderungen in der Landwirtschaft zu bewirken, die nicht nur für Feldhasen, sondern für den gesamten Lebensraum Agrarlandschaft positiv wären. Kurzfristig könnte in maisdominierten Gebieten die Fütterung von Feldhasen mit Vitamin B3-angereichertem Futter zu einer Erholung der Bestände führen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu unterschiedlichen Laktationszeiten werden Blutprobenentnahmen durchgeführt. In der Gruppe mit Vitamin B3-defizient ernährten Müttern ist eine erhöhte Jungtiersterblichkeit zu erwarten. Bei den Müttern können Gesundheitsprobleme durch Anorexie entstehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Feldhasen

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

Vermeidung: Das Projekt untersucht die Auswirkungen einer Vitamin B3-defizienten Ernährung auf die Fortpflanzungsbiologie von Feldhasen. Es gibt daher keine alternativen Modelle, die anstelle von lebenden Feldhasen verwendet werden könnten.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Die erforderliche Stichprobengröße wurde sorgfältig entsprechend der Ausprägung der zu erwartenden Effekte mittels Poweranalyse ermittelt. Die Zahl der benötigten Tiere wird somit auf jenes Minimum reduziert, das erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Da die tatsächliche

Effektgröße der Vitamin B3-defizienten Ernährung der Feldhasenmütter unbekannt ist, wird mit Interim-Analysen mit den bereits vorhandenen, kumulierten Daten mittels Cox-Regression getestet, ob bereits ein signifikantes Ergebnis vorliegt. In diesem Fall wird das Experiment abgebrochen, womit garantiert ist, dass nicht mehr als die absolut erforderliche Anzahl von Tieren verwendet wird.

Verfeinerung: Alle geplanten Maßnahmen beruhen auf langjähriger Erfahrung mit der Haltung und Zucht von Feldhasen. Die Häsinnen werden mit ihren Jungen bis zur Entwöhnung in einer offenen Halle unter natürlichen Temperatur- und Lichtverhältnissen gehalten, in oben offenen, 6x2m großen Gehegen, strukturiert mit Hütten, Holzstämmen und Nadelbäumen. Als Einstreu werden Holzchips verwendet. Die männlichen Hasen werden in 2x1m großen, 85cm hohen Käfigen gehalten. Die Käfige sind strukturiert mit einem eingestreuten Rückzugsort und einem Plastikrost vorne am Gitter, mit quadratischen Öffnungen von 16 mm Seitenlänge (Stegbreite 5mm), zum Absetzen von Kot und Harn. Zur gezielten Verpaarung wird jeweils eine Häsin für 2 Tage zu einem Rammler gesetzt. Diese Haltung gewährleistet zusammen mit einem engmaschigen, veterinärmedizinischen Monitoring des Gesundheitszustandes der Versuchstiere eine Reduktion der Belastung auf das unvermeidliche Minimum.

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

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

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

Ziel dieser Studie ist die Analyse der Aufnahme und Wirkung eines rekombinanten NPC1 Proteins, das mit Hilfe von Exosomen in die Zellen eingeschleust werden soll. Für diese Studie werden homozygote NPC1^{-/-} Tiere im Alter von 3 Wochen über unterschiedliche Applikationsrouten mit den Exosomen behandelt. Anschließend werden das Plasma und unterschiedliche Gewebe histologisch und biochemisch quantitativ untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote NPC1^{-/-} haben einen progressiven Phänotyp. Da die Tiere in diesem Projekt zum spätesten Zeitpunkt der Gewebeentnahme nur 25 Tage alt sind, ist eine klinisch sichtbare Beeinträchtigung unwahrscheinlich. Für die intraventrikuläre Behandlung werden die Tiere unter Narkose stereotaktisch behandelt. Durch die Verwendung einer Isoflurannarkose und entsprechender Analgesie stellt diese Behandlung allerdings nur geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid für die Tiere dar. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden, um eine gegenseitige Manipulation der Nähte und vermehrte Aggressionen gegenüber schwächeren Tieren zu verhindern. Diese Einzelhaltung kann geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leiden auslösen. Da die Tiere bereits 1 h oder 6 h nach der Operation euthanasiert werden, ist die Zeitspanne dieser Einzelhaltung zusätzlich nur sehr kurz. Durch die wiederholte intravenöse Applikation werden die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz ausgesetzt, jedoch keinem Leid. Die wiederholte intraperitoneale Behandlung löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz aus, aber kein Leid. Auch die wiederholte subkutane Applikation erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Da es sich bei der Substanz um ein Protein handelt, das den Tieren selbst fehlt, wird durch die Behandlung möglichst der physiologische Zustand hergestellt. Aufgrund der geringen Immunogenität durch die Verwendung von murinen Exosomen, ist die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen gering. Diese können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Durch diese Studie wird es möglich sein, die optimale Applikationsart und Analysemethoden für weiterführende Studien zu ermitteln. Damit stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Therapiemöglichkeit für Patienten der Niemann Pick Typ C Erkrankung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 27 homozygote NPC1^{-/-} Mäuse und 3 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts beantragt.

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

Replace: Um die Niemann Pick C Erkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich, auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte

müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Reduce: Da es sich bei diesem Projekt um eine Pilotstudie handelt, konnten möglichst geringe Tierzahlen gewählt werden. Die Zahl von 3 Tieren pro Gruppe wurde durch die notwendigen Analysen bestimmt.

Refine: 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 vertraut gemacht, um den Stress für die Tiere so gut wie möglich zu reduzieren.

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. Vor allem in der postoperativen Phase wird ein verstärktes Monitoring durchgeführt, um schnellstmöglich Eingreifen zu können, sollte ein Tier während dieser Phase einen schlechten Gesundheitszustand entwickeln. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Unser Immunsystem besteht aus einer Vielzahl von Zelltypen die (oft in Zusammenarbeit) unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Gemeinsam bekämpfen unsere Immunzellen eine Vielzahl von Erkrankungen wie Infektionen oder Krebs, um eine Schädigung des Organismus auf ein Minimum zu reduzieren. B Zellen sind einer der Zelltypen unseres Immunsystems. Es ist die Aufgaben der B Zellen Antikörper zu produzieren. Antikörper erkennen Pathogene oder Toxine und markieren diese für den Abbau durch weitere Immunzellen. Leider nimmt die Effizienz unseres Immunsystems mit steigendem Alter ab was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. Höheres Alter korreliert auch mit einer Häufung von Autoimmunerkrankungen. Die Lebensspanne von Immunzellen hängt von der Regulation bestimmter Gene in den Immunzellen ab. Die Expression dieser Gene bestimmt die Produktion einer Kombination von Proteinen die die Lebensspanne und die Funktion der Immunzellen beeinflussen. Unnatürlich lange Lebensspannen von Immunzellen tragen zu Alterungserscheinungen des Immunsystems und zum Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei. Wir studieren die Rolle kurzer RNA Moleküle, die mikroRNAs, in der Regulation der Genexpression in Immunzellen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Forschung soll dazu beitragen ein tieferes Verständnis für die Regulation von Genexpressionsprogrammen durch mikroRNAs und die Konsequenzen dieser Regulation für die zu untersuchenden Zelltypen zu erlangen. Ein besseres Verständnis der Rolle von mikroRNAs im Alterungsprozess ist die Basis für die zukünftige Entwicklung von Strategien zur Verbesserung der Immunantwort im Alter

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Rolle von mikroRNAs im Immunsystem eines alternden Organismus zu untersuchen verwenden wir existierende genetisch modifizierte Mausstämme. Diese Tiere weisen genetische Veränderungen ausschließlich in bestimmten Immunzellen auf. Die hier beantragten Experimente führen in den Tieren zu keiner schweren Belastung. Die erwartete Belastung ergibt sich hauptsächlich aus einer leichten Entzündungsreaktion als Konsequenz einer Immunisierung, vergleichbar mit einer Impfung beim Menschen. Die Tiere werden regelmäßig kontrolliert, und Tiere die an Gesundheitsproblemen unabhängig von der Immunisierung leiden (z.B. Infektionen) werden dahingehend behandelt oder, falls durch einen Veterinärmediziner empfohlen, aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieses Antrages ist geplant 894 Mäuse über einen Zeitraum von 4 Jahren zu untersuchen.

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

Vermeidung: Wir untersuchen die Entwicklung und Funktion von Immunzellen. Obwohl wir in vitro Versuche an isolierten primären Immunzellen bevorzugen um ein Leiden von Versuchstieren zu verhindern können Immunreaktionen im Zellkultursystem leider noch nicht vollständig nachgestellt werden. Dies betrifft zum Beispiel die Migration der Immunzellen innerhalb und zwischen einzelnen Organen oder den zeitlichen Ablauf der unterschiedlichen Zell-Zell Kontakte. Aus diesem Grund ist für die Untersuchung von Immunreaktionen das Tiermodell nach wie vor die einzige Möglichkeit ein vollständiges Bild zu erhalten.

Verminderung: Die beantragte Tierzahl wird es uns erlauben statistisch relevante Aussagen über die Resultate unserer Versuche zu treffen. Sollten einzelne Versuche zu absehbar inkonklusiven Resultaten führen werden diese frühzeitig abgebrochen und so die Gesamtanzahl verringert. Die betroffenen Zuchten werden in so einem Fall ebenfalls eingestellt. Um den Zukauf von Tieren zu vermeiden werden wir vor allem Tiere aus unserer Eigenzucht verwenden.

Verfeinerung: Unsere Mäuse werden wann immer möglich in Gruppen von 4-5 Tieren gleichen Geschlechts in Käfigen mit ausreichend Nistmaterial und einem Haus als Unterschlupf gehalten. Kämpfende Männchen werden in Einzelkäfige separiert um die Verletzungsgefahr zu verringern. Unsere Mäuse werden in einem SPF (specific pathogen free) Tierhaus gehalten da es bei unseren Versuchen sehr wichtig ist einen Einfluss von unbekanntem Krankheitserregern auszuschließen. Gesundheit und Verhalten unserer Mäuse werden regelmäßig von geschultem Personal kontrolliert.

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 dieses Projekts ist die Etablierung dreier Methoden zur wiederholten in vivo Entnahme der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) und zur intrathekalen Applikation bei Mäusen und Ratten. Im Zuge dessen wird die Praktikabilität und Verträglichkeit dieser ermittelt.

Schaden und Nutzenabklärung: Für den ersten Teil der Methodenetablierung werden die Tiere intraoperativ euthanasiert, erwachen also nicht mehr aus der Narkose. Sie nehmen daher keinen Schaden durch den operativen Eingriff. Die CSF Entnahme mittels Pasteurpipette im zweiten Teil des Projekts erzeugt bei den Tieren geringe Schmerzen und Stress, allerdings kein Leid. Die präoperative subkutane Injektion des Analgetikums löst kurzen geringen Schmerz und Stress aus, aber kein Leid. Die Implantation der Katheter kann bei den Tieren mittelgradigen Schmerz und Stress auslösen, aber kein Leid. Nach der Operation müssen alle Tiere einzeln gehalten werden, um eine Manipulation der Nähte oder des Katheters durch andere Tiere zu verhindern. Das erzeugt bei den Tieren geringen bis mittelgradigen Stress, aber keine Schmerzen oder Leid. Die wiederholte CSF Entnahme über die Katheter und die Applikation einer Färbelösung über die Katheter bedeutet für die Tiere kurzen geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid. Sie wird daher dem Schweregrad „gering“ zugeordnet. Ein Vorkommen von Nebenwirkungen durch die Färbelösung ist höchst unwahrscheinlich, da es eine bereits etablierte Substanz mit zahlreichen Anwendungsgebieten, auch in der medizinischen Diagnostik, ist. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz aus, jedoch kein Leid. Bei einer Vielzahl von Studien zu neurodegenerativen Erkrankungen, ist eine intrathekale Applikation von Testsubstanzen Teil des Versuchsprotokolls. Ein Vorteil der Applikation über einen Katheter ist die Möglichkeit wiederholt zu applizieren, ohne die Belastung für die Tiere zu erhöhen. Des Weiteren ist die Analyse der cerebrospinalen Flüssigkeit ein wichtiger Bestandteil zahlreicher Studien zu Erkrankungen wie z.B. Alzheimer, Parkinson und Morbus Gaucher. Durch die Möglichkeit einer wiederholten in vivo CSF Entnahme kann die inter-individuelle Variabilität von Forschungsdaten verringert werden und eine bessere Beurteilung des Verlaufs wird möglich. Damit können qualitativ hochwertigere Daten generiert werden, wodurch potenziell die Tierzahlen zukünftiger Versuche verringert werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 Mäuse und 120 Ratten beiden Geschlechts beantragt. Es werden ausschließlich Tiere verwendet, die bei der Zucht von transgenen Tieren überschüssig entstanden sind und bisher in keinen Versuchen verwendet wurden. Dabei handelt es sich ausschließlich um wildtyp Tiere.

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

Replace: Das Einsetzen von Tieren ist erforderlich um neue Techniken zu erlernen und sie später in Studien umzusetzen. Nur so können eine hohe Qualität und eine gute praktische Durchführung erreicht werden. Das ist notwendig um in folgenden Studien den Stress, Schmerz und das Leid der Tiere so gering wie möglich zu halten. Vor der praktischen Durchführung wird die Methode theoretisch ausgearbeitet, um eine optimale Vorbereitung zu erreichen.

Reduce: Um neue Methoden sicher durchführen zu können, bedarf es einer intensiven Übung. Das bedeutet eine Durchführung der Methoden an einer geeigneten Anzahl an Tieren. Durch die Übung an toten Tieren im Vorfeld des Versuchs und die Aufteilung der Methodenetablierung in 2 Projekte, können die Tierzahlen der Gruppen mit höheren Belastungsgraden reduziert werden. Diese neuen Methoden zur wiederholten in vivo CSF Entnahmen haben das Potential in zukünftigen Versuch die Tierzahlen zu verringern.

Refine: 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 vertraut gemacht und eine Stunde vor der Operation in den Vorbereitungsraum gebracht, um den Stress für die Tiere so gut wie möglich zu reduzieren. Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter tierärztlicher Kontrolle. Vor allem in der postoperativen Phase wird ein verstärktes Monitoring durchgeführt, um schnellstmöglich Eingreifen zu können, sollte ein Tier während dieser Phase einen schlechten Gesundheitszustand entwickeln. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Injektionen und Gesundheitskontrollen von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind. Die Operationen werden nur von Personen durchgeführt, die eine ausreichende chirurgische Erfahrung besitzen.

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

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

In den letzten Jahren ist der Bedarf an Implantaten für Osteosynthesen gestiegen und mit der Entwicklung von kinderspezifischen Versorgungstechniken von Frakturen, wie der elastisch stabilen Marknagelung (ESIN), konnten Komorbiditäten drastisch reduziert werden. Die Kinder profitieren durch minimal invasiven perkutanen Zugangsweg, verminderte Schädigung des umgebenden Weichteilmantels, frühere Mobilisierung und verkürzten Krankenhausaufenthalt. Diese Entwicklung endet in der Maxime mit minimalstem Aufwand den größtmöglichen Erfolg zu gewähren. Bezogen auf die Kinder bedeutet dies möglichst wenige Operationen respektive Anästhesien, eine möglichst geringe Störung der immer stattfindenden Heilung und eine höchstmögliche Reduzierung von Komplikationen. Dies alles führt letztendlich auch zu einem ökonomischen Benefit – kurzer stationärer Aufenthalt bzw. eine schnelle Wiedereingliederung in die alltägliche Betreuungslage, um den Arbeitsausfall für betreuende Mütter und Väter zu reduzieren. Diesem Ziel könnte ein weiterer Schritt hinzugefügt werden, wenn eine erneute stationäre oder ambulante Operation zur Metallentfernung durch Verwendung eines bioresorbierbaren Implantates entfallen könnte.

Zu erwartender Nutzen: In den letzten Jahren haben sich Magnesium-basierte Legierungen als vielversprechendes Material mit biodegradierenden Eigenschaften zur intramedullären Stabilisierung herausgestellt. Es ist gelungen erfolgreich eine Mg-Legierung herzustellen, die die notwendigen mechanischen Eigenschaften und die erforderliche Korrosionsresistenz erbringt und dabei ganz ohne die Beimischung von seltenen Erden auskommt - ein Durchbruch in der Materialentwicklung der letzten Jahre. Nachdem in vorhergehenden Versuchen gezeigt werden konnte, dass Mg-basierte Implantate funktionell zur Knochenheilung und dem Knochenanbau ans Implantat beitragen, ist ein nächstes Ziel herauszufinden welche Immunreaktion hierzu beiträgt und wie sich diese zum erwachsenen Knochen verhält. Des Weiteren sollen in radiologischen Untersuchungen das Verhalten des Implantats und der Knochenformation in jungen, wachsenden und alten Tieren miteinander verglichen werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe bei den Versuchstieren, die inkludiert die Knochenbohrung und Implantation von Mg Implantaten, inklusive der Tötung zur abschließenden Probenentnahme erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden analog auch in der Behandlung von Patienten eingesetzt. Zusätzlich werden Fluorophore oder Fluorochrome verabreicht, die keine Toxizität zeigen. Die bildgebenden Verfahren wie in vivo μ CT Scans weisen einen geringen Schweregrad auf. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Sollte es jedoch zu einem Leid (Lähmungserscheinungen, etc.) im Einzelfall kommen, wird das Tier unter Gabe von Thiopental-Natrium (siehe Seite 6, Organentnahme) schmerzfrei euthanasiert.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

450 Sprague Dawley Ratten

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

Replace – In vitro Untersuchungen und Zelltestungen ohne Tierversuche wurden bereits mit den genannten Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut von den Zellen verstoffwechselt wird. Durch bereits erfolgte Versuche und stetige Weiterentwicklung der bestehenden Materialien konnten finale Implantatlegierungen gefunden werden, mit welchen letztendlich eine Zertifizierung angestrebt wird. Weitere Versuche zur Sicherstellung der gewünschten Materialeigenschaften sind daher unerlässlich.

Reduce - Zur Senkung der Tieranzahl auf ein Minimum, wurde angestrebt möglichst viele Versuche in vivo durchzuführen. Durch die nicht invasive und nicht destruktive Untersuchung mittels Mikro-CT und Fluoreszenz Tomographie bleibt ein Teil des Gesamtkollektivs der Versuchstiere bis zum Ende der Studienlaufzeit erhalten und erlaubt eine möglichst geringe, statistisch relevante Anzahl an Tieren. Biomechanische Untersuchungen bzw. Organuntersuchungen, histologische sowie immunhistochemische Verfahren erfordern weiterhin zusätzliche Tiere. Jedoch reduziert die beidseitige Einbringung der Implantate nicht nur den individuellen Stress und das Leiden eines Tieres (in einer Narkose werden beide Beine versorgt), sondern senkt auf Grund von zwei Implantaten/Tier auch die Anzahl der Tiere im Versuch.

Refine - Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden Blutabnahmen und Fluorophor Injektionen soweit möglich zum Zeitpunkt der Mikro-CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen in der Tierhaltung bis zum Ende der Studie nach tierärztlichem Protokoll betreut.

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

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

Mykotoxine sind sekundäre Metaboliten von zahlreichen Schimmelpilzen, die unter anderem von der Gattung *Fusarium* produziert werden. Verschiedene Arten von Fusarienpilzen befallen weltweit die Getreidebestände und ihre Mykotoxine belasten die jeweiligen Ernteprodukte. Mykotoxine sind somit eine Gefahr für die Gesundheit von Menschen und Tieren und werden im Bereich der Ernährung von landwirtschaftlichen Nutztieren intensiv untersucht. Innerhalb der Fusarium-Toxine spielt Deoxynivalenol (DON) eine wichtige Rolle, da es bei Nutztieren zu reduzierter Futteraufnahme und Wachstumsverlusten, gastrointestinalen Störungen, neuroendokrinen und hepatologischen Veränderungen sowie zur Beeinträchtigung des Immunsystems führt. Jüngere Untersuchungen zeigten, dass bereits mehr als 55% des weltweiten Futters und Mischfutters mit DON kontaminiert sind. Hohe Niederschlagsmengen wie im Sommer 2014 führen außerdem zu erhöhtem Fusarienbefall in Getreide, mit dem Resultat, dass nach der Ernte des Jahres 2014 92% aller europäischen Getreideproben positiv auf DON getestet wurden, mit teilweise sehr hohen Konzentrationen (>10 mg DON/kg). Schweine sind aufgrund ihrer stark getreidehaltigen Futtermitteln besonders hohen DON Konzentrationen wie auch anderen Mykotoxinen ausgesetzt. Erstmals sollen die Effekte eines Hormons nach Aufnahme von DON-kontaminiertem Futter im Schwein evaluiert werden. Zur optimalen und stressfreien Durchführung des komplexen Versuchsvorhabens sollen intravenöse Injektionen gefolgt von frequenter venöser Blutabnahme mittels Zentralvenenkatheters verwendet werden.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Resultate zu den erwarteten positiven Effekten des Hormons, die die DON-induzierten Effekte entschärfen sollen, liefern wertvolles Wissen für die Schweineproduktion und leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Schwein. Die Ergebnisse sollen im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Am Ende des Tierversuchs werden die Tiere stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, 4 Wochen alt, ca. 8-10 kg)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich, da der Einfluss eines Hormons auf die Futteraufnahme geprüft werden soll und im Rahmen dessen

Blutproben zur Analyse gewonnen werden müssen. Es kann daher nicht auf eine in vitro Studie oder auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: In dieser Studie wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n = 6 pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Adaptationsphase (Versuchstag 0-10) in Paaren gehalten. Die Applikation der Katheter an den Tagen 11 und 12 erfolgt mittels einfach Punktion (vergleichbar einer Blutentnahme) unter Sedierung, um Stress durch die Fixierung zu vermeiden. Die Tiere werden danach für den Folgezeitraum (bis zu 7 Tagen, Versuchstag 11-18) einzeln jedoch mit Sicht- und Riechkontakt zu Artgenossen gehalten, um eine Verletzung (Infektionsgefahr, Blutung) auszuschließen. An den Versuchstagen 13-17 erfolgt 2-mal täglich die Applikation des Hormons bzw. von einer 0,9% Kochsalz-Lösung, sowie die mehrmals tägliche Blutprobennahme. Die Tiere werden während des gesamten Versuchs von geschultem Personal betreut und täglich tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

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

- Durchführung von Respirationmessungen in Respirationskammern mit Hilfe der Methode der indirekten Kalorimetrie
- Bestimmung der Methan-, Kohlendioxid-, Lachgas- und Ammoniakproduktion von Milchkühen verschiedener Genotypen
- Bestimmung des Sauerstoff-Verbrauchs von Milchkühen verschiedener Genotypen
- Untersuchung des Einflusses des Kraftfutterniveaus auf Gasemissionen von Milchkühen
- Vergleich von TMR- und Grünfütter-Fütterung (Simulation der Weide) auf Gasemissionen von Milchkühen
- Berechnung von Energie- und Proteinbilanzen der Milchkühe anhand der Daten der Respirationmessungen sowie von Futtermittel-, Milch-, Kot- und Harnanalysen
- Ermittlung des Anteils von Rindern am Ausstoß klimarelevanter Gase unter definierten Produktionsbedingungen und in Folge Reduktion derselben

zu erwartender Nutzen: Beitrag zur Erreichung der Klimaziele lt. NEC Richtlinie, Verbesserung des Wohlergehens der Tiere durch Steigerung der Fütterungseffizienz in der Viehhaltung

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Verwendung im Versuch verursacht keine Schäden bei den Tieren. Die Tiere werden für einen Zeitraum von max. 96 Stunden einzeln in Klimakammern gehalten, um die gasförmigen Emissionen der Tiere messen zu können. Die Tiere haben ständig Möglichkeit zu Blickkontakt mit anderen Tieren. Die Klimabedingungen in den Kammern wird ständig überwacht und auf einem für die Tiere optimalen Niveaugehalten. Das Wohlergehen der Tiere in den Kammern wird durch ausgebildetes Personal mehrmals beurteilt und durch technische Systeme laufen überwacht. In den Zeiten vor und nach dem Versuch werden die Tiere im modernen Laufstall des Antragstellers gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere:

64 Milchkühe aus Eigenzucht des Antragstellers

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

Vermeidung: Die Messung klimarelevanter Gase, welche von Rindern emittiert werden, erfordert Systemimmanent die Messung an Tieren und in der Umgebung. Es sind standardisierte Umweltbedingungen in Form von Klimakammern notwendig, um diese Messungen durchführen können. Eine Vermeidung des Tierversuches ist daher nicht möglich, auch stehen für diese Methodik keine Ersatzmethoden zur Verfügung. Die im vorliegenden Tierversuch eingesetzten Klimakammern entsprechen in ihren Abmessungen (Stand-Länge, Stand-Breite, Bodengestaltung, Versorgungsmöglich mit Futter, Wasser,

Möglichkeiten der Pflege durch Betreuer, Lichteinfall) den Anforderungen des österreichischen Tierschutzgesetzes. Jedoch sind die Tiere jeweils für maximal 96 Stunden pro Jahr in den Klimakammern einzeln, voneinander isoliert, jedoch mit Sichtkontakt (Glasfenster) in Anbindehaltung fixiert. Technisch ist die Unterbringung der Tiere nicht anders lösbar, auch international entspricht diese Form der Emissionsmessung bei Rindern dem Stand der Technik und es kann daher der Beitrag des vorliegenden Projektes im Sinne von Replacement nur als gering eingestuft werden.

Verminderung: Durch die Beschränkung der maximalen Aufenthaltsdauer auf 96 Stunden pro Tier und Jahr findet der Punkt „Verminderung“ Anwendung. Im vorliegenden Antrag wird die Tierzahl von 64 Milchkühen beantragt. Aus statistischen Gründen ist die Anzahl an Tieren notwendig, um repräsentative Ergebnisse aus dem Versuch ableiten zu können. Der Beitrag des vorliegenden Projektes zu Reduction ist insofern gering, als hohe tierindividuelle Abweichungen der emittierten Gase bei Versuchen dieser Fragestellung/Thematik immer eine repräsentative Mindestzahl an Probanden erfordern werden

Verfeinerung: Die Bedingungen für die Tiere werden in vorliegendem Versuch möglichst optimal gestaltet, da mit dem Ziel der Vermeidung von Angst, Leiden, Stress und Schmerz zugleich auch repräsentativere Ergebnisse erarbeitet werden können. Die Klimakammern, in welchen sich die Tiere befinden, sind künstlich klimatisiert und die Parameter Temperatur und Luftfeuchte werden in einem für die Tiere optimalen Bereich gehalten (16 °C bei 60 % rel. Luftfeuchte). Zur laufenden Überprüfung/Kontrolle und letztlich auch Steuerung der optimalen Klimatisierung stehen 2 voneinander unabhängige Systeme zur Verfügung: in den Klimakammern hängen genormte Datenlogger, welche die Klima-Bedingungen permanent messen und ggf. in die Steuerung regelnd eingreifen. Als zweites System der Kontrolle werden Pansen-Sensoren eingesetzt. Mit diesem System wird die Vormagentemperatur kontinuierlich gemessen, wodurch die innere Körpertemperatur der Tiere in den Klimakammern überwacht werden. Ein Alarmsystem informiert den Anwender zeitgleich über etwaige nicht physiologische Veränderungen der inneren Körpertemperatur der Probanden. Diese Form der Überwachung der Tiergesundheit der Probanden ist bislang weltweit einzigartig und stellt im Sinne von Refinement einen innovativen Beitrag zur Verbesserung im vorliegenden sowie in zukünftigen Versuchen mit ähnlicher Fragestellung oder vergleichbaren Rahmenbedingungen dar.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich 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 zur vollständigen Rückbildung der Hautveränderungen bei ca. 70% der behandelten Patienten. Meist jedoch rezidiert die Erkrankung nach unterschiedlichen Zeitintervallen, unserer eigenen Erfahrung zufolge 1 bis 2 Jahre nach Abschluss der PUVA - Therapie. Schreitet die Erkrankung für, 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 Wirkungsmechanismen 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 bei T-Zell-Lymphom wird dazu beitragen, neuartige Behandlungsmodalitäten über PUVA-beeinflussbare Signalwege 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).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringe Schmerzen durch Hautbiopsien (ähnlich wie beim Menschen), eventuell Hautveränderung (Schwellungen der PUVA-bestrahlten Haut) durch Bestrahlung sowie Veränderungen der Hautdicke.

Nutzen - Abwägung: 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 betragen wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

342 C57BL/6 NCrl Mäuse

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

Vermeidung: 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 gewonnen 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, sollte 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 über 4 bis maximal 8 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.

Verminderung: Die Tieranzahl im Experiment ist minimal bemessen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verfeinerung: Dieses Experiment zielt darauf ab, den Schweregrad zukünftiger Experimente so gering wie möglich zu halten, und idealerweise weiter zu verringern. Durch vermehrten Kontakt an das Tierpflegepersonal werden die Tiere an das Handling gewöhnt und dadurch zusätzlicher Stress vermieden, sichergestellt. Der Gesundheitszustand wird routinemäßig von Tierärzten kontrolliert. Die Tiere werden in adäquater Umgebung in Gruppen gehalten, wobei durchgehender Zugang zu Trinkwasser und Futter gewährleistet ist. Als Enrichment stehen den Mäusen Nestbaumaterial bzw. Häuschen und Tunnels zur Verfügung.

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

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

Ziel der Studie: In dieser Studie soll ein Parkinson Rattenmodell durch eine unilaterale Injektion von 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) in das mediale Vorderhirnbündel induziert werden (hemiparkinsonsches Modell). Anschließend werden unterschiedliche Verhaltensversuche durchgeführt und am Ende des Projekts Gewebe histologisch und biochemisch analysiert. Zusätzlich werden die Tiere mit bereits zugelassenen Medikamenten gegen Parkinson behandelt, um zu ermitteln ob dieses Modell für künftige Substanztestungen zur Behandlung der Parkinson Erkrankung geeignet ist.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Tiere werden in unterschiedlichen Verhaltenstest beobachtet. Der Reaching Chamber Test, Zylinder Test, Adjusting Steps Test und Corner Test können dabei sowohl bei gesunden als auch bei Tieren mit unilateraler Läsion des medialen Vorderhirnbündels nur geringen Stress, jedoch keine Schmerzen oder Leid aus. Der Pasta Holding Test stellt für die Tiere weder Stress noch Schmerz oder Leid dar und kann sogar als Enrichment angesehen werden, da die Tiere sehr gerne an den Nudeln knabbern. Wenn die Läsion nicht stark genug ausgeprägt ist, führen die Wirkung von Amphetamin und die Durchführung des Amphetamin-induzierten Rotationstest zu geringem Stress, aber zu keinen Schmerzen oder Leid. Sollte die Läsion stark genug ausgeprägt sein, erhöht sich der Stress der Tiere durch die Hypersensitivität des beschädigten Areals. In diesem Fall würde daher mittelgradiger Stress ausgelöst werden, jedoch auch hierbei weder Schmerz noch Leid. Die intraperitonealen Injektionen zur Substanzapplikation erzeugen kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Durch die wiederholte Durchführung dieser in der Behandlungsphase, gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und der Stresspegel wird gesenkt. Die präoperative subkutane Applikation des Analgetikums führt zu kurzzeitigem leichten Stress und Schmerz, jedoch zu keinem Leid. Die Injektion von 6-OHDA in das mediale Vorderhirnbündel wird unter Vollnarkose durchgeführt und kann insgesamt zu mittelgradigem Stress, geringen Schmerzen, aber zu keinem Leid führen. In weiterer Folge wird die Motorik der Tiere leicht beeinträchtigt. Da die Läsion allerdings nur unilateral gesetzt wird, kann diese Beeinträchtigung von den Tieren im Alltag gut kompensiert werden. Die verwendeten Substanzen Desipramin, Pargylin, L-Dopa, Benserazid und Rasagilin sind etablierte Wirkstoffe mit langjährigen Erfahrungswerten sowohl international als auch in unserer Institution. Es werden daher keine unerwünschten Effekte erwartet.

Durch die Etablierung dieses induzierten Parkinson Rattenmodells wird eine neue Möglichkeit geschaffen neue Therapien gegen Morbus Parkinson zu testen. Dieses Projekt ist somit ein wichtiger Schritt um auch in Zukunft qualitativ hochwertige Forschung zu betreiben und die Anzahl von genetisch veränderten Tieren zu reduzieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 100 männliche Wistar-RccHan Ratten beantragt.

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

Replace: Um neue Medikamente gegen Parkinson zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Um auch in Zukunft qualitativ hochwertige Daten zu generieren und die Belastung für die Tiere so gering wie möglich zu halten, ist es notwendig die verwendeten Modelle immer weiter zu verbessern. Durch die Etablierung neuer induzierter Tiermodelle kann die Anzahl genetisch veränderter Tiere reduziert werden. Die Belastung der Tiere kann somit auf ein zeitliches Mindestmaß beschränkt werden.

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig um das Tiermodell in unserer Institution optimal zu etablieren. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Belastung der Tiere in zukünftigen Versuchen so gut als möglich reduziert wird.

Refine: 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. Bis zur Operation werden gleichgeschlechtliche Tiere 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:** Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Vor allem in der postoperativen Phase wird ein verstärktes Monitoring durchgeführt, um schnellstmöglich eingreifen zu können, sollte ein Tier während dieser Phase einen schlechten Gesundheitszustand entwickeln. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. **Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.** **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Ein Ungleichgewicht in der Energiebalance zugunsten des Verbrauches führt zum Abbau der gespeicherten Energiereserven, was zu Gewichtsverlust bis zur Abmagerung (Kachexie) führen kann. Kachexie stellt ein massives Problem für Krebspatienten dar. Rund 50 % der Krebspatienten leiden an Kachexie, von denen 20 – 40% an den direkten Folgen der Kachexie sterben. Dabei kommt es zu einem starken Verlust von Fett- und Muskelgewebe. Tumorerkrankungen bei denen Kachexie und/oder Anorexie auftreten, haben generell eine schlechte Prognose. Dies liegt unter anderem daran, dass kachektische PatientInnen schlechter auf die Behandlungsmethoden der Krebserkrankung reagieren und dass das Zeitfenster zur Behandlung stark verkürzt wird. Den Hauptenergiespeicher des Körpers stellt das Fettgewebe dar. Das Fettgewebe setzt sich aus verschiedenen Zelltypen mit unterschiedlichen Aufgaben zusammen: Immunzellen, Nervenzellen und Fettzellen kommunizieren über Signalmoleküle miteinander und beeinflussen so die Funktion des Fettgewebes und des ganzen Organismus. In der Kachexie geht der Fettspeicher vollständig verloren, sodass der Körper schließlich auf den Muskel als Energiesubstrat zurückgreifen muss. Das Fettgewebe erfährt im Zuge der Kachexie aber nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative Veränderung. Es kommt zum Prozess des sogenannten „browning“ bei dem innerhalb des klassischen weißen Fettgewebes braune Fettzellen gebildet werden. Diese braunen Fettzellen verbrennen Energiesubstrat um Wärme zu erzeugen, und tragen daher zum Abbau des gespeicherten Fettes bei. Es wird vermutet, dass eine Veränderung der Zahl und Art der Immunzellen und Nervenzellen des Fettgewebes zum „browning“ als auch zur erhöhten Lipolyse führen. Das durchführende Labor fokussiert sich im eingebrachten Antrag auf die Untersuchung des Fettgewebes in der Pathophysiologie von Krebs induzierter Kachexie. Wir wollen die Kommunikation der verschiedenen Zelltypen innerhalb des Fettgewebes, aber auch die Kommunikation des Fettgewebes mit anderen Geweben untersuchen. Dafür sind Tierversuche unumgänglich. Es sollen wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, welche Ansatzpunkte für die Prävention und Behandlung von Krebs-induzierter Kachexie bieten. Die Maus weist Stoffwechselmechanismen auf, welche in allen Säugetieren ident sind. Daher können mit Hilfe der Maus Stoffwechsel- und Signalwege charakterisieren, welche den Abbau von Fett und Muskelmasse im Säuger beeinflussen. Wir suchen in diesem Tierversuchsantrag um die Verwendung von insgesamt 7419 Mäusen an. Dabei handelt es sich sowohl um Kontrolltiere als auch gentechnisch veränderte Mäuse, bei denen Rezeptoren oder Enzyme entweder fehlen oder verstärkt in bestimmten Geweben gebildet werden.

zu erwartender Nutzen: Aus den geplanten Versuchsreihen erwarten wir große Erkenntnisgewinne in Bezug auf die molekularen Mechanismen die zur Kachexie in KrebspatientInnen führen. Die gewonnenen Ergebnisse können die Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten zur Prävention von Gewichtsverlust von KrebspatientInnen sein. Dadurch kann Zeit gewonnen werden, um die Krebserkrankung zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es handelt sich bei den hier beantragten Versuchen um Studien zur Krebs-assoziierten Kachexie, daher werden den Tieren Tumorzellen injiziert, die zur Ausprägung eines Tumors führen. Um Kachexie untersuchen zu können, ist es notwendig die Tiere so lange im Versuch zu halten, bis Anzeichen der Kachexie auftreten. Diese sind: Gewichtsverlust durch Fett- und Muskelatrophie, Reduktion der Aktivität sowie Reduktion der Körpertemperatur. Aus diesem Grund werden die Versuchstiere vorübergehend aber so kurz als möglich einer schweren Belastung ausgesetzt. Die Tiere werden regelmäßig (täglich) auf ihr Verhalten und ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Alle nicht-invasiven und invasiven Eingriffe erfolgen unter größtmöglicher Stressvermeidung. Um Leiden und Schmerzen zu minimieren werden geeignete Anästhesie- und Schmerztherapieverfahren angewandt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es ist die Verwendung von max. 7419 Mäusen (*Mus Musculus*) vorgesehen.

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

Vermeidung: Wir versuchen die Anzahl sowie Leid und Stress der Tiere zu minimieren. Entsprechend internationalen Standards werden daher Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus.

Verminderung: Wir versuchen mit so wenigen Tieren als möglich auszukommen. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 5 und 10 Tieren.

Verfeinerung: Wir legen Wert auf den Einsatz von modernsten Analyseverfahren, die geringe Probenmengen ermöglichen, und von nicht-invasiven Methoden. Die Haltung und Pflege der Tiere erfolgt anhand höchster Qualitätsstandards. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet.

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

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

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

Die Alzheimer Erkrankung ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der extrazelluläre Ablagerungen von Beta-Amyloid (A β) Plaques im Gehirn eine wichtige Rolle spielen. Es wird vermutet, dass die Ursache für die Ablagerung solcher Plaques im Gehirn in einer reduzierten Elimination von A β liegt. Nachweislich transportieren Adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) Transporter, lokalisiert an der Blut-Hirn-Schranke, A β aus dem Gehirn ins Blut, was eine Ausscheidung ermöglicht. Eine Reihe von Studien beschrieb, dass die Aktivität des ABC Transporters P-Glykoprotein (ABCB1) an der Blut-Hirn Schranke von Alzheimer Patienten sowie im Alzheimer Mausmodell herabgesetzt ist. ABCB1 kooperiert mit einem zweiten ABC Transporter an der Blut-Hirn Schranke, dem Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2), indem es gemeinsame Substrate aus dem Gehirn transportiert. Unsere vorläufigen Ergebnisse dieses Projekts und Daten aus anderen Studien weisen darauf hin, dass die ABCG2 Funktion an der Blut-Hirn Schranke im Alzheimer Mausmodell sowie bei Alzheimer Patienten als mögliche Kompensation für eine verminderte ABCB1 Expression ebenfalls verändert ist. Aus diesem Grund ist es von großem Interesse, die Rolle von ABCG2 in der Alzheimer Erkrankung zu untersuchen. In unserem Projekt wollen wir das nicht-invasive bildgebende Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dazu verwenden um in vivo die Funktion von ABCG2 an der Blut-Hirn Schranke von einem Alzheimer Maus Modell und Kontrolltieren zu untersuchen. Diese Methode kann die Verteilung von radioaktiv markierten Substanzen (sogenannten PET Tracer) in allen Organen des Körpers bestimmen. So kann ein radioaktiv markiertes Substrat der ABCG2 und ABCB1 Transporter helfen die physiologische Bedeutung der Transporter an der Blut-Hirn Schranke aufzuklären. Durch eine Hemmung (Inhibierung) der Transporter lässt sich deren Funktion an der Blut-Hirn-Schranke indirekt darstellen. Bei unseren vorhergehenden Versuchen zur Aufklärung der Rolle von ABCG2 in der Entstehung der Alzheimer Erkrankung wurden Unverträglichkeiten des ABCG2 Inhibitors Ko143 sowohl in Alzheimer Mäusen, als auch in der Kontrollgruppe festgestellt. Die Ursache dürfte in dem Vehikel (Lösungsmittel für den Inhibitor) liegen. Dieses wurde deshalb so gewählt, weil es eine Studie gibt, die genau dieses Vehikel bereits in vivo verwendet hat. Im Zuge der Neuformulierung des schwerlöslichen Inhibitors Ko143 wurde ein anderes Vehikel etabliert, welches auch in gängigen, zugelassenen Human- und Veterinärarzneimitteln verwendet wird. Durch die Neuformulierung des ABCG2 Inhibitors Ko143 in einem anderen Vehikel konnte die Verträglichkeit deutlich verbessert werden. Bei der Auswertung der PET Datensätze wurde aber festgestellt, dass die erhaltenen PET Daten, generiert mit unterschiedlichen Vehikeln, nicht miteinander verglichen werden konnten. Obwohl die Datensätze, die mit dem neuen Vehikel vielversprechend aussehen, ist die Stichprobe zu klein, um gesicherte Aussagen machen zu können. Deshalb sollen zur Klärung weitere Versuche durchgeführt werden. Zusätzlich soll mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib ein weiteres relevantes ABCG2/ABCB1 Substrat untersucht werden. Auf diesem Weg soll herausgefunden werden ob mögliche Änderungen in der ABCB1/ABCG2 Aktivität an der Blut-Hirn Schranke

bedingt durch Alzheimer im Mausmodell zu Änderungen in der Gehirnverteilung dieses Medikaments führen kann. Dies wäre von klinischer Relevanz, denn Alzheimer Patienten, die meist ein höheres Lebensalter aufweisen, leiden öfter an einer Tumorerkrankung, die auch im Gehirn Metastasen ausbilden kann. An typisches Beispiel für eine solche Erkrankung ist das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom, das häufig in das Gehirn metastasiert und standardmäßig bei bestimmten Patienten mit Erlotinib behandelt wird. Die aus diesem Projekt hervorgehenden Resultate sollen dazu beitragen, die Rolle von ABCG2 in der Pathophysiologie der Alzheimer Erkrankung aufzuklären und mögliche, neue Angriffspunkte zur Therapie der Alzheimer Erkrankung und begleitende Sekundärerkrankungen aufzuzeigen.

Zu erwartender Nutzen: Grundlegende Erkenntnisgewinn, wie es zu Plaquebildung A β im Gehirn kommen kann. Wie, ob und wann sich dieses Wissen auf eine erhoffte Therapie auswirkt kann zu diesem Zeitpunkt unserer Forschung noch nicht gesagt werden. Aber das erhaltene Wissen ist in beiden Fällen – Mitbeteiligung oder keine Mitbeteiligung von ABCG2 – nützlich für die Erforschung der Ursachen der Alzheimer Erkrankung.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Dem jeweiligen Tier wird wach eine Substanz in die Schwanzvene injiziert. Alle anderen Manipulation inklusiver des PET-Scans erfolgen in Narkose, aus der die Maus auch nicht mehr aufwacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Mäuse.

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

Vermeidung: Weil hier das Schicksal eines Arzneimittels im Körper eines lebenden Organismus beobachtet werden soll, kann die vorliegende Fragestellung nur im Tierversuch untersucht werden.

Verminderung: Wie bei jedem Experiment, ist auch der Ausgang dieses Versuches unbekannt, obwohl im gewissen Rahmen vorhersagbar. Die Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist aber eine der Experimentalmethoden, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Da die Narkosedauer mit 2,5 Stunden sehr lange ist für eine Maus, wurde ein Studiendesign gewählt, dass die Narkosedauer um circa 1 Stunden vermindert und damit auch die Ausfallsrate reduziert. Diese geplanten Maßnahmen sollen die Tierzahl zusätzlich reduzieren.

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

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

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

Für diese Studie werden 4L/PS-NA Tiere sowie Geschwistertiere ab einem Alter von 5 Wochen bis zu einem Alter von 18 Wochen 1x täglich oral mit einer von zwei Testsubstanzen, einer von zwei Positivsubstanzen oder Vehikel behandelt. Um die konzentrationsabhängigen Effekte der Testsubstanzen zu ermitteln werden die Tiere auf ihre motorischen und kognitiven Defizite untersucht. Dafür werden ein Beam Walk Test, ein Wire Suspension Test und ein Contextual Fear Conditioning Test durchgeführt. Zusätzlich werden am Ende der Studie unterschiedliche Gewebe biochemisch und histologisch auf die typischen Pathologien der Gaucher Krankheit untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote 4L/PS-NA Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca.10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf. Da die hier verwendeten Tiere am Ende der Studie ein Alter von 18 Wochen erreichen werden, entwickeln sie im Laufe der Studie voraussichtlich einen mittelgradigen bis schweren Phänotyp. Bei den Geschwistertieren der Kontrollgruppen entfällt diese Belastung. Die orale Behandlung erzeugt bei den Tieren kurzzeitigen geringen Stress, jedoch weder Schmerz noch Leid. Durch die tägliche Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere schnell an die Prozedur, so dass sich der Stress für die Tiere mit der Zeit reduziert. Ein Auftreten von schweren Nebenwirkungen durch die Substanzen ist unwahrscheinlich, da diese schon erfolgreich in anderen Mausmodellen getestet wurden und dabei keine Nebenwirkungen verursacht haben. Unerwartete Nebenwirkungen können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die motorischen Tests erzeugen bei den Tieren keine Schmerzen oder Leid. Bei motorisch nicht-defizienten Tieren stellen diese Tests nur geringen Stress dar. Bei motorisch defizienten Mäusen können sie jedoch geringen- mittelgradigen Stress auslösen. Der Contextual Fear Conditioning Test kann bei den Tieren geringen- mittelgradigen Stress, geringen Schmerz, jedoch kein Leid auslösen. Die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose erzeugt kurzzeitigen geringen Schmerz und Stress, aber kein Leid. Durch diese Studie wird es möglich sein, die Effizienz der Testsubstanzen zur Behandlung der Gaucher Krankheit im Mausmodell zu untersuchen. Dabei wird eine höhere oder vergleichbare Effizienz zu den Positivsubstanzen erwartet. Dieses Projekt stellt einen wichtigen Schritt zur Weiterentwicklung der Testsubstanzen dar. Damit können diese potenziell als zukünftige Therapie eingesetzt werden und kommen dadurch Patienten der Gaucher Krankheit zugute.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 112 homozygote 4L/PS-NA Mäuse und 48 Geschwistertiere beantragt.

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

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

Replace: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen durchgeführt wird.

Refine: 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 u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 4320 Mäuse und 240 Ratten für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

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

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

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

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

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

Projektziele: Das Ziel des Projekts ist es herauszufinden, inwiefern unterschiedliche Stämme von *Morganella morganii* als Pathogen für das Huhn anzusehen sind.

Erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden dazu beitragen, die Wirt-Pathogen-Interaktion von *M. morganii* in Hühnern besser zu verstehen und eine Begründung für die Erforderlichkeit spezifischer prophylaktischer Maßnahmen liefern.

Erwartender Schaden: Die Tiere werden je nach Gruppenzuteilung nasal oder mittels Injektion mit *Morganella morganii* infiziert. Die Infektion kann bei den Tieren zu einer Septikämie und zum Tod führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

276 Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der beschriebenen Fragestellung der gesamte Organismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Der Versuch wird auf der Grundlage einer statistischen Planung mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist; um eine valide und somit statistisch abgesicherte Aussage zu bekommen.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Sie werden regelmäßig beobachtet und der klinische Gesundheitszustand wird laufend bestimmt. Die definierten Abbruchkriterien werden im Bedarfsfall umgesetzt, um unnötiges Tierleid zu vermeiden.

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

Dieses Projekt hat zum Ziel, die Verweildauer und Verträglichkeit von abbaubaren (Bio) Materialien zu testen und den Einfluss von Zell- und Zellerivaten auf den Abbauprozess und die Gewebereaktion zu charakterisieren. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst minimiert werden. Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend geringgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 420 Tiere (Ratten und Mäuse) untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Zahl an Tieren

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Caprylat ist eine mittelkettige Fettsäure, dessen Effekte im Körper noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Bekannt und wissenschaftlich unterstützt ist die Annahme, dass mittelkettige Fettsäuren antibakterielle Eigenschaften vorweisen und daher zB. vor Darmentzündungen schützen können. Weiters spielt Caprylat eine Rolle in der Wahrnehmung von Hunger und kann durch Erhöhung des Energieverbrauchs zu Gewichtsreduktion führen. In einem unserer Experimente konnten wir nachweisen, dass Caprylat im Darm durch Mikroorganismen, wahrscheinlich durch die Verwertung von bestimmten Ballaststoffen, produziert wird. Dies ist insofern eine wichtige Entdeckung, da Caprylat in der westlichen Diät nur in geringen Mengen vorkommt (weniger als 2% aller zugeführten Fette). Bei einer entsprechenden Diät jedoch, kann Caprylat im Darm durch Darmbakterien erzeugt werden. Die folgende Studie untersucht die Voraussetzungen für die Caprylatproduktion im Darm.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden auf unterschiedliche restriktive Diäten gesetzt, z. B. Kalorienrestriktion, Fasten, ketogene Diät. Bei einigen Mäusen wird zuvor eine Entzündung im Darm ausgelöst, um die entzündungshemmende Wirkung dieser Diäten zu ermitteln. Um den entzündungshemmenden Beitrag der Darmflora genau zu beurteilen, wird diese von Mäusen auf restriktiver Diät auf sterile Mäuse übertragen. Es wird davon ausgegangen, dass die Entzündung zu Gewichtsverlust und Unwohlsein in den Mäusen auf Diät führen wird. Alle Experimente werden durch die Euthanasie der Tiere beendet, um die Auswirkungen auf die inneren Organe untersuchen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der Mäuse vom Stamm C57Bl/6 wurde um 160 auf 645 erhöht.

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

Vermeidung: Für die Untersuchung von Wirkungen im Körper ist der Tierversuch als solche notwendig.

Verminderung: Wo es möglich ist werden die Mäuse in einem anderen Experiment wiederverwendet um die benötigte Anzahl an Versuchstiere zu Reduzieren. Weiters umfassen die Studien 8 Mäuse pro Untersuchungsgruppe. Diese Zahl von Tieren ist Standard in Stoffwechseluntersuchungen mit mehreren Untersuchungsgruppen, um Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant ermitteln zu können.

Verfeinerung: Die Dauer der restriktiven Diäten wird so kurz wie möglich gehalten. Der Zeitraum der Darmentzündung wird nicht länger als eine Woche betragen und wird fortlaufend kontrolliert, um das Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist das Risiko an Darmkrebs zu erkranken deutlich erhöht, insbesondere wenn die entzündliche Darmerkrankung bereits über Jahre besteht bzw. große Teile des Darms betroffen sind. Über Signalwege, die zur Entstehung von Krebs beitragenden, ist auf zellulärer bzw. molekularer Ebene in den letzten Jahren umfangreich geforscht worden. Dennoch ist man von einer Heilung, insbesondere in späten Stadien der Krebserkrankung, weit entfernt. Eines der Moleküle welche eine wichtige Rolle in der Entstehung von verschiedenen Darmkrebsformen einnimmt und in diesen hochreguliert ist, ist p21-aktivierte Kinase 1 (PAK1). Unser Interesse ist hier insbesondere die Rolle von PAK1 im Rahmen von entzündlichen Prozessen. Unser Ziel ist daher, aufbauend auf vorherigen Versuchen, den spezifischen Verlust von PAK1 ausschließlich in den Darmzellen von Mäusen, zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Durch das Experiment erhoffen wir uns einen tieferen Einblick in die regulatorische Rolle von PAK1, mit Fokus auf das Zusammenspiel von Immunzellen, Bindegewebe und Darmepithelzellen. In vorherigen genehmigten Experimenten zeigte sich, dass in einem Krebsmodell PAK1 in die Kontrolle von Stammzellsignalwegen involviert ist, und darüber essentiell an der Regeneration und Wachstum des Darmes beteiligt ist. In einem chronischen Entzündungsmodell waren Tiere ohne PAK1 und IL-10 entgegen der Erwartung deutlich empfänglicher für Darmkrebs und -entzündung. Die Tiere zeigten aber trotz höhergradiger Entzündung einen deutlich verdickten und verlängerten Enddarm. Im Rahmen einer starken Darmentzündung ist normalerweise eine Verkürzung bzw. Verkümmern zu beobachten. Das hier genannte Experiment soll dazu dienen, genau zu differenzieren, inwiefern PAK1 in die beobachteten Effekte involviert ist. Insbesondere die Signalwege, welche zu einer Vermehrung der Stammzellen führte, mit besonderem Fokus auf die Epithelzellen der Darmschleimhaut, sind hier von Interesse.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere unterschiedlichen Genotyps entwickeln in Folge einer Darmentzündung im unterschiedlichen Ausmaß Darmtumoren. Durch klare Abbruchkriterien und engmaschige Überwachung werden Schmerzen und Leiden der Tiere vorgebeugt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Antrag dient zur Abklärung weiterer experimenteller Fragen, daher werden weitere 60 Mäuse benötigt. Insgesamt werden daher 778 Mäuse für dieses Protokoll benötigt.

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

Soweit möglich, werden zur Beantwortung der Fragestellungen Zellkulturexperimente statt Tierversuche implementiert („Replacement“). In vitro Versuche sollen genutzt werden um Hinweise auf die involvierten Signalwege zu bekommen. Darüber hinaus wird ein sog. ex vivo System zum Einsatz kommen, welches einen noch genaueren Einblick in die Signalwege und Differenzierung gibt, als dies bei herkömmlichen in vitro Methoden der Fall ist. Im Weiteren sind in vivo Untersuchungen am Tier notwendig, da die besonderen Bedingungen im Darm hinsichtlich pH, Löslichkeit, bakterielle Flora und entzündlicher Zellen in vitro und die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von entzündungs-assoziiertem Kolorektalkarzinom führen, nicht nachgeahmt werden können. Aus ethischen Gründen kann dies nicht an einem Patientenkollektiv durchgeführt werden. Durch Standardisierung der Tierhaltung und der Methodik, mit möglichst gleichem genetischen Hintergrund der Tiere zu arbeiten, wird die Streuung der Ergebnisse und somit die benötigte Tierzahl deutlich vermindert. Für eine statistisch gesicherte Aussage wurde die Gruppengröße durch die Fallzahlberechnung ermittelt. Auf eine Reduktion der Belastung der Tiere wurde durch Definition klarer Abbruchkriterien geachtet.

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

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

Ein typisches Merkmal der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist das Auftreten von Leberentzündung und die Bildung von Bindegewebe rund um den Gallengang, was zu Störungen des Galleflusses und Infektionen führt. Da die komplexen Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), in der Pathogenese der PSC eine essentielle Rolle spielen sind Tierversuche leider unumgänglich. Es wird angenommen, dass bestimmte Gallensäuren (die nach ihrer Synthese in den Leberzellen über bestimmte Transportproteine in den Gallengang gepumpt werden) Auslöser für diese Gallenwegserkrankung sein könnten. Zu diesem Zweck wird untersucht ob transgene Mäuse, denen bestimmte Gallensäuretransporter bzw. deren regulatorische Transkriptionsfaktoren fehlen, gegenüber etablierten Auslösern einer Cholestase geschützt sind.

Zu erwartender Nutzen: Die Durchführung dieses Projekts soll neue Möglichkeiten für pharmakologische Therapiestrategien für cholestatische Lebererkrankungen aufzeigen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Fragestellung wird bei unterschiedlichen Leberschädigungen untersucht werden. Diese Schädigungen basieren auf wissenschaftlich anerkannten Modellen, d.h. Schäden die auch in humanen Patienten zu beobachten sind. Die Belastung der Tiere wird die laufende Betreuung und durch Einsatz von Schmerzmittel auf ein Minimum reduziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tiere (mus musculus, Maus): 2104

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsselsgens verringert. Soweit möglich werden auch KO-Kulturen der unterschiedlichen (oben angeführten) Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zelltypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse erfolgen die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente.

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 28. Februar 2023 vorgesehen.

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, auf das Immunsystem **und andere Organe** zu analysieren. 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 Schaden für die Tiere: Die erwartete Belastung der Mäuse besteht hauptsächlich in Entzündungen in der Haut. Diese Belastung sollte durch Ausschalten eines zweiten Immunregulators verringert werden.

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.

2. Art und Anzahl der Tiere

652 Mäuse mit unterschiedlichem genetischen Background für Experimente und 1661 Mäuse für die Zucht.

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

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

Der Lungenhochdruck oder pulmonale Hypertension (PH) ist eine schwere progressive Erkrankung, die ohne adäquate Therapie innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führt. Eine schwere Form dieser Erkrankung ist die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH). Aufgrund der komplexen Erkrankung und der unspezifischen Symptome wie Müdigkeit ist die Früherkennung der Erkrankung sehr schwierig. Bis heute ist unbekannt warum es zum Auftreten dieser Erkrankung kommt. Ziel des Projektes soll es sein die Erkrankung zu verstehen und so eine mögliche Therapie zu finden.

zu erwartender Nutzen: Die aus diesem Versuch gewonnen Erkenntnisse sollen helfen eine Therapie für diese Erkrankung zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Operation unter Vollnarkose, sowie in wiederholten Narkosen über einem Zeitraum von vier Wochen zur Durchführung der Ultraschalluntersuchungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse N= 456

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

Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt sowie angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt. Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden. Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Hintergrund: Patienten mit Leberzirrhose (Leberverhärtung) entwickeln wegen erhöhtem Widerstand in der verhärteten Leber einen Überdruck im Pfortadersystem (portale Hypertension). Daraufhin können Umgehungskreisläufe entstehen, welche Entgiftungsfunktionen der Leber beeinträchtigen und schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen verursachen können. Aktuell gibt es nur wenige Therapiemöglichkeiten bei portaler Hypertension und auch noch keine, die Leberverhärtung hemmende (antifibrotische) Therapien. Projektziel: Testung von möglichen antifibrotischen und Pfortaderhochdruck-senkende neuen Substanzen bei experimenteller Leberzirrhose und Fettleberzirrhose.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung, wurden 236 männliche Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

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

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

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methodiken angewendet, die Experimente von sachkundigen und erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt und die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

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

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

Thrombosen, also Blutgerinnsel, und ihre Folgen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem, von dem jährlich 1 bis 2 von 1000 Personen betroffen sind. In bis zu 25 Prozent der Fälle kommt es dabei zu einer gestörten Auflösung bzw. zum wiederholten Auftreten dieser Blutgerinnsel, was Krankheiten wie das Postthrombotische Syndrom oder die Chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) zur Folge haben kann. Die Einwanderung von weißen Blutkörperchen in Blutgerinnsel spielt eine wahrscheinlich wichtige Rolle in der Auflösung dieser Blutgerinnsel. Um diese Rolle besser zu verstehen, untersuchen wir die Auflösung der Blutgerinnsel in einem Mausmodell, das die Eigenschaften von humaner Thrombose widerspiegelt.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Auflösung von Blutgerinnsel steht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kommt es kurzzeitig zu einer Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Mäuse

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

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

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

Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2020 vorgesehen **und eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2020 vorgesehen.**

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

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

Zu erwartender Nutzen: Das Projekt zur Erforschung von Tumormodellen in der Maus dient in erster Linie dazu, mehr über die Wechselwirkungen von Entzündung, Immunabwehr und Tumorwachstum zu lernen. Dies kann Implikationen auf Therapieansätze, die im speziellen die Modifikation des Immunsystems und damit Tumorimmuntherapie betreffen, haben. Es soll geklärt werden, ob eine Modulation dieser Wechselwirkungen mögliche positive Auswirkungen auf einen Krankheitsverlauf im Patienten haben könnte.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere, die in die Tumor und Entzündungsmodelle eingeschlossen werden, wird bis zu und einschließlich dem Schweregrad „schwer“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

4.534 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

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

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. Desweiteren wird eine Verminderung der Anzahl durch eine Standardisierung gewährleistet.

Verfeinerung: Analgetische Behandlung der Tiere erfolgt, um die Belastung der Tiere herabzusetzen. Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Eine Reihe unverzichtbarer Medikamente wie Antibiotika und Zytostatika weisen ein Gehörschädigendes (ototoxisches) Potential auf. So verursacht das Zytostatikum Cisplatin, welches als Chemotherapie bei zahlreichen Krebserkrankungen Verwendung findet, bei bis zu 70% aller Patienten einen leichten bis mittelgradigen Hörschaden. Daher ist die Suche nach Medikamenten, welche das ototoxische Potential dieser Medikamente lindern, ein bedeutendes Anliegen der Forschung. Mit unterschiedlichem Erfolg wurden bisher Glukokortioide, Antioxidantien und andere Substanzgruppen untersucht. Während sich vor allem Antioxidantien als wirksam gegen den medikamentös-ototoxischen Hörverlust erwiesen, besteht weiterhin Unklarheit über die Effektivität verschiedener Darreichungsformen. Durch die Entwicklung möglichst lokaler und lang-wirksamer Darreichungsformen. Durch die Entwicklung möglichst lokaler und lang-wirksamer Darreichungsformen soll am Zielort eine hohe Wirkkonzentration erzielt werden ohne mit den (gewollten) systemischen Wirkungen z.B. von Zytostatika zu interferieren. Daher setzt sich diese Studie zum Ziel, eine lokale Anwendungsform eines mit einem Antioxidans geladenen Hydrogels auf den Nutzen hinsichtlich lang-anhaltender Konzentrationen im Innenohr zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der Studie liegt in Erkenntnissen über die Konzentrationen von Vitamin-E im Innenohr nach lokaler Gabe. Ziel ist es, über einen relativ langen Zeitraum wirksame Konzentrationen von Vitamin-E zu erzielen. Dies könnte ein vielversprechender Ansatz zum Gehörerhalt bei medikamentös-ototoxischen Medikamententherapien wie z.B. bei Cisplatin sein. Somit könnte die medizinische Versorgung von Krebspatienten unter Zytostatika-Therapie entscheidend verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Narkose zur Hörmessung und Applikation des Hydrogels durch das Trommelfell in das Mittelohr sowie weiteren konsekutiven Narkosen zur Hörmessung. Zur Messung der Konzentrationen im Innenohr werden die Tiere ein weiteres mal in Narkose versetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

64 pigmentierte Meerschweinchen (Tricolor Guinea Pig)

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Innenohrs gibt es für oben beschriebenes Modell derzeit keine adäquaten in-vitro Modelle. Daher ist die Verwendung von Tiermodellen notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird durch Pilot-Studien und Power-Analysen im Rahmen der Studienplanung möglichst geringgehalten. Zusätzlich sind wir stets um die Verfeinerung unserer Methoden bemüht, um die statistische Streuung der Ergebnisse und die damit benötigte Tierzahl weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Der chirurgische Eingriff, die Narkose sowie das peri- und 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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bis zu mittelgradige Belastung durch angewandte Untersuchungen der Verhaltensbeobachtung (u.a. Schwimmen) wie auch chirurgischer Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 2290

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

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen umfassen notwendiger Weise die Beurteilung des zugehörigen Verhaltensphänotyps, welche, per definitionem, nur am lebenden Tiere erfolgen kann. Entsprechend dem Anspruch des TV-Gesetzes werden also nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro-Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen psychischer Erkrankungen, wie hier beschrieben für Depression, soll aber in der Zukunft dazu beitragen, dass einzelne Aspekte dieser Krankheit auch ohne lebende Tiere, unter Verwendung von Ersatzmethoden, untersucht werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auch gering gehalten, da wir Tiere aus einem homogenen genetischen Background verwenden, die unter standardisierten Bedingungen gehalten werden. Gleiches gilt

für den Ablauf der Experimente, die unter ebenfalls standardisierten Bedingungen durchgeführt und ausgewertet werden. Weiters ermöglicht eine a priori Fallzahlberechnung die Zahl der Tiere so gering wie möglich zu halten, um noch aussagekräftige Ergebnisse mit statistischer Relevanz liefern zu können

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

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

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

Eine Verminderung der Blutbildung (Anämien) sind eine klinisch bedeutsame Komplikation in einer Reihe von Erkrankungen wie z.B. bei chronischer Niereninsuffizienz oder Krebs, Makrophagen sind wichtige Zellen für die Immunantwort, aber sie spielen auch eine essentielle Rolle bei der Erythropoese (Blutbildung). Die zellulären Signaltransduktionswege in Makrophagen, die die Erythropoese regulieren, sind jedoch ungenügend erforscht. Die Projektidee zielt darauf ab, die Rolle von Signaltransduktionswegen in Makrophagen zu erforschen, die für eine effiziente Blutbildung verantwortlich sind. Es wird untersucht, welche Rolle Makrophagen im Knochenmark, Milz und Darm besitzen, die die Blutbildung beeinflussen können. Die daraus gewonnen Erkenntnisse sollen klären, ob eine gezielte Modulationen dieser Signaltransduktionskaskaden in Makrophagen die Erythropoese verbessern und damit einen potenziellen therapeutischen Ansatz bei chronischen Anämien darstellen kann. Darüberhinaus wurde bei einem genetisch veränderten Mausstamm eine spontane Granulombildung gefunden. Es soll daher auch erforscht werden, ob Granuloma für bakterielle und Wurminfektionen schützend für den Wirt oder den Erreger sind und ob Herzfunktionsstörungen ausgelöst durch die Granulome vorliegen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: Stamm C57BL/6; maximal 1196 Tiere

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

Alle Experimente dieses Projektes wurden unter Einhaltung des „3R“Prinzips geplant. Zu dieser Fragestellung gibt es keine in-vitro Alternativen. Aufgrund der ausgiebigen in vitro und ex vivo Analyse im Rahmen unseres Projektes können die erwartbaren Unterschiede relativ genau kalkuliert werden, und damit kann die benötigte Tierzahl (sample size) minimiert werden. Es werden auch immer littermates als Kontrollen verwendet, dadurch tritt eine verminderte Streuung auf und die Gruppengrößen können weiter minimiert werden. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

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

Das Mikrobiom im Allgemeinen bezeichnet die Gesamtheit aller den Organismus besiedelnden Mikroorganismen. Damit werden primär die Darmbakterien (Darmflora) in Verbindung gebracht, aber auch alle Mikroorganismen, die auf der Haut (Hautflora) leben. Jüngste Studien zeigten, dass das Mikrobiom der Haut in Interaktion mit der Abwehrlage (Immunstatus) des Organismus steht. Im vorliegenden Forschungsprojekt soll untersucht werden, inwieweit das Mikrobiom der Haut für die Ausbildung einer Immunantwort und deren Unterdrückung nach Einwirkung von ultravioletter (UV)- Strahlung von Bedeutung ist. Die Reaktionsmuster normaler Mäuse werden mit denen von sog. germ-free (keimfreien) Mäusen verglichen werden.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Wirkung von UV-Strahlung und dessen Interaktion mit dem Mikrobiom der Haut soll zur Entwicklung neuer Strategien in der Vorbeugung gegen Hautkrebs und Sonnenallergien beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden durch die Studie ist gering, zumal die Versuchstiere nur einer geringen Belastung (UVBestrahlung, unter der Sonnenbranddosis bzw. in manchen Versuchsgruppen knapp darüber) ausgesetzt sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen in vitro nicht bzw. nicht ausreichend zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die in der jeweiligen Versuchsetappe gewonnen Daten die notwendige Versuchstierzahl der nächsten Etappe möglichst gering halten zu können. Auf nicht unbedingt notwendige Kontrollgruppen wird weitgehend verzichtet. Außerdem wird großer Wert 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 Anzahl pro Versuch und es werden keine Versuche unnötig ausgeführt oder wiederholt.

Verfeinerung: Die Tiere werden vom gut ausgebildeten Tierpflegeteam versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufige Autoimmunerkrankung der Gelenke ungeklärter Ursache. Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung in der Therapie erzielt werden konnte, ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar chronisch und geht mit erhöhter Sterblichkeit einher. Tiermodelle der RA haben wesentlich zum Verständnis und Etablierung neuer Therapien beigetragen. Diese Modelle sind jedoch nur von beschränktem Nutzen, da sich das menschliche Immunsystem in mehreren wesentlichen Punkten von dem eines Nagetiers unterscheidet. Diese Unterschiede erklären warum viele experimentelle Therapien die in Nagetieren erfolgreich angewendet wurden, in RA Patienten nicht funktionieren oder sogar zu unvorhergesehenen schweren Nebenwirkungen führen. Daher wäre ein Tiermodell mit einem funktionellen menschlichen Immunsystem ein wichtiger Schritt zum weiteren Verständnis und Therapie der RA. Die transgene NOD-SCID Interleukin-2 Rezeptor- γ knock-out (NSG) Maus kann menschliche Immunzellen des Blutes (PBMC) aufnehmen und folglich ein menschliches Immunsystem ausbilden. Im Vorliegenden Projekt wollen wir NSG Mäuse mit PBMC von RA Patienten ausstatten um die Entstehung einer RA-ähnlichen Gelenkentzündung in diesen Mäusen zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Durch dieses Modell wird es zum ersten Mal möglich sein, die Wirkung von therapeutischen Interventionen auf ein menschliches Immunsystem in vivo zu testen, ohne dass Menschen dabei gefährdet werden. Zusätzlich werden durch unser Modell neue Einblicke in die Krankheitsentstehung der RA möglich, die letztlich zu einer neuartigen Behandlung oder sogar zur Heilung dieser schmerzhaften und zerstörerischen Autoimmunerkrankung führen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die meisten der beantragten Tiere werden zur Erhaltungszucht benötigt. An diesen Tieren entsteht kein nennenswerter Schaden. Tiere die ein menschliches Immunsystem erhalten sollen, können eine Gelenkentzündung oder Abstoßungsreaktion entwickeln. **In diesen Tieren wird eine Gruppe zusätzlich mit einem neuen vielversprechenden Medikament gegen Arthritis behandelt. Folglich soll in diesen Tieren die Arthritis gänzlich unterdrückt werden.**

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung der Studie werden **maximal 1498 Mäuse über insgesamt 4 Jahre Studiendauer** benötigt.

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

Vermeidung: Die Verwendung von Tieren ist zur Erforschung des Immunsystems derzeit noch notwendig, da die komplizierten Interaktionen des Immunsystems im Reagenzglas gar nicht, oder nur unzureichend simuliert werden können.

Verminderung: Die Übertragung des menschlichen Immunsystems auf die Maus, als auch das Auftreten einer Arthritis waren in bisherigen Versuchen sehr unterschiedlich und benötigten daher große Zahlen von Versuchstieren um statistisch signifikante Ergebnisse zu erbringen. In unserem Projekt soll versucht werden ein optimiertes Protokoll zu erarbeiten, um so zukünftig mit möglichst kleinen Tierzahlen sinnvolle Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Mäuse werden unter optimalen und kontrollierten 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, Häuschen und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Die Zunahme an metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen während der letzten Jahrzehnte wird hauptsächlich durch erhöhte Nahrungsaufnahme von Fett hervorgerufen. Über 50% der Österreicher sind fettleibig, der Anteil an massiv Übergewichtigen liegt in Österreich bei 10-15% mit rapid steigender Tendenz. Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht-insulinabhängiger Diabetes), Herz Kreislauferkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes. Nach Schätzungen der WHO leiden ca. 146 Millionen Menschen weltweit an Typ 2 Diabetes mit stark steigender Tendenz. Hypertriglyzeridämie, charakterisiert durch die Akkumulierung triglyzeridreicher Lipoproteine, spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Dyslipidämien und ist ein bekannter Risikofaktor für Atherosklerose. Enterozyten des Dünndarms transportieren mit der Nahrung aufgenommene Lipide in den Organismus und sind in hohem Maße an der Bildung triglyzeridreicher Lipoproteine beteiligt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. In diesem Projekt untersuchen wir die Auswirkungen des Gendefekts eines wichtigen Enzyms (ATGL) und seines Coaktivators (CGI-58) im Dünndarm. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen der Nahrungsfettabsorption deutlich besser zu verstehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ist bei allen Versuchen mit gering eingestuft. Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

468 Mäuse

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

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

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Zusätzlich werden die Mäuse routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns wichtige Erkenntnisse über den Entstehungsmechanismus von NASH, und die Rolle, Mitochondrien als wichtiger Faktor der zellulären Energieversorgung bei deren Entstehung spielen. Dies ist die Voraussetzung für verbesserte Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 80 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Steatohepatitis ist eine metabolische Erkrankung die im Prinzip den gesamten Organismus betrifft. Somit ist es erforderlich, dass die Versuche zur Untersuchung der Entstehung und des Verlaufs chronischer Leberschädigung im Kontext eines intakten Organismus stehen. Weiter sind Ersatzmethoden für diese Studien auch deswegen nicht anwendbar, da es sich um Experimente handelt, welche aufgrund

der langsamen Progression des Leberschadens die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch einfache Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen.

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

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt maximal 1356 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die wesentlichen Charakteristika des Morbus Parkinson sind an ein intaktes Organ, bzw. einen intakten Organismus gebunden. Alternative Methoden, wie etwa Untersuchungen in Zell- und Gewebekultur sind bereits durchgeführt worden. Somit ist zur Bestätigung und Erweiterung der daraus gewonnenen Erkenntnisse ein Versuch im Tier unabdingbar.

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

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

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

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

Täglich werden 200 Milliarden alte rote Blutzellen abgebaut und durch neu gebildete ersetzt. Zur Bildung all dieser neuen Zellen wird einerseits eine große Menge an Eisen benötigt, andererseits wird in den Nieren ein Botenstoff, namens Erythropoietin (EPO), ausgeschüttet, der die Bildung der neuen roten Blutkörperchen stimuliert. Bei Patienten, die an einer chronischen Erkrankung leiden, (wie zum Beispiel Krebs-, Rheuma oder chronische Nierenkrankheit) kommt es häufig zu einer Anämie der chronischen Krankheit (ACD), die durch mehrere Komponenten bedingt ist. Einerseits kommt es auf Grund der chronischen Grunderkrankung zur Ausschüttung von verschiedensten Signalstoffen und Akutphaseproteinen, andererseits ist die Produktion von EPO vermindert. Diese Situation führt wiederum zu Veränderungen im Eisenstoffwechsel, sodass weniger Eisen zur Bildung neuer roter Blutkörperchen zur Verfügung steht. Ein erniedrigter Spiegel von EPO, wie es bei chronischen Nierenerkrankungen der Fall ist, führt zu einer weiteren Verschlimmerung der Situation. Bei PatientInnen, die sich in stationärer Behandlung befinden, ist diese Form der Anämie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patientinnen zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig werden Patienten, die an einer ACD leiden, mit EPO behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass EPO auch deutliche, unerwünschte Nebenwirkungen (z.B. Thrombosen und Herzinfarkte) haben kann. Daher ist es von hoher Priorität neue, andere Therapiekonzepte zu entwickeln. 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 in diesen Versuchen fokussiert sich auf ein Modell der chronischen Nierenerkrankung. Mit Hilfe dieses Modells konnten wir bereits durch eine antikörperbasierte Therapie Effekte ermitteln. Mit den hier beantragten, weiteren Experimenten soll nun die nahrungsbedingte Eisenaufnahme und eine neue, Substanzklasse, welche die EPO Produktion stimuliert in Kombination mit dem Antikörper untersucht werden. Außerdem wollen wir untersuchen, ob der Einsatz des Antikörpers auch einen positiven Einfluss auf die Entstehung der krankhaften Einlagerung von Cholesterinester und anderen Fetten in die innere Wandschicht arterieller Blutgefäße (Atherosklerose) hat.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen zu erforschen, wie eine Beeinflussung des Eisenhaushaltes die Entstehung von neuen roten Blutkörperchen einerseits und die Entstehung der Atherosklerose andererseits beeinflusst. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, durch ein besseres Verständnis der Interaktion von Eisen, Inflammation, Makrophagen und rote Blutzellen, neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten für die ACD und Atherosklerose zu entwickeln, die unabhängig von etablierten Therapien wirken. Zusammenfassend soll dieses Projekt helfen die Therapie von Patientinnen, die im

Rahmen einer ACD an einer Blutarmut oder an einer Atherosklerose erkrankt sind, zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu steigern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine chronische Nierenerkrankung und damit einhergehend eine Anämie wird mittels einer speziellen Nahrung erzeugt. Dadurch kommt es zu einer Nierenschädigung. Eine Atherosklerose wird einerseits mittels einer speziellen Nahrung provoziert, andererseits soll ein genetisches Modell für die lipidabhängige Atherosklerose zum Einsatz kommen. Des Weiteren werden die Tiere im Zuge der Experimente durch folgende Maßnahmen manipuliert, welche einen Schaden verursachen können: Blutabnahmen, Injektionen und orale Gavage

2. Art und Anzahl der Tiere

4420 Mäuse in einem Zeitraum von fünf Jahren.

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

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und der Wirksamkeit des verwendeten Antikörpers konnten bereits in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert beurteilt. Diese Experimente helfen die nötigen Tierzahlen zu reduzieren, weil Dosisfindungsexperimente reduziert werden können.

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. Die Mäuse werden über den gesamten Versuch hinweg fachgerecht gehalten und von ausgebildeten TierpflegerInnen betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmern sich TierärztInnen um das Wohl der Tiere.

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

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

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

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), an der viele Krebs-, Rheuma- und Arthritispatienten 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. Leider zeigte sich in den letzten Jahren in verschiedenen Laboren, dass viele Mechanismen des Eisenstoffwechsels in Zellkulturexperimenten die Vorgänge im menschlichen Körper nicht widerspiegeln. Unser Interesse fokussiert sich auf ein Modell der Anämie der chronischen Erkrankung. 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. Nachdem wir bereits zwei neue Wirkstoffe in diesem System testen konnten, von denen einer nun bereits in klinischer Erprobung beim Menschen ist, wollen wir nun einen neuen vielversprechenden Wirkstoff in diesem Rattenmodell der ACD testen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes erhalten verschiedene Rattengruppen jeden Tag über eine Spritze das neue Therapeutikum bzw. eine Kontrolle verabreicht. Diese Tiere werden dann miteinander verglichen um ein besseres Verständnis für die Wirkung des neuen Therapeutikums zu bekommen. Am Ende des Versuchs werden die Ratten tief narkotisiert und erwachen nicht mehr aus ihrer Narkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind 460 Ratten in diesem über **5 (4+1) Jahre** laufenden Projekt vorgesehen.

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

Auch wird die geplante genaue Datenaufzeichnung zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit bei ev. weiterer Projekte führen, was dazu beitragen wird, die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren. Die Ratten werden fachgerecht gehalten und von ausgebildeten TierpflegerInnen betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmern sich TierärztInnen um das Wohl der Tiere. In Zellkulturversuchen konnten wir die potentielle Wirksamkeit zeigen, die möglichen Aussagen sind aber, aufgrund der oben beschriebenen Gründe, wie schon für die anderen Stoffe, leider limitiert. Trotzdem helfen die Zellkulturexperimente, die nötigen Tierzahlen zu reduzieren da die Dosisfindungsexperimente reduziert werden können.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2019 **sowie bis spätestens 30. April 2021** vorgesehen.

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

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

Im Rahmen dieses Projekts planen wir die biologische Rolle von Zellzyklus-kontrollierenden Proteinen welche eine bestätigte Rolle in der Unterdrückung verschiedener Tumorerkrankungen zugeschrieben wird und als therapeutisches Ziel ausgewählt wurden, zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: Bei den geplanten Analysen sollen insgesamt bis zu 784 genetisch modifizierte Mäuse verwendet werden, um den Einfluss veränderter Proteinniveaus auf die Funktionalität der Hämatopoiese kurz- und langfristig zu erheben.

zu erwartender Nutzen: Mit diesen Versuchen können eine Reihe neuer Erkenntnisse, besonders was die Rolle dieser Gene in Tumorentstehung und Regeneration angeht, gewonnen werden. Dieses Wissen soll verwendet werden die Behandlung Leukämien zu verbessern. Diese Erkenntnisse stellen sollten den Nutzen dieser Untersuchungen für den "Schaden" am Tier deutlich aufwiegen.

2. Art und Anzahl der Tiere

784 Mäuse

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Maligne Erkrankungen des Blutes stellen eine multifaktorielle Pathologie dar, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Maße abgebildet werden kann. Wo immer möglich, und informativ, wird auf Zellkulturanalysen zurückgegriffen.

Verminderung: In der Regel werden nur so viele Tiere verwendet, die nötig sind, um statistisch signifikante Unterschiede zuverlässig erkennen zu können.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-5 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig ein Häuschen & Nistmaterial als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden nach Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden. Die Kontrolle der Tiere erfolgt im Akutversuch täglich.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2020 und **eine weitere rückblickende Bewertung bis spätestens 31. Mai 2022 vorgesehen.**

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

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

Das Ziel dieses Projekts ist es, jenen Zelltyp zu identifizieren, welcher für eine Immunantwort gegen präkanzeröse Zellen in der Haut verantwortlich ist. Dabei sollen durch Antikörpergabe einzelne Zelltypen entfernt werden aber auch die Auswirkung von zellulären Botenstoffen auf jene Zelltypen untersucht werden. Folglich werden wir analysieren, welche Zelltypen und zellulären Botenstoffe zu einer eindeutig verbesserten Abwehr gegen DNA-transformierte Zellen sind. Das Ziel ist, zu untersuchen, ob dadurch ein Therapieansatz entwickelt werden könnte, um bereits die Entstehung von Hautkrebs zu verhindern.

zu erwartender Nutzen: Die erwartbaren Ergebnisse könnten bei Erfolg relativ direkt am Menschen erprobt werden und zu einer verbesserten Tumorthherapie beitragen. Mit dem erzielten Wissen wollen wir immuntherapeutische Ansätze ins besonders bei Hautkrebs effizienter machen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden in den geplanten Versuchen Antikörper bzw. zelluläre Botenstoffe injiziert und deren Einfluss auf die Karzinogenese untersucht. Eine umfassende Betreuung der Tiere durch fachlich geschulte Personen, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, maximal 400 für einen Zeitraum von 3 Jahren

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

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

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren: Alle Experimente sind so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die genaue Definition der Versuche wurde aus früheren Versuchen optimiert und reduziert daher die Zahl der Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem Bewertungssystem entsprechende Maßnahmen definiert

um übermäßiges Leid der Tiere zu vermindern. Diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung.

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

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

Grundlagenforschung zur weiteren Charakterisierung der molekularen Vorgänge im Rahmen der Leberregeneration im Mausmodell.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse aus dieser Versuchsreihe sollen zum Verständnis des Regenerationsvorganges in der Leber beitragen und in weiterer Folge die Grundlage bilden für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei ausgedehnten Leberoperationen sowie Lebererkrankungen unterschiedlichster Ursache führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für Analyse des Regenerationsprozesses ist eine Gewebeentnahme und anschließende Tötung der Tiere unumgänglich.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 männliche Mäuse, zwischen 8 und 10 Wochen alt.

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

Vermeidung: Die Leberresektion ist der entscheidende Reiz zum Start der Regeneration der Leber. Das nachwachsende Gewebe muss am lebenden Tier überprüft werden. Es gibt kein Zellmodell, das die Analyse der Leberregeneration nach Resektion ersetzen kann.

Verminderung: Das Vorgehen erfolgt stufenweise, dh. ein Versuch wird nur dann durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Das Experiment enthält die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem Versuchstier erhalten werden kann.

Verfeinerung: Während der Aufzucht und auch, soweit möglich nach der Operation, werden die Versuchstiere in Gruppen mit gleichaltrigen Artgenossen gehalten. Für eine artgerechte Haltung werden die Käfige mit Häuschen und Holzstücken angereichert. Ebenso wird darauf geachtet, dass ein Versuch zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2019 vorgesehen **und eine weitere rückblickende Bewertung bis spätestens 31. Juli 2020.**

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: Zielstrukturen an der Zelloberfläche von Tumoren können dazu verwendet werden die Tumore bildgebend darzustellen und zielgenau zu therapieren. Dazu werden Substanzen verwendet, die spezifisch an diese Zielstrukturen andocken. Die Substanzen werden mit Markern versehen, damit man sie im Körper verfolgen kann. Häufig zeigen die Substanzen jedoch neben einer hohen Aufnahme im Tumor auch unerwünschte Eigenschaften, wie beispielsweise eine hohe Aufnahme in der Leber oder den Nieren. Im Rahmen dieses Tierversuches werden Substanzen mit verbesserten Eigenschaften entwickelt, mit dem Ziel die Tumoraufnahme zu verbessern und die unerwünschte Aufnahme in anderen Organen zu verringern. Die geplanten Versuche sehen die Verabreichung einer kleinen, unbedenklichen Menge von ausgesuchten Substanzen in die Blutbahn von Mäusen vor, um anschließend den Stoffwechsel und die Organverteilung zu untersuchen. Des Weiteren wird bei Mäusen, welche Tumore unter der Haut tragen auch die Tumoraufnahme untersucht. Dazu werden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten nach Verabreichung der Substanz getötet und die Aufnahme der Substanz im Tumor und in verschiedenen Organen quantitativ gemessen. Die im Rahmen des Projektes entwickelten Substanzen werden in umfangreichen Experimenten untersucht, um eine neue vielversprechende Substanz auszuwählen, die in Zukunft bei Krebspatienten für die Diagnose und Therapie eingesetzt werden kann.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verabreichung in die Blutbahn entsteht für das Tier eine leichte, kurzfristige Belastung. Versuche bei Tieren, welche Tumore unter der Haut tragen, werden abgeschlossen, bevor der Tumor zu einer Beeinträchtigung beim Tier führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind für die Versuche maximal 396 Mäuse vorgesehen, um die genannten Fragestellungen beantworten zu können. Die Tierzahl wird von ursprünglich 212 Mäusen und 66 Ratten um weitere 184 Mäuse erhöht, während keine Ratten zur Erreichung der Tierversuchsziele benötigt werden. Die genaue Zahl ist jedoch auch von den im Laufe des Projektes generierten Ergebnissen abhängig und kann deutlich darunter liegen.

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

Durch verschiedene Vorversuche, bei denen keine Tiere benötigt werden, kann die Zahl der notwendigen Tierversuche erheblich reduziert werden. Dabei wird zum einen die chemische und biologische Stabilität der Substanzen untersucht. Auch die Fähigkeit der Substanzen an die Zielstrukturen von Tumorzellen anzudocken wird geprüft.

Vermeidung: Nur Substanzen mit guten chemischen und biologischen Eigenschaften und hoher Aufnahme in die Tumorzellen werden in weiterführenden Tierversuchen untersucht.

Verminderung: Für diese Substanzen wird zuerst die biologische Stabilität im Tier bestätigt. Dadurch können vielversprechende Substanzen ausgesucht werden, die anschließend auch in Mäusen, welche Tumore unter der Haut tragen, untersucht werden.

Verfeinerung: Im Projekt werden Tiermodelle verwendet, mit denen eine langjährige Erfahrung besteht. In Zusammenarbeit mit zwei europäischen Zentren werden auch erste diagnostische Bilder in Tieren aufgenommen und auch die Bioverteilung und Tumoraufnahme über mehrere Tage verfolgt.

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

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

In diesem Projekt soll die Interaktion zwischen Umwelteinflüssen (wie z.B. westliche Ernährungsgewohnheiten), dem Immunsystem sowie genetischen Risikofaktoren in der Entstehung von Entzündungsprozessen in metabolisch aktiven Organen wie dem Fettgewebe und der Leber in Mäusen untersucht werden. Entzündungsprozesse in diesen Organen, die im Rahmen von ungesunden Ernährungsgewohnheiten (zu viel Fett und kurzkettige Kohlenhydrate) entstehen können, führen zu Stoffwechselstörungen (z.B. DM Typ 2), welche immer mehr Menschen betreffen. Um Pathomechanismen, die hinter diesen Entzündungsprozessen stehen, besser zu verstehen, verwenden wir Mäuse, die ein antioxidativ-wirksames Enzym in Fettgewebszellen bzw. in Leberzellen nicht bilden können. Die Funktion dieses Enzyms im Hinblick auf die Entstehung von metabolischen Störungen ist momentan noch kaum untersucht, weshalb wir uns einen besseren Einblick in die Entstehung und Regulierung von metabolischer Entzündung erhoffen.

zu erwartender Nutzen: Mithilfe der geplanten Versuche erhoffen wir uns das Verständnis über die Entstehung sowie die Regulierung metabolischer Inflammation im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen zu verbessern um damit Möglichkeiten für neue Therapieansätze zu schaffen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

850 Mäuse im Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Es wurden bereits eine Vielzahl von Zellkulturversuchen durchgeführt, aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Interaktion verschiedener Organsysteme (Immunsystem, Umwelteinflüsse, genetische Veranlagung) ist es zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich dieses Tiermodell völlig durch ein Versuchssystem mit Zellkultur zu ersetzen.

Verminderung: Die Gruppengrößen wurden so gewählt, dass es möglich ist statistische Aussagen zu treffen (g-Power). Des Weiteren erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Experimente, d.h. sollten erste Versuche keinen Erkenntnisgewinn liefern, wird die Versuchsreihe abgebrochen. Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen

Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es wird ihnen Nistmaterial und Unterschlupf zur Verfügung gestellt. Alle Versuche werden von ausgebildetem und geschultem Personal durchgeführt um Ängste, Stress und eine mögliche Belastung der Tiere zu minimieren. Während des gesamten Versuches werden die Tiere regelmäßig überwacht und mittels eines Scoring-Systems objektiv bewertet. Die Versuche werden zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet

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

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

Epidermolysis bullosa (EB) ist eine Gruppe von heterogenen Hauterkrankungen, welche durch geringe oder gänzlich fehlende Produktion eines bestimmten Strukturprotein der Haut ausgelöst werden. Durch die EB-bedingte Instabilität der Haut, führen schon geringe mechanische Belastungen (Kleidung, Berührung) zu schmerzhaften Blasenbildung, beeinträchtigte Wundheilung und zu einem erhöhten Hautkrebsrisiko. Eine vielversprechende kausative Behandlung dieser Hauterkrankungen sind die Gen- oder Proteintherapien mit dem Ziel, das fehlende Protein neu in den Körper einzubringen. Diese therapeutischen Behandlungen reichen von Injektion des Proteins unter/in die Haut, Transplantation der genkorrigierter Haut, bis hin zur Knochenmarks Transplantation. All diese Therapien bergen jedoch das Risiko von Immunreaktionen gegen das neue, „körperfremde“ Protein, was infolge zu einer Abstoßung der korrigierten Hautareale führen. Um dies zu verhindern, werden diese Patienten oftmals lebenslang mit immunsuppressiven Medikamenten wie Glukokortikoiden behandelt. Mit dieser Behandlung wird jedoch das gesamte Immunsystem unterdrückt und Infektionskrankheiten und/oder Krebserkrankungen können daraus resultieren. Die sogenannte antigenspezifische Immuntherapie ist eine vielversprechende Alternative um Abstoßungsreaktionen entgegenzuwirken, ohne das gesamte Immunsystem zu unterdrücken. Für die Anwendung dieser Therapien in der Klinik, müssen jedoch die Mechanismen zur Regulation von Immunzellen (speziell T Zellen) in der Haut vollständig aufgeklärt werden. Ziel dieses Projekts ist es daher die Mechanismen zu erforschen, die spezifische Immunreaktionen in der Haut regulieren und welche letztendlich für die Abstoßungsreaktion von Gen- bzw. Proteinkorrigiertem Gewebe in EB Patienten verantwortlich sind. Zu diesem Zweck arbeiten wir mit einem sogenannten humanisierten Mausmodell, welches uns erlaubt, Reaktionen des menschlichen Immunsystems (humane Immunzellen — speziell T Zellen) in künstlich gezüchteter humaner Haut in einer Maus zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen ist groß, da wir in einem vereinfachten Mausmodell arbeiten (Maus ohne eigenes Immunsystem, die ein menschliches Immunsystem und menschliche Haut bekommt =humanisierte Maus), um komplexe immunologischen Prozesse in der Haut stattfinden zu untersuchen. Dazu gehören das Einwandern von humanen Immunzellen in die transplantierte Haut, Interaktionen zwischen unterschiedlichen Immunzellen im transplantierten Gewebe sowie die Produktion und Ausschüttung von entzündlichen Substanzen (Zytokinen). Die beobachteten Reaktionen und die Erkenntnisse daraus, können dann direkt auf den Menschen übertragen werden, was dabei hilft Gegenstrategien zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen zu entwickeln (z.B. in vivo Generierung von antigen-spezifischen regulatorischen T Zellen).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die für dieses Projekt relevanten Methoden, wie Haut-Transplantationen über eine sogenannte Transplantationskammer (grafting chamber) oder Haut-Equivalent-Transplantation, stellen für die betroffenen Tiere eine mäßige "mittlere" Belastung dar. Vor und nach der Transplantation erfolgt eine Schmerzbehandlung mittels Injektion sowie über das Trinkwasser der Tiere. Die Wundheilung wird von den Experimentatoren engmaschig (alle 2-3 Tage) kontrolliert und ohne Blitz fotografiert. Zusätzlich werden die Tiere von geschulten Tierpflegern täglich kontrolliert. Sollten die Tiere in den Tagen nach der Transplantation trotz Schmerzbehandlung Anzeichen von Leiden zeigen werden sie unverzüglich euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 2116 Mäuse benötigt, von denen 2116 aus gentechnisch veränderten Linien stammen.

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

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist es, ein humanisiertes Mausmodell zu entwickeln, um die komplexen immunologischen Vorgänge, die während einer Immunreaktion in menschlicher Haut sowie bei der Transplantat Abstoßung stattfinden, zu erforschen. Mit diesem Wissen können Strategien entwickelt werden, Gewebsabstoßungen entgegen zu wirken. Um dieses Ziel zu erreichen sind isolierte Organe/Zellen ungeeignet, da eine Vielzahl von verschiedenen Immunzellen, die in ganz unterschiedlichen Geweben lokalisiert sind (z.B. Haut und Milz) interagieren und diese Abstoßungsreaktionen auslösen. Außerdem können wir in diesem Mausmodell Reaktionen, die in einem transplantierten Menschen nachahmen, da sowohl die Immunzellen als auch die transplantierte Haut vom Menschen (gesunde Spender sowie Patienten) stammen.

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, die Sachkunde der beteiligten Personen, durch geschulte Experimentatoren und geeignete Betreuung nach den jeweiligen Manipulationen.

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

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

Das Verständnis des neuronalen Codes stellt eine der größten Herausforderungen moderner Biowissenschaften dar. Insbesondere konnte bislang die Frage nicht geklärt werden, ob einzelne Zellen oder Neuronenpopulationen für die Codierung von verhaltensrelevanten Informationen verantwortlich sind. Ebenso ist nicht bekannt, ob einzelne Neuronen ein breites Tuning aufweisen oder die Aktivität als hochselektiv einzustufen ist. Im einen Extremszenario muss eine große Zellpopulation aktiv werden, um Informationen an nachgelagerte Zielpunkte in neuronalen Netzwerken zu übermitteln. Im anderen Extremfall würde die Aktivität einer Einzelzelle – historisch als „Großmutterneuron“ bezeichnet – ausreichen, um den Informationsfluss in Gang zu setzen. Zur Klärung dieser fundamentalen Fragen soll an Mäusen eine Kombination aus Verfahren der Elektrophysiologie, Optogenetik und Verhaltensanalyse angewandt werden. Für eine fundierte behavioristische Datenanzeige werden ein Angstkonditionierungsprotokoll, ein operantes Konditionierungsparadigma sowie ein Platzpräferenzprotokoll eingesetzt.

zu erwartender Nutzen: Anhand der geplanten Versuche sollen zentrale Einsichten in die Codierung von Informationen im Gehirn und die Zusammenhänge zwischen synaptischer Funktion und Verhalten gewonnen werden. Zudem wird erwartet, dass das Projekt grundlegende Erkenntnisse für das Verständnis von synaptischen Erkrankungen wie chronischen Schmerzzuständen, Epilepsie, Depressionen, Schizophrenie oder Autismus sowie neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer liefert, die sich durch eine Fehlfunktion der Synapsen kennzeichnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wesentlich für die Erreichung unserer Projektziele ist der Einsatz von sehr komplexen, aber auch sehr gut etablierten chirurgischen sowie einfachen, nicht chirurgischen Methoden, um unsere Zielregion entsprechend darstellen und erforschen zu können. Diese Eingriffe werden jedoch ausschließlich unter Verwendung von erprobten Narkoseprotokollen, die dem aktuellen Stand der „Good Veterinary Practice“ entsprechen, durchgeführt. Hochmoderne Narkoseprotokolle werden, begleitet von einer, der aktuellen medizinischen Praxis entsprechenden, Schmerztherapie angewendet. Unnötig verursachter Schmerz würde sich für unseren Projekterfolg als besonders kontraproduktiv erweisen, einer zuverlässigen Schmerztherapie wird daher besonderes Augenmerk geschenkt. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere ausgesetzt werden könnten ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Labormäuse. **Insgesamt werden 630 Tiere über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.**

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

Vermeidung: Mit diesem Projekt soll die Größe von Neuronensembles erforscht werden, die für die Codierung von verhaltensrelevanten Informationen im Gehirn erforderlich ist. Da anhand der Experimente die Zusammenhänge zwischen Zellaktivität und Verhaltensebene identifiziert werden sollen, können die Versuchsreihen nicht in Form von In-vitro-Experimenten an kultivierten Neuronen oder Hirnschnitten vorgenommen werden. Ebenso kommen theoretische Analysen anhand von Computermodellen hierfür nicht in Frage. Dennoch können wir aus bisherigen In-vitro-Versuchen und computerbasierten Analysen auf ein umfangreiches Wissen über synaptische Transmissionen und Verbindungen zurückgreifen, das zur Formulierung konkreter Hypothesen über die Netzwerkfunktion geführt hat. Als besonders vorteilhaft erweist sich, dass sämtliche In-vivo-, In-vitro und In-silico-Ansätze direkt im Labor des PI verfolgt werden. Somit kann die Anzahl der Tiere durch sorgsame Versuchsplanung in Verbindung mit modellbasierter Hypothesen-Generierung auf ein Minimum reduziert werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchsmäuse wird auf ein Mindestmaß beschränkt durch 1) die Anpassung der Gruppengröße basierend auf den Ergebnissen von Vorversuchen (siehe oben). 2) eine kontinuierliche Verbesserung der chirurgischen Verfahren, verhaltensbezogenen Setups und der verwendeten Analyse-Software. 3) intensives Training des Teams in Bezug auf chirurgische Eingriffe und Verhaltensexperimente. Dadurch können Probleme und der Verlust von Tieren aufgrund inadäquater chirurgischer Interventionen vermieden werden.

Verfeinerung: Auf Grundlage der Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet und unseren Ergebnissen aus den Vorversuchen sollen die Experimente durch die Konzentration auf die aufschlussreichsten Verhaltensparadigmen bei gleichzeitiger Beendigung weniger informativer Forschungsreihen weiter verbessert werden. Sämtliche Versuchs- und Behandlungsverfahren entsprechen dem modernsten Stand der Technik und werden auf professionelle Weise angewandt.

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

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

Das Mykotoxin Deoxynivalenol (DON) ist weltweit verbreitet; es befällt Weizen und führt zu toxischen Effekten bei Tier und Mensch. Bei Hühnern schädigt es die Barrierefunktion des Darmes und potenziert darmassoziierte Infektionen. Eine mögliche Gegenmaßnahme wäre es, DON mit Hilfe eines Futterzusatzes im Magen-Darm-Trakt zu nichttoxischen Metaboliten umzuwandeln. Daher ist das Ziel des vorliegenden Projekts, die Auswirkung eines DON Metaboliten (Deepoxydeoxynivalenol, DOM-1) auf die Durchlässigkeit der Darmwand und damit den Einfluss auf eine Campylobacter- bzw. E. coli-Besiedlung zu untersuchen. Darüberhinaus sollen die Auswirkungen auf die Fermentationsprodukte der Mikrobiota untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Der zu untersuchende Erreger hat Auswirkungen auf die Darmgesundheit, wobei viele Aspekte der Interaktion von C. jejuni mit dem Darm von Hühnern noch unbekannt sind. Die Untersuchung der Campylobacter-Darm-Interaktion im Kontext eines Mykotoxin Metaboliten ist die Voraussetzung für die Entwicklung wirksamer Gegenstrategien. Der Einsatz eines entgifteten DON-Metaboliten wäre ein erster Schritt zur Validierung einer Methode zur Neutralisierung der negativen Interaktion zwischen C. jejuni und DON. Die Untersuchung stellt somit eine Voraussetzung für die künftige Entwicklung therapeutischer und präventiver Maßnahmen dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mittels Kropfsonde mit Campylobacter inokuliert und entweder mit DON oder DOM-1-kontaminiertem Futter gefüttert. Es werden keine klinisch auffälligen Symptome erwartet. Zur Probengewinnung werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere:

360 Broiler

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

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

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass der Versuch mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über das gesetzte Ziel zu erreichen.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere wird auf das unvermeidbare Ausmaß reduziert. Die Tiere werden in Gruppen gehalten (Bodenhaltung) und regelmäßig beobachtet, Der klinische Gesundheitszustand wird

täglich von qualifiziertem Personal beurteilt. Die definierten Abbruchkriterien werden im Bedarfsfall umgesetzt, um unnötiges Tierleid zu verhindern.

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

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

Ziel: Zucht und Haltung genetisch veränderter Labormäuse

zu erwartender Nutzen: Genetisch veränderte Labortiere werden als wichtige Modelle in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung benötigt. Im Rahmen des Projektes sollen Labormäuse gezüchtet werden, die sich dadurch auszeichnen, dass sie eine spontan entstandene oder gentechnisch induzierte Mutation in ihrem Erbgut tragen. Die genetisch veränderten Tiere dienen als Modelle in verschiedenen Bereichen der biomedizinischen Forschung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Genetisch veränderte Mäuse werden zunächst bezüglich möglicher Belastungen untersucht, die ursächlich mit der spezifischen Mutation, die sie in ihrem Erbgut tragen, im Zusammenhang stehen könnten. Werden im Verlauf dieser Untersuchung keine negativen Einflüsse der genetischen Veränderung auf die Gesundheit der Tiere erkennbar, kann diese Linie analog zu unveränderten Labormäusen gezüchtet werden. Werden hingegen Veränderungen gefunden, die bei den Tieren Schmerzen, Leiden oder Angst hervorrufen könnten, so werden Maßnahmen ergriffen, um diese Effekte mindestens auf den Grad einer geringen Belastung zu reduzieren oder, wenn möglich, sogar ganz auszuschließen. Die beobachteten phänotypischen Veränderungen vor und nach den ergriffenen Maßnahmen werden in einem Datenblatt zur Linie dokumentiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

72560 Labormäuse (*Mus musculus*) auf einen Zeitraum von 5 + 2 Jahre.

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

Vermeidung: Nicht möglich.

Verminderung: Zuchtziele und Tierzahlen werden so festgelegt, dass möglichst nur die gewünschten Genotypen in entsprechender Menge produziert werden.

Verfeinerung: Altersabhängige phänotypische Veränderungen werden bei der Zucht und Haltung der Tiere berücksichtigt, indem bestimmte Altersgrenzen nicht überschritten werden. Methoden zur individuellen Kennzeichnung werden dem Zweck entsprechend und möglichst wenig belastend durchgeführt.

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

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

Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Evaluierung des therapeutischen Potentials von selektiven BET-Inhibitoren (bromodomain and extraterminal) bei progressiver Niereninsuffizienz.

Zu erwartender Nutzen: Vorausgehende Untersuchungen weisen deutlich darauf hin, dass eine selektive BET Inhibierung effektiv gegen die Entwicklung von Nierenfibrose sein könnte und daher vermutlich auch präventiv gegen die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz wirkt. Es wird erwartet, dass die Studie neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der Nierenfibrose eröffnet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden drei verschiedene Tiermodelle verwendet. Die erforderlichen Operationen/Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt. Alle weiteren invasiven Untersuchungen, außer Blutentnahme, finden erst bei der Enduntersuchung statt. Während des akuten Nierenversagens befinden sich die Tiere unter strenger Beobachtung, bis die Normalfunktion der Niere wieder hergestellt ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

1674 Mäuse

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

Vermeidung: Die geplanten Untersuchungen können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden. Die Anwendung von Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde statistisch berechnet und beschränkt sich auf das Minimum, das zur Erzielung valider und aussagekräftiger Ergebnisse erforderlich ist.

Verfeinerung: Erfahrens und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit gehalten. Futter und Wasser stehen ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird auf das unvermeidbare Minimum reduziert. Alle operativen Eingriffe werden unter Vollnarkose mit angemessener postoperativer Schmerzbehandlung durchgeführt. Falls 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.

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

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

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

Ziel: 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 noch weitgehend unklar. Vorliegende Daten deuten jedoch darauf hin, dass Fgf23 (fibroblast growth factor 23), das eine zentrale Rolle bei der Regulation des Phosphathaushalts und der Vitamin-D-Synthese in der Niere spielt, zumindest teilweise für diesen Effekt verantwortlich sein könnte. Im Rahmen dieses Projektes soll an verschiedenen gut etablierten Tiermodellen (Induktion von CKD, bezüglich Fgf23-Funktion genetisch veränderte Tiere) in vivo untersucht werden, wie sich die Beeinflussung der Fgf23-Funktion unmittelbar auf verschiedene Organe, v.a. aber auf den vermuteten systemischen Zusammenhang zwischen Herz und Niere, auswirkt.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Schäden durch die genetischen Veränderungen sind nicht zu erwarten, allerdings muss bei einem großen Teil der Mäuse chirurgisch eine chronische Niereninsuffizienz induziert werden. Die Tiere werden lückenlos medizinisch überwacht. Während des laufenden Versuchs werden die Tiere verschiedenen klinischen Untersuchungen/Probenahmen unterzogen. Am Ende des Versuchs werden alle Tiere zur Organgewinnung schmerzlos getötet.

Zu erwartender Nutzen: Der Gewinn von Informationen, die dazu beitragen können, die Entstehung schwerer kardialer Nebenwirkungen bei Nierenpatienten besser zu verstehen und dadurch Möglichkeiten für Prävention oder Therapie entwickeln zu können.

2. Anzahl und Art der Tiere

786 Mäuse (345 Wildtyp-Mäuse und 441 genetisch veränderte Mäuse)

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

Vermeidung: Da sich die Fragestellung der Studie auf systemische Effekte (Zusammenspiel Niere/Herz Kreislaufsystem/Blutdruckregulation im Verlauf einer chronischen Erkrankung) bezieht, kann sie nur im lebenden Tier durchgeführt werden. Soweit dies möglich ist, werden in-vitro Methoden zu einzelnen Fragestellungen parallel zum Tierversuch eingesetzt.

Verminderung: Das Versuchsdesign beruht auf Standards, die anhand umfangreicher bereits vorhandener Daten und Erfahrungen mit diesen Tiermodellen erarbeitet wurden. Dadurch ist es möglich, die Gruppengrößen auf das statistisch erforderliche Mindestmaß zu reduzieren.

Verfeinerung: Die Studie wird durch bzw. unter der Anleitung von Personen durchgeführt, die mit den Tiermodellen und den geplanten Techniken (auch Monitoring und Schmerzmanagement) Erfahrung haben, sodass die Belastung für die Tiere gut einschätzbar ist. Es wird ein Mausstamm verwendet, von dem bekannt ist, dass die Erkrankung milde verläuft und lange Zeit ohne schwer belastende klinische Symptome bleibt. Sofern dies erforderlich ist, werden Eingriffe bzw. Maßnahmen unter Narkose durchgeführt. Während der gesamten Versuchsdauer werden die Mäuse laufend medizinisch betreut und, falls erforderlich, behandelt. Abbruchkriterien sind definiert; falls bei den Tieren unerwartete Belastungen auftreten, werden sie aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet. Alle Mäuse erhalten standardisiertes Enrichment-Material (Lagenzellstoff und Papprollen). Tiere, die versuchsbedingt über längere Zeit nicht in der Gruppe gehalten werden können, erhalten einen „Sozialpartner“ (i.d.R. ein älteres weibliches Tier).

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2020 **und 28. Februar 2021** vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Projekt zur Erforschung von Tumormodellen in der Maus dient in erster Linie dazu, mehr über die Wechselwirkungen von Entzündung, Immunabwehr und Tumorwachstum zu lernen. Dies kann Implikationen auf Therapieansätze, die im speziellen die Modifikation des Immunsystems und damit Tumormimmuntherapie betreffen, haben. Es soll geklärt werden, ob eine Modulation dieser Wechselwirkungen mögliche positive Auswirkungen auf einen Krankheitsverlauf im Patienten haben könnte.

Nutzen: Das Ziel unseres Projektantrages war es mittels der beschriebenen experimentellen Ansätze neue Erkenntnisse für Tumorigenese und Autoimmunerkrankungen zu gewinnen. Dieses Ziel konnten wir auch erfolgreich absolvieren. Experimente zur Erforschung des PTEN Signalweges in der Kolontumorigenese konnten erfolgreich durchgeführt werden und auch publiziert werden. Experimente um T-Zellaktivierung zu Erforschung in Anwesenheit eines prä-klinisch getesteten Inhibitors konnten erfolgreich durchgeführt werden.

Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere, die in die Tumor und Entzündungsmodelle eingeschlossen werden, wird bis zu und einschließlich dem Schweregrad „schwer“ zugeordnet. In Teilen der gewählten experimentellen Ansätze wurden Tiere tatsächlich schwer belastet (50 von 995 verwendeten Tieren). 945 Tiere waren mittel belastet und keine Tiere waren gering belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Verwendung von 4.534 Mäuse unterschiedlichen Genotyps wurde bis einschließlich 2021 beantragt. Tatsächlich wurden 995 Tiere bis 2019 verwendet.

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

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

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. Des Weiteren wird eine Verminderung der Anzahl durch eine Standardisierung gewährleistet.

Verfeinerung: Analgetische Behandlung der Tiere erfolgt, um die Belastung der Tiere herabzusetzen. Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“.