

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

Seit 2008 verursacht ein neuer Stamm des West-Nil-Virus (WNV lineage 2) in Ostösterreich Erkrankungen von Menschen und verschiedenen Tierarten. In den meisten Fällen zeigen diese Erkrankungen lediglich subklinischen Verlauf, doch wurden bei Pferden bereits schwere neurologische Krankheitssymptome beobachtet. Das Ziel der Studie besteht darin, die Anzahl der infizierten Pferde im Umkreis von Wien zu erheben und eine Risikoanalyse durchzuführen.

zu erwartender Nutzen: Daten über die Verbreitung des WNV in Pferdebeständen in Wien und Niederösterreich ermöglichen es, eine Risikoanalyse für WNV-Infektionen bei Mensch und Tier in Ostösterreich durchzuführen. Dies ist eine Voraussetzung für die wirksame Bekämpfung dieser Infektionskrankheit bei Mensch und Tier.

zu erwartender Schaden: Den Pferden wird Blut entnommen, um eine Antikörperbestimmung durchzuführen und das Virus direkt nachzuweisen. Bei einer Blutabnahme kann es an der Einstichstelle zu einer geringen Unterhautblutung kommen.

2. Anzahl und Art der Tiere

920 Equiden (Pferde, Ponys, Esel und deren Kreuzungen)

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

Vermeidung: Da es sich um eine epidemiologische Studie handelt, ist die Beprobung lebender Tiere erforderlich.

Verminderung: Die Anzahl der Proben ist so gewählt, dass für diese Studie aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Um die Zahl der Manipulationen niedrig zu halten, wird bei medizinisch indizierten Blutabnahmen geringfügig mehr Blut entnommen, um eine zusätzlich serologische Untersuchung auf WNV vorzunehmen. Somit ist bei diesen Tieren kein weiterer Nadelstich zur Blutabnahme für dieses Projektvorhaben erforderlich.

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

Inkretinmimetika, wie der Wirkstoff Exenatid, sind relativ neue Arzneistoffe zur Behandlung von Diabetes und schwerem Übergewicht. Diese Wirkstoffe haben entscheidende Vorteile gegenüber Insulin und anderen Antidiabetika. Ein entscheidender Nachteil ist jedoch, dass Exenatid bei oraler Gabe nur sehr schlecht bioverfügbar ist und daher regelmäßig subkutan injiziert werden muss. Eine orale Darreichung würde Patienten diese regelmäßigen Injektionen ersparen und könnte zu einer breiteren Anwendung dieser Medikamentenklasse führen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser beantragten Tierstudie lässt wertvolle Informationen für die optimale Entwicklung einer oralen Darreichungsform erwarten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Tiere werden unter Allgemeinanästhesie laparotomiert, um an den gewünschten Applikationsort im Darm zu gelangen. Die zu untersuchende Substanz wird als Lösung mittels einer Kanüle in den Darm appliziert. Nach Verschließen der Bauchwand wird in bestimmten zeitlichen Abständen bis 2 Stunden nach der Applikation Blut entnommen. Alle Tiere werden noch im Zustand der Allgemeinanästhesie euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Aufnahme eines Wirkstoffs kann nur an lebenden Tieren untersucht werden, 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 25 Tieren liegen wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf Stroh und in Gruppen so untergebracht und betreut, dass die physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere angemessen berücksichtigt werden. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal. Die Studie wird unter Vollnarkose 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

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung und stellt eine große Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Es ist daher von großer Bedeutung, neue Strategien zur Behandlung und Prävention der genannten gesundheitlichen Probleme zu entwickeln. Eine Möglichkeit ist die direkte Manipulation des Blutzuckerspiegels über Substanzen, die direkt zu einer Senkung der Nährstoffaufnahme (Glukose) führen. Vieles deutet darauf hin, dass ausgewählte Pflanzenstoffe die intestinale Glukoseaufnahme durch Hemmung bestimmter Zucker-Transporter direkt beeinflussen. Relevante Phytochemikalien eines zu testenden Pflanzenextrakts umfassen Phenole, Polyphenole, Carotinoide sowie Triterpene und Terpenoide. Mehrere pharmakologische Studien berichten über antidiabetische Effekte des in Frage kommenden Blatt- und Fruchtextrakts. Doch das Wissen über den molekularbiologischen Wirkungsmechanismus ist begrenzt. Darüber hinaus sind die Auswirkungen von diesen Extrakten auf die Blutzuckerwerte umstritten. In vorangegangenen in-vitro Studien konnten bereits die hemmenden Wirkungen verschiedener Pflanzenextrakte (Blatt und Frucht) auf unterschiedliche Glukosetransporter festgestellt werden. Die hemmende Wirkung wurde auch nach einer Verdauungssaftbehandlung bestätigt, was die chemische Stabilität von bioaktiven Komponenten im lebenden Organismus erwarten lässt. Somit könnte der Konsum von solchen Extrakten zu einer moderaten Regulierung der Blutzuckerwerte durch direkte Hemmung des Darmglukosetransports beitragen. Im vorliegenden Projekt sollen nun die Auswirkungen von pflanzlichen Extrakten auf die Regulation des Blutglukosespiegels näher untersucht werden. Aufgrund der Komplexität des gesamten Glukosemetabolismus können solche Experimente nur am intakten Gesamtorganismus vorgenommen werden und erfordern daher die Verwendung von Tiermodellen. Hierzu werden C57Bl/6 Mäuse verwendet und in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe fungiert als Kontrollgruppe und erhält nur Glukose, zwei weiteren Gruppen werden mittels Schlundsonde zusätzlich die Extrakte verabreicht. Danach wird den Tieren durch Punktion der Schwanzvene Blut entnommen.

zu erwartender Nutzen: Nach Informationen der WHO ist das Auftreten von Diabetes bei Erwachsenen von 4,7% (108 Millionen Menschen) im Jahr 1980 auf 8,5% im Jahr 2014 (422 Millionen Menschen) gestiegen. Hyperglykämie, Insulinresistenz und

Fettleibigkeit sind typische Merkmale von Typ-2-Diabetes. Die Kombination dieser Umstände wird auch als metabolisches Syndrom bezeichnet, welches häufig in Herz-Kreislauf-Erkrankungen resultiert. Sollten die hier vorgeschlagenen Versuche halten, was die in vitro Ergebnisse versprechen, dann könnten die Extrakte oder daraus isolierte Komponenten zu kostengünstigen und gut verträglichen Therapien, therapiebegleitenden Maßnahmen oder prophylaktischen Anwendungen führen, die der Behandlung von einer der bedeutendsten Zivilisationskrankheiten dient.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Pflanzen, aus denen die untersuchten Extrakte gewonnen werden, sind in der Naturheilkunde bereits weit verbreitet. Von diesen sind daher keine Schäden für die Tiere zu erwarten. Die experimentellen Eingriffe beschränken sich auf die orale Verabreichung von Zucker- und Pflanzenextraktlösungen und periodische Abnahmen kleinster Blutmengen. Der für die Tiere zu erwartende Schaden ist damit äußerst gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 30 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die grundsätzliche Wirksamkeit der Extrakte konnte in umfangreichen Zellkulturexperimenten beobachtet werden. Ob jedoch die erwartete Wirkung auch bei oraler Einnahme und im Kontext des gesamten Organismus eintritt kann nur durch den beschriebenen Tierversuch geklärt werden.

Verminderung: Die mindestens erforderliche Tierzahl, die eine statistisch belastbare Aussage zu erwarten lässt wurde statistisch berechnet und der Versuchsplanung zugrunde gelegt. Darüber hinaus wird der Versuch in mehreren Stufen mit jeweils nur einem Teil der Tiere durchgeführt, sodass der im Falle unerwarteter Komplikationen abgebrochen werden kann und Schäden für die verbleibenden Tiere vermieden werden können.

Verfeinerung: Die Verabreichung der Testlösungen erfolgt mit flexiblen dünnen Magensonden mit extra weichen runden Endstücken um eine Verletzung der Speiseröhre zu vermeiden. Zur Analyse werden biochemische Mikromethoden verwendet, für die geringste Mengen Blut ausreichen.

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

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

In der geplanten Studie soll bei Stuten eine neue Methode zur Vorhersage der Fruchtbarkeit validiert werden, die in Ergänzung zur gynäkologischen Untersuchung angewandt werden kann. Zu diesem Zweck wird die AMH-Konzentration im Blut von Stuten am Anfang der Zuchtsaison gemessen und mit ihrem Zuchterfolg korreliert.

zu erwartender Nutzen: Die Beurteilung der Fruchtbarkeit ist von maßgeblichem Interesse, wenn eine potentielle Zuchtstute gekauft oder eine zu sportlichen Zwecken eingesetzte Stute in der Zucht verwendet werden soll. Die Ergebnisse der Studie werden gegebenenfalls dazu beitragen, dass Stuten mit unterdurchschnittlicher Fruchtbarkeit frühzeitig erkannt und eventuell aus der Zucht ausgeschlossen werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einzelne Blutprobenentnahmen erfolgen durch Punktion einer V. jugularis externa.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Pferde

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

Vermeidung: Die Etablierung von „Normalwerten“ von Hormone ist nur an lebenden Tieren möglich.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Tieren verwendet, die erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Es kommen ausschließlich diagnostische Routineverfahren zur Anwendung, die von fachkundigem Personal durchgeführt werden.

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

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

Im Mittelpunkt dieses Projektes stehen die Auswirkungen des Urbangradienten auf das Immunsystem von Turmfalkennestlingen. Es sollen wesentliche Erkenntnisse über die Auswirkungen von anthropogenem Stress auf die Vogelwelt, die nach wie vor fehlen, analysiert werden, um vor allem die physiologischen Mechanismen, die langfristig zu Veränderungen der Populationsstruktur führen könnten, zu verstehen. Unerlässlich um anthropogenen Stress zu bewältigen ist die angeborene Immunabwehr zur Beseitigung von Antigenen (beispielsweise Parasiten oder auch Feinstaub). Werden Antigene nicht ausreichend entfernt, können schwerwiegende Folgen entstehen, wie Zellschäden, Gewebestörungen und krankheitsbezogene Mortalität. Vögel, wie auch andere Tiere, finden in anthropogenen Lebensräumen andere Nahrungsquellen vor als in ihrem natürlichen Lebensraum. Ein Mangel an Antioxidantien schwächt das Immunsystem erheblich. Tatsächlich können schon kleine Veränderungen in der Ernährung die angeborene Immunabwehr beeinträchtigen und die Überlebensfähigkeit verringern. Bislang fehlt ein detailliertes Verständnis dieses komplexen Zusammenspiels.

zu erwartender Nutzen: Die zu erwartenden Ergebnisse können sowohl für andere Vogelarten als auch Säugetiere (inkl. Menschen) verwertbar sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da lediglich geringe Mengen Blut (25µl aus der Brachialvene am Flügel) abgenommen werden, ist der zu erwartende Schaden für die Tiere gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Turmfalken (*Falco tinnunculus*)

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

Vermeidung: Stressvermeidung durch nur einmaliges Aufsuchen der Nistplätze (Alter der Jungvögel 2 bis 3 Wochen).

Verminderung: einerseits durch die Verwendung der nur minimal notwendigen Stichprobenanzahl zur Beantwortung der Fragestellungen und andererseits durch eine rasche Arbeitsweise, die den Stress der Tiere minimieren soll.

Verfeinerung: bezogen auf die Methodik, konnte einer der führenden Experten auf diesem Gebiet als Kooperationspartner gewonnen werden.

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 Enthesopathien kommen vor. Sehnenrupturen an der knöchernen Ansatzzone sind bisher nicht mit befriedigenden Langzeitresultaten zu behandeln. Sie heilen sehr langsam, neigen zu einer schlechten Vaskularisierung und daher zu Rezidivrupturen. Immer noch handelt es sich daher bei der rein chirurgisch-rekonstruktiven Therapie vielmehr um Reparatur als um Regeneration des betroffenen Gewebes. Dies mündet für den Patienten häufig in einer dauerhaften Störung der Beweglichkeit mit Funktionsverlust, Degeneration und Schmerzen. Ideal wäre eine Regeneration des vierzonalen Aufbaus der Enthese mit zufriedenstellenden biomechanischen Eigenschaften. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von extrazellulären Vesikeln (EVs) die Regeneration einer Neoenthesis ermöglicht bzw. beschleunigt werden kann.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erwartungsgemäß in ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt und in der Lage das operierte Bein sofort voll zu belasten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering bis mittelbelastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 12 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt sollen Ratten verwendet werden. Insgesamt werden für den Versuch 84 Versuchstiere benötigt, um signifikante Aussagen treffen zu können.

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 für die Transplantation („Scaffolds“) zu identifizieren. Die multifaktoriellen Prozesse der Entheseisregeneration können jedoch nicht im theoretischen Modell oder in vitro in ihrer Gesamtheit simuliert werden und können letztendlich nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Zellen aus der Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg. Zudem wurde anhand von intensiven Literaturrecherchen sichergestellt, dass der beantragte Versuch in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde.

Verminderung: Für die verschiedenen Analysen ist eine bestimmte Probenuntergrenze nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Insbesondere biomechanische Untersuchungen bedürfen eines gewissen Probenminimums. Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung wurde die geringste Versuchstierzahl ermittelt.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage post OP ein spezielleres, weiches Einstreu, um keine Reizung der Hautnaht auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung („Enrichment“) und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um falls nötig entsprechend reagieren zu können (Analgesie, Versuchsabbruch).

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 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 und Plasmagewinnung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 10.000 Mäusen, 1.000 Ratten und 500 Kaninchen für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

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

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

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

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

Bluthochdruck ist die häufigste Herz-Kreislaufkrankung der westlichen Welt. In mehr als 90% der Fälle kann die Ursache für den Bluthochdruck nicht gefunden werden. Daten aus früheren Studien lassen vermuten, dass eine Störung der weißen Blutkörperchen zumindest teilweise zum Entstehen dieser Erkrankung beitragen. Im vorliegenden Projekt planen wir mittels genetisch veränderter Mäuse die Entstehung von Bluthochdruck nachstellen zu können und so zumindest teilweise die Entstehung zu entschlüsseln.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer der Entwicklung von Bluthochdruck stehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kommt es kurzzeitig zu einer mittelschweren Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

704 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: Es 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. Dezember 2019 vorgesehen.

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

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

Ziel des Projektes ist es, eine orale mikropartikuläre Formulierung bestehend aus proteolytischen Enzymen in vivo zu evaluieren. Die mit Bromelain sowie Papain modifizierten Mikropartikel sollen eine verbesserte Permeation durch den Mukus aufweisen. Die innovative orale Formulierung sichert den Therapieerfolg durch eine geförderte Compliance. Die neu entwickelte mikropartikuläre Formulierung soll darüber hinaus eine klinisch-signifikante Bioverfügbarkeit aufgrund einer besseren Absorption zeigen.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen detaillierte Erkenntnisse über den Einfluss von Protease-enthaltenden Mukus permeierenden mikropartikulären Freigabesystemen in Form von Mikropartikeln gewonnen werden.

zu erwartender Schaden: Die Versuchsdurchführung ist auf 3 Stunden begrenzt und so geplant, dass die Tiere minimalstem Stress ausgeliefert sind. Der Versuch besteht aus der oralen Verabreichung von Minikapseln (gefüllt mit Mikropartikeln bestehend aus Polyacrylsäure, Polyacrylsäure-Bromelain, Polyacrylsäure-Papain, sowie Mannitol). Es erfolgen keine operativen Eingriffe; durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten. Nach 3 Stunden, werden die Tiere getötet und der GIT zu analytischen Zwecken entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Ratten

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

Es stehen bis dato keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung um die komplexen Einflüsse auf das in vivo Verhalten von Arzneistoffen zu untersuchen. Daher ist für eine verlässliche Beantwortung der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß die entwickelten Systeme die Mukuspermeation verbessern können, nicht durch tierversuchsfreie Methoden möglich. Das Experiment wird mit einer minimalen Anzahl an Tieren durchgeführt, die zur statistischen Auswertung benötigt wird.

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls

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

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

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

Ziel dieses Tierversuchs ist die Etablierung der Mitralklappeninsuffizienz (MKI) am Schwein- (für Akutversuche) und Schafmodell (für Langzeitversuche), um eine entsprechende chirurgische oder interventionelle Therapie zu etablieren und diese auch im Sinne eines Trainings für Mediziner anzubieten. Als Ursache für die MKI wird entweder ein selektives Durchtrennen der Aufhängung der Mitralklappe (chordae tendineae), welches zu einer primären MKI führt oder ein Infarktmodell verwendet, welches zu einer sekundären MKI führt.

zu erwartender Nutzen: Durch die beiden Mechanismen entsteht eine massive MKI, die in der Folge entweder chirurgisch oder interventionell behoben werden soll. Dabei sollen diese Methoden einerseits verfeinert, andererseits durch den Einsatz neuer technischer Hilfsmittel weiterentwickelt und schließlich im Sinn eines Trainings an Mediziner weitergegeben werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden durch die MKI ähnlich belastet, wie Patientinnen und Patienten mit MKI. Die Symptome sind Kurzatmigkeit durch Flüssigkeitsrückstau in die Lungen sowie Belastungsschwäche.

2. Art und Anzahl der Tiere

42 Schweine und 62 Schafe

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

Vermeidung: Zur Weiterentwicklung der chirurgischen und interventionellen Therapie der MKI sind neben Studien am Menschen nur Großtierversuche geeignet. Gerade wenn es um neue technische Hilfsmittel geht, sind Erfahrungen am Großtier vor dem Einsatz an Patientinnen und Patienten unabdinglich.

Verminderung: Durch standardisierte Haltung und erfahrene Operateure soll die Zahl so gering wie möglich gehalten werden.

Verfeinerung: Durch standardisierte Versuchsplanung (mit kombinierten Methoden wie Herzecho, Angio, Hämodynamik und Klinik) soll die Aussagekraft so groß wie möglich gemacht werden.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben der Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of den Council of 6. November 2001 on the community code relating to medical products for human use, der EDQM Guideline zum OCABR des TBE Impfstoffes und des österreichischen Arzneimittelgesetzes muss bei allen Impfstoffen der Wirkwert bestimmt werden. Dieser Test ist ein wichtiger Beitrag zur Sicherstellung der Qualität und der Wirksamkeit der Impfstoffchargen, sodass es weder bei Kindern noch bei Erwachsenen zur gefährlichen FSME Erkrankung kommt und ist Grundlage des vorliegenden Projektes.

zu erwartender Schaden: Der Tierversuch ist dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnenden.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 13.000 Mäuse

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

Aufgrund der Initiative der Antragstellerin konnte erreicht werden, dass nicht jede Abfüllcharge, sondern nur mehr der Final Bulk (das ist die Produktionsstufe davor, aus der dann mehrere Abfüllchargen produziert werden) getestet werden muss. Ferner wird versucht, den Tierversuch zukünftig gänzlich durch in vitro Tests ersetzen zu können.

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

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

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

Männliche Pferde zeigen ein typisches Hengstverhalten, das bei Gruppenhaltung zu innerartlicher Aggression und beim Reiten zu einem erhöhten Unfallrisiko führt. Nicht für die Zucht vorgesehene Hengste werden daher meist chirurgisch kastriert.

Alternativ wird bei anderen Spezies (z. B. Hund) eine reversible, medikamentöse Hemmung der Fortpflanzung mit GnRH-Agonisten angewandt. In dem Versuchsvorhaben soll die Wirkung eines für den Hund zugelassenen slow release-Implantats mit dem GnRH-Agonisten Deslorelin auf das Verhalten, die Samenqualität und die endokrine Regulation der Hodenfunktion bei Hengsten (*Equus caballus*) untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die medikamentöse Hemmung von Fortpflanzungsfunktionen und die damit einhergehenden Verhaltensänderungen ermöglichen eine artgerechte Gruppenhaltung von Hengsten und reduzieren das Unfallrisiko im Umgang mit Hengsten, ohne dass die Tiere chirurgisch und damit irreversibel kastriert werden müssen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Setzung eines kommerziellen Implantats mittels Kanüle unter die Haut. Mehrmalige Blutentnahmen während der Projektdauer.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pferde (n=20)

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

Vermeidung: Da die Untersuchung der komplexen Fortpflanzungsregulation und des Verhaltens von Pferden nur an lebendigen Tieren möglich ist, kann die Studie nicht gänzlich vermieden werden.

Verminderung: Durch Verwendung von Pferden derselben Rasse und einheitliche Haltungsbedingungen sind geringe interindividuelle und deutliche Gruppenunterschiede zu erwarten, wodurch die Anzahl der verwendeten Pferde gering gehalten werden kann. Zudem kommen erprobte laboranalytische Verfahren zur Anwendung, die die in dem Projekt zu erwartenden Veränderungen mit einer hohen Trennschärfe erfassen.

Verfeinerung: Mit Ausnahme von Blutproben werden keine invasiven Probenentnahmen oder Untersuchungen durchgeführt.

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 Rolle von miRNA-21 bei der Heilung von Alveolen nach Zahnextraktion ist nicht bekannt. Es gibt Studien die eine Bedeutung von miRNA-21 bei der Knochenregeneration vermuten lassen. Ziel des Projektes ist es herauszufinden ob miRNA-21 bei der Heilung von Alveolen nach Zahnextraktion eine Bedeutung hat.

zu erwartender Schaden für die Tiere: miRNA-21 knockout Mäuse und die entsprechenden Kontrolltiere werden einer Extraktion eines Schneidezahns unterzogen und die Heilung von Alveole vermessen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist das Wissen, ob miRNA-21 ein therapeutisches Zielgen für den Erhalt der Alveolen nach Zahnextraktion ist. Da Alveolen üblicherweise resorbieren und damit eine Implantation verhindert wird sind Therapien zum Erhalt der Alveolen nach Zahnextraktion von klinischem Nutzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

66 Mäuse

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 der Alveolen nach Zahnextraktion zu beurteilen. Um die Wirkung von miRNA-21 auf die Heilung von Alveolen nach Zahnextraktion zu studieren werden Mäuse verwendet die keine miR-21 produzieren. Das hier beschriebene Zahnextraktionsmodell wurde kürzlich publiziert.

Verminderung: In der Pilotphase werden nur zwei Gruppen (miR-21 knockout Tiere und Kontrolltiere) und ein Zeitpunkt verwendet um die Anzahl der Tiere so niedrig wie möglich zu halten. Eine weitere Phase mit zweiten Zeitpunkten wird nur dann durchgeführt, wenn es in der Pilotphase einen Effekt größer als 1,5 Standardabweichungen zwischen den Gruppen gibt.

Verfeinerung: Die Zahnextraktion wird sorgfältig und möglichst atraumatisch durchgeführt. Die Zahnextraktion ist ein etabliertes Modell das mittelschwere Schmerzen verursacht die mit Anästhesie während der Operation und Schmerzmittel

nach dem Eingriff erleichtert werden. Die Pflege erfolgt durch erfahrene Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen. Die Analyse der Heilung von Alveolen nach Zahnextraktion erfolgt mit hochauflösenden radiologischen Methoden und einer modernen Analysesoftware.

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

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

Das Ziel dieses Versuches ist die Testung einer Anti-Krebsvakzine. 1. soll zwischen zwei Impfstoffkandidaten entschieden werden und 2. werden Zusatzstoffe, die zur Wirksamkeit der Vakzine beitragen und die Dosierung getestet.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt soll das Konzept einer Vakzine gegen die aggressive Form von Brustkrebs und Magenkrebs getestet werden. Als Impfstoff werden hier B-Zell-Peptide der Proteine verwendet, die in den Krebszellen produziert werden. Auf diese Weise soll die Toleranz zu „selbst-Antigen“ d. h. den körpereigenen Stoffen, durchbrochen werden um eine Immunabwehr spezifisch gegen die Krebszellen zu erzeugen. Es wird erwartet, dass die Anwendung solcher Vakzine in Kombination mit anderen Therapien zu einem verbesserten Erfolg der Behandlung von solchen Tumoren führen wird. In dem vorliegenden Versuch handelt es sich um Weiterentwicklung einer Vakzine, die bereits in einer Phase 1 klinischer Studie getestet wurde.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch wird an Mäusen durchgeführt. Dazu werden die Mäuse 4-malig immunisiert, vor Beginn und abschließend werden Blutproben entnommen. Nach dem Abschluss des Impfschemas werden die Mäuse getötet. Die für die Immunisierung verwendeten Peptide sind als gut verträglich getestet. Die Belastung der Tiere wird daher als mittelgradig eingeschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

465 Mäuse

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

Vermeidung: Die Wirkung einer Vakzine ist ein komplexer immunologischer Vorgang der in mehreren lymphatischen Organen im Sinne eines immunologischen Netzwerks stattfindet und kann nicht nur an isolierten Zellen, Zellkultur, in vitro getestet werden.

Verminderung: Unter Mitwirkung eines Biostatistiklers wurde die geringste erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, die für eine statistische Auswertung der Ergebnisse notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden von den Mitarbeitern und vom ausgebildeten Fachpersonal versorgt. Durch eine engmaschige Überwachung und Kontrolle der Tiere wird angemessener Gesundheitszustand gewährleistet. Die Durchführung der Versuche, Tierhaltung und Hygiene-Maßnahmen entsprechen dem TVG 2012. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2021 vorgesehen.

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

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

Die Kokzidiose ist eine durch Protozoen der Gattung Eimeria hervorgerufene, parasitäre Erkrankung von Geflügel, die als eine der bedeutendsten Gesundheitsprobleme in der Broilerproduktion angesehen wird. Gezielter Einsatz von Kokzidiostatika und ein gutes Monitoring gelten als die einzigen Möglichkeiten die Gesundheit des Geflügels zu erhalten. Die klinischen Erscheinungsformen reichen von blutiger Kloake bis hin zum Tod der Tiere. Die Schädigung der Darmschleimhaut führt zu einer reduzierten Futtermittelverwertung und kann die Besiedlung mit Clostridien begünstigen. Die Parasiten, die mit den Fäzes ausgeschieden werden, sind nach der Ausscheidung hoch ansteckend, weshalb die Prävention der Erkrankung entscheidend ist. Um gute prophylaktische Alternativen zu den bisher eingesetzten Antibiotika zu finden, ist es notwendig ein funktionierendes Tiermodell zu verwenden. Im geplanten Versuch soll getestet werden, ob sich ein phyto generer Futtermittelzusatz im Vergleich zu einem Kokzidiostatikum eignet, die intestinalen Schleimhautläsionen und Oozytenausscheidung in einem Kokzidiosemodell zu beeinflussen.

zu erwartender Nutzen: Belastung der Tiere (beispielsweise: blutige Darmentzündungen bis hin zum Tod) durch die häufig auftretende Kokzidiose beziehungsweise der Einsatz von Antibiotika könnte vermieden beziehungsweise erheblich reduziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Wirksamkeit des Futtermittelzusatzes auf immunologischen Reaktionen im Magen-Darm-Trakt der Tiere untersucht werden soll, ist das Auslösen einer milden Kokzidiose erforderlich. Den Tieren entstehen dadurch keinerlei Leiden oder Schmerzen. Am Ende des Versuchs werden die Tiere stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Küken

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl der Einfluss des Futtermittelzusatzes auf die Entwicklung intestinaler Schleimhautläsionen und die Oozytenausscheidung analysiert

werden sollen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n=120 pro Gruppe) verwendet, um bei dem komplexen Versuch ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis gewährleisten zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Kleingruppen gehalten und durch den Versuchsaufbau wird Stress vermieden. Die Beprobung der Tiere erfolgt nach der Euthanasierung und ist entsprechend stress- und schmerzfrei. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Pathogene Bakterien, die gegen Antibiotika resistent sind, stellen ein ernstzunehmendes weltweites Gesundheitsrisiko dar. Jedes Jahr sterben tausende Menschen an Infektionen mit solchen Antibiotika-resistenten Bakterien. Momentan gibt es keine wirksame Impfung. Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung der Funktion und Wirksamkeit von bisher nicht berücksichtigten Komponenten der natürlichen Immunabwehr gegen Antibiotika-resistente Bakterien. Bakterielle Infektionen stehen weiters unter Verdacht, andere Entzündungserkrankungen zu beeinflussen und zu verschlimmern. Weitere Projektziele widmen sich der Erforschung der Mechanismen der Wirts- und Pathogenfaktoren, die diesen komplexen Interaktionen zu Grunde liegen.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse dieser Studie sollen das Verständnis der körpereigenen Abwehrmechanismen gegen Infektionen mit pathogenen Bakterien erhöhen und letzten Endes eine Grundlage für neue Strategien zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen mit Antibiotikaresistenten Bakterien darstellen. Außerdem soll die Studie die komplexen Mechanismen entschlüsseln, die der Interaktion von bakteriellen Infektionen und anderen Entzündungserkrankungen zu Grunde liegen. Solche Erkenntnisse sollen zukünftig bei Therapien umgesetzt werden, beispielsweise um die weitere Verschlimmerung momentaner Erkrankungen durch Infektionen zu verhindern oder zu bremsen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

2868 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

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

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt, die Anzahl der Tiere beruht

auf statistischen Berechnungen. Zur Reduktion potentieller Streuungen werden nur Tiere aus derselben Tierzuchteinrichtung verwendet.

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

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

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

Pulmonare Hypertonie (PH) ist eine seltene Erkrankung die zum Umbau der Lungengefäße und letztendlich zu Herzversagen führt. PH tritt häufig assoziiert mit anderen Lungenerkrankungen (zum Beispiel Lungenfibrose) und Entzündungsreaktionen auf, die den Verlauf der PH zusätzlich verschlechtern. Interessanterweise ist die Häufigkeit dieser Erkrankung in Frauen deutlich höher als in Männern. Vorhandene Therapien ermöglichen eine Verlangsamung der Krankheit, aber es existiert bis heute keine Möglichkeit der Heilung für Patienten. In diesem Projekt sollen die Rolle von Sexualhormonen in der Entstehung von PH untersucht und neue molekulare Mechanismen identifiziert werden, die für die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten von Bedeutung sind.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für pulmonale Hypertonie.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 1332

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

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Erkenntnissen von früheren Studien sowie auf Ergebnissen von in vitro Vorversuchen. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge von unterschiedlichen Zelltypen innerhalb der Lunge, die dieser Krankheit zugrunde liegen sind allerdings in vitro nicht rekonstruierbar. Deswegen ist der Einsatz von Tiermodellen unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und sowie der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für jedes einzelne Tier alle wichtigen Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Weltweit nimmt der Bevölkerungsanteil der alten und hochbetagten Menschen stetig zu. Damit einhergehend steigt auch die Prävalenz von altersassoziierten degenerativen Veränderungen sowie Krankheiten, die häufig mit Einbußen der Lebensqualität und der Selbstbestimmtheit einhergehen. Neuere Studien weisen darauf hin, dass Altern in Verbindung mit Veränderungen der intestinalen Mikrobiotazusammensetzung steht und dass umgekehrt Modifikationen der intestinalen Mikrobiotazusammensetzung den Alterungsprozess beeinflussen können. Welche molekularen Mechanismen hierbei von Bedeutung sind und ob diese durch Ernährungsfaktoren oder Modulation des Darmimmunsystems veränderbar sind, ist bisher nicht geklärt.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die an altersassoziierten Modifikationen der intestinalen Homöostase und Barrierefunktion beteiligt sind, untersucht werden. Hierbei liegt unser besonderer Fokus in der Betrachtung der Rolle der Ernährungszusammensetzung und Verfügbarkeit von Energie sowie der Identifikation neuer „Targeting“-Strategien zur Prävention altersassoziiertter Veränderungen der intestinalen Mikrobiotazusammensetzung und Barrierefunktion.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Blut- und Gewebeentnahme erfolgt jeweils unter Narkose mit anschließender zervikaler Dislokation. Die Mäuse werden engmaschig kontrolliert und bei Auftreten von Abbruchkriterien aus dem Versuch entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tierart: *Mus musculus*, Gesamtanzahl: 680

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

Vermeidung: Zum heutigen Zeitpunkt steht kein adäquates in vitro System zu Verfügung, das die zugrundeliegenden Mechanismen im Hinblick auf die Interaktion zwischen der intestinalen Mikrobiota und Barrierefunktion, des Immunsystems und eine altersassoziierte Degeneration der Darmbarriere untersucht. Die untersuchenden Reaktionsabläufe sind zudem vom intakten Gesamtorganismus abhängig.

Vergleichbare Versuche sind beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Verminderung: Die Tiere der unterschiedlichen Versuchsgruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten um Abweichungen und Streuung innerhalb der Gruppen zu reduzieren. Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels „G-Power“.

Verfeinerung: Die Tiere werden während des Versuchs in Gruppen gehalten und haben Zugang zu dem sogenannten Enrichment (Einstreu, Häuschen, Nistmaterial, nonnutritive Pellets sowie Nagehölzchen). Das Wohlergehen und der Gesundheitszustand werden täglich überwacht und kontrolliert. Zum Versuchsende erhalten die Tiere eine terminale Narkose. Zudem wurde die Anwendung schmerzloser Endpunkte (Abbruchkriterien) definiert.

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 Tierversuches ist die Produktion von monoklonalen Antikörpern zur Diagnose des viral bedingten Ferkelzitterns bzw. zur Detektion der Atypischen Porzinen Pestiviren (APPV). Die Erreger dieser Erkrankungen wurden erst kürzlich entdeckt und gehören zum rein tierpathogenen Genus Pestivirus in der Familie der Flaviviridae.

zu erwartender Nutzen: Die produzierten Antikörper sind notwendig, um eine serologische Diagnostik von APPV zu ermöglichen und andere Pestiviren (z. B. das Virus der klassischen Schweinepest - KSPV) besser von APPV unterscheiden zu können. Da für die diagnostischen Nachweisverfahren bislang keine kommerziell erhältlichen Antikörper vorhanden sind, müssen geeignete Antikörper entwickelt und produziert werden. Eine sichere Diagnosemöglichkeit ist Voraussetzung für die erfolgreiche Bekämpfung dieser Schweinekrankheit und trägt dazu bei, krankheitsbedingte Leiden der Tiere zu verhindern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit rekombinanten, gereinigten Virusproteinen immunisiert und nach Entwicklung einer Immunantwort getötet, um die Antikörper produzierenden Immunzellen zu gewinnen. Es sind keine über die Injektion (Immunsierung) bzw. Blutentnahme (Test der Serokonversion) hinausgehenden Belastungen zu erwarten. Dennoch können, wie auch bei zugelassenen Impfstoffen, schmerzhaft Fehlinjektionen (z. B. Punktion eines Hautnervens) oder unerwünschte Nebenwirkungen (starke lokale Entzündungsreaktionen) nie vollständig ausgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

Vermeidung: Nach Stand der Wissenschaft kann die Bildung von Antikörpern ausschließlich in lebenden Organismen induziert werden. Nach der Gewinnung der Immunzellen ist eine permanente in vitro-Produktion von monoklonalen Antikörpern möglich, sodass keine weiteren Versuchstiere zur Produktion von Antikörpern eingesetzt werden müssen.

Verminderung: Da die Immunantwort auch bei homozygoten Mauslinien starken individuellen Schwankungen unterliegt, muss eine Mindestanzahl von Mäusen immunisiert werden.

Verfeinerung: Die Mäuse werden vier bis acht Wochen nach dem Erwerb an die Haltungsbedingungen und das betreuende Personal gewöhnt, um die Voraussetzungen für ein möglichst stressfreies Handling zu schaffen. Die Tiere werden in Gruppen gehalten. Die Käfige werden mit einem Kunststoffhäuschen und reichlich Nistmaterial ausgestattet, um eine artgerechte Beschäftigung der Mäuse zu ermöglichen. Um die Belastung der immunisierten Tiere möglichst gering zu halten, wird besonderes Augenmerk auf die Reinheit der verwendeten Antigenstrukturen gelegt und ein gut verträgliches Adjuvans verwendet. Nach der Applikation der Antigene werden die Tiere in ihre Käfige zurückgesetzt und mindestens 30 Minuten beobachtet, um eventuell auftretende schmerzhafteste Prozesse sofort festzustellen. Die Tiere werden weiterhin engmaschig kontrolliert. Bei Anzeichen von Schmerzen erhalten die Tiere ein Schmerzmittel oder werden getötet.

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

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

Ziel dieser Studie ist, die Evaluierung der Transfektionseffizienz verschiedener Viruspartikel im Gehirn von Mäusen. Die Viruspartikel sollen nach erfolgreicher Austestung in Folgeprojekten zur Untersuchung von Behandlungsmöglichkeiten gegen die Huntington, Gaucher, Alzheimer Krankheit sowie Tauopathien und zur Untersuchung von Neurogenese eingesetzt werden.

zu erwartender Schaden: Die intraperitoneale Injektion für die Operationsnarkose und die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Außerdem kann durch die intrazerebrale Injektion das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall das Tier paralysiert werden.

zu erwartender Nutzen: Mit der vorliegenden Studie sollen daher eine ganze Reihe an Viruspartikel auf ihre Expressionseffizienz getestet werden um dann für die Folgestudie eingesetzt werden zu können. Durch diese Studie wird die Entwicklung verschiedener Substanzen gegen unterschiedliche Krankheiten gefördert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 130 Wildtyp Mäuse beider Geschlechter beantragt. Die Tiere werden intern gezüchtet und im Alter von 3 bis 8 Monaten verwendet.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen zu entwickeln und 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 5 Tiere verwendet werden. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass einige Tiere während der Operation versterben, sollte diese Gruppengröße für die Effizienzaustestung ausreichend sein. Durch die hier geplante Austestung der Partikel wird es möglich sein, die Effizienz der

Partikel für Folgestudien zu ermittelt. Dadurch werden nicht unnötig Tiere in großer Gruppengröße verwendet, sollte ein Partikeltyp nicht funktionieren.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation 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 Vereinzelnung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Die Lungenfibrose ist eine lebensbedrohliche chronische Erkrankung der Lunge mit dem Leitbefund einer fortschreitenden Fibrose des Lungengewebes. Sie entsteht durch chronische Entzündungsvorgänge, wobei auch die feinen Wände der Lungenbläschen betroffen sind. Dabei wird das entzündete Lungengewebe in Bindegewebe umgebaut - es kommt zu einer krankhaften Vermehrung des Bindegewebes zwischen den Lungenbläschen und den sie umgebenden Blutgefäßen, welches dann verhärtet und vernarbt (fibrosiert). Diese Funktionseinschränkung führt dazu, dass der Sauerstoff schlechter in die Blutgefäße gelangen kann, was zu einer Störung des Gasaustauschs und damit zu einer eingeschränkten Sauerstoffaufnahme führt. Eine besonders schlechte Prognose hat das gemeinsame Auftreten von Lungenfibrose und Lungenhochdruck (3-Jahres-Überlebenszeit unter 50%). Die Krankheitsmechanismen sind weitgehend unbekannt. Potente Medikamente, die den Lungenhochdruck bei Lungenfibrose senken bzw. eine weitere Verschlechterung verhindern können, stehen leider weiterhin nicht zur Verfügung. Das Ziel unseres Projektes ist es, die Faktoren für die Entstehung und Entwicklung der Lungenfibrose zu erforschen.

zu erwartende Nutzen: Die Ergebnisse können unsere Kenntnisse über die Entstehung der Krankheit in Menschen erweitern. Das Ziel ist neue Signalwege zu entdecken die zu neuen therapeutischen Möglichkeiten führen können.

zu erwartende Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln Symptome der Lungenfibrose, die dem menschlichen Krankheit ähnlich sind, wie zum Beispiel häufig andauernde Müdigkeit, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, sowie ein Anstieg der Atemfrequenz. Die Tiere könnten mittelfristig möglicherweise leichte Schmerzen durch die fibrotische Veränderungen der Organe erfahren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 944

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

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Erkenntnissen von früheren Studien sowie auf Ergebnissen von in vitro Vorversuchen. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge von unterschiedlichen Zelltypen und Organen,

denen Entzündungsprozessen zugrunde liegen sind allerdings in vitro nicht rekonstruierbar. Deswegen ist der Einsatz von Tiermodellen unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert sowie der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für jedes einzelne Tier alle wichtigen Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Erkrankungen oder Verletzungen von Sehnen stellen häufige Verletzungen in der Orthopädie dar. Diese sind für die Patienten sehr schmerzhaft und können zumeist nicht mit befriedigenden Ergebnissen geheilt werden. Bis heute sind die molekularen Mechanismen, die hinter dem komplexen Prozess der Sehnenheilung stehen nicht ausreichend bekannt. Im vorliegenden Projekt möchten wir die Sehnenheilung nach einer kleinen Stichinzision in der Achillessehne bzw. nach Setzen eines kleinen Fensterdefekts in der Patellasehne der Maus studieren.

zu erwartender Nutzen: Durch die Ergebnisse unseres Versuches erwarten wir mehr über die beteiligten Faktoren an der Sehnenheilung herauszufinden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erwartungsgemäß in ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt und in der Lage das operierte Bein sofort voll zu belasten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering bis mittelbelastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 6 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert. Das hier beantragte Mausmodell stellt gegenwärtig das kleinste, geeignete Tiermodell zur Untersuchung der Sehnenheilung dar. Sinnesphysiologisch niedriger entwickelte Tiere sind für den verfolgten Zweck nicht geeignet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden für den Versuch 192 Mäuse benötigt, um signifikante Aussagen treffen zu können.

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

Vermeidung: Die Sehnenheilung ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. Die multifaktoriellen Prozesse der Reparation von Sehnen können jedoch nicht im theoretischen Modell oder in vitro in ihrer Gesamtheit simuliert werden und können letztendlich nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Zellen aus der

Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg. Zudem wurde anhand von intensiven Literaturrecherchen sichergestellt, dass der beantragte Versuch in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde.

Verminderung: Für die verschiedenen Analysen ist eine bestimmte Probenuntergrenze nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Insbesondere biomechanische Untersuchungen bedürfen eines gewissen Probenminimums. Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung wurde die geringste Versuchstieranzahl ermittelt.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage nach der OP ein spezielleres, weiches Einstreu, um keine Reizung der Hautnaht zu auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung („Enrichment“) und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um falls nötig entsprechend reagieren zu können (Schmerzmittel, Versuchsabbruch).

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

Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch schubförmiges Auftreten neurologischer Symptome wie z. B. Lähmungen, Gefühls- oder Sehstörungen gefolgt von einer mehr oder weniger zufriedenstellenden Rückbildung. Über den Verlauf von Jahren kann es zu variablen, bleibenden Behinderungen kommen. Während für die schubhafte Phase der Erkrankung mittlerweile eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung steht, sind in der progredienten Phase keine spezifischen Therapieoptionen mehr verfügbar. Unter anderem konnten bislang die kortikalen Läsionen, die typisch für die progrediente MS sind, nicht im Tiermodell nachgestellt werden. In unserem neuen Tiermodell der kortikalen Demyelinisierung können wir aber gerade diese Phase spezifisch untersuchen. Vitamin-D-Mangel wurde in den letzten Jahren als verstärkender Faktor der Autoimmunreaktion in der MS erkannt; die Substitution von Vitamin D führte in vielfachen Tierversuchen zu einer Abmilderung der Symptome wie auch der histologisch festgestellten Gewebszerstörung. In unserem Versuch möchten wir spezifisch den Einfluss von Vitamin D bzw. des Mangels an Vitamin D auf die Entwicklung der kortikalen Läsionen untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Mit diesem Tiermodell ist es möglich kortikale Läsionen und den Einfluss von Vitamin D auf Reparaturprozesse zu untersuchen um Aussagen zum Therapieeffekt einer Anwendung von Vitamin D in diesem Kontext zu erhalten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aus Vorversuchen ist bekannt, dass eine demyelinisierende Läsion im Frontallappen der Tiere lediglich zu einer milden, vorübergehenden (wenige Tage andauernden) Veränderung des Verhaltens führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

125 Ratten

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

Vermeidung: Leider kann eine Fragestellung, in wie fern sich eine Substanz als Therapeutikum für eine Erkrankung des Gehirns eignet, nur im Tierversuch beantwortet werden. Aufgrund des komplexen Zusammenspiels der unterschiedlichen

Zelltypen im Hirngewebe ist ein Ausweichen auf andere experimentelle Techniken wie z. B. Zellkultur leider nicht möglich.

Verminderung: Unser Versuchsansatz wurde durch verschiedene Vorarbeiten so konzipiert, dass mit einer relativ geringen Tieranzahl gute Aussagen zum Therapieeffekt einer Anwendung von Vitamin D auf kortikale demyelinisierende Läsionen zu erhalten. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Ratten durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter (Verhaltensparameter, 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 Ratten beläuft sich auf die statistisch notwendige Anzahl pro Versuch und es werden keine Versuche unnötig ausgeführt oder wiederholt. Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter Beobachtung.

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

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

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen gehen mit einer gravierenden Beeinträchtigung der davon betroffenen Patientinnen und Patienten einher. Trotz beständigen Fortschritts in den therapeutischen Möglichkeiten besteht nach wie vor ein Bedarf nach Arzneimitteln, die den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen und weniger unerwünschte Wirkungen als die bestehenden Therapien haben. Das komplexe Zusammenspiel zwischen den Zellen des Immunsystems, den Zellen der Darmschleimhaut und den Bakterien im Darm kann nur in einem sehr begrenzten Ausmaß in Zellkulturexperimenten untersucht werden. Daher erfordert die Prüfung neuer experimenteller Strategien auch den Einsatz an einem Versuchstier, in dem die Erkrankung modellhaft untersucht werden kann. Im vorliegenden Projekt soll eine natürliche mineralische Zubereitung, deren Wirkung auf den Darm beschränkt bleibt, an IL10-defizienten Mäusen geprüft werden. IL10-defiziente Mäuse entwickeln spontan im Verlauf ihres Lebens eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die derjenigen von Menschen ähnelt. Daher sind Mäuse ein anerkanntes Modell der menschlichen Erkrankung. Die bereits vorliegenden Daten aus in vitro Experimenten (=Versuche mit Zellkulturen) rechtfertigen die Annahme, dass die zu testende Zubereitung auch in vivo (d. h. bei den erkrankten Mäusen) wirksam sein sollte.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel ist es mit diesen Untersuchungen, die Grundlage für eine klinische Prüfung der mineralischen Zubereitung am Menschen zu schaffen. Wenn diese Substanz den Erkrankungsverlauf bessert, besteht Hoffnung, dass sich diese Besserung auch in der klinischen Prüfung beobachten lässt. Die daraus resultierende Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten mit einer lokal begrenzten und daher nebenwirkungsarmen Therapie wäre für die betroffenen Patientinnen und Patienten ein großer Nutzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: IL10-defiziente Mäuse entwickeln eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung; diese geht mit Durchfall, Schleim- und Blutbeimengungen im Stuhl und Folgeerscheinungen (geringere altersabhängige Gewichtszunahme, Blutarmut durch Eisenmangel) einher. Die Versuchsdauer wird auf den Zeitraum begrenzt, wo die Erkrankung in ihrer Ausprägung noch moderat ist. Daraus resultiert eine Belastung mittelgradigen Ausmaßes.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 170 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Ob eine Substanz bzw. ein Wirkstoffkandidat sich für die Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eignet, kann nur in einem Tierversuch geprüft werden. Die Anzahl der für diesen Versuch notwendigen Tiere wird durch die Standardisierung der Versuchsbedingungen reduziert. Durch die vorgesehene, aufwändige Analytik (histologische Aufarbeitung des gesamten Darms, Analyse der Expression von Entzündungsmarkern, Mikrobiom etc.) wird eine möglichst große Zahl von zusätzlichen Parametern gewonnen, sodass dies auch zur Beschränkung der Tierzahl beiträgt. Aufgrund homogener Versuchsbedingungen wird die Varianz der Daten vermindert, was zu einer Reduzierung der Tierzahl führt. Durch die Abbruchkriterien wird das Leiden der Tiere auf das minimal Notwendige beschränkt.

Verminderung: Unter Beachtung der oben angeführten Punkte wurde die Anzahl der Tiere auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Untersuchung wird nicht auf den primären Endpunkt (Besserung des klinischen Bildes) beschränkt. Nach Organentnahme wird der Darm histologisch aufgearbeitet. Darüber hinaus werden Gewebeproben mit molekularbiologischen und proteinchemischen Methoden untersucht, wodurch eine umfassende Bewertung des Substanzeffektes ermöglicht wird. Damit kann eine detaillierte quantitative Beschreibung des Substanzeffektes durchgeführt werden, die die Grundlage für die klinische Entwicklung liefert.

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

Lyme Borreliose bleibt trotz aller Bemühungen zur Verbesserung der Überwachung, Diagnostik, Meldung und Kontrolle dieser Krankheit, die am weitesten verbreitete Zoonose in der nördlichen Hemisphäre. In den vergangenen 5 Jahren ist die jährliche Rate an Neuerkrankungen in Europa stetig gestiegen. Die schwierige und aufwendige Diagnose sowie die beschränkte, und oft nicht effektive Therapie, aber vor allem die steigende Zahl an Neuerkrankungen sowie die hohen Kosten für das Gesundheitssystem, die durch chronische Verläufe von Lyme Borreliose in Kombination mit einer stetig steigenden Lebenserwartung entstehen, belegen die sozio-ökonomische Relevanz von Lyme Borreliose und machen die schnelle Entwicklung eines protektiven Impfstoffes gegen Infektionen mit den primären Erregern der Lyme Borreliose aus medizinischer Sicht wünschenswert. Projektziel der geplanten Studien ist daher die ausführliche Testung eines Impfstoff-Kandidaten zur Vorbeugung von Lyme Borreliose im Mausmodell. Der Schwerpunkt wird dabei auf der Testung der Wirksamkeit (Immunogenität und Protektivität) sowie des Wirksamkeitsspektrums des Vakzin-Kandidaten liegen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der geplanten Studien liegt weit über dem Schaden der Versuchstiere, da derzeit noch kein Impfstoff zur Vorbeugung von Lyme Borreliose beim Menschen verfügbar ist.

zu erwartender Schaden: Die geplanten Experimente mit den Impfstoffkandidaten sind lediglich mit einer geringen Belastung der Versuchstiere verbunden. Für die geplanten Studien werden unterschiedliche Stämme von weiblichen Wildtypmäusen benötigt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens 5 Lebenswochen beträgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die von den Ergebnissen der einzelnen Studien abhängige Anzahl der benötigten Versuchstiere beträgt innerhalb von 5 Jahren maximal 12.475 Mäuse.

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

Die optimale Haltung von Mäusen in den geplanten Versuchen wird durch die Verwendung von hochqualitativen, zertifizierten, tierschutzgerechten und hygienischen Materialien wie z. B. Käfigsysteme, Labortierfutter, Einstreu-, Nestbau-

und Beschäftigungsmaterial sichergestellt. Regelmäßig wird neues Nestbau- und Beschäftigungsmaterial getestet, um das Wohlbefinden der Tiere in unserer Einrichtung zu verbessern. In den geplanten Studien werden in vitro Analysen (z. B. Serum Bactericidal Assays) zur Testung der Immunogenität bzw. Funktionalität des Impfstoffkandidaten durchgeführt, um gezielt Experimente in den Tieren zu ersetzen und zu reduzieren. Zusätzlich wird, basierend auf Laboranalysen in den laufenden Experimenten, die Planung weiterer Experimente erstellt und die benötigte Tierzahl für laufende und folgende Experimente ermittelt. Mit Hilfe der angeführten Maßnahmen kann die Anzahl der benötigten Mäuse für laufende Studien mit dem nötigen Minimum durchgeführt bzw. in Folgeexperimenten reduziert werden. Unter Voraussetzung der Erhaltung einer statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit zur Gewährleistung aussagekräftiger Resultate, ist die Versuchstierzahl basierend auf unserer langjährigen Erfahrung mit Mausmodellen, so gering wie möglich kalkuliert.

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

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

In dieser Studie soll ein etabliertes Medikament zur Behandlung von Depressionen auf seine Wirksamkeit zur Verbesserung kognitiver Defiziten im induzierten Rattenmodell getestet werden. Mit dieser Studie soll daher untersucht werden, ob das Antidepressivum auch zur Behandlung von kognitiven Defiziten, wie sie in verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten wie z. B. der Alzheimer Krankheit vorkommen, geeignet ist.

zu erwartender Schaden: Die Tiere dieser Studien werden mehrfach mit zwei Testsubstanzen intraperitoneal bzw. peroral behandelt und im Anschluss in zwei kognitiven Verhaltenstests, die leichten Stress bei den Tieren auslösen können, untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und Gewebe für weitere Untersuchungen entnommen. Insgesamt erfahren die Tiere daher leichten Stress und eventuell kurzzeitig leichten Schmerz.

zu erwartender Nutzen: Sollte die Studie erfolgreich sein, könnte eine Zulassung des Medikaments für diese neue Indikation recht schnell durchgeführt werden, da diese Substanz schon im Patienten Anwendung findet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 Wistar Ratten beantragt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig, da die Effekte durch Substanzen induziert und mittels Verhaltenstests analysiert werden. Beide weisen eine hohe Variabilität im Tier auf, so dass nur durch hoch gewählte Gruppengrößen signifikante Ergebnisse geliefert werden können. Durch die Testung eines Medikaments, welches bereits für eine andere Indikation auf dem Markt ist, kann das Medikament zügig für diese neue Indikation

zugelassen werden. Es sind nicht viele zusätzliche Tierversuche notwendig, was insgesamt die Tierzahl in zukünftigen Versuchen verringern wird.

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

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

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

Metastasierung von Tumorzellen ist für 90% der Tumor-bedingten Todesfälle verantwortlich. Um metastasieren zu können, müssen Tumorzellen in einem sehr komplexen und diversen Vorgang Migrationseigenschaften wiedererlangen, die in früheren Entwicklungsstadien aktiv waren jedoch im Rahmen der Entwicklung stillgelegt wurden. Die Migration von Tumorzellen ähnelt jener von Leukozyten, die die größte Gruppe der migrierenden Zellen in Säugetieren darstellen. In Embryos von *Drosophila melanogaster* wurde ein Gen (CG8602) identifiziert, das für die Migration von Leukozyten essentiell ist. Die Funktion des Säugetier-Homologs, MFSD (Major Facilitator Superfamily Domain Containing Protein 1), ist bisher noch nie untersucht worden und somit unbekannt. Da viele verschiedene Prozesse beim Wiedererlangen von migratorischen Eigenschaften eine Rolle spielen können, wollen wir in unserer Arbeit aufklären, auf welche Art und Weise MFSD1 die Migration von Tumorzellen während der Metastasierung kontrolliert. Dafür werden wir MFSD1 in verschiedenen Tumorarten ausschalten und untersuchen wie sich dies auf das Metastasierung-Potenzial der Zellen auswirkt. Zusätzlich werden wir die Funktion von MFSD1 in Stroma-Zellen, die für eine erfolgreiche Metastasierung essentiell sind, untersuchen. Dieses Projekt soll offenlegen, wie die Migration von Tumorzellen reguliert wird wodurch vielversprechende neue Therapiemöglichkeiten eröffnet werden.

zu erwartender Nutzen: Tumorerkrankungen und daraus resultierende Todesfälle hinterlassen einen großen sozioökonomischen Schaden. Ein besseres und ausführlicheres Wissen über die molekularen Mechanismen, die zu Metastasierung mit Todesfolge führen, sind erforderlich, um diese Krankheiten besser behandeln und verhindern zu können. In diesem Projekt wollen wir untersuchen, welche Rolle MFSD1 bei der Metastasierung von Tumorzellen spielt. Des Weiteren wollen wir die Interaktionspartner dieses Proteins beschreiben, die für die Funktion von MFSD1 essentiell sind. Als Resultat unserer Untersuchungen soll ein Model entstehen, das den Einfluss von MFSD1 auf unbekannte als auch bekannte Mechanismen der Migrationskontrolle beschreibt. Daraus sollen neue, dringend benötigte therapeutische Ansätze abgeleitet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der größte zu erwartende Schaden für die Tiere wird als „mittel“ bewertet. Den Tieren werden Tumorzellen injiziert, die Metastasen in der Lunge bilden. Beim Auftreten von Symptomen werden die Tiere getötet und das

Tumor- bzw. Metastasen-Gewebe mit unterschiedlichen molekularbiologischen Methoden analysiert. Um vertrauenswürdige Resultate zu erhalten, wird auf das Wohlergehen der Mäuse höchsten Wert gelegt. Alle Manipulationen werden nach national genehmigten Protokollen durchgeführt. Das Leid der Tiere wird so gut wie möglich verhindert.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.500 Mäuse.

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

Vermeidung: Die komplexen Mechanismen und Wechselwirkungen während der Metastasierung können nicht durch in vitro Experimente nachgeahmt werden. Daher kann dieses Projekt nicht ohne Tierversuche auskommen.

Verminderung: Die Biopsien von den Tieren werden unterschiedlichen molekularbiologischen Analysen unterworfen. Viele der entnommenen Proben können auch noch Monate bzw. Jahre später im Rahmen des Projektes analysiert werden, wodurch die Verwendung von neuen Tieren nicht erforderlich ist. Um biologisch signifikante Aussagen treffen zu können, wird eine Mindestanzahl von Tieren benötigt. Das Wohlergehen der Tiere hat höchste Priorität.

Verfeinerung: Alle Manipulationen werden so schonend wie möglich für die Tiere durchgeführt. Scoresheets werden bei der Beobachtung zum Wohlergehen der Tiere für eine objektive Abschätzung der Beeinträchtigung herangezogen. Auf eventuell auftretende Komplikationen kann somit sofort reagiert werden bzw. Maßnahmen für die Zukunft getroffen werden, um diese zu verhindern.

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

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

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

Die Organtransplantation stellt heutzutage die Methode der Wahl in der Therapie von terminalem Organversagen, wie z. B. der chronischen Niereninsuffizienz, dar, und hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem routinemäßig angewandten Verfahren entwickelt. Trotz der hervorragenden Kurzzeitergebnisse nach Transplantationen, stellt der akute Schaden bedingt durch Sauerstoffentzug im Rahmen der Organentnahme, sowie Wiederherstellung der Blutzufuhr im Rahmen der Transplantation eine bedeutende Hürde dar, welche eine langfristige, gute Transplantatfunktion deutlich einschränken kann. Auslöser dieses Schadens können eine Reihe von Störfaktoren sein, welche unmittelbar vor und während der Wiederherstellung des Blutflusses im Rahmen der Operation auftreten, wie z. B. die Bildung von freien Sauerstoffradikalen. Derzeit wird eine Vielzahl von Medikamenten in verschiedenen Untersuchungen eingesetzt, um diese störenden Faktoren auszuschalten, um somit eine langfristige gute Organdurchblutung zu gewährleisten. Statine stellen eine dieser Medikamentengruppen dar. Statine werden derzeit aufgrund der cholesterinsenkenden Wirkung zur Vorbeugung von Gefäßerkrankung eingesetzt. Jedoch gibt es noch eine Vielzahl anderer positiver Wirkungen dieser Medikamentengruppe, welche noch unerforscht sind, wie z. B. entzündungshemmende Eigenschaften. Zudem wird den Statinen eine Wirkung als Radikalfänger zugesprochen, welche zur Vorbeugung des chronischen Gefäßschadens nach Organtransplantation genutzt werden kann. Es ist nun Ziel dieser Studie den Einfluss und die Wirkung von Statinen auf den nach Organtransplantation auftretenden Ischämie-Reperfusionsschaden zu untersuchen. Hierzu wird ein international anerkanntes und reproduzierbares Herztransplantationsmodell in der Maus angewandt. Zudem ist es Ziel dieser Studie zu untersuchen ob eine einmalige Spendertherapie ausreicht, um die überschießende Radikalbildung während der Organtransplantation zu verhindern. Diese gezielte Fragestellung wurde in einem Transplantationssetting noch nicht untersucht und stellt somit eine Neuheit dar.

zu erwartender Nutzen: Anhand dieses Projekt kann aufgrund der Möglichkeit Störfaktoren, wie z. B. Abstoßungsreaktionen, auszuschließen gezielt untersucht werden, wie Statine ihre positive Wirkung entfalten. Dies kann die Basis für eine gezieltere Anwendung dieser Medikamente im klinischen Alltag sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 50% der Tiere werden als Organspender verwendet. Nach oraler Vortherapie werden die Spendertiere in Narkose gesetzt und die Organe für die Transplantation entnommen. Die entnommenen Spenderherzen werden in Allgemeinnarkose in den Halsbereich der Empfängertiere transplantiert. Dieses Vorgehen wird seitens der Empfänger gut toleriert und ist mit dem Leben des Empfängertieres vereinbar. Unter entsprechender Schmerztherapie sind die Empfängertiere beschwerdefrei. Die maximale Beobachtungsdauer beträgt 24 Stunden. In diesem Zeitraum ist die physiologische Ernährung unmittelbar nach der Operation problemlos möglich und die Empfängertiere sind vollständig mobil.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 264 Mäuse verwendet

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

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine alternativen in vitro bzw. virtuellen Methoden, welche die natürlich vorkommenden Prozesse im Rahmen des bei Transplantation auftretenden Ischämie-Reperfusionsschadens simulieren können und zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung Anwendung finden können. Oben genanntes Tiermodell stellt daher die geeignete Methode dar um nicht immunologische Prozesse im Rahmen des akuten Perfusionsschadens zu untersuchen. In einem anerkannten und reproduzierbaren Modell kann die gestellte Fragestellung durch sachkundiges Personal gezielt beantwortet werden. Vor, während und nach den Operationen werden durch im Umgang mit Tieren geschultem Personal täglich alle Maßnahmen ergriffen um den Tieren Schmerzen, Leiden sowie Stresssituationen zu ersparen. Da Statine aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind, ist es daher von entscheidender Bedeutung die zahlreichen nicht erforschten Wirkmechanismen zu klären, um somit eine individuelle und patientenorientierte Anwendung von Statinen zu ermöglichen und eine optimale Transplantatfunktion und der damit verbundenen Lebensqualität der Betroffenen langfristig zu erreichen.

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

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

In der Herz-Lungen-Wiederbelebung wird seit Jahrzehnten Adrenalin zur Verbesserung der Durchblutung lebensnotweniger Organe eingesetzt. Allerdings gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass Adrenalin in Standarddosierung über eine zu stark ausgeprägte Verengung von kleinen Gefäßen zu einer Verschlechterung der Mikrozirkulation in den Zielorganen führt. Geringere Adrenalinindosierungen könnten sich im Vergleich zu höheren Dosierungen positiv auf die Mikrozirkulation im Gehirn auswirken. Zudem weisen experimentelle Daten auf einen Vorteil von Vasopressin gegenüber Adrenalin in Bezug auf die Durchblutung des Gehirns während der Herz-Lungen-Wiederbelebung hin. Mit unserem Neuromonitoring-Modell am Schwein, welches neben der Infrarot Spektroskopie, die Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe, der zerebralen Mikrodialyse, der zerebralen Mikrozirkulation, des zerebralen Perfusionsdruck und der zerebral-venösen Sauerstoffsättigung umfasst, sind wir in der Lage die komplexen Zusammenhänge während eines Herzkreislaufstillstands und die Auswirkungen unterschiedlicher Adrenalinindosierungen und Vasopressin auf die zerebrale Durchblutung, Sauerstoffversorgung und des Metabolismus während und nach Herz-Lungen-Wiederbelebung darzustellen und zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Sollte sich bestätigen, dass geringere Adrenalinindosierung bzw. Vasopressin im Vergleich zu den jetzigen Standardadrenalinindosierungen die Hirndurchblutung verbessern, könnte man in Zukunft bei Patienten im Herzstillstand die Durchblutung von lebensnotwenigen Organen, v.a. des Gehirns, und dadurch womöglich das Überleben und neurologische Outcome verbessern. Dies hätte einen hohen ethischen, medizinischen und wirtschaftlichen Stellenwert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten vor dem Transport eine Prämedikation und werden in warmer Umgebung in einer Transportkiste mit Stroheinlage zum Operationssaal gebracht. Während der gesamten Studienphase sind die Tiere in tiefer Narkose und spüren keinerlei Schmerzen. 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

maximal 36 Schweine

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/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 durch laufende Fallzahlberechnungen die Anzahl der Tiere auf ein Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten.

Verfeinerung: Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden immer zumindest zwei Tiere gehalten. 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. Die Fütterung erfolgt mit demselben Futter, das beim Zuchtbetrieb verwendet wurde. Vor dem Transport in unser Labor werden die Tiere mit einer intramuskulären Spritze sediert. Dadurch schlafen die Tiere ein und werden in warmer Umgebung in einer Transportkiste mit Stroheinlage zum Operationssaal gebracht. Während des gesamten Versuchs werden die Tiere durch fachkundiges Personal narkotisiert und verspüren während der gesamten Studie 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 dieser Studie ist die Austestung einer neuen Substanz zur Behandlung des Sanfilippo-Syndroms.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt sollen MPS IIIA Mäuse oder wildtyp Tiere im Alter von ca. 3 Monaten für 3 bzw. 6 Wochen einmal wöchentlich intravenös mit einer neuen Testsubstanz gegen das Sanfilippo-Syndrom behandelt werden. Den Tieren wird während der Behandlungsphase wiederholt Blut entnommen und sie werden zur Unterdrückung einer Immunantwort mit Chlorpheniramine subkutan behandelt. Nach der Behandlungszeit werden die Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten euthanasiert und verschiedene Gewebe entnommen. Die intravenöse und subkutane Behandlung wird jeweils als geringe Belastung eingestuft. Aufgrund der häufigen Wiederholungen der Behandlungen und dem damit verbundenem kumulativen Effekt werden die Behandlungen insgesamt als mittelgradige Belastung eingestuft. Die wiederholte Blutentnahme in beiden Projekten wird als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da die Tiere kurzzeitig leichtem Stress durch Fixierung und Blutabnahme ausgesetzt werden. Die Wirkung der Substanzen Chlorpheniramine und Protein 1 wird als geringe Belastung eingestuft, da beide Substanzen in früheren Studien keine oder nur geringe Nebenwirkungen auslösten. Der Phänotyp der genetisch veränderten MPSIII A Tiere wird als geringe Belastung eingestuft. Zusammenfassend wird das Projekt insgesamt als Schweregrad „mittel“ eingestuft.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die Testsubstanz die pathologischen Veränderungen des Sanfillipo Syndroms in den unterschiedlichen Geweben verbessern. Durch die vorliegende Studie sollen daher ein neues Medikament gegen die Krankheit im Tiermodell getestet werden. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie soll die Substanz möglichst schnell in klinischen Studien und somit am Patienten auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 128 MPS IIIA und 16 wildtyp Geschwistertiere beantragt.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere verwendet werden, da die Gewebe mittels vieler unterschiedlicher Methoden untersucht werden sollen und das Gewebe bei kleinerer Gruppengröße nicht ausreichen würde. Manche Tiere dieses Projekts werden daher mit anderen Methoden analysiert als andere.

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

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine. Jüngste Untersuchungen belegen, dass 36% des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, und in Asien bereits bis zu 60%. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisin im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, legen wir das Hauptaugenmerk auf biologische Entgiftung in Form von Enzymen. Weiters wird am Ende des Projektes eine molekularbiologische Studie durchgeführt, um einen möglichen Effekt des Enzyms auf die Darmflora zu zeigen. Um größere Veränderungen in Bezug auf Hühnerdarmbakterien zu erfassen, wird eine denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese (DGGE) mit Ansatz der PCR-amplifizierten 16S-rRNA-Gen-Fragmente verwendet. Dieses Toleranzstudie soll zeigen, dass eine 15-fache Überdosierung eines Enzymes keine negativen Auswirkungen auf die Produktionsleistung von Broilern hat. Dies erfolgt mittels Bestimmung der Futteraufnahme und Körpermasseentwicklung, sowie der Analyse der Metabolite in Dünndarmchymus und Kot.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Unschädlichkeit des Futtermittelzusatzes bei 15-facher Überdosierung bei den Tieren untersucht werden soll, ist nur eine kurze Exposition mit dem Toxin erforderlich. Den Tieren entstehen dadurch keinerlei Leiden oder Schmerzen. Am Ende des Versuchs werden 10% der Tiere stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert um notwendige Parameter der Blut- und Darminhaltsproben zu erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Küken

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Körpermasseentwicklung, Blutproben als auch Darminhalt analysiert werden sollen, um die Unbedenklichkeit einer 15-fachen Überdosierung sowie die Wirkung des Futtermittelzusatzes auf den Abbau von ZEN und das Mikrobiom zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n=20 pro Gruppe) zur Probennahme verwendet, die ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis gewährleisten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Versuchsdauer (35 Tage) wurde gemäß den EFSA-Bestimmungen gewählt. Die Tiere werden in Kleingruppen gehalten und durch den Versuchsaufbau wird Stress vermieden. Die Beprobung der Tiere erfolgt nach der Euthanasierung (Blutentzug unter CO₂-Betäubung) und ist entsprechend stress- und schmerzfrei. Während des Versuchs haben die Tiere ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Der Herzinfarkt ist, vor allem in der westlichen Welt, eine der häufigsten Todesursachen. Alleine in der Europäischen Union verstarben 2013 rund 650.000 Menschen an den Folgen eines Herzinfarktes. Das bedeutet, jeder 6. Todesfall ist auf einen Herzinfarkt zurückzuführen. Das Herz ist ein Muskel, der für den Bluttransport im Körper verantwortlich ist. Um seine Pumpleistung stets aufrecht zu erhalten, benötigt das Herz ausreichend Sauerstoff. Dies wird durch die zwei Blutgefäße, den sogenannten Koronararterien, garantiert. Über diese Arterien wird Blut und somit Sauerstoff in den Herzmuskel transportiert. Ist der Blutfluss in den Koronararterien gestört, spricht man von der Koronaren Herzkrankheit (KHK). Einer der Hauptursachen ist die Koronarsklerose (Verkalkungen in den Herzkranzgefäßen). Es bilden sich Ablagerungen, sogenannte Plaques in den Gefäßen, die den Durchmesser des Gefäßes verkleinern und somit die Durchblutung einschränken können. In diesen Plaques können sich spontan kleine Risse bilden, die umgehend von Blutplättchen bedeckt werden um den Riss zu verschließen. Es werden hierbei in einem komplexen Prozess Botenstoffe freigesetzt, die weitere Blutplättchen anziehen – es bildet sich ein Thrombus (=Blutgerinnsel). Die Folge ist ein kompletter Verschluss eines Koronargefäßes und somit der Abbruch der Blutversorgung des dahinter gelegenen Herzmuskelareals. Man spricht hierbei von einem Herzinfarkt. Unterversorgtes Gewebe vernarbt und ist nicht mehr pumpfähig. Risikofaktoren für Arteriosklerose bzw. Herzinfarkt sind u.a. Übergewicht, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, erhöhter Blutdruck, Diabetes Mellitus, genetische Disposition und erhöhtes Alter. Grundsätzlich kann man sagen, je höher die Anzahl der Risikofaktoren, desto höher ist das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden. Die bisherigen Therapien sind die Herz-Katheter-Therapie zur mechanischen Entfernung des Thrombus, die Lysetherapie mit Medikamenten um den Thrombus aufzulösen oder eine Bypass-Operation. Je nach vergangener Zeit bis zur Therapie bzw. Infarktgröße ist die Prognose für die betroffenen Patienten und Patientinnen mehr oder weniger günstig.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt wird der Einsatz von mesenchymalen Stammzellen und einer Wirksubstanz, extrahiert aus einer heimischen Gebirgsblume, zur Förderung der Neubildung von Gefäßen zur Herzinfarkttherapie untersucht. Mesenchymale Stammzellen sind Zellen, die die Fähigkeit besitzen sich in sämtliche bindegewebsartigen Gewebe (Muskel, Knochen, Knorpel, uvm.) zu differenzieren. Ziel

der Studie ist es, durch die beschriebene Therapie das Infarktareal zu verkleinern und die Bildung neuer Gefäße zu fördern. Insgesamt soll somit die Pumpleistung nach Infarkt gesteigert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Aufbau des Versuches ist so gestaltet, dass die Ratten in Vollnarkose, Beatmung und Schmerzfreiheit von erfahrenen Operateuren operiert werden. Mittels einer Ligatur (Unterbindung) wird ein Herzkranzgefäß verschlossen und somit ein Herzinfarkt herbeigeführt. Gleich im Anschluss wird die gewünschte Substanz, je nach Studiengruppe, in den Herzmuskel injiziert. Mehrere Ultraschalluntersuchungen zu fixen Zeitpunkten (vor und nach der OP) zeigen den Verlauf der Therapie in Bezug auf die Pumpleistung des Herzens. Nach 4 Wochen werden die Ratten unter CO₂-Narkose eingeschlafert, die Herzen entnommen und histologisch fixiert. Die Herzen werden mikroskopisch auf Infarktgröße und Gefäßneubildung beurteilt. Für diesen Versuch ist es unablässig die Wirkung der Therapie, auf Grund der komplexen Interaktionen, in einem lebenden Organismus nachzuweisen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden hierfür gezüchtete Ratten, verwendet. Die maximale Anzahl der verwendeten Tiere ist auf 150 begrenzt.

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

Vermeidung: Aufgrund des äußerst komplexen Therapieverfahrens und diverser komplizierter Mechanismen ist eine Vermeidung nicht möglich. Das Durchführen und Studieren des Therapieansatzes ist aufgrund des Erfolgsnachweises nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten um trotzdem noch die notwendigen Erkenntnisse des Versuches ziehen zu können. Es wird versucht die größtmögliche Anzahl an Daten aus jedem Tier zu generieren.

Verfeinerung: Sämtliche Untersuchungen werden unter Vollnarkose und Schmerzfreiheit durchgeführt. Die operativen Eingriffe entsprechen jenen der humanmedizinischen Standards. Alle an dem Projekt beteiligten Personen haben Erfahrung in solch Versuchen und bringen den nötigen Respekt und Sorgfalt im Umgang mit den Tieren mit.

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

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. Verschiedene Veränderungen der Erbanlagen können zu einer gestörten Auflösung von Blutgerinnsel führen. Die vorliegende Studie soll den Einfluss eines Gens auf die Blutgerinnselauflösung untersuchen.

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 mittelschweren Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 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.

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

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

In den letzten 30 Jahren des 20. Jahrhunderts haben sich Krebserkrankungen verdoppelt, bis zum Jahr 2030 wird mit einer Steigerung auf 26,4 Millionen Neudiagnosen und 17 Millionen Todesfälle aufgrund von Karzinomen gerechnet. Der Bedarf an Tumortherapien ist daher nach wie vor sehr groß. Um die Zahl der Tierversuche möglichst gering zu halten und die in vitro Versuche zu forcieren, ist die Etablierung von Zelllinien unumgänglich. Damit Tumore aus humanem Patientenmaterial in ihrer ursprünglichsten Form erhalten bleiben, werden Primärkulturen angelegt und kontinuierliche Zelllinien daraus entwickelt. Die angelegten Linien müssen nach der Kultivierung charakterisiert und identifiziert werden. Ein wichtiges Merkmal einer Tumorzelllinie ist auch, ob die transformierte Linie in der Lage ist einen Tumor in vivo zu bilden. Um die tumorbildende Fähigkeit einer Zelllinie testen zu können, werden immunsupprimierte Mausstämme verwendet. Damit wird die Möglichkeit gewährleistet neue Therapie- bzw. Behandlungsmethoden zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung neuer Zelllinien um eine breitere Palette für in vitro Versuche anbieten zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Tiere erleiden dieselben Schmerzen wie Menschen, die unter Narkose eine Spritze bekommen. Wir gehen davon aus, dass das Wachsen des Tumors unter der Haut geringe bis keine Schmerzen hervorruft. Daher wird besonders darauf geachtet, dass die Tiere ab einer bestimmten Tumorgroße erlöst werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

400 Mäuse

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

Vermeidung: Bevor die Zelllinien in vivo auf Tumorigenität getestet werden, werden zuerst in vitro Experimente durchgeführt. So wird mit Hilfe eines automatischen Testsystems das Migrations- und Invasionsverhalten der Zelllinie überprüft. Keine Zelllinie wird ohne Vorversuch in das Tier appliziert.

Verminderung: Alle Daten hinsichtlich Zellzahl und Anwachsen der Tumore werden in Datenbanken erfasst und anderen Forschern und Forscherinnen zur Verfügung

gestellt. Alle Organe der Tiere werden in Paraffin eingebettet und stehen als Kontrollorgane auch den anderen Forschern und Forscherinnen zur Verfügung.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und als Enrichment wird ihnen Nestbaumaterial und/oder Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling durch gut ausgebildete Tierpfleger unterzogen um sich an etwaige zukünftige Manipulationen zu gewöhnen und Stress zu reduzieren.

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

Das Ziel dieser Studie ist es, den Effekt neuer Substanzen auf die Pathologie von homozygoten 129X1/SvJ Col4A3 knockout Mäusen als Modell des Alport Syndroms zu testen. Dafür werden 4 Wochen alte Tiere für 4 Wochen mit verschiedenen Konzentrationen zweier Substanzen oder Vehikel behandelt. Durch die Analyse der Überlebensdauer in den Alport Mäusen werden die Tiere so lange behandelt, bis sie die Euthanasiekriterien laut Abbruchkriterien erreicht haben. Zusätzlich werden die Tiere 2 Mal täglich behandelt. Da jedoch zurzeit keine kausale Therapie für das Alport Syndrom existiert, ist es unerlässlich neue Substanzen gegen das Syndrom zu testen. Die Behandlung besteht derzeit in der Verabreichung eines ACE-Hemmers. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Therapie die Ausbildung einer terminalen Niereninsuffizienz verzögert. Ganz aufgehalten werden kann sie aber nicht. Um die Behandlung der Krankheit zu verbessern, sollen hier zwei neue ACE Hemmer auf ihre Wirksamkeit im Alport Tiermodell getestet werden. Eine erfolgreiche Testung könnte die Substanzen zügig in die klinische Forschung und somit zeitnah zum Patienten führen.

zu erwartender Schaden: Einem Teil der Tiere wird während der Studie 4 Mal in vivo Blut entnommen und Urin gesammelt. Nach 4 Wochen Behandlung werden diese Tiere euthanasiert und die Nieren der Tiere für histologische Analysen entnommen. Der andere Teil der Tiere wird weiterhin behandelt und die Überlebensdauer der Tiere ermittelt.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die neuen Substanzen die Pathologie der Erkrankung verlangsamen oder eventuell sogar aufhalten können und die Tiere daher nach 4 Wochen Behandlung einen weniger schweren Phänotyp aufweisen als Kontrolltiere. In der Überlebensanalyse wird erwartet, dass Substanz-behandelte Tiere länger leben. Ein positives Ergebnis dieser Studie würde die weitere Entwicklung der Substanzen in klinischen Studien fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 186 Alport Mäuse und 22 wildtyp Geschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechts sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Alport Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. 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 8 bzw. 14 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse in den histologischen Analysen (N=8) und in der Überlebensanalyse (N=14) zu erhalten.

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

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

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

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

Das 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, bei Durchführung des Versuches Blutabnahme und Plasmagewinnung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 50 Ziegen und 15 Schafe für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird ohne Narkose von geschultem Personal durchgeführt.
- Plasmapherese mit adaptiertem humanem Gerät ohne Narkose oder Tranquillizer.

- 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 (Wandverkleidung aus Weichholzbrettern, Viehputzbürste, Baumstamm, lebender Baum auf der Weide Stroh, Heu in Tierräumen etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“: Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal.

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

Projektziel ist das Erlernen grundlegender medizinischer Handgriffe und Techniken am Tier. Dies dient der Vorbereitung auf den Praxisalltag und dem Erwerb praktischer Fähigkeiten.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Ausübung beruflicher Tätigkeiten vorbereitet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden der Tiere geht nicht über Fixationsmaßnahmen und einem Kanüleneinstich bei Applikationsmethoden hinaus.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Vögel (60 Tauben, 50 Wellensittiche, 10 Nymphensittiche)

5 Zwergbartagamen

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

Vermeidung: Die zu übenden Maßnahmen werden zunächst an Phantomen erlernt.

Eine vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich, da die Untersuchungen zur Erhebung physiologischen Befunde nur an lebenden Tieren geübt werden können.

Verminderung: Die Tierzahl orientiert sich an den auszubildenden Personen und wurde so gewählt, dass eine Mehrfachbelastung der einzelnen Tiere vermieden bzw. minimiert wird.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen werden nach derzeitigem Wissensstand durchgeführt und entsprechen der „good clinical practice“. Die Durchführung erfolgt unter Aufsicht von beruflich erfahrener Fachpersonal, sodass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden.

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

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

zu erwartender Nutzen: Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren für die Dauer von vier Jahren und sind dem Schweregrad schwer zuzuordnen.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden sind vorübergehende Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen tierärztlichen Inspektion aller operierten Tiere und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die zu untersuchenden Tiere sind max. 609 Mäuse oder Ratten.

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

Vermeidung: nicht möglich.

Verminderung: Verwendung der geringstmöglichen Anzahl an Tieren.

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

Eine rückblickende Bewertung ist jährlich (April 2018, April 2019, April 2020) sowie nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

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

In dieser Studie soll das Antioxidationspotential eines phytoenen Futterzusatzes in einem Schweinefutter, das oxidiertes Öl enthält, untersucht werden. Erstmals soll auch der antioxidative Effekt des Futterzusatzes bei diätetisch ausgelöstem oxidativem Stress mittels Next Generation Sequencing untersucht werden. Dabei soll die Expression sämtlicher Gene in Leber und Darm von Schweinen, die oxidativem Stress entweder ausgesetzt waren oder nicht, und mit oder ohne phytoenem Futterzusatz gefüttert wurden, bestimmt und verglichen werden.

zu erwartender Nutzen: Neben Schlussfolgerungen über die antioxidative Kapazität und/oder die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, ermöglicht dieser Ansatz zusätzlich ein besseres Verständnis der Regulierung von Genen, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind, sowie der Wirkungsweise phytoener Futterzusätze.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Magen-Darm-Trakt und der Leber werden die Tiere allerdings am Ende des Versuchs stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Absetzferkel

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blutproben und Gewebeproben (Magen-Darm-Trakt, Leber) analysiert werden sollen, um das Antioxidationspotential des phytoenen Futterzusatzes im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n=8 pro Gruppe, 4 weibliche und 4 männliche Ferkel) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (28 Tage nach 7 tägiger Adaptionsperiode) in Buchten zu je 8 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad

libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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 mittelschweren Belastung für die Tiere, diese wird allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholen sich die Tiere und weisen keine Beeinträchtigung auf.

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.

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

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

Zearalenon (ZEN), eines der bedeutendsten Mykotoxine, kann in Schweinen aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions-, als auch Fertilitätsstörungen verursachen und Schweine sind die am meisten sensitive Spezies für dieses Mykotoxin. ZEN konkurriert dabei mit dem natürlich produzierten Hormon 17- β -Östradiol um die Bindungsstellen (Östradiol-Rezeptoren) in verschiedenen Organen im Körper von sowohl männlichen als auch weiblichen Tieren. Durch eine Nachahmung der Östradioleffekte kann ZEN auch östrogene Effekte hervorrufen, obwohl die natürliche Östradiolkonzentration gering sein sollte. Da bei präpubertierenden Jungsaugen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese am meisten sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten des ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 36% des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, in Asien bereits bis zu 60%. Dieser Versuch soll Aufschluss geben, welche Enzymdosis am effektivsten bzw. welche Konzentrationen noch ausreichend sind, um eine Entgiftung des Mykotoxins im Verdauungstrakt von Schweinen nach Zugabe zum natürlich kontaminierten Futter zu bewirken. Die Wirksamkeit der Enzymkonzentrationen soll mittels Analyse der Metabolite in Blut, Urin und Kot nachgewiesen werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: die Tiere werden an insgesamt 3 Tagen während der Versuchsperiode beprobt. Dabei werden sowohl Blut- als auch Kot- und Urinproben tierindividuell genommen. Es wird keine Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der in Gruppen gehaltenen Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Absatzferkel (24 männlich, 24 weiblich)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blutproben als Urin- und Kotproben

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

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

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von 14 Tagen und werden dann während der Versuchsdauer (42 Tage) in Buchten zu je 4 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt. Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden.

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

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

Das Ziel dieses Projekts ist es, die Rolle eines Proteins anhand eines Mausmodells in der Entwicklung und Progression von Anaplastischen-Großzelligen Lymphomen zu untersuchen. Diese bestimmte Art eines Lymphoms tritt im Menschen meist bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und wird in 50% aller Fälle von einem Tumor förderndem Fusionsprotein verursacht. Wir haben in früheren Experimenten und mehreren Vorversuchen ein Protein identifiziert, das eine wichtige Rolle in der Lymphom Entstehung spielt. In den jetzt geplanten Tierversuchen, sollen 4 wichtige Fragen geklärt werden: 1. Was ist der molekulare Signalweg in welches unser identifiziertes Protein involviert ist? 2. Wie groß ist der Einfluss der zellulären Umgebung auf das Tumorstadium? 3. Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Tumorentstehung? 4. Können bildgebende Verfahren den Disseminationszeitpunkt der Lymphome bestimmen? Unsere Ergebnisse aus dieser Studie haben einen besonders wichtigen Einfluss auf die Humanmedizin, da derzeit eine klinische Studie mit Angriffspunkt des von uns untersuchten Proteins durchgeführt wird.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt hat direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit, da bereits eine klinische Studie basierend auf unseren Daten begonnen wurde. Unsere Experimente werden unterstützend in der Klärung des molekularen Signalwegs und der Wirkungsweise der in Kombinationstherapie verwendeten Medikamente sein. Im Weiteren wird unsere Studie wichtige Einblicke in die Funktion der Tumorumgebung in der Lymphomentstehung geben, über das bis heute relativ wenig bekannt ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die betroffenen Versuchstiere wird als schwer angegeben, da das verwendete Mausmodell viele Aspekte der menschlichen Erkrankung widerspiegelt und einen rasch wachsenden Thymus-Tumor zur Folge hat. Durch genaues Überwachen des Gesundheitszustandes und der Tumorgroße der Versuchstiere wird versucht die Dauer der Belastung so kurz als möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse unterschiedlichen Genotyps: Gesamtzahl der Mäuse für experimentelle Studien für 5 Jahre Studiendauer: insgesamt 1268 Mäuse

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

Vermeidung: Durch vorherige Durchführung von Laborversuchen, Auswertungen von bereits vorhandenen humanen Daten und Überlebensstatistiken von Patientendaten konnte bereits eine Beteiligung des zu untersuchenden Proteins in der Lymphomentstehung festgestellt werden. Unser Ziel ist es, so viele Experimente wie möglich in Maus- und/oder humanen Zelllinien mittels gentechnischen Manipulationsmethoden durchzuführen um die Anzahl an tatsächlichen Versuchstieren gering zu halten. Außerdem werden wir die betroffenen Versuchstiere mittels bildgebenden Verfahren auf die Tumorentstehung und Dissemination untersuchen. Diese Methoden werden uns helfen in Zukunft die Tumore schneller zu erkennen und dementsprechend rascher auf die Auswirkungen für das Versuchstier reagieren zu können.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 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 Testung eines Cholesterinhemmers auf die Pathologie der Niemann-Pick Krankheit. Da die meisten NPC1 Mäuse dieser Studie operiert werden, im Anschluss einige Verhaltenstests durchgeführt werden und die Tiere letztendlich euthanasiert werden, entsteht für die Tiere mittelgradiger Stress, jedoch nur geringer bis kein Schmerz. Die Studie wird insgesamt als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Bis heute ist noch kein Medikament gegen die Niemann Pick Krankheit verfügbar. Daher soll in der vorliegenden Studie ein neues Medikament, das bereits für eine andere Indikation in einer klinischen Studie getestet wurde im NPC1 Tiermodell auf seine Wirksamkeit untersucht werden.

zu erwartender Schaden: Für diese Studie werden homozygote NPC1-/- Tiere sowie wildtyp Tiere ab einem Alter von 4 Wochen für 4 Wochen mit unterschiedlichen Substanzen behandelt und die Auswirkung auf die motorischen Defizite der Tiere untersucht. Außerdem wird den Tieren am Ende der Studie Gewebe entnommen und dieses auf pathologische Veränderungen untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird es möglich sein erstmals die Wirkung eines Cholesterinhemmers auf die Pathologie der Niemann-Pick Krankheit zu untersuchen und dadurch die Entwicklung dieses Wirkstoffs zur Zulassung als Medikament in der Klinik zu fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 176 Mäuse beantragt (156 NPC1-/-, 20 wt).

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

Vermeidung: 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.

Verminderung: Da die Variabilität von Behandlungstests und Verhaltenstests recht hoch ist, muss die Gruppengröße relativ hoch gewählt werden. Es werden weibliche und männliche Tiere getestet, geschlechtsspezifische Unterschieden werden jedoch nicht erwartet. Zusätzlich muss mit einer Sterblichkeit von bis zu 10% durch die

Operation gerechnet werden, auch wenn die Verträglichkeit der Narkose zuvor getestet wird.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der 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 Vereinzelnung, wird vermieden. 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. Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Die Säugetier-Hirnrinde besteht aus einer außergewöhnlichen Anzahl und Vielfalt von Neuronen und Gliazellen. Doch wie die Hirnrinde, mit all ihren funktionalen neuronalen Schaltungen aus den neuronalen Stammzellen entsteht, ist eine fundamentale ungelöste Frage in den Neurowissenschaften. Unsere bisherigen Bemühungen lieferten Hinweise auf eine hochgeordnete und deterministische Art des neuronalen Stammzellverhaltens während der Hirnrindenenwicklung. Die zellulären und molekularen Mechanismen, welche die neuronale Stammzellentwicklung steuern und dadurch die Neurogenese und Gliogenese kontrollieren, bleiben im Wesentlichen jedoch unbekannt. Um endgültige Erkenntnisse in diesen grundlegenden Fragen zu erhalten, werden wir die neuronale Stammzellentwicklung mit Einzelzellauflösung mittels einzigartigen genetischen Technologien analysieren. Diese Methodik bietet vollkommen neuartige Möglichkeiten genetisch definierte Neuronen und Gliazellen gleichzeitig zu visualisieren und zu manipulieren. Im Rahmen unserer Forschungsschwerpunkte in den nächsten fünf Jahren, werden wir die Analyse auf verschiedene humanrelevante Gene konzentrieren. Das ultimative Ziel beinhaltet die Etablierung eines endgültigen, quantitativen und mechanistischen Modells der neuronalen Stammzellentwicklung. Um unsere Ziele zu erreichen, weiten wir die Technologie auf das gesamte Genom aus und etablieren eine außergewöhnliche Ressource, die uns die funktionelle Analyse von potentiell jedem einzelnen Kandidatengen ermöglicht. Hier fokussieren wir auf 24 hoch relevante Gene. Da unsere Forschung das Hauptziel beinhaltet die molekularen Mechanismen mittels genetischer Methoden in vivo zu studieren und kein geeignetes Zellkulturmodell existiert sind wir auf das Maus-Tiermodell angewiesen.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns fundamentale Erkenntnisse über die Mechanismen, die die neuronale Stammzellentwicklung steuern mit unserer einzigartigen Mosaikanalysetechnologie. Wir werden diese Technologie auch für die Erforschung der Entwicklung von bestimmten Tumorarten einsetzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Hauptteil unseres Projektes besteht in der Zucht/Kreuzung von Mäusen mit gezielten genetischen Veränderungen, die aber per se keine Belastung für die Tiere mit sich bringen. Bei der überwiegenden Anzahl der Tiere in tiefer Narkose wird das Eigenblut durch ein Fixationsmittel ersetzt um im

Anschluss Gewebeschnitte und Färbungen aus dem Gehirn anzufertigen. Dieser Vorgang ist aufgrund der mit Analgesie begleitenden Narkose für das Tier nicht schmerzhaft und die Tiere wachen auch nicht mehr auf. Nur bei einem geringen Teil der Tiere wird ein Kaiserschnitt während der Gravidität durchgeführt und die Jungtiere werden, in der Gebärmutter verbleibend, injiziert. Anschließend, nach Abschluss der Tragezeit, werden die Tiere normal geboren („in utero electroporation“).

2. Art und Anzahl der Tiere

32.001 Labormäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Die Mosaikanalysetechnologie ist im Moment die einzige Technologie um schlüssig das Verhalten von Stammzellen in vivo zu untersuchen. Noch ist die Technologie nur in der Maus einsetzbar und zurzeit ist keinerlei Ersatzmethode verfügbar. In unserem Labor arbeiten wir aber bereits daran, die Technologie in humanen embryonalen Stammzellen zu etablieren. Sobald diese Methode einsatzbereit ist, werden wir viele grundlegende Fragestellungen in cerebralen „Organoiden“ analysieren können.

Verminderung: Der experimentelle Plan für Fragestellung zielt primär darauf ab, aussagekräftige Ergebnisse mit unserer Technologie zu erhalten. Daher denken wir nicht, dass wir mit weniger als den von uns geplanten Experimenten und dafür geplanten Tieren auskommen können. Unser „experimental design“ wurde allerdings in der Planungsphase optimiert um den geplanten Einsatz von Tiere schlüssig darstellen zu können.

Verfeinerung: Wir verwenden durchgängig etablierte Standardmethoden im Rahmen unserer Technologie. Nur erfahrene und mit den Methoden vertraute Personen werden mit der Durchführung betraut. Bei den geplanten chirurgischen Eingriffen wird ein, auf die Tiere abgestimmtes Analgesieregime eingesetzt. Erfahrene Personen sind für die Beobachtung in der postoperativen Phase eingesetzt.

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 zur vollständigen Regeneration des fehlenden Teils. Der Prozess der Regeneration beinhaltet die Bildung eines sogenannten Gliedmaßenblastems an der Amputationsstelle. Dieses besteht aus einer Gruppe von mesenchymalen Zellen, die sich aus dem Bindegewebe der Gliedmaße ableiten, ist von einer speziellen Wund-Epidermis bedeckt, und ähnelt morphologisch der embryonalen Gliedmaßenknospe. Bemerkenswert dabei ist, dass die Gliedmaßenregeneration erst nach einer Amputation und nicht nach einer einfachen Verwundung auftritt. Diese Amputationsspezifität ist dabei auf zwei wesentliche Merkmale zurückzuführen. Zum Ersten hängt die Regeneration von mitverletzten Nerven ab die mit der Wundepidermis, welche die Amputationsstelle bedeckt, in Wechselwirkung treten. Diese verletzten Nerven und die innervierte Wundepidermis produzieren Faktoren, die die darunterliegenden Bindegewebszellen stimulieren und damit Zellmigration, Zellproliferation und Zelldifferenzierung zur Bildung des Blastems auslösen. Zum Zweiten ist an der Regenerationsstelle ein Signalaustausch zwischen vorne und hinten liegenden Zellen notwendig, um damit die Proliferation und die weitere Differenzierung der Zellen aufrecht zu erhalten. Alle diese Eigenschaften können im Axolotl in idealer Weise studiert werden. Andere Wirbeltiere, auch der Mensch, verlieren diese Fähigkeit während der Entwicklung. Die experimentelle Strategie in diesem Projekt ist daher darauf ausgerichtet, jene Faktoren aus den Nerven und der Wundepidermis zu identifizieren und zu testen, die für die initiale Blastem-Bildung erforderlich sind, und die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Signalauslösung zur Proliferation und weiteren Differenzierung der an der Regeneration beteiligten Zellen zu identifizieren.

zu erwartender Nutzen: Alle im Rahmen dieses Projekts gewonnenen Erkenntnisse dienen dem Verständnis, warum und durch welche Faktoren die Regenerationsfähigkeit bei den meisten Wirbeltieren 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 Schaden: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Narkose, die Tiere werden nach standardisierten Protokollen mit Schmerzmitteln behandelt. Am Ende der

Experimente werden die Tiere mit einer Überdosis Betäubungsmittel schmerzfrei getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 3844 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 für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen und 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.

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

Das beantragte Projekt dient der beruflichen Ausbildung auf dem Gebiet der Reproduktion. Die Tiere werden hormonell synchronisiert und stimuliert. Neben der Zyklusbestimmung werden Kalbinnen zur Entnahme von Eizellen oder Embryonen (zur in vivo Kultur) herangezogen.

zu erwartender Nutzen: Die Auszubildenden sollen die Anwendung von Reproduktionsbiotechniken zur Unterstützung züchterischer Ziele und Erstellung von Biomodellen erlernen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Tiere erhalten intramuskuläre oder intravenöse Injektionen von verschiedenen Hormonen. Es erfolgen Blutentnahmen, rektale und vaginale Untersuchungen sowie die Entnahme von Eizellen bzw. Embryonen und Uterusspülungen, wobei die Tiere erforderlichenfalls eine Epiduralanästhesie erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 Kalbinnen

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

Vermeidung: Nach der theoretischen Ausbildung und der Übung an Modellen müssen Teilbereiche der Ausbildung am lebenden Tier erfolgen, um nachfolgend in-vitro Arbeiten durchführen zu können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere für dieses Projekt ist so angepasst, dass eine Mehrfachbelastung der einzelnen Tiere vermieden und bezogen auf die Zahl der auszubildenden Personen minimiert wird.

Verfeinerung: Die Auszubildenden verfügen bereits über Grundkenntnisse auf dem Gebiet der Rinderzucht. Die Alle Maßnahmen werden durch erfahrene Fachexperten begleitet bzw. vorgeführt.

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

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

Infektionen durch Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucormyzetten und der Gattung *Aspergillus* verlaufen oft sehr aggressiv, sind mit einer hohen Todesrate verbunden (zum Teil über 90%) und führen durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen auch häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen ist ansteigend, außerdem treten vermehrt Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente auf, die zur Vorbeugung bei Risikopatienten (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen etc.) und zur Behandlung eingesetzt werden. Viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion sind noch ungeklärt, wären aber wichtig zur Entwicklung neuer Methoden zur Vorbeugung und Therapie. Viele Versuche werden von uns bereits *in vitro*, also „im Reagenzglas“ durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Dieses Projekt beschäftigt sich mit zwei der häufigsten Verursacher von aggressiven Schimmelpilz-Erkrankungen. Im Krankheitsmodell an Mäusen werden diese mit den Pilzen infiziert, daneben gibt es zum Vergleich Tiere ohne solche Erkrankungen. Die Versuchsgruppen unterscheiden sich außerdem dadurch, dass die Kontrollmäuse ein intaktes Immunsystem haben, anderen hingegen ganz bestimmte Immunzellen fehlen, nämlich entweder Blutplättchen oder ein spezieller Typ von weißen Blutkörperchen (Neutrophile) oder beide.

zu erwartender Nutzen: Die gezielte Ausschaltung bestimmter Zellen des Immunsystems soll neue Erkenntnisse zu deren Bedeutung bei der Abwehr von Pilzkrankheiten liefern. Vor allem die Bedeutung von Blutplättchen als Abwehrzellen bei Pilzinfektionen ist noch unzureichend bekannt. Vertieftes Wissen über das Immunsystem soll dabei helfen, neue Maßnahmen für die Vorbeugung und Behandlung dieser Krankheiten zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an einer Infektion durch die oben genannten Pilze erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

117 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Generell werden für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen werden zahlreiche Experimente *in vitro*, (d. h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Im Labor werden Isolate der verschiedenen Pilzarten kultiviert und untersucht. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Zellen gewonnen und mit Pilzen zusammengebracht. Verschiedene Zellkultur-Modelle mit menschlichen Zelllinien kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter auch ein lebensnahes Modell der menschlichen Atemwege. Durch diese Methoden können bereits sehr viele Daten gewonnen und Hypothesen zum Krankheitsgeschehen erstellt werden. Trotz dieser ständig verfeinerten Modelle ist ein völliger Verzicht auf Tierversuche nicht möglich. Für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen sind reine *in vitro* und Zellkulturmethoden nicht ausreichend und nach wie vor *in vivo* (d. h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich, um die komplizierten Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen.

Verminderung: Jede Versuchsgruppe beinhaltet 9 Tiere. Diese Mindestzahl von wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter gefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können. Zur Minimierung der Versuchstierzahl verzichten wir auf einige nicht infizierte Kontrollgruppen und verwenden stattdessen Referenzdaten von Mäusen des gleichen Stammes und aus dem gleichen geprüften Zuchtbetrieb aus früheren Projekten.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. Um beengte Verhältnisse und sozialen Stress zu vermeiden, werden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4 bis 5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig haben die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu steht zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annehmen (manche Gruppen bevorzugen ein Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen werden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgt für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere werden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und angesprochen, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die

Mäuse zeigen einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind handzahmer als nichtkonditionierte Tiere. Beim Auftreten erster Krankheitssymptome werden den Mäusen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichtert. Dieser Brei wird von den Tieren gut angenommen und hat sich schon in früheren Versuchen bewährt.

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

Derzeit ist die Ozonbehandlung der Vagina und Gebärmutter bei Menschen und Rindern beschrieben. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob die Verabreichung von Ozon in die Gebärmutter von Schweinen das Entstehen von Gebärmutterentzündungen nach erfolgten Geburten verringern kann.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die behandelten Sauen seltener an Gebärmutterentzündungen erkranken, weniger mit Antibiotika behandelt werden müssen und ihre Ferkel problemloser aufziehen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach dem Abgang der Nachgeburten wird Ozon mittels einer Besamungspipette zwei Minuten in den Uterus geblasen. Dies kann durch die Anwesenheit des Untersuchers Unruhe bei den Sauen hervorrufen. Es wird nicht erwartet, dass den Tieren ein Schaden entsteht, sondern dass die behandelten Tiere gesünder sind als die unbehandelten Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Überprüfung des positiven Effektes einer lokalen Ozonverabreichung ist nur an lebenden Sauen möglich.

Verminderung: Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass mit möglichst wenigen Versuchstieren aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten sind.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf ihrem Herkunftsbetrieb untergebracht und betreut. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal. Da immer nur eine Sau behandelt und beobachtet wird, kann der Versuch sofort abgebrochen werden, wenn unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

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

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

Das Ziel dieser Studie ist es, den Effekt neuer Substanz auf die Pathologie von homozygoten 129X1/SvJ Col4A3 knockout Mäusen als Modell des Alport Syndroms zu testen. Durch die Analyse der Überlebensdauer in den Alport Mäusen werden die Tiere so lange behandelt, bis sie die Euthanasiekriterien laut Abbruchkriterien erreicht haben. Zusätzlich werden die Tiere 2 Mal täglich behandelt. Da jedoch zurzeit keine kausale Therapie für das Alport Syndrom existiert, ist es unerlässlich neue Substanzen gegen das Syndrom zu testen. Die Behandlung besteht derzeit in der Verabreichung eines ACE-Hemmers. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Therapie die Ausbildung einer terminalen Niereninsuffizienz verzögert. Ganz aufgehalten werden kann sie aber nicht. Um die Behandlung der Krankheit zu verbessern, sollen hier zwei neue ACE-Hemmer auf ihre Wirksamkeit im Alport Tiermodell getestet werden. Eine erfolgreiche Testung könnte die Substanzen zügig in die klinische Forschung und somit zeitnah zum Patienten führen.

zu erwartender Schaden: Dafür werden 4 Wochen alte Tiere für 4 Wochen mit verschiedenen Konzentrationen der Substanzen oder Vehikel behandelt. Einem Teil der Tiere wird während der Studie 4 Mal in vivo Blut entnommen. Nach 4 Wochen Behandlung werden diese Tiere euthanasiert und die Nieren der Tiere für histologische Analysen entnommen. Der andere Teil der Tiere wird weiterhin behandelt und die Überlebensdauer der Tiere ermittelt.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass die neuen Substanzen die Pathologie der Erkrankung verlangsamen oder eventuell sogar aufhalten können und die Tiere daher nach 4 Wochen Behandlung einen weniger schweren Phänotyp aufweisen als Kontrolltiere. In der Überlebensanalyse wird erwartet, dass Substanz-behandelte Tiere länger leben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 176 Alport Mäuse und 22 wildtyp Geschwistertiere beantragt. Tiere beiden Geschlechts sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Alport Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. 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 8 bzw. 14 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse in den histologischen Analysen (N=8) und in der Überlebensanalyse (N=14) zu erhalten.

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

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

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

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

Das Ziel des Projekts ist zu bestimmen, ob der Prozess der zellulären Selbstverdauung (Autophagie) für die normale Funktion der Schweißdrüsen und der Merkelzellen, einer Art von Tastrezeptoren der Haut, notwendig ist. In vorangegangenen Studien wurden Mäuse gezüchtet, in denen ein Autophagie-steuerndes Gen in epithelialen Vorläuferzellen der Haut inaktiviert wurde. In Schweißdrüsen und den Merkelzellen, die sich aus diesen Vorläuferzellen entwickelt, wurde eine abnormale Anhäufung bestimmter Proteine festgestellt, wenn die Autophagie abgeschaltet war.

zu erwartender Nutzen: Die zu erwartenden Ergebnisse dieses Projekts helfen, den Beitrag der Autophagie zur normalen Funktion von Schweißdrüsen und Merkelzellen der Säugetiere inklusive des Menschen zu verstehen. Da Störungen der Autophagie möglicherweise auch in Krankheiten eine Rolle spielen, kann diese Studie auch zum Verständnis von Krankheitsprozessen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Beeinträchtigung der Tiere durch das Anbringen eines Klebebands, das Auftragen des Farbstoffs auf die Haut und die zugehörige Dokumentation ist gering. Schmerzen werden nicht verursacht. Im beantragten Versuch werden Mäuse mit epitheliale Autophagiedefekt und autophagiekompetente Kontrollmäuse hinsichtlich ihrer Schweißbildung und ihrer Reaktion auf einen Berührungssreiz untersucht. Die Funktion der Schweißdrüsen wird durch eine Färbung und Fotografie der Sohlen innerhalb von 10 Minuten nach Applikation eines Farbstoffes dokumentiert. Die Funktion der Merkelzellen als Berührungssensoren wird überprüft, indem ein Klebeband auf die Oberschenkel der Mäuse geklebt und dann gemessen wird, wie oft innerhalb von 10 Minuten die Tiere versuchen, das Band zu entfernen. Die Zahl der Versuche, das Band zu entfernen, und die Zahl der Schweißsekretionspunkte wird zwischen den beiden Mausgruppen verglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 40 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Es wird eine möglichst geringe Zahl von Tieren verwendet, die eine statistisch aussagekräftige Interpretation zulässt.

Verminderung: Die Gesamtbelastung der Tiere wird vermindert, indem an jedem Tier 2 Parameter, nämlich die Schweißsekretionsfähigkeit und die Funktion der Merkelzellen, untersucht werden.

Verfeinerung: Die Ergebnisse des Projekts werden publiziert, um Verfeinerungen in späteren Projekten zu unterstützen.

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

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

Transporter der ABC-Familie (Adenosine Triphosphate-Binding Cassette) kommen nahezu überall in den Zellen des Körpers vor, insbesondere aber in Ausscheidungsorganen (Leber, Niere, Darm). Diese Transporter können Arzneistoffe und deren Metaboliten transportieren und deren Ausscheidung aus dem Körper vermitteln. Ein typisches Beispiel ist die Ausscheidung in der Niere von harnpflichtigen Substanzen, aber auch von Arzneistoffen. Information darüber, welche spezifischen Transporter die Ausscheidung eines gegebenen Arzneistoffes vermitteln, ist insofern wichtig, als Transporter in Arzneistoff-Interaktionen involviert sein können. Hier kommt es bei gleichzeitiger Gabe von mehreren Arzneistoffen, die von denselben Transportern erkannt werden, zu einer teilweisen Sättigung der Transporter und damit zu einer verminderten Ausscheidung, und in der Folge zu einer Anreicherung des Arzneistoffes im Körper. Dies kann zu teilweise schweren Arzneistoff-Nebenwirkungen führen oder auch zur Verminderung der Arzneistoff-Wirksamkeit. Da es eine Vielzahl an ABC-Transportern gibt, arbeiten häufig unterschiedliche Transporter in der Ausscheidung einer bestimmten Substanz zusammen. Ciprofloxacin ist ein Breitbandantibiotikum, das unter anderem zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt wird. 50 bis 70% einer verabreichten Dosis von Ciprofloxacin werden unverändert über die Niere in den Harn ausgeschieden. Es wird vermutet, dass die renale Ausscheidung von Ciprofloxacin durch die ABC-Transporter ABCC4 (Multidrug resistance-associated protein 4, MRP4) und ABCG2 (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) zustande kommt. Eine Hemmung dieser Transporter durch gleichzeitig verabreichte andere Arzneistoffe könnte dazu führen, dass weniger Ciprofloxacin in die Harnwege gelangt und damit die Wirksamkeit zur Behandlung von Harnwegsinfektionen herabgesetzt ist. Eine solche Arzneistoff-Interaktion ist daher von großer klinischer Relevanz. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das es erlaubt die Verteilung von radioaktiv markierten Arzneistoffen in verschiedene Organe und Gewebe des Körpers zu messen. PET eignet sich sehr gut dazu die Rolle von Transportern in der Arzneistoff-Ausscheidung zu untersuchen indem PET-Messungen sowohl an unveränderten als auch an gentechnisch veränderten Mäusen durchgeführt werden. Für dieses Projekt werden Untersuchungen an Mäusen durchgeführt, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie die ABC-Transporter ABCC4 und ABCG2 nicht ausbilden. So kann

untersucht werden, ob diese beiden Transporter für die renale Ausscheidung von Ciprofloxacin verantwortlich sind. Um eine Kontrolle darüber zu haben, ob die erhaltenen Daten auch wirklich auf Grund des Fehlens von ABCC4 und ABCG2 zustande gekommen sind, werden in einem zweiten, späteren Schritt die beiden Transporter chemisch mittels MK571 gehemmt und die erhaltenen Werte verglichen. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass MK571 die renale Ausscheidung von Ciprofloxacin verlässlich inhibiert. Da Ciprofloxacin Fluor in seiner chemischen Struktur enthält, kann es mit dem Radionuklid Fluor-18 (^{18}F) markiert werden, ohne dass es zu einer Änderung der Struktur kommt. Damit eignet es sich hervorragend, um für PET-Scans verwendet zu werden. Wir planen in vorliegendem Tierversuch die Hypothese zu bestätigen, dass die Ausscheidung von Ciprofloxacin durch ein Zusammenspiel von ABCC4 und ABCG2 vermittelt wird. Die aus diesem Projekt hervorgehenden Resultate könnten maßgeblich dazu beitragen, die Mechanismen der renalen Ausscheidung von Ciprofloxacin aufzuklären und damit die Sicherheit dieses häufig verwendeten Arzneistoffes, vor allem auch in Kombination mit anderen Arzneistoffen, zu erhöhen.

zu erwartender Nutzen: Angestrebt wird die Abklärung einer Arzneimittel-Interaktion, die von klinischer Relevanz ist. Die Ergebnisse dieser Studie könnten vielen Personen helfen, die neben anderen Medikamenten Ciprofloxacin zur Behandlung einer Harnwegsinfektion einnehmen müssen.

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös. Alle Tiere werden 2 mal gescannt. Deshalb ist die Narkoseüberwachung und die Kontrolle der Aufwachphase wesentlich, aber auch eine ausreichende Erholungsphase zwischen den einzelnen Scans.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Mäuse

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

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

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

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

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

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

Kurzkettige Fettsäuren werden in großen Mengen aus ballaststoffreichen Nahrungsbestandteilen im Darm freigesetzt. Dabei spielt das Darmmikrobiom, eine ganz zentrale Rolle, da es die für den menschlichen Körper unverdauliche Ballaststoffe, wie Zellulose, fermentiert und diese metabolischen Produkte dann in den Darm abgeben. Hier werden hauptsächlich Acetat, Propionat und Butyrat produziert, die des Weiteren auch in den Blutkreislauf aufgenommen werden können. Es wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Präsenz von kurzkettigen Fettsäuren und der Ausprägung von allergischen Erkrankungen gibt. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Wirkung von Butyrat in allergischen Erkrankungen untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studien ist für den Menschen sehr groß. Die gewonnenen Ergebnisse können Aufschluss über die Pathogenese von Asthma und weiters von allergischen Erkrankungen im Allgemeinen liefern. Darüber hinaus, hoffen wir, dass durch die Kombination aus experimentellen in vitro und in vivo Daten neue Ansatzpunkt für die Therapie anderer chronischentzündlicher Erkrankungen charakterisiert werden können.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

484 Mäuse.

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

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

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, gehalten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Außerdem wird den Tieren Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt, um das Wohlbefinden der Tiere zu erhöhen.

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

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

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es unter anderem zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. In einem vorangegangenen Projekt wurde festgestellt, dass das Fehlen eines metabolischen Enzyms Lungenkrebs verursacht. Weiters wurde nun erforscht, dass das Nichtvorhandensein dieses Enzyms auch die Funktion von Lungenzellen beeinträchtigt. Daher wollen wir dieses metabolische Enzym in der Lunge wieder re-exprimieren, um festzustellen ob die Lungenhomöostase wieder hergestellt werden kann. Zusätzlich wollen wir herausfinden, ob das Fehlen dieses Enzyms die Lunge anfälliger gegenüber Umweltgiften macht.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verabreichung des Umweltgifts Naphthalen wird die Lungenfunktion beeinträchtigt. Daher wird bei wiederholter Anwendung von Naphthalen eine Dosis gewählt, die zu keiner sichtbaren Beeinträchtigung des Tieres führt. Jedoch können die Tiere im Laufe des Experiments Atemwegsfibrose entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 2680 Mäuse benötigt.

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 immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

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

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

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

Ziel dieser Studie ist die Etablierung eines neuen Tau-Mausmodells in dem hTau-Mäuse, die ausschließlich humanes Tau exprimieren, zusätzlich intrathekal mit unterschiedlichen Tau Proteintypen injiziert werden.

zu erwartender Schaden: Die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Dies wird durch eine Isofluran-Inhalationsnarkose erreicht, die sofort aufgehoben werden kann, sobald das Tier nicht mehr durch die Atemmaske atmet. Dadurch ist diese Narkosemethode sehr schonend und wird von den Tieren ausgezeichnet vertragen. Durch die intrazerebrale Injektion kann das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall paralysiert werden. Da alle Proteine nur lokal eingesetzt werden, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen oder nur zu sehr schwachen Nebenwirkung des jeweiligen Proteins kommt. Es wird erwartet, dass sich die Tauopathie der Tiere verstärkt, was die kognitiven Fähigkeiten der Tiere beeinflussen könnte.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Injektion soll die Tau Pathologie stärker bzw. früher einsetzen, so dass die Tiere in einem früheren Alter für die Substanzaustestung verwendet werden können und das Seeding Verhalten der Tau Proteine untersucht werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 80 hTau Mäuse beiden Geschlechts beantragt. Die Tiere werden intern gezüchtet und im Alter von 6 Monaten verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere (je 8 Tiere pro Geschlecht) verwendet werden. Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass einige Tiere während der Operation versterben, sollte diese Gruppengröße für die Etablierung ausreichend sein. Durch die hier geplante Austestung der unterschiedlichen Tau Proteintypen wird es möglich sein, die Effizienz der Partikel zu ermitteln.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor der Operation 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. 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 Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Der vorgelegte Tierversuchsantrag befasst sich mit der Herstellung von chimären Mäusen. Diese benötigen wir zur Untersuchung von Effekten des GLP-1 Rezeptors und des 5T2 Rezeptors in der Glomerulonephritis von Immunzellen oder Nierenzellen ausgehen. Wir planen hier chimäre Mäuse von 2 knock-out Stämmen herzustellen; einerseits des GLP-1 Rezeptors und andererseits des 5T2 Rezeptors. Hierfür wird das Knochenmark von 5T2-KO bzw. GLP1R-KO Knockout Mäusen in Wildtyp-Mäuse transplantiert und vice versa. Damit haben die Tiere keinen 5T2 bzw. GLP1 Rezeptor auf Immunzellen oder residenten Zellen. Dies erlaubt uns Rückschlüsse zu ziehen welche Zellen für den protektiven Effekt in der Erkrankung verantwortlich sind.

zu erwartender Nutzen der Studie: Diese Studie dient dazu um herauszufinden, welche Bedeutung der 5T2 bzw. GLP4 Rezeptor in der Glomerulonephritis spielt. Dieses Verständnis ist unumgänglich um eine Grundlage für mögliche neue Therapieansätze zu schaffen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach Knochenmarkstransplantation kann es im Zeitraum von 744 Tagen nach Transplantation zu 2 Komplikationen kommen. Erstens können die gespritzten Knochenmarkszellen nicht im Knochenmark anwachsen oder zweitens es kommt zu einer Infektion der Tiere. Beide Komplikationen sind lethal für die Maus. Wir wollen dies verhindern indem wir einerseits ausreichende Zellmengen durch eine Forscherin mit langjähriger Erfahrung intravenös injizieren. Andererseits decken wir die Maus für die ersten 14 Tage nach Transplantation antibiotisch ab. Zudem werden die Mäuse ab der Bestrahlung nur mehr unter dem Flow aus dem Käfig genommen und behandelt. Sollte jedoch während der Versuchsreihe eine Maus Zeichen von schwerem Stress zeigen bzw. leiden, wird das Tier dem Tierarzt vorgestellt. Dieser entscheidet ob die Abbruchkriterien zutreffen und leitet wenn erforderlich die fachgerechte Euthanasie, in einem separaten Raum, ein. Wir versuchen durch tiergerechte Haltung und Umgang mit den Tieren den Stress für die Mäuse jedoch so gering wie möglich zu halten

2. Anzahl und Art der Tiere

Im Rahmen dieses Projektes werden 159 Mäuse untersucht.

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

Vermeidung: Da es sich bei der Glomerulonephritis um ein äußerst komplexes Krankheitsbild, welches verschiedenste Zellpopulationen der angeborenen und erworbenen Immunität sowie verschiedene Organsysteme (Niere, Lunge, Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Thymus) beeinflusst, handelt, ist es nicht möglich gleichwertige Erkenntnisse mit anderen Methoden zu erlangen.

Verminderung: Bei unseren Versuchen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen durch sorgfältige Planung der Versuche möglichst gering gehalten. Wir wissen jedoch, dass der zeitliche Ablauf der Glomerulonephritis durch das Auftreten verschiedener Mechanismen in verschiedenen Geweben zu verschiedenen Zeitpunkten geprägt ist, wodurch die Untersuchung der unterschiedlichen Zeitpunkte bedingt wird. Zur Erlangung von statistischer und biologischer Signifikanz benötigen wir zudem eine unabhängige Bestätigung von einmal beobachteten Unterschieden.

Verfeinerung: Bei der Durchführung unserer Versuche gehen wir nach international üblichen Standards vor. Die Tiere werden mit ausreichend Nestmaterial zum Nestbau sowie Enrichment versorgt, um eine möglichst artgemäße Haltung zu gewährleisten. Nach ihrer Anlieferung bekommen die Mäuse zumindest eine Eingewöhnungszeit von einer Woche. Durch Handling von ausgebildeten Tierpflegern, die die Tiere versorgen, wird zusätzlicher Stress vermieden. Die Mäuse werden routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Sollte ein Tier zu irgendeinem Zeitpunkt Symptome von Stress und/oder Schmerzen zeigen, entscheidet der Tierarzt über das weitere Vorgehen.

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 Entwicklung von therapeutischen Wirkstoffen gegen Krebserkrankungen ist weltweit von höchster Priorität. Aufgrund der starken Nebenwirkungen und der teilweisen Ineffizienz herkömmlicher Behandlungsmethoden, wie Chemo- oder Strahlentherapie, wird im Humanbereich vermehrt an der Entwicklung neuartiger, nebenwirkungsärmerer Strategien gearbeitet, die auf eine selektive Zerstörung von Tumorzellen unter aktiver Mitwirkung des körpereigenen Immunsystems abzielen. Vor allem Immuntherapeutika (Virotherapie), die auf onkolytischen Viren basieren, haben in letzter Zeit vielversprechende Ergebnisse in klinischen Phase II/III-Studien geliefert. Die therapeutische Wirkung onkolytischer Viren kann durch die Expression immunomodulatorischer Zytokine oder tumorspezifischer Antigene verstärkt werden, was im vorliegenden Projekt näher untersucht werden soll.

zu erwartender Nutzen: Verschiedene neuartigen onkolytische Immuntherapeutika, die eine signifikante Erhöhung der Ansprechraten bei Mensch und Tier erwarten lassen, sollen in diesem Tierversuch getestet werden, um die idealen Kandidaten für eine humane klinische Phase I-Studie zur Therapie des Zervixkarzinom zu identifizieren. Dabei soll auch die therapeutische Wirksamkeit verschiedener Applikationsschemata analysiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden Tumorzellen injiziert, die ein Tumorwachstum auslösen. Anschließend wird die therapeutische Wirkung von intramural applizierten Viren untersucht. Die Tiere werden zu Versuchsende euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus C57BL/6, 183 Tiere

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

Vermeidung: Da einem intakten Immunsystem bei der Untersuchung der Wirkung von Immuntherapeutika eine tragende Rolle zukommt, ist die Durchführung eines Tierversuchs unabdingbar.

Verminderung: Durch standardisierte Versuchsbedingungen wird die Streuung der Ergebnisse minimiert. Zudem wird die Anzahl der Versuchstiere durch einen gestaffelten Vorversuch gering gehalten.

Verfeinerung: Die Mäuse werden über den gesamten Verlauf des Versuchs täglich sorgfältig beobachtet (Gewicht, allgemeiner Eindruck, Anzeichen von Schmerzen oder neurologischer Symptomatik). Erforderlichenfalls werden Gegenmaßnahmen eingeleitet. Weiters wird großer Wert darauf gelegt, die Stressbelastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

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

Getreide und Mais, die als Tierfutter verwendet werden, sind häufig von Pilzen befallen, die Pilzgifte (sogenannte Mykotoxine) bilden. Eines dieser Pilzgifte (Deoxynivalenol, DON) kann in niedrigen Dosen das Immunsystem schwächen. Da Schweine hohe Mengen an getreide- und maishaltigem Futter erhalten, sind sie häufig einer Belastung durch DON ausgesetzt. Ziel des Projekts ist es zu untersuchen, ob DON-belastetes Getreide die Immunreaktion von Schweinen auf Impfungen so beeinträchtigen kann, dass die Wirkung der Impfung aufgehoben oder verringert wird.

zu erwartender Nutzen: Sollte eine Schwächung des Immunsystems durch DON nachgewiesen werden, können entsprechende Gegenmaßnahmen (systematische Überwachung des Futters, Einsatz von Mykotoxin Deaktivatoren) ergriffen und Schweine in Zukunft besser vor Infektionskrankheiten bzw. vor der allgemeinen toxischen Wirkung von DON geschützt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Schweine erhalten DON-belastetes Futter, das in seiner Schmackhaftigkeit herabgesetzt ist. Dadurch wird eine geringfügige Reduzierung (max. 15%) der Futterraufnahme erwartet. Diese reduzierte Futterraufnahme kann zu einer leichten Reduktion der Gewichtszunahme führen. Vor und nach einer Schutzimpfung wird die Immunantwort der Tiere durch Blutanalysen untersucht. Am Ende des Projektes werden die Tiere schmerzlos getötet um eine Untersuchung des Immunsystems in Lymphknoten und Darmgewebe zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Untersuchungen zur komplexen Wirkung des Pilzgiftes DON auf die Immunantwort nach Impfung sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur durch eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Der Tierversuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

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

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

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

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

Aneurysmen sind pathologische Erweiterungen des arteriellen Gefäßsystems, die besonders häufig im Bereich der Hauptschlagader (Aorta) vorkommen. In den meisten Fällen erfordert ein Aortenaneurysma einen interventionellen oder operativen Eingriff, um den betroffenen Abschnitt der Aorta zu stabilisieren, da ansonsten eine lebensbedrohliche Aortenruptur droht. Allerdings verläuft die Entstehung eines Aortenaneurysmas meist sehr symptomarm, weshalb viele Patienten erst zu spät diagnostiziert werden. Aufgrund ihrer Komplexität und ihrer hohen Sterberaten stellen Aortenaneurysmen eine besondere medizinische Herausforderung dar. Derzeit ist allerdings nur sehr wenig über die möglichen Pathomechanismen dieser Erkrankung bekannt. Insbesondere die gehäufte Entstehung von Aortenaneurysmen im Zusammenhang mit einer Fehlbildung der Aortenklappe, die nur zwei anstatt drei Segeln besitzt, einer sogenannten bikuspiden Aortenklappe, ist bisher gänzlich unverstanden. Um allerdings Patienten früher zu diagnostizieren, oder um neue Therapien entwickeln zu können, ist es essentiell, die Pathophysiologie, die dieser Erkrankung zu Grunde liegt genauer zu entschlüsseln. Bisherige Arbeiten haben gezeigt, dass Toll-like Rezeptoren an der Entstehung eines Aortenaneurysmas beteiligte sein könnten. Es wird versucht, die Tierzahl möglichst gering zu halten. Bei jeglichem Anzeichen von Leiden werden die Tiere sakrifiziert.

zu erwartender Nutzen: Die Entstehung eines Aortenaneurysmas verläuft klinisch meist stumm, weshalb viele Patienten zu spät diagnostiziert werden und die Sterberate hoch ist. Derzeit sind die Pathomechanismen hinter dieser Erkrankung nicht vollständig verstanden. Ziel ist es die Pathomechanismen besser zu verstehen um Patienten früher diagnostizieren zu können und neue Therapien zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die subkutane Implantation von osmotischen Pumpen stellt für die Tiere eine Belastung dar, die aber mittels der angegebenen Methoden so weit wie möglich vermindert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden über einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 180 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Für alle Detailfragestellungen, die mit Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, werden Tierversuche unterlassen. Wir verwenden beispielsweise zur detaillierteren Erkundung von möglicherweise involvierten Pathways Zellkulturassays, z. B. um Apoptose oder die Entstehung von Entzündungsmediatoren zu detektieren.

Verminderung: Das Projekt ist stufenweise aufgebaut. Nur bei positiven Ergebnissen, d. h. Bestätigung der zuvor aufgestellten Hypothese wird der darauffolgende Schritt und daher die Verwendung weiterer Tiere durchgeführt. Damit soll vermieden werden, dass mit einem Mal eine hohe Tierzahl verwendet wird.

Verfeinerung: Für sämtliche Messungen sind modernste Analyseverfahren bzw. -geräte vorgesehen, sodass Effekte mit einer möglichst geringen Tierzahl detektiert werden können. Für die gesamte Dauer der Narkose werden die Tiere mittels einer Wärmeplatte gewärmt. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppenhaltung mit environmental enrichment. Die Tiere werden täglich visitiert und regelmäßig klinisch untersucht.

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

Übermäßiger Alkoholkonsum ist nach wie vor, weltweit einer der häufigsten Gründe für die Entwicklung einer entzündlichen Lebererkrankung. Im Falle des Alkohols verläuft die Erkrankung normalerweise über eine Verfettung der Leber hin zu einer entzündlichen Fettleber, welche sich schlussendlich zu einer Leberzirrhose entwickeln kann. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich zudem ein Leberkarzinom. Trotz der hohen Belastung für betroffene Patienten, ist das Wissen um grundlegende Erkrankungsmechanismen nach wie vor bescheiden. Des Weiteren gibt es, trotz mehrerer Studien, nach wie vor keine zufriedenstellende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit einer alkoholischen Lebererkrankung. Aufgrund der Erkenntnisse der letzten Jahre, die darauf hinweisen, dass das angeborene und das erworbene Immunsystem eine Rolle bei der Entwicklung der alkoholischen Lebererkrankung spielen, soll in diesem Projekt untersucht werden, ob ein antientzündlicher Botenstoff eine Rolle bei der Entwicklung der alkoholischen Lebererkrankung spielt, und ob dieser eine mögliche Behandlungsstrategie darstellt. Zu diesem Zwecke wird in Mäusen, über eine alkoholhaltige Flüssignahrung, eine entzündliche alkoholische Fettleber ausgelöst. Um den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen werden die Tiere klinisch beobachtet und die Leberparameter im Blut verfolgt. Am Ende des Versuches werden den Tieren Leber und Blutproben entnommen, welche mittels moderner molekularbiologischer, histologischer und laborchemischer Methoden aufgearbeitet werden, um die Rolle bzw. eine potentielle therapeutische Wirkung der zu untersuchenden Substanz zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Verbesserung des Grundlagenwissens über die Entstehung der alkoholischen Lebererkrankung sowie eine eventuell Hinweise auf eine neue Behandlungsstrategie dieser Erkrankung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die alkoholhaltige Flüssignahrung wird bei den Tieren eine Fettleber ausgelöst, einzelne Tiere entwickeln zusätzlich eine Entzündung des Lebergewebes. Der Schaden für die Tiere wird durch einen stufenweisen Aufbau der Experimente und definierte Endkriterien möglichst gering gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis zu 350 Mäuse (mus musculus) über 3 Jahre

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität der alkoholischen Lebererkrankung gibt es unseres Wissens nach keine alternativen Methoden zu Tierversuchen. Fragestellungen die wir ohne Tierversuche beantworten können, werden außerhalb von Tierversuchen beantwortet.

Verminderung: Durch einen stufenweisen Aufbau der Experimente versuchen wir so wenig Tiere wie notwendig für die Versuche heranzuziehen. Des Weiteren wird ein international etabliertes Tiermodell verwendet, so dass wir keinerlei Mäuse für Etablierungsversuche verwenden müssen.

Verfeinerung: Durch den stufenweisen Aufbau der Experimente können bei vermehrt auftretenden Schäden für die Tiere, spätere Versuche dementsprechend angepasst werden (z. B. Verkürzung). Mit Erfahrungen die in diesem Tierversuch gesammelt werden (Outcome) können zukünftige Tierversuche eventuell kürzer oder anders gestaltet werden, um bei diesen dann effizienter die aufgeworfenen Fragestellung beantworten zu können.

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

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

Fasten oder Kalorienreduktion wird als therapeutische Zusatzmaßnahme in diversen Pathologien untersucht und eingesetzt. Als Beispiele können Epilepsie, Arthritis und Krebs angeführt werden. Die Mechanismen hinter der positiven Wirkung sind weitgehend unbekannt. In einer vom Projektleiter geführten Studie wurde kürzlich gezeigt, dass spezielle, im Zusammenhang mit Fasten bisher unbeschriebene, Signalwege durch das Fasten in mehreren Mausgeweben aktiviert werden. Um die Mechanismen zur Regulation dieser Signalwege in einem Gewebe-spezifischen Kontext zu untersuchen wird eine umfassende Studie durchgeführt. Genauer wird die Stoffwechselanpassung bei Nahrungsentzug in Abhängigkeit eines bestimmten Signalweges in Leber und Fettgewebe untersucht. Mit den Ergebnissen dieser Studien sollten bislang unbekannte Mechanismen aufgeschlüsselt werden, deren Verständnis den Einsatz von therapeutischem Fasten besser auf individuelle Patienten abstimmen lässt.

zu erwartender Nutzen: Durch das Wissen über die genauen Mechanismen könnte der Einsatz von therapeutischem Fasten besser auf individuelle Patienten abgestimmt werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamtzahl: 1650 Mäuse

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

Die Zucht und Haltung der Versuchstiere wie auch die Versuchsdurchführung und die Organentnahme halten sich streng an die Richtlinien der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-Solas) und erfüllen somit die proklamierten 3Rs der tierexperimentellen Forschung.

Vermeidung: Um die komplexen, physiologischen Zusammenhänge während des Fastens (z. B. Interorgankommunikation) zu berücksichtigen, müssen die

Untersuchungen in vivo Erfolgen. Genauere mechanistische Details, werden im Folgenden ex vivo (Zelllinien, primäre Zellen, Explantate) untersucht.

Verminderung: Bei der Wahl der Gruppengrößen, wurde großer Wert darauf gelegt, die Versuche mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Zusätzlich kann durch die Verwendung mehrerer Gewebe (Skelettmuskel, weißes Fett (Nebenhodenfett), braunes Fett (interskapular), Leber, Herzmuskel, Gehirn, Niere, Milz, Lunge, Dickdarm), sowie durch die Durchführung mehrere, verschiedener Analysenmethoden (Expressionsanalyse, Proteinanalyse (Western blot), Immunohistochemische Analyse), die Tierzahl gering gehalten werden. Speziell wurden im beantragenden Labor Methoden etabliert, welche eine akkurate Aufteilung der Mausleber gewährleistet, um aus einer Mausleber mehrere Analysen zu ermöglichen und somit die notwendige Anzahl der Versuchstiere reduziert. Zusätzlich wurden Konzepte vorgelegt, um überzähligen Tieren aus der Zucht einem Gebrauch zuzuführen.

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

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

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

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) stellt für betroffene Patienten und Patientinnen eine erhebliche Belastung und Reduktion der Lebensqualität dar, da insbesondere Gehen mit enormen dauerhaften Schmerzen verbunden ist. Dies ist bedingt durch fortschreitende atherosklerotische Veränderungen in Arterien, die insbesondere die Extremitäten (Arme und Beine) versorgen. Diese Veränderungen bewirken eine zunehmende Unterversorgung der betroffenen Extremitäten (Ischämie). Des Weiteren ist dieser Krankheitsprozess fortschreitend und die Progredienz der Erkrankung nimmt stetig zu, u.a., führt dies zu Ischämieschmerz in Ruhe. Risikofaktoren für paVK sind Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes Mellitus. Derzeit angewandte Therapieoptionen, wie etwa die medikamentöse Therapie von Risikofaktoren oder chirurgische und interventionelle Eingriffe, versuchen zwar die Durchblutung der Extremitäten zu verbessern, allerdings sind diese nicht in der Lage bereits ischämisch geschädigtes Gewebe zu regenerieren. Deshalb bleibt bei betroffenen Patienten und Patientinnen oft trotz maximaler Therapien der Ischämieschmerz dennoch bestehen. Derzeit gibt es keinen Therapieansatz, der zu einer Gewebsregeneration führen könnte und somit zu einer Verbesserung der Spätschäden der Erkrankung. Aufgrund des weltweiten Vormarsches der paVK bedingt u.a. durch demografische Entwicklungen, ist es umso wichtiger eine regenerative Therapie für diese Erkrankung zu entwickeln. Stoßwellen werden in der Klinik aufgrund ihrer regenerativen Eigenschaften bereits seit mehreren Jahren zur Behandlung schlecht heilender Wunden oder schlecht heilender Knochenbrüche verwendet. Vorhergehende Publikationen konnten zeigen, dass die Stoßwelle auch umfangreiche regenerative Effekte in ischämischem Gewebe aufweist. Daher könnte die Stoßwellentherapie auch eine mögliche neue Therapieoption im Bereich der paVK darstellen. Daher wären die Studie und die daraus gewonnenen Ergebnisse von höchster klinischer Relevanz.

zu erwartender Nutzen: Aufgrund der regenerativen Eigenschaften der Stoßwellentherapie bei ischämischen Myokardgewebe, ist zu erwarten, dass die Stoßwellentherapie auch bei anderen Erkrankungen mit ischämischer Genese, wie etwa paVK ähnliche Effekte zeigt. Bei Bestätigung der Hypothese wird eine rasche klinische Anwendung angestrebt und könnte Patienten und Patientinnen, die an paVK leiden, rasch zu Gute kommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die einseitige Ischämieinduktion mittels Ligatur der A. femoralis, sowie die Narkosen stellen für die Tiere eine Belastung dar, die aber mittels der angegebenen Methoden so weit wie möglich vermindert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt werden über einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 90 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Für alle Detailfragestellungen, die mit Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, werden Tierversuche unterlassen. Wir verwenden beispielsweise zur detaillierteren Erkundung von Angiogenese, den sog. Tube formation assay. Der beantragte Tierversuch wurde auf ein Minimum an benötigten Tieren reduziert.

Verminderung: Das Projekt ist stufenweise aufgebaut. Nur bei positiven Ergebnissen, d. h. Bestätigung der zuvor aufgestellten Hypothese wird der darauffolgende Schritt und daher die Verwendung weiterer Tiere durchgeführt. Damit soll vermieden werden, dass mit einem Mal eine hohe Tieranzahl verwendet wird.

Verfeinerung: Für sämtliche Messungen sind modernste Analyseverfahren bzw. -geräte vorgesehen, sodass Effekte mit einer möglichst geringen Tieranzahl detektiert werden können. Für die gesamte Dauer der Narkose werden die Tiere mittels einer Wärmeplatte gewärmt. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppenhaltung mit environmental enrichment. Die Tiere werden täglich von sachkundigen Personen visitiert und regelmäßig klinisch untersucht.

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

Die Rolle von Mastzellen und $\gamma\delta$ -T-Zellen in der Haut bei der Entstehung von Erkrankungen wie atopischer Dermatitis wurde in zahlreichen Studien untersucht, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen. Durch die Entwicklung genetisch veränderter Mäuse, in denen durch Gabe von Diphtherietoxin selektiv die Mastzellen ausgeschaltet werden können bzw. keine $\gamma\delta$ -T-Zellen vorhanden sind, ist es nun möglich, die Rolle dieser Zellen, die zum angeborenen Immunsystem gehören, genauestens zu untersuchen. In dem vorgelegten Projekt werden Mäuse, deren Haut mit einem speziellen Infrarot-Laser vorbehandelt wurde, über Mikroporen in der Haut mit Allergenen sensibilisiert und dann untersucht, wie sich die dadurch ausgelöste Immunreaktion in Abwesenheit von Mastzellen bzw. $\gamma\delta$ -T-Zellen von der Reaktion in Wildtyp Mäusen unterscheidet. Neben einer detaillierten Analyse des Zytokin/Chemokin-Milieus der Haut an der Applikationsstelle soll auch die Rekrutierung, Aktivierung und Migration unterschiedlicher dendritischer Zelltypen der Haut untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Rolle von Zellen des angeborenen Immunsystems bei der allergischen Sensibilisierung über die Haut können zukünftig dazu beitragen, wirkungsvollere Therapien gegen Allergien zu entwickeln. Zudem führen Daten aus dem Projekt zu einem besseren Verständnis der Prozesse, die im Zuge einer Immunisierung über die Haut ablaufen, wodurch eine Anwendung dieser Applikationsmethode für Impfungen oder Therapien näher rückt. Dies ist insbesondere deshalb relevant, als für Immunisierungen über die Haut im Vergleich mit etablierten Routen eine gesteigerte Effizienz etwa in älteren Patienten gezeigt werden konnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle verwendeten Methoden fallen in die geringste Schweregradkategorie. Daher ist mit einer sehr geringen Belastung der Versuchstiere bei gleichzeitig hohem Wissenszuwachs zu rechnen. Insgesamt wird eine Zahl von 519 Mäusen beantragt, einerseits von den Stämmen C57BL/6 und BALB/c, andererseits genetisch veränderte, als MasTRECK- bzw. TCRd-Stämme bezeichnete Mäuse. In letzteren können durch Gabe von Diphtherietoxin gezielt die Mastzellen depletiert werden bzw. besitzen die Tiere keine $\gamma\delta$ -T-Zellen.

2. Art und Anzahl der Tiere

519 Mäuse

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

Vermeidung: Um die Zahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten, werden die Versuche zunächst mit der halben Gruppengröße durchgeführt. Gruppen, bei denen nach dem ersten Versuch keine Unterschiede in den MastRECK- bzw. TCRd knockout Mäusen hinsichtlich der untersuchten immunologischen Parameter im Vergleich zur jeweiligen Wildtyp Kontrollgruppe feststellbar sind, werden im zweiten Versuch nicht inkludiert, wodurch die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden kann.

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. Wir sind sehr bemüht, Stress und Schmerzen zu vermeiden, aus diesem Grund erfolgt z. B. die Enthaarung der Mäuse unter leichter Isofluran Narkose, da dies erfahrungsgemäß stressärmer für die Tiere ist, als eine Fixierung.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Arbeitspakets ist es, mögliche Schädigungen von Fischen beim Turbinendurchgang quantitativ und qualitativ zu erfassen, um so die Bedeutung derartiger Schädigungen auf Fischpopulationen näher einschätzen zu können und allfällige zukünftige Maßnahmen darauf abzustimmen. Die gewonnenen Daten werden gemeinsam mit den Ergebnissen aus anderen Arbeitspaketen letztendlich dazu dienen, populationsdynamische Modelle von Fischbeständen in energiewirtschaftlich genutzten Gewässern zu erstellen. Dies kann als Entscheidungsgrundlage im Sinne einer Lenkung von finanziellen Mitteln in Richtung solcher Maßnahmen dienen, die im Zuge von gewässer- bzw. fischökologischen Sanierungsmaßnahmen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten umgesetzt werden müssen, mit denen Fischpopulationen tatsächlich wirkungsvoll gefördert werden können.

zu erwartender Schaden: Die Versuchsdurchführung erfolgt entsprechend international etablierter Methoden gemäß einem Protokoll, das sowohl die statistische Validität und damit die Forderung der Minimierung der Versuchsfische bei gegebener statistischer Genauigkeit der Aussage erfüllt, sowie eindeutige Ergebnisse erwarten lässt. Dazu werden Versuchsfische mit einer vor allem in den USA bereits häufig verwendeten Methode, sich zeitverzögert auftreibenden Marken („HI-Z tags“) versehen und gezielt in den Turbinenzulauf der ausgewählten Wasserkraftanlagen eingebracht. Im Unterwasser können die durch die Fische sodann gekeschert und auf akute und zeitverzögerte (48 Stunden) Schädigungen beobachtet und untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Zahl der Versuchsfische wird auf Basis der anhand der bekannten Turbinenparametern in etwa zu erwartenden Schädigungsraten der Kontroll- und Versuchsgruppen und weiterer Variablen statistisch hergeleitet und soll maximal 100 adulte Fische und 75 Juvenile je Art und Standort betragen. Es werden 2 Fischarten (Nase, Äsche) untersucht, und zwar im Juvenil- und Adultstadium. Diese Arten sind wichtige Leitfischarten an vielen Kraftwerksstandorten, und die gewählten

Altersstadien führen während ihres Lebenszyklus bekanntermaßen stromab gerichtete Wanderungen durch. Diese Versuche werden an 2 unterschiedlichen Kraftwerksstandorten durchgeführt, die sich hinsichtlich mehrerer Parameter unterscheiden und für eine große Zahl mittelgroßer bis großer Flusskraftwerke in Österreich repräsentativ sind.

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

Vermeidbares Tierleid wird durch eine Reihe von Maßnahmen reduziert. Die Zahl der Versuchsfische wird a priori auf das für die Aussagen notwendige Minimum beschränkt und im Lauf des Experiments in Abhängigkeit von den Zwischenergebnissen wenn möglich weiter reduziert. Die Fische werden wenige Tage in ausreichend dimensionierten und mit Frischwasser dotierten Becken unmittelbar am Versuchsort vor- und nachgehältert. Durch Einbeziehung international führender, erfahrener Wissenschaftler wird eine effiziente und tierschonende Versuchsdurchführung gewährleistet, mit der die erwarteten Ziele erreicht werden können.

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ-2-Diabetes (nichtinsulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ-2-Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte in Makrophagen, die bei der Entstehung von Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. 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 Versuche mit Primärmakrophagen von transgenen Mausmodellen von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens einer Lipase in Makrophagen deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze sein könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein erhöhter Stresspegel durch Injektionen und Blutabnahmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

142 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 einer Lipase 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. Neben Blut werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen werden den Tieren Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Ätiologie und Pathogenese chronischer Gallenwegserkrankungen (Cholangiopathien) wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), der primär biliären Zirrhose (PBC) und der sekundär sklerosierenden Cholangitis kritisch-kranker Patienten (5 SC-CIP) sind weitgehend unklar. Das fehlende Verständnis der diesen Erkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen erklärt auch die bislang nur sehr limitierten medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten. Die parasymphatische Innervation von Gallengangszellen (Cholangiocyten) erfolgt über Fasern des Nervus vagus dessen Endigungen über Freisetzung von Acetylcholin (ACh) den Muskarin 3 Rezeptor (M3-R) an der basolateralen Membran von Cholangiocyten aktivieren. Daher planen wir die Bedeutung des M3-R in der Physiologie der Gallebildung und dessen pathophysiologische Relevanz bei Cholangiopathien zu studieren. In Vorversuchen konnten wir bereits anhand von M3-R Gen knockout Mäusen zeigen, dass das parasymphatische Nervensystem bei der Regulierung des Galleflusses eine Rolle spielt. Spezielle Versuchsziele und Fragestellungen: Im Rahmen des Projektes soll 1. der Einfluss des M3-R-Agonisten (Bethanechol) auf den Gallefluß sowie 2. die therapeutische Wirksamkeit des M3-R-Agonisten (Bethanechol) in einem Mausmodell für sklerosierende Cholangitis (Mdr2 Knockout Mäusen (Mdr2-/-)) geklärt werden.

zu erwartender Nutzen: Die beschriebenen Experimente werden helfen 1. die Rolle der hepatischen Innervation bei Gallenwegserkrankungen im Mausmodell zu verstehen, die 2. im Sinne eines translationalen Ansatzes direkte diagnostische und therapeutische Implikationen für die Humanmedizin nach sich ziehen sollten. Wir hoffen, dass durch unsere Untersuchungen, Möglichkeiten für zukünftige neue Therapien eröffnet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Versuchstieren werden folgende Experimente durchgeführt: Operationen am Bauch in Narkose und unter adäquater Schmerztherapie (Abbinden des Gallengangs) und Tötung der Tiere unter Narkose. Der höchste Schweregrad der Experimente ist den langjährigen Erfahrungen als „mittel“ einzustufen. Alle oben beschrieben Versuche werden schon seit mehreren Jahren an der Tierversuchsanstalt durchgeführt und laufend optimiert um den Schaden maximal gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Mäuse

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

Vermeidung: Bei den Experimenten handelt es sich um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen, die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierte Interaktion der erkrankten, cholestatischen Leber mit dem autonomen Nervensystem im Gesamtorganismus erfordert.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren in einem stufenweisen Prozess durchgeführt werden. Die jeweiligen Experimente sind mit einer Tierzahl von 10 Tieren pro Gruppe geplant. Nach unseren Erfahrungen sollten diese Zahlen ausreichend sein. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes wie oben angeführt ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführung von Tierversuchen minimiert. Durch ein sehr präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnenen Gewebe und Körperflüssigkeiten haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnenen Materialien weiter steigern können.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 Testung eines Cannabidiols auf die Pathologie der Niemann-Pick-Krankheit.

zu erwartender Schaden: Für diese Studie werden homozygote NPC1^{-/-} Tiere sowie wildtyp Tiere ab einem Alter von ca. 4 Wochen für 4 Wochen mit unterschiedlichen Substanzen behandelt und die Auswirkung auf die motorischen Defizite der Tiere untersucht. Die Hälfte der Tiere wird im Anschluss euthanasiert und Gewebe entnommen. Die andere Hälfte der Gruppen wird weiter behandelt und die Überlebensrate analysiert. Durch die tägliche intraperitoneale Behandlung der Tiere ab einem frühen Alter, werden die Tiere sich schnell an die Prozedur gewöhnen, so dass sich der Stress für die Tiere mit der Zeit reduziert. Die zweimalige in vivo Blutentnahme stellt für die Tiere geringen Stress und Schmerz dar. Der Pasta Gnawing Test und der Nest Building Test stellt für die Tiere keinerlei Stress oder Schmerz dar sondern im Gegenteil, kann sogar als Enrichment ausgelegt werden, da die Tiere zusätzlich beschäftigt werden. Der Beam Walk Test und Rotarod Test stellt für die Tiere geringen Stress dar, da sie eventuell vom Apparat herunterfallen könnten. Ein Fall würde jedoch keine Schmerzen auslösen. Die Survivalanalyse in der Hälfte der Studientiere führt zur Ausbildung von Niemann-Pick-Krankheits-spezifischen Defiziten, die in den Tieren Stress, Schmerz und somit Leiden auslösen kann. Durch die Verwendung von Score Sheets wird der Stress, Schmerz und das Leiden jedoch auf ein Minimum reduziert.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird es möglich sein erstmals die Wirkung eines Cannabidiols auf die Pathologie der Niemann-Pick-Krankheit zu untersuchen und dadurch die Entwicklung dieses Wirkstoffs zur Zulassung als Medikament in der Klinik zu fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 Mäuse beantragt (100 NPC1^{-/-}, 20 wt).

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

Vermeidung: 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.

Verminderung: Da die Variabilität von Behandlungstests und Verhaltenstests recht hoch ist, muss die Gruppengröße relativ hoch gewählt werden. Es werden weibliche und männliche Tiere getestet, geschlechtsspezifische Unterschieden werden jedoch nicht erwartet.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der 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. Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte 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. 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 wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte ausüben und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Innerhalb der Fusarium Toxine sind die Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 55 und 65 % des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Es scheint einen Zusammenhang zwischen der Fütterung von mit Fusarium kontaminiertem Futter und schweren Erkrankungen wie Lungenödem sowie zahlreichen Todesfällen zu existieren. In der Literatur werden aber auch immunsuppressive Wirkungen beschrieben. Dies macht die Tiere generell anfälliger für bakteriologische Infektionen, kann aber auch eine verminderte Wirkung von Impfstoffen zur Folge haben. Bislang sind chemische und physikalische Methoden zur Entgiftung von mit FUM kontaminiertem Futter unzureichend, weshalb vor allem die biologische Entgiftung in Form von Enzymen sehr vielversprechend ist. Das in MSE 5.0 enthaltene Enzym soll während der Futteraufnahme zur Detoxifizierung von FUM im Geflügel führen. Die Aktivität des in MSE 5.0 enthaltenen Enzyms ist in vitro und in vivo bestätigt. Dieser Versuch dient dazu, die niedrigste effektive Konzentration von MSE 5.0 im Futtermittel zu finden, die zur Entgiftung von mit FUM kontaminiertem Futter im Verdauungstrakt von Broilern notwendig ist. Die Wirksamkeit der Enzymkonzentrationen soll mittels Analyse des Sphinganin (SA)/Sphingosin (SO) Verhältnisses in Serum und Kot bestimmt werden. Das SA/SO-Verhältnis ist ein zuverlässiger Biomarker für die Belastung des Organismus mit FUM. In dem Versuchsvorhaben soll dem Futter synthetisches FUM beigemischt werden, um einerseits eine exakte Dosierung zu gewährleisten und andererseits Kontaminationen mit anderen Mykotoxine, wie beispielsweise Aflatoxine, auszuschließen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Wirksamkeit des Futtermittelzusatzes auf den Abbau des Toxins im Magen-Darm-Trakt der Tiere untersucht werden soll, ist nur eine kurze Exposition mit dem Toxin erforderlich. Den Tieren entstehen dadurch

keinerlei Leiden oder Schmerzen. Am Ende des Versuchs werden die zu beprobenden Tiere (10% aller Tiere) stress- und schmerzfrei in Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Küken

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

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

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

Verfeinerung: Die Tiere werden in Kleingruppen gehalten und durch den Versuchsaufbau wird Stress vermieden. Die Beprobung der Tiere erfolgt nach der Euthanisierung und ist entsprechend stress- und schmerzfrei. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Die gesunde Harnblasenfunktion bedarf einer fein abgestimmten Koordination zwischen der Harnblase und dem Harnröhrensphinkter. Die Komplexität der neuronalen Steuerungskreise macht die Harnblasenfunktion angreifbar für eine Reihe von Verletzungen und Erkrankungen, vor allem durch jene die das periphere oder zentrale Nervensystem betreffen, zum Beispiel eine Querschnittsverletzung. Nach einer Querschnittsverletzung kommt es zur Entstehung einer neurogenen Harnblasendysfunktion. Besonders schwerwiegend ist dabei die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD), bei der die neuronale Dyskoordination dazu führt, dass der Harnblasenmuskel, der Detrusor, kontrahiert, während gleichzeitig eine Relaxation des Harnblasensphinkters unterbunden wird. Hohe Blasendrucke sind die Folge. Diese führen über einen längeren Zeitraum neben der Schädigung des unteren Harntraktes auch zu Schäden des oberen Harntraktes, die bis zur Nierenschädigung und final zu einem irreversiblen Nierenversagen führen können. Ratten werden für die Analyse von Urinspeicher- und -entleerungsfunktionen regelmäßig verwendet und die strukturellen und funktionellen Grundlagen sind sehr gut erforscht. Mittels einer Harnblasenmessstation für Kleintiere, in der die Harnblasen- und Harnröhrensphinkterfunktion in wachen Ratten gemessen werden kann, können verschiedene Therapieansätze und Therapiedosen auf ihre Wirkung auf die Harnblase getestet werden. Um die Effektivität und Sicherheit eines Arzneistoffes für die Therapie der neurogenen Harnblasendysfunktion bei Querschnittspatienten zu ermitteln, muss sowohl die Harnblasenfunktion als auch die Harnröhrensphinkterfunktion gemessen werden. In ersten Studien hat sich ein Medikament als sehr vielversprechend für die Therapie der neurogenen Harnblasendysfunktion in Ratten gezeigt und soll nun näher untersucht werden. Ziel dieser Studie ist es verschiedene, sorgfältig ausgesuchte Dosen dieses Medikamentes in kleinen Gruppen querschnittsverletzter Ratten im Rahmen einer Dosis-Wirkungsstudie zu testen. Letztlich soll eine effektive Dosis ermittelt werden, die in der Folge für eine klinische Studie verwendet werden kann.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es einen bekannten Arzneistoff auf seine Effektivität in verschiedenen Therapiedosen bei neurogener Harnblasendysfunktion nach Querschnittsverletzung zu testen. Zeigt sich im

Rattenmodell eine Verbesserung der Harnblasenfunktion bei einer oder mehrerer Dosen, kann eine Klinikstudie durchgeführt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Beurteilung eines Therapieerfolges des zu testenden Arzneistoffes bei neurogener Harnblasendysfunktion, wird in wachen Ratten mit Querschnittsverletzung über einen entsprechend gewählten Therapiezeitraum die Harnblasenfunktion an mehreren ausgewählten Zeitpunkten erhoben.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Ratten

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über eine Pharmakotherapie (Testung unterschiedlicher Therapiedosen während eines Therapiefensters) zur Verbesserung der Harnblasenfunktion von querschnittsgelähmten Ratten zu erhalten, ist ein Überlebensmodell in Ratten notwendig.

Verminderung: Ziel ist es Erkenntnisse über die Dosis-Wirkung dieses Arzneistoffes bei neurogener Harnblasendysfunktion in querschnittsgelähmten Ratten zu erhalten. Es werden verschiedene Therapiedosen miteinander verglichen, um wesentliche Erkenntnisse für einen Einsatz am Patienten zu gewinnen. Die Versuchstierzahlen wurden so gewählt, als dass die Gruppengröße auf das geringste mögliche Maß reduziert wurde ohne die Gewährleistung einer verwertbaren statistischen Analyse zu verlieren.

Verfeinerung: Die Querschnittsverletzung sowie die Implantation des Blasenverweilkatheters und der Elektroden erfolgen in geeigneter tiefer Narkose. Die allgemeine Narkose gemäß den Richtlinien für Nagetiere wird sorgfältig überwacht. Durch die analgetischen Maßnahmen und einer antibiotischen Abschirmung bis zum fünften Tag post-operativ sollen Schmerzen und Infektionen (insbesondere Wundinfektionen bei der Katheteraustrittsstelle sowie an der Rückenmarksverletzung) vermieden werden. Eine tägliche mehrfache Kontrolle durch Projektmitarbeiter wird zur Überprüfung des Gesundheitszustandes durchgeführt. Dabei werden die Tiere eingehend auf jegliche Anzeichen von Schmerzen, Infekten oder Verletzungen überprüft. Die Unterbringung der verletzten Tiere wird an ihre Bedürfnisse angepasst. Sollte es wider Erwarten zu unvorhersehbaren Nebenerscheinungen wie zum Beispiel

schwerwiegende Infektionen, Schmerzen, starker Gewichtsverlust oder einen Verlust des Katheters kommen, wird die Euthanasie erfolgen.

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

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

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

Der Myokardinfarkt (Herzinfarkt) ist, vor allem in der westlichen Welt, eine der häufigsten Todesursachen. Alleine in der Europäischen Union verstarben 2013 rund 650.000 Menschen an den Folgen eines Myokardinfarktes. Das bedeutet, jeder 6. Todesfall ist auf einen Myokardinfarkt zurückzuführen. Das Herz ist ein Muskel, der für den Bluttransport im Körper verantwortlich ist. Um seine Pumpleistung stets aufrecht zu erhalten benötigt das Herz ausreichend Sauerstoff. Dies wird durch die zwei sogenannten Koronararterien garantiert. Über diese Arterien wird Blut und somit Sauerstoff in den Herzmuskel transportiert. Ist der Blutfluss in den Koronararterien gestört, spricht man von der Koronaren Herzkrankheit (KHK). Einer der Hauptursachen ist die Koronarsklerose (=Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen). Es bilden sich Ablagerungen, sogenannte Plaques in den Gefäßen, die den Durchmesser des Gefäßes verkleinern und somit die Durchblutung einschränken können. In diesen Plaques können sich spontan kleine Risse bilden, die umgehend von Blutplättchen bedeckt werden um den Riss zu verschließen. Es werden hierbei in einem komplexen Prozess Botenstoffe freigesetzt, die weitere Blutplättchen anziehen – es bildet sich ein Thrombus (=Blutgerinnsel). Die Folge ist ein kompletter Verschluss eines Koronargefäßes und somit der Abbruch der Blutversorgung des dahinter gelegenen Herzmuskelareals. Man spricht hierbei von einem Myokardinfarkt. Unterversorgtes Gewebe vernarbt und ist nicht mehr pumpfähig. Der Verlust von Myokard nach Herzinfarkt führt zum Herzmuskelumbau (Remodeling) in der linksventrikulären Wand und so zum chronischen Herzversagen. Das Remodeling ist ein wichtiger Prädiktor für die Langzeitprognose nach Herzinfarkt. Rezente Studien weisen darauf hin, dass das Fettgewebe auch im Erwachsenenalter Stammzellen mit einem Differenzierungspotential enthält. Durch die Möglichkeit die Kardiomyozyten und die Gefäßzellen zu generieren, haben die aus dem Fettgewebe gewonnen mesenchymalen Stammzellen (ADSCs) eine große Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Weiterhin wurde in verschiedenen Studien das große Reparationspotential in der Möglichkeit ihrer parakrinen Sekretion gesehen. Durch Einbringen solcher Zellen in die Randzonen von ischämisch geschädigtem Myokard könnte durch Neubildung von Gefäßen die Pumpfunktion nach Herzinfarkt verbessert werden und so Veränderungen im Sinne des Infarktremodelings verhindert oder zumindest reduziert werden. Die bisherigen Therapien basieren auf verschiedenen Ansätzen. Einerseits versucht man

eine Lysetherapie mit Medikamenten und anschließend in der Kathethertherapie die Engstelle mechanischen zu dehnen oder mit einem Stent zu versorgen, andererseits versucht man diese Engstellen oder Verschlüsse operativ zu umgehen. Eine zusätzliche Therapieoption, in der dieser Remodelingsprozess reduziert oder gar verhindert wird wäre für die Patienten von großer Bedeutung.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt wird der Einsatz von mesenchymalen Stammzellen untersucht. Diese Zellen besitzen die Fähigkeit sich in sämtliches bindegewebsartigen Gewebe (Muskel, Knochen, Knorpel, uvm.) zu differenzieren. Zusätzlich soll die Rolle von Secretoneurin, einem angiogenetischen Neuropeptid, welches die postnatale Angiogenese, Arteriogenese und Vaskulogenese durch die Mobilisation, Migration und Inkorporation von endothelialen Progenitorzellen stimuliert, untersucht werden. Andere Forschungsgruppen zeigten die proliferativen und antiapoptischen Eigenschaften von Secretoneurin in humanen Kardiomyozyten und zusätzlich noch angiogenetische Eigenschaften in endothelialen Zellen der Herzkranzgefäße. Zusätzlich wurde auch seine Wirkung in der Aktivierung und Prolongation der endothelial-abhängigen Relaxation in Schweineherzkranzgefäßen festgestellt. Ziel der Studie ist es, durch die beschriebene Therapie das Infarktareal zu verkleinern und die Bildung neuer Gefäße zu fördern. Insgesamt soll somit die Pumpleistung nach Infarkt gesteigert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Aufbau des Versuches ist so gestaltet, dass die Ratten in Vollnarkose, unter Beatmung und Schmerzfreiheit von erfahrenen Operateuren operiert werden. Mittels einer Ligatur (Unterbindung) wird ein Herzkranzgefäß verschlossen und somit ein Herzinfarkt herbeigeführt. Gleich im Anschluss wird die gewünschte Substanz, je nach Studiengruppe, in den Herzmuskel injiziert. Mehrere Ultraschalluntersuchungen zu fixen Zeitpunkten (vor und nach der OP) zeigen den Verlauf der Therapie in Bezug auf die Pumpleistung des Herzens. Nach 2 und 4 Wochen werden die Ratten unter CO₂-Narkose eingeschläfert, die Herzen entnommen und histologisch fixiert. Die Herzen werden mikroskopisch auf Infarktgröße und Gefäßneubildung beurteilt. Bei diesem Projekt ist es wichtig die Wirkung der Therapie, auf Grund der komplexen Interaktionsmechanismen, in einem lebenden Organismus nachzuweisen.

2. Art und Anzahl der Tiere

140 Ratten

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

Vermeidung: Aufgrund des äußerst komplexen Therapieverfahrens und diverser komplizierter Mechanismen ist eine Vermeidung nicht möglich. Das Durchführen und Studieren des Therapieansatzes ist aufgrund des Erfolgsnachweises nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten um trotzdem noch die notwendigen Erkenntnisse des Versuches ziehen zu können. Es wird versucht die größtmögliche Anzahl an Daten aus jedem Tier zu generieren.

Verfeinerung: Sämtliche Untersuchungen werden unter Vollnarkose und Schmerzfreiheit durchgeführt. Die operativen Eingriffe entsprechen jenen der humanmedizinischen Standards. Alle an dem Projekt beteiligten Personen haben Erfahrung in solch Versuchen und bringen den nötigen Respekt und Sorgfalt im Umgang mit den Tieren mit.

Eine 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

Bei Retinitis pigmentosa (RP), einer genetisch bedingten Erkrankung kommt es zu einer Funktionsstörung der Stäbchen (Schwarz-Weiß-Sehen), infolge derer diese Fotorezeptoren zerstört werden. Schätzungen zufolge sind alleine in Europa etwa 130.000 Personen davon betroffen. RP lässt sich, wie andere seltene Erkrankungen der Netzhaut, nicht behandeln. Sie führt schon bei jungen Menschen zu schweren Beeinträchtigungen des Sehvermögens bis hin zu vollständigem Erblinden. In unserem Projekt züchten und kreuzen wir einen pharmakologisch relevanten Kalziumkanal mit einem klassischen Mausmodell für RP. Daten aus der Literatur geben bereits Hinweise, dass eine Inhibition des entsprechenden Proteins den Untergang retinaler Zellen hemmen und damit das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch unbekannt. Diese genetisch veränderten Mäuse werden gezüchtet und deren isolierte Retinae in verschiedenen Entwicklungsstadien immunohistochemischen und elektrophysiologischen Untersuchungen unterzogen.

zu erwartender Nutzen: Anhand des neuen Modells können wir schließlich feststellen ob das Protein ein mögliches Target für die Pharmako-Therapie in der RP darstellt. Diese Erkenntnisse sind grundlegend für die Entwicklung weiterer spezifischer Therapieansätze im Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Genetisch veränderte Mäuse werden gezüchtet und deren isolierte Retinae werden in verschiedenen Entwicklungsstadien immunohistochemischen und elektrophysiologischen Untersuchungen unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 105 Mäuse mit unterschiedlichen Genotypen veranschlagt.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen des vorliegenden Projektes wurden bereits in verschiedenen Modellen in vitro und in vivo getestet und bestätigt. Das Projekt wurde unter Berücksichtigung der 3R Regel geplant.

Verminderung: Wir legen besonders viel Augenmerk darauf, die Anzahl der Tiere durch strikte Zuchtplanung so gering wie möglich zu halten. Die Untersuchungen

werden an Littermates durchgeführt, um eventuelle durch unterschiedlichen genetischen Hintergrund bedingte Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Verfeinerung: Alle Versuche erfolgen unter standardisierten Bedingungen, um die Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum zu reduzieren und wissenschaftlicher Vergleichbarkeit zu garantieren. Die Fallzahlberechnung wurde mit Rücksicht auf die statistische Auswertung durchgeführt.

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

In diesem Projekt soll die Darmflora der Mäuse untersucht werden, die in Österreich an verschiedenen Tierhaltungen vorherrscht. Dazu werden bei jeweils 10 Zuchtpaaren, die an die Einrichtungen geliefert werden, Kotproben genommen.

zu erwartender Nutzen: Eine österreichweite Analyse des Mausmikrobioms hilft die Anzahl der Tiere die in Versuchen verwendet werden zu reduzieren, da die Experimente reproduzierbarer werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden ist gering, da die Tiere bis auf eine dreimalige Kotprobe und eine tiefe Narkose am Schluss des Versuches keine Beeinträchtigungen haben werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 160 Tiere in der Zucht und 2400 Nachkommen.

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

Vermeidung: Durch diesen Versuch können Tierversuche vermieden werden, die aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit wiederholt werden müssten.

Verminderung: Durch eine standardisierte Vorgehensweise in Haltung und Zucht der Tiere wird die Menge der Tiere so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Nicht verwendete Mäuse die bei der Zucht anfallen sollen soweit möglich in private Haltung abgegeben werden.

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

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

Für das fehlende Ansprechen von Tumoren, Multidrug-Resistance (MDR), sind bestimmte Transporter der Adenosine Triphosphate-Binding Cassette (ABC) Familie verantwortlich. Vor allem ABCC1, ein multispezifischer Transporter, aber auch die Transporter ABCC2, ABCC4 und ABCG2 spielen dabei eine große Rolle. Diese Proteine werden im ganzen Körper exprimiert und neuere Daten weisen darauf hin, dass sie auch bei der Entstehung der Alzheimer Erkrankung involviert sind. Dies ist vor allem für ABCC1 nachgewiesen worden und möglicherweise eignet sich dieser Transporter als ein Biomarker um Alzheimer diagnostizieren zu können. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das es erlaubt die Funktion von Transporter-Proteinen in vivo, im lebenden Organismus zu bestimmen. 6-Brom-7- ^{11}C methylypurin (^{11}C BMP) ist ein neu entwickelter PET Radiotracer, mit dem die Funktion von ABCC1 im Gehirn quantitativ gemessen werden kann. ABCC1 wird im Gehirn von verschiedenen Zelltypen exprimiert (Endothelzellen der Hirnkapillaren, Epithelzellen des Plexus choroideus, Neuronen, Astrozyten). Zurzeit ist nicht bekannt, wo genau im Gehirn anatomisch und durch welche Zelltypen die Elimination von ^{11}C BMP durch ABCC1 vermittelt wird. Bisher wurden ^{11}C BMP PET Untersuchungen in Maus-Modellen durchgeführt, die Maus-ABCC1 exprimieren. Nachdem bekannt ist, dass es Spezies-Unterschiede in der Substrat-Spezifität von ABCC1 zwischen Mäusen und Menschen gibt, ist die nächstbeste Annäherung an die Verhältnisse im Menschen die Verwendung von Maus-Modellen die humanes ABCC1 exprimieren. Ziel dieses Projektes ist es die Funktion von ABCC1 in einem humanisierten Maus-Modell mittels ^{11}C BMP PET zu charakterisieren. Einerseits soll mittels PET möglichst genau die anatomische Verteilung von funktionellem ABCC1 bestimmt und mit den Verhältnissen im Menschen so weit wie möglich verglichen werden. Andererseits soll durch Vergleich der gentechnisch veränderten Mausstämmen bestimmt werden, welche Zelltypen die Elimination von ^{11}C BMP aus dem Gehirn durch ABCC1 vermitteln. Zusätzlich soll die Rolle der anderen Transporter (ABCC2, ABCC4 und ABCG2), die für MDR verantwortlich sind, in dieser Hinsicht untersucht werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen sollen ^{11}C BMP PET Untersuchungen an verschiedenen gentechnisch veränderten Mausstämmen durchgeführt werden. Um die Spezifität des PET Signals auf ABCC1 zu untersuchen,

sollen auch [¹¹C]BMP PET Untersuchungen nach Gabe eines ABCC1 Inhibitors durchgeführt werden.

zu erwartender Nutzen: Angestrebt ist, die Rolle die MDR in der Entstehung von der Alzheimer Erkrankung spielt, so weit wie möglich aufzuklären. Der zu erwartende Nutzen soll dem Menschen zugutekommen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

130 Mäuse

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

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

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

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

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Rund 5 bis 8% der Bevölkerung wird im Laufe des Lebens eine Nahrungsmittelallergie entwickeln. Sollte wie in Vorstudien gezeigt für das im Projekt verwendete Medikament durch Reduktion der allergischen Reaktion die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Immuntherapie gesteigert werden, so wäre dies ein Meilenstein in der Therapie und Vermeidung dieser Erkrankung sowohl bei Menschen- wie auch bei Tierpatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der vorliegenden Studie kommen nur Allergene zum Einsatz, die auch in unserer täglichen Nahrung zu finden sind. Es wird keine schwere Reaktion ausgelöst und es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten. Sollte wider Erwarten eine allergische Reaktion auftreten und diese erheblich sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 144 Tiere

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

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

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

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

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

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

Mastzellen und Makrophagen sind wichtige Zellen des Immunsystems. Während die Hauptfunktionen von Makrophagen in der Abwehr von Infektionen und in der Geweberegeneration nach Verletzungen liegen, ist die physiologische Funktion von Mastzellen unklar. Tatsächlich sind Mastzellen wohl am besten für ihre Hauptrolle bei allergischen Erkrankungen bekannt. Mastzellen und Makrophagen sind typischerweise an Schnittstellen des Körpers mit der Umwelt platziert (wie etwa Lunge, Haut oder Verdauungstrakt) wodurch sie umgehend auf eindringende Krankheitserreger reagieren können. Die beiden Zelltypen kommen somit auch in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander vor. Über mögliche Interaktionen von Mastzellen und Makrophagen ist wenig bekannt. Das Ziel dieser Studie ist es, mögliche Veränderungen in der Funktion der Makrophagen nach Interaktion mit Mastzellen bzw. Mastzellprodukten zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Allergien haben sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem weltweiten Gesundheitsproblem entwickelt mit geschätzt 60 Millionen betroffenen Menschen alleine in Europa. Allergische Reaktionen scheinen auch die Wahrscheinlichkeit von bakteriellen Infektionen zu erhöhen. Wir möchten den Effekt von allergischen Reaktionen (die durch Mastzellen verursacht werden) auf die Funktion von Makrophagen untersuchen der so auch die Abwehr gegen Infektionen beeinflussen könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einmalige, vorübergehende allergische Reaktion. Infektionen mit der Möglichkeit des Auftretens von geringgradigen Krankheitszeichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

588 genetisch nicht-veränderte Mäuse.

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

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

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt, die Anzahl der Tiere beruht

auf statistischen Berechnungen. Zur Reduktion potentieller Streuungen werden nur Tiere aus derselben Tierzuchteinrichtung verwendet.

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

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

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

Die Behandlung großer Knochendefekte stellt eine klinische Herausforderung dar. Die Verwendung von autologem oder allogenen Knochen ist mit Problemen behaftet und führt in vielen Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen. Aufgrund der ebenfalls teilweise unbefriedigenden Ergebnisse nach Anwendung derzeitiger, nichtkonventioneller Therapieansätze (z. B. Behandlung mit rhBMP-2 und rhBMP-7) besteht ein dringender Bedarf nach verlässlichen, effektiven und beschleunigten Methoden zur Knochenregeneration. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von extrazellulären Vesikeln (EVs) die Regeneration eines Knochendefektes ermöglicht bzw. beschleunigt werden kann.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erwartungsgemäß nicht eingeschränkt und in der Lage sich normal zu verhalten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einem etwas reduzierten Allgemeinbefinden führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering- bis mittelgradig-belastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 8 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

115 Ratten

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

Vermeidung: Die Knochenheilung ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. In vitro Versuche in der Gewebekultur wurden vollständig ausgeschöpft um die Wirkung von extrazellulären Vesikeln auf adulte Stammzellen zu untersuchen und um geeignete

Trägermaterialien für die Transplantation („Scaffolds“) zu identifizieren. Die multifaktoriellen Prozesse der Knochenheilung können jedoch nicht im theoretischen Modell oder in vitro in ihrer Gesamtheit simuliert werden und können letztendlich nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Stammzellen aus der Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg. Zudem wurde anhand von intensiven Literaturrecherchen sichergestellt, dass der beantragte Versuch in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde.

Verminderung: Für die verschiedenen Analysen ist eine bestimmte Probenuntergrenze nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Insbesondere biomechanische Untersuchungen bedürfen eines gewissen Probenminimums. Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung wurde die geringste Versuchstieranzahl ermittelt.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage post OP ein spezielleres, weicheres Einstreu, um keine Reizung der Hautnaht zu auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung („Enrichment“) und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um falls nötig entsprechend reagieren zu können (Analgesie, Versuchsabbruch).

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

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

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. Von Interesse ist daher die Beobachtung, dass diätetische Interventionen bei fettleibigen Patienten sowohl den Verlauf als auch den Therapieerfolg der Psoriasis beeinflussen können. Daher können diätetische Interventionen als mögliche Therapieoptionen der Psoriasis angesehen werden. Stark fetthaltige und kohlenhydratarme, sogenannte ketogene Diäten werden in vielen Bereichen wie beispielsweise pharmakoresistenter Epilepsie erfolgreich eingesetzt und zeigen eine Vielzahl an positiven anti-entzündlichen Effekten auch in der Haut. Basierend auf den Daten dieser Studien, erstellen wir die Hypothese, dass die ketogene Diät auch einen positiven Einfluss auf die entzündlichen Prozesse in der Psoriasis hat und der Verlauf der Psoriasis mittels ketogener Diät positiv beeinflusst werden kann. Da sowohl die ketogene Diät als auch Omega-3-Fettsäuren anti-entzündliche Eigenschaften zeigen, erstellen wir weiters die Hypothese, dass die Ergänzung einer ketogenen Diät mit Omega-3-Fettsäuren zu positiven synergistischen Effekten hinsichtlich Entwicklung und dem Schweregrad der Psoriasis führt. Ein Ziel dieses Versuchsvorhabens ist, zu untersuchen, inwieweit der Verlauf und der Schweregrad der Psoriasis mittels ketogener Diät positiv beeinflusst werden kann. Weiters sollen aufgrund der anti-entzündlichen Eigenschaften von Omega-3-Fettsäuren mögliche synergistische Effekte durch den Zusatz von Omega-3-Fettsäuren zur ketogenen Diät untersucht werden.

zu erwartender Schaden: 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.

zu erwartender Nutzen: 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*), 320 Tiere

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

Da die Entstehung von Psoriasis und die Einflüsse einer ketogenen Ernährung 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 16 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 14 Tage.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Handling (Geschlechts- und Gewichtsbestimmung) ist nicht invasiv und verursacht eine sehr geringe Belastung. Die Injektion des Passive Integrated Transponder (PIT) ist mit kurzfristigen, geringen Belastungen (kurzer Einstich mit einer sterilen Nadel) verbunden. Es werden keine Schäden verursacht. Fokusart des Versuchsvorhabens ist die Feldmaus (*Microtus arvalis*). Ziel ist es, die tatsächlich auf den Getreidefeldern vorkommende Anzahl der Individuen zu ermitteln. Bedingt durch die über mehrere Jahre zyklisch verlaufende Populationsentwicklung der Feldmaus kann die genaue Anzahl der Versuchstiere (Stichprobengröße) zum aktuellen Zeitpunkt nicht festgelegt werden. Aufgrund unserer Erfahrungen schätzen wir die Anzahl jedoch auf maximal 500 Individuen pro

Winterweizenfläche. Ausgehend von 12 Winterweizenfeldern (6 Flächen, die mit dem Fungizid behandelt werden und 6 unbehandelte Kontrollflächen) mit jeweils 500 Individuen ist daher von einer maximalen Gesamtzahl von 6000 Individuen auszugehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

6000 Feldmäuse (*Microtus arvalis*)

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

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

Verminderung: In diesem Versuchsvorhaben sollen die Feldmauspopulationen auf den jeweiligen Winterweizenfeldern erfasst werden. Daher werden alle auf den Feldern vorkommenden Feldmäuse, die gefangen und markiert werden, in den Versuch mit einbezogen. Die Anzahl der vorkommenden Feldmäuse kann stark von Jahr zu Jahr schwanken. Eine Stichprobengröße kann deshalb im Voraus nicht gegeben werden. Daher wird eine Obergrenze bei den Tierzahlen von 6000 Individuen auf insgesamt 12 Winterweizenfeldern angesetzt.

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

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

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: Maus (*mus musculus*); 1008

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden *in vitro* Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsseligens verringert. Soweit möglich werden auch

KO-Kulturen der unterschiedlichen (oben angeführten) Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zellentypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse erfolgen die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente.

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

Pulmonale Hypertonie ist eine seltene und tödliche Krankheit, die mit der rechtsventrikulären Herzinsuffizienz eng verbunden ist und häufiger bei jüngeren Menschen auftritt. Obwohl die pulmonale Hypertonie heute diagnostiziert werden kann, gibt es bislang keine wirksame Behandlung, hauptsächlich weil unsere Kenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen lückenhaft sind und weil viele andere Organe (und nicht nur das Herz) bei der Entstehung dieser Krankheit involviert sind. Rezente Studien zeigen vielversprechende und protektive kardiopulmonale Effekte der Kalorienrestriktion, die aber an der breiten Gesellschaft schwer implementierbar ist. Ziele des Projektes sind 1. kardiale Effekte eines Kalorienrestriktion Mimetikums auf die Entwicklung und Prävention der pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz in unterschiedlichen experimentellen Modellen in vivo zu untersuchen, und 2. die zugrundeliegenden Mechanismen von einem Neurohormon auf die rechtsventrikulären Herzmuskeln in einem Tiermodell der pulmonalen Hypertonie zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Diese Tiermodelle sind einzigartig in dem sie viele klinisch-relevante Symptome der pulmonalen Hypertonie rekapitulieren, die in der gleichen Form auch beim Menschen vorkommen. Eine Prävention mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen hätte gegenüber allen gängigen Medikamenten den Vorteil, dass diese auf alle relevante Organe (systemisch) wirken und ein breites Wirkungsspektrum zeigen. Wir erwarten durch die Gabe von dieser Substanz die pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz in diesen Tieren zu verringern. Die Erkenntnisse können auch neue molekulare und zelluläre Mechanismen aufdecken, die zu einem besseren Verständnis der pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Herzinsuffizienz beitragen. Darüber hinaus erwarten wir, dass die Ergebnisse dieser Studie einen neuen Nahrungs-basierten Ansatz für die Prävention und Therapie der pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Herzinsuffizienz liefern werden. Die Verbesserung der pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Herzinsuffizienz durch Kalorienrestriktion nachahmende Substanzen könnte sich langfristig in einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten und insbesondere eines gesünderen Lebens beim Menschen widerspiegeln. Dies ist wissenschaftlich von großer Bedeutung und wäre ein Meilenstein in der Entwicklung einer neuartigen Prävention- und/oder

Therapiemethode für menschliche pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden sowohl nicht invasive als auch invasive Eingriffe in Narkose als terminaler Versuch durchgeführt, die für die Tiere mittel belastend sind, wobei minimale Ängste, Stress und Schmerz entstehen können. Zudem ist es zu erwarten, dass sich früh im Leben pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz entwickelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 246 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Pulmonale Hypertonie und rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. Der positive Effekt eines Neurohormons und der Kalorienrestriktion nachahmender Substanz auf die linksventrikuläre Herzfunktion wurde bereits untersucht. Erst nachdem das positiv bewertet werden konnte, besteht die Möglichkeit diese Substanzen im Versuchstier mit allen klinisch relevanten Symptomen der pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Herzinsuffizienz zu testen.

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

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

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

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

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

In allen Säugetieren hängt die effiziente Bekämpfung von Infektionen von einem komplexen Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen des Immunsystems ab. Einer dieser Zelltypen, die B-Lymphozyten, ist für die Produktion und Ausschüttung von Antikörpern verantwortlich. Die Funktion von Antikörpern ist es Pathogene zu markieren, damit diese von körpereigenen Fresszellen erkannt und unschädlich gemacht werden können. Mit zunehmendem Alter wird die B-Zell abhängige Immunantwort jedoch schwächer und ungenauer sodass das Risiko für langwierige Infektionen steigt und die Effizienz von Impfungen sinkt. Die Lebensspanne aller Immunzellen, von ihrer Entstehung über ihre Reifung bis zu ihrer Eliminierung durch zellulären Selbstmord, wird durch bestimmte Genexpressionsprogramme kontrolliert. Dabei ist es essentiell, dass einzelne Gene nur zu bestimmten Zeitpunkten während der Differenzierung von unreifen zu reifen und funktionstüchtigen Immunzellen angeschaltet sind. Für das korrekte An- und Abschalten dieser Gene ist eine Reihe verschiedenartiger Moleküle zuständig. Wir und andere haben in vorangegangenen Projekten herausgefunden dass eine spezielle Familie von Signalproteinen die bestimmte Transkriptionsfaktoren und damit Genexpressionsprogramme aktivieren, aber auch einige kleine RNA-Moleküle, sogenannte microRNAs, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von funktionstüchtigen Immunzellen spielen. In Zukunft wollen wir auf diesen Entdeckungen aufbauen und die genaue Rolle dieser Moleküle in der Ausbildung eines funktionstüchtigen Immunsystems und damit einer schlagkräftigen Immunreaktion studieren.

zu erwartender Nutzen: Durch unsere Studien erwarten wir uns genauere Einblicke in die molekularen Mechanismen, die die Ausbildung von funktionstüchtigen Immunzellen, insbesondere B-Lymphozyten, steuern. Darüber hinaus werden wir auch die Rolle diese Moleküle im Alterungsprozess des Immunsystems untersuchen und erhoffen uns neue Erkenntnisse darüber warum mit zunehmendem Alter die Immunabwehr schwächer wird und daher Impfungen weniger wirksam sind. Darauf aufbauend können Strategien entwickelt werden die die Effizienz von Impfungen im Alter steigern und das Altern von Immunzellen verlangsamen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen dieses Projektes beantragen wir die Zucht und Erhaltung von genetisch veränderten Mauslinien denen entweder in allen Immunzellen oder ausschließlich in B-Lymphozyten die zu untersuchenden

Signalproteine oder microRNAs fehlen oder deren Bindestellen durch Mutationen funktionsuntüchtig gemacht worden sind. Diese Veränderungen führen bei den Tieren zu einer Schwächung des Immunsystems. Ungewollte Infektionen, vor allem in alternden Tieren, stellen daher ein relevantes Risiko dar und können zu geringen Belastungen führen. Eine Kombination aus regelmäßigen Kontrollen des Gesundheitszustandes durch fachkundiges Personal und einer im Falle einer auftretenden Infektion raschen Behandlung der Tiere (zum Beispiel Antibiotikagabe) sollen ein mögliches Leiden auf ein Mindestmaß verringern oder ganz verhindern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 4920 Mäuse für eine Projektlaufzeit von 5 Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Wann immer möglich, verwenden wir Zelllinien um unsere Fragestellungen zu beantworten. Dies betrifft insbesondere die Aufklärung von molekularen Mechanismen. Das komplexe Zusammenspiel von Immunzellen untereinander sowie mit ihrer zellulären Umgebung im Rahmen eines lebenden Organismus kann bisher jedoch nicht in einem Zellkultur-System nachgestellt werden. Ein vollständiger Verzicht auf Tierversuche ist für unsere Fragestellung zum jetzigen Zeitpunkt daher leider noch nicht möglich. Das beantragte Projekt ist ein neuartiges Vorhaben. Zum jetzigen Zeitpunkt ist uns auch nach eingehender Recherche nicht bekannt dass ähnliche Projekte bereits veröffentlicht wurden oder an solchen von weiteren Arbeitsgruppen geforscht wird.

Verminderung: Die von uns beantragten Tierzahlen wurden so berechnet, dass sie die Generierung einer ausreichenden Zahl von Mäusen mit den gewünschten komplexen Genotypen erlaubt. Zuchtpaare werden wann immer möglich so gewählt, dass die Anzahl der gewünschten Genotypen größtmöglich und die Anzahl der Genotypen die nicht benötigt werden kleinstmöglich ist.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie nicht einzeln, sondern in Gruppen von meist 4 bis 7 Tieren gehalten. Eine Ausnahme hiervon Männchen die sich in Kämpfen gegenseitig verletzen. Diese werden separat gehalten um die Wahrscheinlichkeit von Wunden und daher Infektionen zu verringern. Zur Überwachung des Gesundheitsstatus werden die Tiere regelmäßig kontrolliert. Zur Verringerung des Infektionsrisikos trägt die Unterbringung unserer immundefizienten

Mäuse in einer pathogenarmen Umgebung bei (SPF nach Felasa). Jeder Käfig ist mit ausreichend Nistmaterial und einem Häuschen als Rückzugsmöglichkeit ausgestattet.

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

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

Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verursachen Infektionen (Mucormykosen), die sehr schnell und aggressiv verlaufen, durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten führen und mit einer hohen Todesrate (über 90%) verbunden sind. In dieser Pilzgruppe bestehen Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente, die routinemäßig zur Vorbeugung bei Risikopatienten sowie für die Therapie eingesetzt werden. Außerdem steigt die Anzahl von Patienten an, die ein erhöhtes Risiko für diese Infektionen tragen (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen etc.). Hinzu kommt, dass auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig ist. Aus diesen Gründen nimmt die Anzahl dieser Erkrankungen weltweit zu; in einigen Kliniken sind Mucormykosen bereits die häufigste Form von Schimmelpilzinfektionen. Ein großes Problem, gleichzeitig aber auch eine Chance ist, dass viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion noch ungeklärt sind, die dringend benötigte neue Ansätze für Vorbeugung und Therapie liefern könnten. Viele grundsätzliche Fragen können bereits *in vitro*, also „im Reagenzglas“ untersucht werden. Dazu werden von uns auch fortgeschrittene Zellkultur-Methoden eingesetzt. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen im lebenden Organismus können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Dieses Projekt beschäftigt sich mit einigen der wichtigsten Verursacher von Mucormykosen. Im Infektionsmodell werden Mäuse, denen jeweils ein ganz bestimmtes Element des angeborenen Immunsystems fehlt, mit den Pilzen infiziert. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf der Versuchsgruppen wird genau dokumentiert sowie die Aktivierung von unterschiedlichen Immunzellen und anderen Faktoren der Immunabwehr analysiert.

zu erwartender Nutzen: Durch die Verwendung von Mäusen, denen ganz gezielte bestimmte Elemente des Immunsystems fehlen, sollen neue Erkenntnisse zu deren Bedeutung bei der Abwehr von Pilzkrankheiten gewonnen werden. Die Beteiligung dieser Teile der Abwehr ist für Mucormykosen noch sehr unzureichend bekannt, kann aber wesentlich dazu beitragen, neue und unterstützende Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung dieser Krankheiten zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden an einer Infektion durch die oben genannten Pilze erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

237 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Generell werden für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen zahlreiche Experimente *in vitro*, (d. h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Im Labor werden Isolate der verschiedenen Pilzarten kultiviert und untersucht. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Zellen gewonnen und mit Pilzen zusammengebracht. Verschiedene Zellkultur-Modelle mit menschlichen Zelllinien kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter auch ein lebensnahes Modell der menschlichen Atemwege. Durch diese Methoden können bereits sehr viele Daten gewonnen und Hypothesen zum Krankheitsgeschehen erstellt werden. Trotz dieser ständig verfeinerten Modelle ist ein völliger Verzicht auf Tierversuche nicht möglich. Für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend und nach wie vor *in vivo* (d. h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich, um die komplizierten Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen.

Verminderung: Jede Versuchsgruppe beinhaltet 9 Tiere. Diese Mindestzahl wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter gefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können. Zur Minimierung der Versuchstierzahl verzichten wir auf mehrere nicht infizierte Kontrollgruppen und verwenden stattdessen Referenzdaten aus früheren Projekten von Mäusen des gleichen Stammes und aus dem gleichen geprüften Zuchtbetrieb bzw. den gleichen Eigenzuchten.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. Um beengte Verhältnisse und sozialen Stress zu vermeiden, werden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4 bis 5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig haben die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu steht zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annehmen (manche Gruppen bevorzugen ein Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen werden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgt für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere werden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und angesprochen, um sie an die den Versuch durchführenden

Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die Mäuse zeigen einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind handzahmer als nichtkonditionierte Tiere. Beim Auftreten erster Krankheitssymptome werden den Mäusen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichtert. Dieser Brei wird von den Tieren gut angenommen und hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt.

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

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

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

Fische haben eine unter den Wirbeltieren einzigartige Vielfalt an Mechanismen zur Lautbildung und zur Verbesserung ihrer Hörfähigkeiten hervorgebracht. Die weltweit größte Artenfülle an Süßwasserfischen findet man in den Gewässern des Amazonassystems, und die überwältigende Mehrheit dieser Amazonasfische zählt zur Gruppe der Otophysi, welche die Schwimmblase über eine Kette von Knöchelchen mit dem Innenohr gekoppelt und auf diese Weise ihre Hörfähigkeiten enorm gesteigert haben. Amazoniens Fische sind auch nicht stumm, so sind z. B. unzählige Welse und etwa 80 Arten von Sägesalmlern imstande, Laute zu produzieren und akustisch zu kommunizieren. Unser Wissen in der Fisch-Bioakustik ist allerdings noch sehr beschränkt, ganz besonders trifft das auf die zahllosen Arten aus tropischen Süßgewässern zu. Viele Fragen zu Hören, Lautkommunikation, zur Evolution der unterschiedlichen Hörfähigkeiten und zum Einfluss von natürlichem oder durch menschliche Aktivitäten verursachtem Lärm auf Fische sind noch ungeklärt. Ziel des Projektes ist es einerseits, Grundlagendaten über Hörvermögen, Lautcharakteristika und die dabei integrierten anatomischen Strukturen von bisher nicht untersuchten Welsen und Sägesalmlern zu erhalten, sowie von den akustischen Bedingungen in ihren diesbezüglich sehr unterschiedlichen Lebensräumen. Andererseits wollen wir evolutive und ethologische Fragen beantworten, z. B., ob unterschiedliche Ernährungsweisen bei Sägesalmlern mit unterschiedlichen Hörfähigkeiten einhergehen, ob die Lärmbedingungen im natürlichen Biotop das Hörvermögen der Bewohner beeinflussen, oder, ob und wie artspezifische Laute von den Artgenossen wahrgenommen werden. Nicht zuletzt werden unsere Untersuchungen die ersten sein, die den Einfluss von vom Menschen verursachten Lärm auf Fische des Amazonasgebietes aufzeigen. Veränderungen der akustischen Bedingungen in Gewässern, hervorgerufen z. B. durch Veränderungen der Flussregime oder Schifffahrt, haben Auswirkungen auf die Bewohner aquatischer Biotope. Das ist ein heute noch kaum berücksichtigter Faktor, der in Zukunft auch bei Umwelt- und Artenschutzbemühungen vermehrt bedacht werden sollte. In Kooperation mit Wissenschaftlern aus Brasilien werden bioakustische Studien an Welsen, Sägesalmlern und zu Vergleichszwecken (nicht Otophysi) Buntbarschen und Anotophysi durchgeführt. Das Projekt beinhaltet sowohl Freilandarbeit (z. B. Aufnahmen von Fischlauten im Biotop, Aufnahme von Gewässer- und Schiffslärm, Fischfang), als auch

Laborarbeit (Hörmessungen an den Versuchstieren, Aufnahme von Fischlauten im Aquarium, Verhaltensversuche, sowie Arbeiten an Morphologie und Anatomie der Fische). Basis für die Feldstudien ist Manaus, Brasilien, nahe dem Zusammenfluss von Amazonas und Rio Negro. Die geplanten Verhaltensversuche werden in Manaus durchgeführt, Aufnahmen von Fischlauten im Aquarium in Brasilien und Österreich. Hörmessungen an Fischen werden in Österreich durchgeführt. Fischlaute werden im natürlichen Biotop und im Aquarium aufgenommen, der natürliche Habitatslärm in den unterschiedlichen Lebensräumen, und ebenso Schiffslärm, der von in diesen Gewässern typischen Booten verursacht wird, von kleinen motorisierten Kanus bis zu Ozeandampfern. Das Hörvermögen der Fische wird im Labor unter den unterschiedlichen Lärmbedingungen gemessen, um die Auswirkungen von Lärm auf die Schallwahrnehmung aufzuzeigen. Des Weiteren werden exakte anatomische Untersuchungen an den der Lautbildung dienenden oder das Hören unterstützenden Strukturen durchgeführt und mit einigen Arten Verhaltensversuche gemacht, um Geräusche als möglichen Faktor bei der Beutefindung zu testen.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse im Bereich Grundlagenforschung und Fisch-Bioakustik.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Kein bleibender Schaden, an den Tieren werden Versuche zur Gehörmessung durchgeführt, und dafür werden die Versuchsfische immobilisiert. Für Lautaufnahmen im Labor werden die Versuchsfische teilweise in der Hand gehalten, um so eine Schreckreaktion (Lautbildung) auszulösen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verschiedene Arten von tropischen Ostariophysi und Perciformes, bis zu 420 Individuen.

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

Vermeidung: Um das Hörvermögen dieser Fischarten zu untersuchen, ist die Verwendung der Versuchstiere zwingend erforderlich.

Verminderung: Nur die für die Statistik absolut notwendige Anzahl von Tieren wird den Tierversuchen unterzogen.

Verfeinerung: Die verwendeten Methoden sind bereits so verfeinert, dass es zu einer sehr geringen Beeinträchtigung der Versuchstiere kommt.

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

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

Die Alzheimer Erkrankung ist durch Ablagerung von beta-Amyloid (A β) Plaques und Tau-Protein (TP) im Gehirn gekennzeichnet. Eine nicht-invasive Möglichkeit die Ablagerung von A β und Tau-Protein schon frühzeitig zu erkennen wäre hilfreich für die Diagnose der Alzheimer Erkrankung, aber auch für eine Therapiekontrolle.

Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eignen sich hervorragend, um Strukturen auf einem molekularen Level darzustellen. Zusätzlich ermöglicht es diese Methodik die markierten Substanzen zu quantifizieren. Deshalb liegt der Schluss nahe, dass sich diese Methodik auch für die Darstellung von A β und TP eignen würde. Jedoch sind die momentan vorhandenen Tiermodelle nicht optimal dafür geeignet. Einerseits spiegeln sie nicht die anatomische Verteilung von Tau- und A β -Ablagerungen im menschlichen Gehirn wieder. Der genaue Grund dafür ist nicht bekannt, aber ein Teil dieser Diskrepanz beruht vermutlich in den Art-Unterschieden. Daher ist die Generierung von Tiermodellen, welche humanes Tau und A β exprimieren, von hohem Interesse, da die Vermutung nahe liegt, dass dadurch dieselbe Pathoanatomie wie im Menschen erzeugt werden kann. Andererseits hat sich in vielen wissenschaftlichen Fragestellungen gezeigt, dass die Maus, wegen ihrer Kleinheit, unzureichend ist. Insbesondere bei Fragestellungen der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik und des Metabolismus sind dem Mausmodell Grenzen gesetzt. Diese für die Entwicklung von Pharmaka, und damit auch für PET-Marker (Radiotracer), so wichtigen Parameter können mit der Maus nur über den Umweg von sehr großen Tierzahlen ermittelt werden. Deshalb ist für diese Bestimmungen, auch im Sinne des Tierschutzes, ein Rattenmodell zu bevorzugen. Die Zahl der gentechnisch veränderten Organismen die im Rattenmodell entwickelt werden konnten ist noch immer überschaubar. Die genauen Gründe dafür sind unbekannt. Dennoch konnte ein solches entwickelt werden, welches uns für dieses Projekt zur Verfügung gestellt wird. Dieses neue Rattenmodell zeigt nicht nur die Ausbildung von TP, sondern auch von A β . Somit könnte dies ein gutes in vivo Modell für die Alzheimer-Erkrankung sein, um damit viele Probleme betreffend der Diagnostik und Therapie zu lösen. Als Methodik für die Untersuchung dieses Rattenmodells werden PET und Magnetresonanz-Tomographie (MRT) eingesetzt. Zusätzlich wird invasiv, aber final, mittels einer sogenannten Input-Funktion ermittelt, wie sich die eingesetzten radioaktiven Tracer im Blut über die Zeit verhalten. Als Tracer sollen [^{11}C]PIB, ein

anerkannter Tracer für die Darstellung A β in PET-Scans, und Chinolin-Derivate, welche die vielversprechendsten Eigenschaften besitzen, TP in PET-Scans darzustellen, verwendet werden. Vorangehende MRT-Scans dienen der Darstellung der komplexen Gehirnanatomie, die in einem zweiten Schritt mit den jeweiligen PET-Scans koregistriert werden. Zusätzlich soll untersucht werden, ob die beiden Chinolin-Derivate von den ABC-Transportern ABCB1 und ABCG2 erkannt und transportiert werden. Beide Transporter scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass A β nur vermindert aus dem Gehirn transportiert wird. Diese Bestimmung kann nur indirekt durch Hemmung der Transporter mittels Elacridar durchgeführt werden. Das Ziel dieses umfangreichen Projektes ist es den neuen Versuchstierstamm mittels der Methoden des Molecular Imaging so zu charakterisieren, damit er als valider Ausgangspunkt für weitere Grundlagenforschungen für Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Erkrankung dienen können.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

290 Ratten

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

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

Verminderung: Wie bei jedem Experiment, ist auch der Ausgang dieses Versuches unbekannt, obwohl im gewissen Rahmen vorhersagbar. Die Art der bildgebenden

Untersuchungsmethode ist aber eine der Experimentalmethoden, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt.

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

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ-2-Diabetes (nichtinsulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ-2-Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. 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 des Fehlens von Lipasen und eines Triglyzeridsyntheseenzym in den verschiedenen Geweben deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze sein könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagen; nach OP werden die Tiere mit Schmerzmitteln behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1178 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. Neben Blut werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können.

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

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

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

Die Alzheimersche Erkrankung ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung des Gehirns, einhergehend mit massivem Verlust der Wahrnehmung, der Erinnerung und des Gedächtnisses. Der größte Risikofaktor ist das Alter (über 60 Jahre) und mehr als 95% aller Alzheimererkrankungen sind erworben (sporadisch), sodass die Zahl der Patienten in den nächsten 50 Jahren dramatisch zunehmen wird. Pathologisch ist diese Krankheit charakterisiert durch Beta-Amyloid Ablagerungen im Gehirn (Plaques), neuronale Einschlüssen von Tau, Entzündungen, cerebrovaskulären Schäden und Nervenzelltod. Die Therapie ist derzeit limitiert auf wenige Medikamente. Daher geht man in der Forschung Wege, um körpereigene Blutzellen in das Gehirn einzubringen, die entweder diese Plaques abbauen oder schützende Wirkstoffe in das Gehirn einbringen sollen. In der Zellkultur wurden diese Blutzellen zwar extensiv charakterisiert, jedoch sind, um das therapeutische Ziel zu verfolgen, Tierversuche unumgänglich. In diesem folgenden Projekt sollen Mäuse verwendet werden, die im Alter von 6 bis 12 Monaten diese Plaques im Gehirn aber auch in den Gefäßen bekommen. Unsere Hypothese ist, dass Blutzellen (speziell Monozyten aber auch Blutplättchen) in der Lage sind, in das Gehirn einzuwandern und diese Plaques aufzufressen, bzw. geschädigte Blutgefäße zu reparieren. Wir wollen in diesem Projekt Monozyten und Blutplättchen aus jungen Mäusen isolieren, und sie dann in adulte Mäuse intravenös wieder applizieren. Dies soll alle 2 Wochen erfolgen. Durch Testung des Gedächtnisses im Labyrinth und Messung von neurobiologischen Parametern wollen wir Erkenntnisse bekommen, ob diese Blutzellen in das Gehirn wandern und dort positive Effekte ausüben. Diese Zellen sollen auch ex vivo mit schützende Molekülen beladen werden, die den therapeutischen Effekt potenzieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Tierzahl auf insgesamt 2.000 Mäuse.

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

Das Ziel dieses Projektes ist es, Erkenntnisse zu gewinnen, ob Blutzellen in das Gehirn von Alzheimermäusen einwandern, dort Plaques auffressen, bzw. schützenden Substanzen in das Gehirn bringen oder geschädigte Gefäße reparieren. Dies soll eine Basis für weitere und bessere therapeutische Applikationen am Menschen sein.

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. Die daraus gewonnenen 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. Darüber hinaus 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse; maximal 620 Tiere werden benötigt.

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): Grundlagenforschung

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

zu erwartender Nutzen: Die Herstellung und Untersuchung transgener Mausmodelle (Mäuse mit Genmutationen) liefert einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der molekularen und biochemischen Veränderungen, die ursächlich zur Entstehung vieler humaner Erkrankungen beitragen. Durch die Herstellung und Charakterisierung von Mäusen mit Verlust oder Überexpression von Genen ist es in der Vergangenheit unter anderem gelungen Gene zu entschlüsseln, die eine wichtige Rolle im Fett- und Energiestoffwechsel der Maus spielen. Übergewicht, Fettleibigkeit und deren Folgeerkrankungen wie Diabetes-Typ-2, kardiovaskuläre Erkrankungen oder Leberverfettung belasten unser Gesundheitssystem zunehmend. Die Erforschung der am Fettabbau beteiligten Enzyme und Stoffwechselwege kann entscheidende Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Therapien und Medikamente haben.

zu erwartender Schaden: Der vorliegende Antrag umfasst die weiterführende Charakterisierung dieser wertvollen Mausmodelle im Energiestoffwechsel hinsichtlich der Entstehung von metabolischen Erkrankungen. Zudem sollen neue Mausmodelle mit Gewebs-spezifischem Verlust von Fettabbauenden Enzymen (Lipasen) oder deren Ko-faktoren (Proteine die die Aktivität der Lipasen zusätzlich stimulieren oder inhibieren) untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrags werden um 1.480 Mäuse auf insgesamt 10.825 Mäuse erhöht.

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

Selbstverständlich versuchen wir Stress und Anzahl der Tiere zu minimieren. Entsprechend der internationalen Standards werden Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Der Tierversuch wird ausschließlich als „Proof-of-Principle“ Experiment gesehen, das eine aus in vitro Experimenten hergeleitete Hypothese bestätigt oder verwirft. Außerdem wird versucht, mit so wenigen Tieren wie möglich auszukommen. Die Anzahl ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen

zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, sodass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere stark vermindert werden und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden können.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer entzündungshemmender Therapiemöglichkeiten für fibrotische Erkrankungen von inneren Organen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 1636

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

Vermeidung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Erkenntnissen von früheren Studien sowie auf Ergebnissen von in vitro Vorversuchen. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge von unterschiedlichen Zelltypen und Organen, die Entzündungsprozessen zugrunde liegen sind allerdings in vitro nicht rekonstruierbar. Deswegen ist der Einsatz von Tiermodellen unvermeidlich.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und sowie der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für jedes einzelne Tier alle wichtigen Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Typ-2-Diabetes ist eine Pandemie, die durch Defekte der Insulinproduktion oder der Insulinaktion oder von beiden verursacht werden. Sie ist eine der größten Herausforderungen der Medizin in diesem Jahrhundert, zum Teil verursacht durch eine Adipositas-Epidemie.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll die Rolle und die molekularen Mechanismen des Immunsystems in Typ-2-Diabetes beschreiben und könnte dabei zur Entwicklung von neuen Therapien führen, mit dem Ziel menschliches Leiden zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse mit verändertem genetischen Hintergrund werden einer Fettdiät unterzogen werden und minimal durch Blutabnahmen belastet werden. Ein Teil der Mäuse wird eine Knochenmarkstransplantation erhalten um die Rolle des Immunsystems in der Entwicklung der Diabetes näher zu beleuchten. Die Mäuse werden in metabolischen Käfigen untersucht werden und dabei mittelgradig belastet werden, aufgrund einer Einschränkung in ihrer Bewegungsfreiheit. Ein Experiment in immundefizienten Mäusen wird durchgeführt werden, indem die Mäuse vor der Fettdiät Immunezellen verabreicht bekommen. Es werden hierfür sogenannte C57Bl/6 Mäuse unterschiedlichen Genotyps verwendet, wobei einem Teil der Tiere bestimmte Moleküle in Immunezellen fehlen werden. Da das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Diabetes spielt, erwarten wir, dass der Verlust dieser Moleküle in Immunezellen große Einflüsse auf den Krankheitsverlauf von Diabetes haben wird. Diese Tiere sind gesund und auch alle genetisch veränderten Mäuse zeigen keinerlei Krankheitszeichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In Summe werden 1236 Mäuse für diese Experimente eingeplant.

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

Zur Vermeidung der Tierversuche werden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, deren Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche. Hier werden bevorzugt bereits etablierte Makrophagen-Zelllinien und Primärzellen verwendet, deren Isolation kein Leiden des Tieres verursacht. Wir werden unsere

Experimente verfeinern um sicherzustellen, dass die Tiere so wenig als möglich leiden. Die Tiere werden unter standardisierten Haltungsbedingungen betreut und Experimente werden ausschließlich von ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt. Die Anzahl der benötigten Mäuse ergibt sich aus einer statistischen Fallzahlberechnung um sicherzustellen, dass eine Signifikanz erzielt werden kann und dadurch den Tierversuch rechtfertigt. Die Stückzahl ist dabei so gering wie möglich gehalten um das Leiden der Tiere zu reduzieren.

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

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

Die erfolgreiche Abwehr bakterieller Erreger erfordert ein Zusammenspiel verschiedener Zellen des Immunsystems. Sowohl diese Abwehrzellen als auch Pathogene benötigen Eisen für ihre Stoffwechselprozesse. Daher unterliegt Eisen im Körper strengen Regulationsmechanismen. T-Zellen sind essentiell für die Abwehr von Pathogenen und verschiedene T-Zell-Proteine sind Eisen-reguliert. Für die Bekämpfung intrazellulärer bakterieller Erreger sind vor allem die T-Zell Subtypen T-Helfer 1- und T-Helfer 17-Zellen verantwortlich. In unserem Projekt soll untersucht werden wie Eisen die funktionelle Aktivität von T-Zell-Untertypen durch Modulierung von Proteinen, die für Aktivierung und Deaktivierung der T-Zellen verantwortlich sind, beeinflusst, und dadurch die Immunantwort auf bakterielle Infektionen reguliert.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis dieses neuen Mechanismus und dessen Aufklärung, kann zur Entwicklung neuer immunoregulatorischer und therapeutischer Ansätze zur Therapie von Infektionen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes wird eine Infektion mit einem intrazellulären Erreger nachgeahmt. Dies kann im Laufe der Immunantwort zu Erhöhung der Körpertemperatur, einer Reduktion der Nahrungs- und Wasseraufnahme und zu einer Verringerung des Allgemeinzustandes führen. Weiters wird zur genaueren Charakterisierung der T-Zell-Untergruppen ein Autoimmunmodell angewandt das der humanen multiplen Sklerose entspricht (EAE; experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis). Dabei kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten, teilweise reversiblen Lähmungserscheinungen von Schwanz und hinteren Extremitäten der Mäuse. Die Mäuse werden von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut und versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Etablierung und Erhaltungszucht der Mausstämme sowie für die Experimente werden **585 Mäuse** in einem Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Die Belastung für die Tiere wird in diesem Projekt durch die Injektion von *Salmonella typhimurium* und einer damit verbundenen bakteriellen Infektion verursacht. Zur genaueren Charakterisierung der T-Zell-Untergruppen wird außerdem

in einem Autoimmunmodell eine Emulsion aus dem Proteolipid-Protein PLP in kompletten Freundschens Adjuvans, kombiniert mit Pertussistoxin injiziert. Sobald eine starke Belastung der Tiere auftritt werden die Versuche unverzüglich beendet. Der Zustand der Tiere wird täglich von geschultem Personal kontrolliert.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird aufgrund bereits in unserem Labor durchgeführter Projekte so berechnet, dass mit möglichst wenigen Mäusen statistisch signifikante Aussagen getroffen werden können. Sorgfältige Datenaufzeichnungen und die Zusammenarbeit als Gruppe führen dazu dass die Versuche nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen und möglichst viele relevante Daten aus einem Versuch gewonnen werden können.

Verfeinerung: Während des ganzen Projektes werden detaillierte Aufzeichnungen geführt, damit die Durchführung von nachfolgenden Projekten vereinfacht und verbessert werden kann und maximale Informationen aus den Versuchen erhalten werden können. Im Detail werden dabei dokumentiert: Körperoberflächentemperatur und Gewicht der Tiere, Nestbauverhalten um das Sozialverhalten einschätzen zu können, Fellpflege und Muskeltonus (gekrümmte Körperhaltung lässt auf Schmerzen schließen).

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

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

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

Der chronische Transplantatschaden, der sich als Vaskulopathie und interstitielle Fibrose manifestiert, stellt bis heute einen starken limitierenden Faktor für das Langzeitüberleben nach Herztransplantation (HTX) dar. Innerhalb der ersten 5 Jahre nach HTX haben bereits 30% der Patienten eine Vaskulopathie entwickelt, im Zeitraum von 1 bis 3 Jahren nach HTX stellt sie die führende Todesursache dar. Häufig wird eine Re-Transplantation als einzige therapeutische Möglichkeit notwendig. Die Transplantatprotektion während Entnahme, Transport zum Empfänger und Implantation kann sowohl die Frühfunktion als auch die Entwicklung chronischer Transplantatschäden maßgeblich beeinflussen. Wir wollen eine neue Strategie zur Transplantatprotektion hinsichtlich dieser Langzeit-Veränderungen mithilfe eines Mausmodells der Herztransplantation untersuchen und potentielle Biomarker und therapeutische Targets für den chronischen Transplantatschaden identifizieren. Nach erfolgter Transplantation soll die Evaluation der Transplantatfunktion mithilfe eines Palpations-Scores und Positronenemissionstomographie, sowie durch histologische und molekularbiologische Untersuchung der Transplantate auf Zeichen des chronischen Transplantatschadens (Fibrose und Vaskulopathie) erfolgen.

zu erwartender Nutzen: Wir erhoffen uns durch dieses Projekt einen Erkenntnisgewinn hinsichtlich des Einflusses der Transplantataufbewahrung auf die längerfristige Schädigung des Transplantats mit dem Ziel Verfahren zur Transplantatprotektion zu optimieren und das klinische Outcome nach Herztransplantation zu verbessern. Des Weiteren können durch Optimierung der Transplantatprotektion möglicherweise längere Ischämiephasen ermöglicht und somit der Spenderpool vergrößert werden. Ein weiteres Ziel ist das Finden neuer Biomarker und potentieller therapeutischer Angriffspunkte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Spendertiere befinden sich in tiefer Narkose und verspüren keine Schmerzen. Es kommt hier zu keiner Wiederherstellung der Lebensfunktion. Der operative Eingriff zur eigentlichen Herztransplantation (Empfängeroperation) erfolgt in Vollnarkose und postoperativer standardisierter Analgesie. Da die Transplantation zwischen Individuen eines Inzuchtstammes erfolgt, kommt es nach Transplantation zu keiner Abstoßungsreaktion, sodass keinerlei Beeinträchtigung oder Leiden der Tiere durch das Transplantat zu erwarten ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: 1069

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

Vermeidung: Zur Untersuchung längerfristiger Veränderungen nach Herztransplantation wird auf ein vielfach verwendetes und allgemein etabliertes Mausmodell der heterotopen Herztransplantation zurückgegriffen. Für die gegebene Fragestellung existieren keine adäquaten in vitro-Modelle.

Verminderung: Das Modell der Herztransplantation der Maus ist ein international vielfach verwendetes Modell für komplexe Fragestellungen hinsichtlich sich langsam entwickelnder Prozesse nach Herztransplantation. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung soll eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse erzielt werden.

Verfeinerung: Während der Entnahme der Spenderherzen zur anschließenden Transplantation befinden sich die Tiere in tiefer Narkose und verspüren keinerlei Schmerzen. Im Falle des operativen Eingriffes des Empfängertieres wird durch adäquate und nach standardisiertem Protokoll durchgeführte Narkose sichergestellt, dass die Tiere keinerlei Schmerzen empfinden. Um die Schmerzfreiheit auch nach dem Eingriff zu gewährleisten, wird nach standardisiertem, allgemein etabliertem und anerkanntem Schema zur postoperativen Schmerzbekämpfung verfahren, sowie die Tiere engmaschig überwacht.

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

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

Eine Stimulierung des Immunsystems bei viralen und bakteriellen Infektionen löst ein Krankheitsgefühl aus, das mit Fieber, Abgeschlagenheit, Erschöpfung und dem Drang, sich zurückzuziehen, einhergeht. Diese Verhaltensänderungen werden von Immunbotenstoffen (Cytokinen) vermittelt, die vom Immunsystem als Reaktion auf die Infektionserreger gebildet werden. Es gibt aber auch vermehrt Hinweise dafür, dass eine Aktivierung des Immunsystems zu psychischen Störungen wie Angsterkrankungen und Depression führen kann. In diesem Zusammenhang spielt das Darm-Mikrobiom wahrscheinlich eine bedeutende Rolle. Da eine Änderung in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms, zum Beispiel durch einen Diätwechsel oder eine Antibiotikabehandlung, ebenfalls zu Änderungen der Gehirnfunktion führen kann, untersucht das vorliegende Projekt, welche Mechanismen der Interaktion zwischen Darm-Mikrobiom und Gehirn zugrunde liegen. In den Experimenten wird speziell der Frage nachgegangen, welche Auswirkungen eine durch Antibiotikabehandlung, fettreiche Ernährung oder Insulinresistenz hervorgerufene Störung des Darm-Mikrobioms auf emotionale und kognitive Prozesse hat.

zu erwartender Nutzen: Dem Einfluss des Darm-Mikrobioms und Immunsystems auf Gehirnfunktionen wird große medizinische Bedeutung bei der Erklärung psychischer Störungen zugemessen. Obwohl verschiedene Erkrankungen mit einer Änderung in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms einhergehen, steht der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs in vielen Fällen noch aus. Die beantragten Tierversuche zielen deshalb darauf ab, einen kausalen Zusammenhang zwischen mikrobiellen Faktoren und Änderungen der Gehirnfunktion nachzuweisen. In weiterer Folge wird angestrebt, neue Angriffspunkte mit therapeutischem Potential zu identifizieren, wobei insbesondere neue Probiotika untersucht werden, die gezielt krankheitsbedingte Defizite im Darm-Mikrobiom auszugleichen versuchen.

zu erwartender Schaden: Durch die geplanten Untersuchungen sind nur geringe Beeinträchtigungen der Vitalität der Tiere zu erwarten. Die geplanten Experimente erfolgen mit Methoden, die in der Wissenschaft standardmäßig etabliert sind. Die methodische Erfahrung im Labor des Antragstellers und der sorgsame Umgang mit Versuchstieren unter Bedachtnahme auf die 3R begrenzen das Tierleid auf ein Minimum.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Tierversuch wurden bisher 2481 Mäuse genehmigt. Durch eine Erweiterung des Versuchsplans erhöht sich die Zahl der benötigten Tiere **um 320 Mäuse auf insgesamt 2801 Mäuse.**

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

Vermeidung: Bei der Thematik der beantragten Tierversuche geht es um die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Darmmikroben, Magen-Darm-Trakt, Immunsystem und Gehirn und um die Frage, wie Signale der Darmmikroben und des Immunsystems auf das Gehirn einwirken und zu Störungen der Gehirnfunktion führen können. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch erforscht werden, weil ja geprüft werden muss, wie sich Änderungen in der Peripherie auf Verhalten und damit zusammenhängende molekulare Faktoren im Gehirn auswirken.

Verminderung: Obwohl im Zusammenhang mit den untersuchten Fragestellungen derzeit Tierversuche nicht vermieden werden können, wird besonderes Augenmerk auf eine mögliche Verminderung und Verfeinerung der Experimente gelegt. So werden alle Versuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchgeführt, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Gleichzeitig werden in allen Experimenten mehrere Parameter (Verhaltensparameter, 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.

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

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

Das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) bildet eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel des menschlichen Körpers. Die biologische Wirkung von MCH wird über 2 Rezeptor-Subtypen gesteuert. Die Beteiligung und der Ausbildungsgrad des Melanin-konzentrierenden Hormon Rezeptors 1 (MCHR1) wird mit unterschiedlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht, welche mit einer Fehlregulierung des Energiestoffwechsels einhergehen. Hierzu zählen unter anderem Fettleibigkeit, Diabetes und Insulin-Resistenz. Aus diesen Gründen stellt dieser Rezeptor eine vielversprechende Zielstruktur für die Diagnose und Therapie von MCHR1 assoziierten Erkrankungen dar. Aus diesem Grund wurden chemische Leitstrukturen entwickelt, welche eine hohe Bindungsstärke am menschlichen MCHR1 besitzen. SNAP-7941 und FE@SNAP stellen hierbei potentielle Kandidaten dar, um radioaktiv markiert als Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt zu werden. PET ist ein sehr sensitives, bildgebendes Verfahren zur Visualisierung von Stoffwechselfvorgängen und wird daher zur Diagnose von Erkrankungen, welche mit einer Fehlregulierung des Stoffwechsels in Verbindung gebracht werden, eingesetzt. In dem vorliegenden Projekt ist geplant die Bioverteilung, von radioaktiv markierten SNAP-7941, sowie FE@SNAP, mittels hochauflösender iPET/CT/MR-Bildgebung in einem Tiermodell zu bestimmen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Bildgebung mithilfe von radioaktiv markierten Substanzen, sollen Erkenntnisse über die Verteilung und Häufigkeit von Rezeptoren, Stoffwechselfvorgängen und Hormonen bei zerebralen und peripheren Erkrankungen gewonnen werden, die mit einer Fehlregulation des Energiestoffwechsels in Verbindung gebracht werden. Diese Informationen können Rückschlüsse über die Entstehung und mögliche Therapieansätze von Erkrankungen wie der Fettleibigkeit, Diabetes und Insulinresistenz liefern und das Wissen über die Beteiligung von braunem Fettgewebe im Energiestoffwechsel verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Konzentration des Radiopharmakons (trägerfreie Zubereitung) ist so gering, dass keine pharmakologischen oder toxikologischen Wirkungen zu erwarten sind (nanomolare Stoffmenge). Die Versuchstiere werden unter Narkose dem jeweiligen bildgebenden Verfahren

unterzogen und unter Beibehaltung der Narkose schmerzfrei getötet. Eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen ist nicht gegeben.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 Ratten. Als Kontrollgruppe werden zusätzlich 25 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung wurden vorab intensiv moderne und dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft entsprechende in vitro Versuche durchgeführt. Die nun vorgestellten in vivo Versuche sind vor einer erstmaligen Applikation im Menschen unerlässlich. Die Verteilung und Wechselwirkungen dieser radioaktiv markierten Substanzen hängen von vielen Prozessen ab und müssen an einem lebenden Gesamtorganismus charakterisiert werden. Derartige Prozesse sind mit alternativen in vitro oder ex vivo Systemen nicht nachzustellen.

Verminderung: Zur Verminderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt. Durch die Standardisierung sämtlicher Einflussgrößen wie Hygiene, Versuchstierhaltung und aller Versuchsbedingungen wird die Variabilität vermindert, weshalb geringere Tierzahlen benötigt werden.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Versuche werden angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt. Des Weiteren wird streng darauf geachtet, dass Tiere, die nicht vollkommen gesund sind, von jeglichen Experimenten ausgeschlossen werden. Jedes Tier wird vor den Experimenten genau auf Hinweise etwaiger gesundheitlicher Probleme untersucht (Körpergewicht, Porphyrinflecken im Augen-, Mund- und Nasenbereich, Zeichen von Diarrhoe, etc.). Nur augenscheinlich vollkommen gesunde Nager werden dann für die Experimente herangezogen.

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

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

Tumorwachstum geht immer mit dem Versagen der Immunantwort des Patienten gegenüber dem Tumor einher, was zur Folge hat, dass entartete Zellen überhaupt erst zu Tumoren auswachsen können. Wir entwickeln neue Therapien, mit deren Hilfe das patienteneigene Immunsystem im Kampf gegen den Tumor unterstützt wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dazu behandeln wir Mäuse mit verschiedenen Tumorarten, die auch beim Menschen vorkommen, mit Kombinationstherapien aus bereits bekannten und in der Klinik eingesetzten Medikamenten und neuen Methoden, die eine verbesserte Immunabwehr gegenüber den Tumorzellen bewirken.

zu erwartender Nutzen: Ziel unserer Arbeit ist es eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie zu finden und mit dieser die Heilungschancen der Versuchsmäuse und in weiterer Zukunft der Krebspatienten zu verbessern. Diese stammen aus Eigenzucht oder werden von einem anerkannten und behördlich kontrolliertem Züchter zugekauft, in einer genehmigten Tierversuchseinrichtung unter tierärztlicher Aufsicht gehalten und von dazu ausgebildeten Tierpfleger und Tierpflegerinnen und Wissenschaftlichen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen betreut.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal werden dazu 1625 Versuchstiere (Mäuse) eingesetzt.

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

Die Wirkungsweise und Theorie unserer neuen Therapie wird soweit als möglich in Zellkulturversuchen ex vivo (außerhalb eines Lebewesens) geprüft. Jedoch sind auch Tierversuche notwendig, da es um die Beeinflussung komplexer immunologischer Zusammenhänge geht, die nur in einem lebenden Organismus untersucht werden können. Der Schweregrad der geplanten Tierversuche wird als schwer bewertet. Die Tiere werden jeden Tag auf ihr Befinden hin untersucht und bei schlechtem Befinden vorzeitig schmerzlos getötet. Die Tötung der Tiere erfolgt mittels terminaler CO₂-Inhalation und zervikaler Dislokation durch geschulte Personen.

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

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

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

Adipositas, eine komplexe Stoffwechselerkrankung, ist aufgrund der steigenden Prävalenz Gegenstand intensiver Forschungsprojekte. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von braunem Fettgewebe durch Wärmeentwicklung (Thermogenese) den Energieumsatz steigern und somit Adipositas entgegenwirken kann. Braunes Fettgewebe ist eine spezielle Form des Fettgewebes, dessen Zellen eine Vielzahl an uncoupling-Protein-1 (UCP-1) positiver Mitochondrien besitzen und somit in der Lage ist, durch Entkopplung der Atmungskette von der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese, Wärme zu produzieren (Thermogenese). Obwohl aktives braunes Fett in Erwachsenen nachgewiesen wurde, existieren derzeit noch keine pharmakologischen Strategien um braune Fettgewebsaktivität therapeutisch zu nutzen. Deshalb ist es von essentieller Bedeutung die molekularen Mechanismen, welche zu einer chronischen Aktivierung von braunem Fett führen, aufzuklären. Seit kurzem ist bekannt, dass der Vitamin-A-Stoffwechsel ein wichtiger Regulator des Energiehaushaltes durch Effekte auf Leber, weißes Fettgewebe und möglicherweise auch braunes Fettgewebe ist. Vitamin A wird hauptsächlich in der Leber gespeichert und kann je nach Bedarf zu den jeweiligen Zielorganen transportiert werden. Die spezifische physiologische Rolle des Vitamin A Stoffwechsels in der Aktivierung von braunem Fettgewebe und der adaptiven Thermogenese ist derzeit jedoch noch nicht bekannt. Folglich ist es unser primäres Ziel die Rolle von Retinoiden in der Regulation von thermogenen Prozessen zu studieren um damit neue therapeutische Targets für eine mögliche Behandlung von Adipositas und den damit assoziierten Erkrankungen zu identifizieren. **Zusätzlich zu den bereits bewilligten Tieren und Methoden werden im Rahmen dieses Amendements zusätzlich 556 Mäuse und 120 Sprague-Dawely Ratten beantragt, um die Rolle der Mitochondrien im Zusammenhang mit dem Vitamin A Stoffwechsel in der Thermogenese sowie die Rolle der Leber in diesem Prozess weiter zu untersuchen.**

2. Art und Anzahl der Tiere

1.552 Mäuse und 120 Ratten

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

In dem Projekt werden sehr gut etablierte und international akzeptierte Maus- und Rattenmodelle verwendet und es werden alle Anforderungen zu Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen berücksichtigt.

Vermeidung: Wenn möglich, werden in vitro Versuche durchgeführt. Daher konnte zur Beantwortung einiger Fragestellungen unseres Projektes eine relative Replacement Strategie mit isolierten Hepatozyten, Kupffer'schen Sternzellen sowie braunen Adipozyten für mechanistische Studien gewählt werden.

Verminderung: Durch ein adäquates Studiendesign wurde die minimale Anzahl an Versuchstieren zur Testung der jeweiligen Hypothesen mit statistisch signifikanter Aussagekraft, mit Hilfe des Java basierten Sample Size Calculator berechnet. Des Weiteren wird großer Wert auf standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen gelegt um eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erzielen.

Verbesserung: Durch die Verwendung von geeigneten Anästhetika und Analgetika werden Schmerzen und Leid der Versuchstiere vermindert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Altersbedingte degenerative Veränderungen im Kieferknochen als Ursache oder als Folge von Zahnverlust sind durch die erfreulicherweise steigende Lebenserwartung der Bevölkerung zu einer medizinischen und gesellschaftspolitischen Herausforderung geworden. Die Transplantation von Eigenknochen zum Ersatz der verlorengegangenen knöchernen Strukturen wird nicht nur in der Zahnmedizin weltweit angewendet, sondern auch in weiten Bereichen der Orthopädie und Unfallchirurgie. Mit der Entnahme des Eigenknochens sind jedoch klare Nachteile verbunden: Schmerzen, Infektionen und die limitierte Knochenmenge die oft komplexe Eingriffe notwendig machen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass an der Entwicklung von Knochenersatzmaterialien intensiv geforscht wird. Bislang ist es jedoch nicht gelungen die hervorragenden Eigenschaften des Eigenknochens in ein Knochenersatzmaterial zu übertragen. Wir haben einen neuen Ansatz entwickelt, um die Eigenschaften des Eigenknochens in ein Knochenersatzmaterial zu übertragen. Grundlage dafür ist die biologische Aktivität, die vom Eigenknochen freigesetzt wird. Wir haben bereits erste überzeugende in vitro Ergebnisse zur Charakterisierung der biologischen Aktivität des Knochens publiziert, die für die klinische Anwendung vielversprechend sind. **Durch die bestehende Genehmigung haben wir in einem ersten präklinischen Projekt die gewonnenen in vitro Kenntnisse ins Tiermodell umgesetzt. Dabei haben wir interessante Beobachtungen beim Einsatz von Kollagenmembranen zur Defektdeckung gemacht.** Unsere Vision **war und** ist es, diese biologische Aktivität noch besser zu verstehen und die Erkenntnisse in die Entwicklung von Knochenersatzmaterial einfließen zu lassen. **Gemeinsam mit der Firma, die diese Membranen produziert wollen wir wissen, ob es gelingt, diese positiven Eigenschaften zur Förderung der Knochenregeneration in einer präklinischen Studie umzusetzen.**

zu erwartender Nutzen: Die Gewinnung von Eigenknochen für Transplantationen ist mit diversen Nachteilen verbunden. Die Knochenersatzmaterialien werden zwar weltweit verwendet, trotzdem sind die Eigenschaften des Eigenknochens bisher nicht erreicht worden. **Basierend auf unseren Erkenntnissen des ersten**

Tierversuches (20 Tiere von 36 genehmigten) und der Forschungsaktivität der produzierenden Firma sollen durch biologische und strukturelle Veränderungen der bisher eingesetzten Membranen deren Kapazität zur Förderung der Heilung von Knochendefekten weiter gesteigert werden. Wir planen in einem weiteren Versuch die osteogenen Eigenschaften der Membran weiter zu optimieren und gleichzeitig mit zwei weiterentwickelten Membranen zu vergleichen. Das Gelingen bzw. die Auswirkungen dieser Weiterentwicklungen sind nur im Tierversuch sichtbar zu machen. Das neue Konzept verbindet die Eigenschaften der Membranen mit unseren bisher gewonnen Erkenntnissen und erlaubt so, Knochenersatzmaterialien mit den Eigenschaften von Eigenknochen auszustatten. Dieses Konzept soll überprüft und in weiterer Folge optimiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird darauf geachtet, durch gewohnte Umgebung und fürsorgliche Pflege den Stress der Tiere so gering wie möglich zu halten. Die Operation, bei der die Knochenersatzmaterialien in einen Defekt an der Schädelkallotte eingebracht werden, wird von den Tieren gut vertragen und erfolgt unter Vollnarkose mit postoperativer Schmerzbehandlung. Insgesamt stellt der Versuch eine mittlere Belastung für die Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 adulten, weiblichen Ratten sind genehmigt. Es werden **noch 48 Tiere beantragt**.

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

Die Versuchsplanung basiert auf einer Vielzahl vorangegangener in vitro Studien, deren Umsetzung im Bezug auf die zu erwartende Förderung der Knochenregeneration das Tiermodell erfordert. Die bisherige Anzahl der Versuchstiere ist für ein Pilotexperiment ausgelegt, also mit nur einem Beobachtungszeitpunkt. **Es wurde auch in dem erweiterten Tierversuch auf mehrere Beobachtungszeitpunkte verzichtet**, da die meisten Umbauvorgänge nach 21 Tagen zu erwarten sind. Die Analysemethoden sind auf dem aktuellen Stand der Technik und bestens etabliert.

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

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

Die gesunde Harnblasenfunktion bedarf einer fein abgestimmten Koordination zwischen der Harnblase und dem Harnröhrensphinkter. Die Komplexität der neuronalen Steuerungskreise macht die Harnblasenfunktion angreifbar für eine Reihe von Verletzungen und Erkrankungen, vor allem durch jene die das periphere oder zentrale Nervensystem betreffen, zum Beispiel eine Querschnittsverletzung. Nach einer Querschnittsverletzung kommt es zur Entstehung einer neurogenen Harnblasendysfunktion. Besonders schwerwiegend ist dabei die Detrusor-Sphinkter Dyssynergie (DSD), bei der die neuronale Dyskoordination dazu führt, dass der Harnblasenmuskel, der Detrusor, kontrahiert, während gleichzeitig eine Relaxation des Harnblasensphinkters unterbunden wird. Hohe Blasendrucke sind die Folge. Diese führen über einen längeren Zeitraum neben der Schädigung des unteren Harntraktes auch zu Schäden des oberen Harntraktes, die bis zur Nierenschädigung und final zu einem irreversiblen Nierenversagen führen können. Ratten werden für die Analyse von Urinspeicher- und -entleerungsfunktionen regelmäßig verwendet und die strukturelle und funktionellen Grundlagen sind sehr gut erforscht. Mittels einer Harnblasenmessstation für Kleintiere, in der die Harnblasen- und Harnröhrensphinkterfunktion in wachen Ratten gemessen werden kann, können verschiedene Therapieansätze auf ihre Wirkung auf die Harnblase getestet werden. Um die Effektivität und Sicherheit eines Arzneistoffes für die Therapie der neurogenen Harnblasendysfunktion bei Querschnittspatienten zu ermitteln, muss sowohl die Harnblasenfunktion als auch die Harnröhrensphinkterfunktion gemessen werden. Es gibt derzeit zwei pharmakologische Therapieansätze, die bei einer neurogenen Harnblasendysfunktion angewendet werden können, um Verbesserungen der Funktion und damit der Lebensqualität herbeizuführen. In diesem Projekt soll nun ein bekannter Arzneistoff auf seine Effektivität für neurogene Harnblasendysfunktionen bei querschnittgelähmten Ratten während eines geeigneten Therapiezeitfensters beobachtet werden. Eine weitere Fragestellung betrifft die essentielle Frage, welcher Therapiebeginn für eine Verbesserung der Symptome gewählt werden muss.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es einen bekannten Arzneistoff auf seine Effektivität zur Therapie bei neurogener Harnblasendysfunktion z. B. nach

Querschnittsverletzung zu testen. Zeigt sich im Rattenmodell eine Verbesserung der Harnblasenfunktion, kann eine Klinikstudie durchgeführt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Beurteilung eines Therapieerfolges des zu testenden Arzneistoffes bei neurogener Harnblasendysfunktion, wird in wachen Ratten mit Querschnittsverletzung über einen entsprechend gewählten Therapiezeitraum die Harnblasenfunktion an mehreren ausgewählten Zeitpunkten erhoben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere **um zusätzlich 14 Ratten auf insgesamt 69 Ratten.**

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über eine Pharmakotherapie (Testung unterschiedlicher Therapiezeitpunkte während eines Therapiefensters) zur Verbesserung der Harnblasenfunktion von querschnittsgelähmten Ratten zu erhalten, ist ein Überlebensmodell in Ratten notwendig.

Verminderung: Ziel ist es Erkenntnisse über eine Pharmakotherapie bei neurogener Harnblasendysfunktion in querschnittsgelähmten Ratten zu erhalten. Es werden verschiedene Therapiezeitpunkte miteinander verglichen, um wesentliche Erkenntnisse für einen Einsatz am Patienten zu gewinnen. Die Versuchstierzahlen wurden so gewählt, als dass die Gruppengröße auf das geringste mögliche Maß reduziert wurde ohne die Gewährleistung einer verwertbaren statistischen Analyse zu verlieren.

Verfeinerung: Die Querschnittsverletzung sowie die Implantation des Blasenverweilkatheters und der Elektroden erfolgen in einer gemeinsamen Operation, um den Tieren eine zweite Narkose zu ersparen. Die allgemeine Narkose gemäß den Richtlinien für Nagetiere wird sorgfältig überwacht. Durch die analgetischen Maßnahmen und einer antibiotischen Abschirmung bis zum fünften Tag post-operativ sollen Schmerzen und Infektionen (insbesondere Wundinfektionen bei der Katheteraustrittsstelle sowie an der Rückenmarksverletzung) vermieden werden. Eine tägliche mehrfache Kontrolle durch Projektmitarbeiter wird zur Überprüfung des Gesundheitszustandes durchgeführt. Dabei werden die Tiere eingehend auf jegliche Anzeichen von Schmerzen, Infekten oder Verletzungen überprüft. Die Unterbringung der verletzten Tiere wird an ihre Bedürfnisse angepasst. Sollte es wider Erwarten zu unvorhersehbaren Nebenerscheinungen wie zum Beispiel schwerwiegende

Infektionen, Schmerzen, starker Gewichtsverlust oder einen Verlust des Katheters kommen, wird die Euthanasie erfolgen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2017 vorgesehen.

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

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

In einem gesunden Organismus hält sich Energieaufnahme und Energieverbrauch die Waage. Sobald es zu einem Ungleichgewicht kommt, kann dies zu weit verbreiteten Krankheiten wie Adipositas (bei Gewichtszunahme), oder Kachexie (bei Gewichtsabnahme) führen. Kachexie beschreibt die krankhafte Abnahme des Körpergewichts, wobei betroffene Patienten an einem erhöhten Energieumsatz, sowie begleitender Anorexie (Appetitlosigkeit) leiden. Diese Abmagerung ist ein häufiges Begleitbild bei chronischen Erkrankungen, COPD (chronische obstruktive pulmonale Erkrankung), rheumatoide Arthritis, sowie Krebserkrankungen. Bei letzterer sind bis zu 50% der Krebspatienten von der Kachexie betroffen, von denen 20 bis 40% an deren direkten Folgen versterben. Der Verlauf der Kachexie wird durch einen massiven Verlust von Fett- und Muskelgewebe beschrieben, der durch vermehrte Nahrungsaufnahme und damit erhöhte Energiezufuhr nicht gestoppt werden kann. In dieser Studie versucht das durchführende Labor der Aufklärung von Kachexie unterliegenden molekularen Mechanismen näher zu kommen. Ziel unserer Forschung ist es herauszufinden, welche Faktoren im Verlauf der Kachexie den gesteigerten Verlust von Fettgewebe, beziehungsweise den vermehrten Proteinabbau im Muskelgewebe signalisieren. Da eine enge Verbindung zwischen Kachexie und dem Immunsystem besteht, soll untersucht werden, ob eine Infiltration von Immunzellen in das Tumorgewebe eine Voraussetzung für die Krankheitsentstehung ist. Um diese Fragestellung zu klären, werden Tumor-Mäuse mit Clodrosomen behandelt, wodurch es zum Absterben von Makrophagen kommt und das Einwandern von Makrophagen in den Tumor unterbunden wird. Die Umwandlung von weißem Fett zu „beigem“ Fett trägt einen großen Anteil des Energieverbrauchs in der Kachexie bei (Browning). Wichtige Signalmoleküle für Browning sind Katecholamine, an deren Synthese die Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) beteiligt ist. Nun wollen wir zeigen, ob der Verlauf der Kachexie verändert werden kann, indem die Expression von DBH verhindert und die Katecholamine-Biosynthese blockiert wird. Des Weiteren soll durch eine Behandlung von Tumor-Mäusen mit einem Anti-Interleukin 4 (IL-4) Antikörper der Beitrag der Thermogenese im Verlauf der Kachexie untersucht werden. Dadurch kommt es im Organismus zu einer Blockade des sogenannten „Brownings“, das einen beträchtlichen Beitrag zum Verlauf der Kachexie leistet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrages werden **um 1.400 Mäuse auf insgesamt 5.045 Mäuse erhöht.**

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

Vermeidung: In erstere Linie werden wir versuchen, alle aufkommenden Fragestellungen durch tierversuchsfreie Verfahren zu klären. Jedem Tierversuch gehen ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. So sollen Tierversuche zum Einsatz kommen, um die aus in vitro Experimenten entstandenen Hypothesen zu bestätigen. Sollten Tierversuche zwingend erforderlich sein, so wird selbstverständlich versucht, Stress, Leid und Anzahl der Tiere zu minimieren. Durch die in diesem Nachantrage erwähnten Transcriptomic- und Metabolomic-Studien, sollen Daten generiert werden, die eine Basis für neue in vitro Experimenten darstellt. Die darauf basierenden, neuen Fragestellungen könnten somit durch Zellkulturexperimente untersucht werden, was gleichzeitig Tierversuche mindert.

Verminderung: Es wird prinzipiell versucht, so wenige Tiere wie nur möglich für ein Tierexperiment zu verwenden, wobei die Anzahl der Tiere abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt ist. Sind Unterschiede zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, so werden die Experimente für die Statistik auf ein Minimum beschränkt.

Verfeinerung: Es wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet und wenn möglich schonendere, wenig- oder nicht-invasive Verfahren eingesetzt. So ist es stets das Ziel, das Leiden der Tiere zu minimieren. **In diesem Nachantrag wird um eine Änderung der Applikationsroute für die Implantierung von Tumorzellen ersucht. Dabei sollen Tumorzellen anstelle von subkutaner Applikation, intramuskulär gespritzt werden. Dadurch wird die bei subkutaner Applikation auftretende Wundbildung vermieden und es kommt zur Verbesserung des Tierversuchs. Des Weiteren könnte die Belastung von Tumormäusen bei Kachexie-Studien von schwer auf mittel gemildert werden, indem die Mäuse kurz nach Tumorzellen-Implantierung mit Clodrosomen behandelt werden.** Untersuchungen in unserem Labor fokussieren sich auf den Zeitverlauf der Kachexie. So wird analysiert, ob bereits metabolische Änderungen im frühen Stadium der Kachexie (noch keine Gewichtsreduktion) messbar sind. So könnten Tumormäuse noch vor dem typischen kachektischen Phänotyp

(Gewichtsreduktion) euthanisiert werden, was wiederum den Belastungszustand der Versuchstiere mildert. Zudem bemühen wir uns um kontinuierliche Schulungen unsere Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, um neue, weniger invasive Methoden zum Einsatz zu bringen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2019 vorgesehen.

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

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

zu erwartender Nutzen: Mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von etwa 1% ist Autismus ein weltweites Problem. Obwohl in einigen Fällen die genetische Basis bereits identifiziert wurde, gibt es praktisch kein Heilmittel für ASS (Autismus-Spektrum-Störungen). Es ist heute noch zu wenig über die Ereignisse, die zu Autismus führen, und mögliche Behandlungsstrategien bekannt. Allerdings zeigen jüngste bemerkenswerte Studien an Mäusen, dass ASS-ähnliche Defizite in einigen Fällen reversibel sein können, und möglicherweise im Erwachsenenalter durch Störungen der Genfunktion verursachte ASS-ähnliche Defekte deuten darauf hin, dass ASS nicht nur einfach das Ergebnis von Anomalien in frühen Entwicklungsstadien des Gehirns sind. Nichtsdestoweniger ist die genaue Beteiligung der meisten identifizierten ASS-Gene an der Krankheit in den verschiedenen Entwicklungsstadien immer noch unbekannt. Ziel dieses Projekts ist es, den Zusammenhang zwischen Autismus und der Entwicklung zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden wir eine zeitliche Dissektion der Ereignisse durchführen, welche der Entwicklung von Autismus ähnlichen Defiziten zugrunde liegen. Wir verwenden dafür Mäuse, bei denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten „Gendelektionen“ (gezielte Ausschaltung von Genen die für die Ausbildung bestimmter Eigenschaften verantwortlich sind) durchgeführt werden können. Wir werden uns bei unseren Untersuchungen darauf konzentrieren, ob ASS-ähnliche Phänotypen (Phänotyp = das individuelle Erscheinungsbildes eines Tieres als Ergebnis aller genetischen Merkmale ererbten Attribute) immer aus Defekten in der individuellen Entwicklung oder letztendlich durch die Erhaltung gewisser Genfunktionen nach Abschluss der Entwicklung entstehen. Letztlich sollen mit dieser Vorgehensweise die Entwicklungsstadien geklärt werden, die besonders empfindlich auf Störungen biologischer Bahnen in direktem Zusammenhang mit ASS reagieren. Darüber hinaus sollen molekulare Ereignisse untersucht werden, welchen den Veränderungen, die in einem sich entwickelnden autistischen Gehirn auftreten, zugrunde liegen. Das heißt, im Wesentlichen ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, wie sich ASS entwickeln. Dies könnte zu neuen Behandlungsstrategien führen. Zu den autistischen Defekten zählen Verhaltenssymptome, Fehlentwicklungen der Hirnanatomie und Kommunikationsanomalien zwischen den Neuronen. Um festzustellen, ob eine Deletion von ASS-Genen, abhängig vom Entwicklungsstadium

zum Zeitpunkt der Deletion, eine Phänotyp Unterklasse hervorruft, werden wir das Verhalten, die Hirnmorphologie und die Hirnfunktion genetisch veränderter Mäuse mit Mäusen vergleichen, deren Gene nicht entfernt wurden.

zu erwartender Schaden: **5542 Tiere** davon werden tatsächlich für Tierversuche verwendet. Da wir allerdings mit mehreren ganz neuen Mauslinien und deren Kreuzungen arbeiten wollen, von denen eine Linie noch nicht existiert sondern gerade gezüchtet wird, melden wir auch die meisten Zuchttiere als Experimenttiere an. Wir müssen im Laufe des Projekts beurteilen, inwieweit die neuen Linien tatsächlich einen Phänotyp im Sinne einer Belastung entwickeln werden. Wir werden Mäuse verwenden, um eine menschliche Erkrankung (ASS) am Mausmodell abzubilden, da diese - biologisch betrachtet- dem Menschen ähneln, insbesondere in Hinblick auf die Gehirnentwicklung. Ein besonders wichtiger Aspekt ist, dass wir auf diese Weise, im Gegensatz zu anderen Modellen (z.B, Zellkultur, C. elegans), die Symptomtrias festlegen können, die ASS kennzeichnet (gestörte soziale Interaktion, Kommunikationsdefizite und repetitive Verhaltensweisen). Man kann die Genome von Mäusen direkt manipulieren, um einen menschlichen Zustand zu imitieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir planen für dieses Projekt im Verlauf von 5 Jahren **16.720 Mäuse** zu verwenden.

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

Vermeidung: Autismus-Spektrum-Störungen sind komplexe neurologische Entwicklungsstörungen. Während in vitro Techniken (d. h. Zellkulturen) verwendet werden, um spezifische Fragen zu beantworten, erfordert die hohe Komplexität dieser Erkrankungen eine Analyse der Gehirnentwicklung in vivo. Dies kann nicht dupliziert oder in einfacheren Systemen als bei Tieren mit einem deutlich erkennbaren Sozialverhalten modelliert werden.

Verminderung: Wir nutzen die kleinstmögliche Anzahl an Mäusen, um statistische Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen darzustellen. 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 werden die Anzahl der benötigten Versuchstiere minimieren. Falls ein spezielles Verfahren wiederholt im Labor eingesetzt werden sollte, wird es eine historische Kontrollaufzeichnung für dieses Verfahren geben. Im Rahmen des Möglichen werden

wir keinen vollständigen Kontrollsatz durchführen, sondern stattdessen nur eine sehr geringe Anzahl von Kontrollen vornehmen und zeigen, dass sie in die historischen Kontrollgrenzen fallen.

Verfeinerung: Alle Verfahren werden von geschulten, mit den Techniken vertrauten Personen durchgeführt. Injektionen werden mit den kleinstmöglichen Nadeln ausgeführt und die verwendeten Mengen und Dosen entsprechen den Empfehlungen der GV-SOLAS.

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

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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es, definierte Kontrollseren gegen Hühneradenoviren zu generieren, indem spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner mit ausgewählten Referenzstämmen dieser Viren inokuliert werden.

zu erwartender Nutzen: Die untersuchten Krankheitserreger rufen bei Hühnern verschiedene Krankheitsbilder hervor, die vor allem bei Jungtieren zu einer hohen Sterblichkeitsrate führen. Da die Übertragung der Viren über das Ei einen Hauptinfektionsweg darstellt, kommt der Überprüfung des Infektionsstatus der Elterntiere eine wichtige Bedeutung zu. Diese Überprüfung wird mittels serologischer Nachweismethoden durchgeführt und ist derzeit nur eingeschränkt möglich. Um neuartige serologische Testsysteme zu überprüfen und zu validieren, werden definierte und standardisierte Kontrollseren benötigt.

zu erwartender Schaden: Der Versuch lässt keine bzw. höchstens milde klinische Symptome, wie geringgradige Mattigkeit, bei den Tieren erwarten.

2. Anzahl und Art der Tiere

Erhöhung um 30 Hühner auf insgesamt 90 Hühner.

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

Vermeidung: Definierte und standardisierte Kontrollseren sind käuflich nicht zu erwerben und können ausschließlich in Hühnern generiert werden. Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um eine bestimmte Menge an Seren mit entsprechendem Antikörpertiter zu generieren, welche eine korrekte Spezifitätsprüfung der neu entwickelten serologischen Testsysteme erlauben.

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu verhindern. Das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion ist so gewählt, dass keine bzw. höchstens milde klinische Symptome bei den Tieren auftreten. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu

überprüfen, werden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht.

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: Erlernen von systematischen Untersuchungsgängen und praktischen Routinetätigkeiten am Tier, die im Berufsalltag angewendet werden sollen.

zu erwartender Schaden: Durch die Manipulationen und Eingriffe an den Tieren (Injektionstechniken, Harnkathetersetzen) kann es zu vorübergehenden mäßigen Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Tiere kommen.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Ausübung beruflicher Tätigkeiten vorbereitet.

2. Anzahl und Art der Tiere

31 Hunde

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

Vermeidung: Berufspraktische Tätigkeiten, die an lebenden Tieren durchgeführt werden müssen, können nach einer Basisschulung an Phantomen, nur an lebenden Tieren geübt werden, sodass eine Vermeidung nicht möglich ist.

Verminderung: Es wurde nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren eingeplant.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrener Fachpersonal durchgeführt, so dass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden. Die Hunde werden in regelmäßigen Zeitabständen aus dem Übungstierbestand ausgeschieden und an private Halter vermittelt.

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

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

Lungenfibrose ist eine schwere und fortschreitende Krankheit, zu deren Behandlung heutzutage keine effizienten und nebenwirkungsfreien Therapien vorhanden sind. Bei der Lungenfibrose versteift die Lunge und wird nicht ausreichend belüftet, somit wird Gasaustausch beeinträchtigt. Dadurch nimmt der Sauerstoffanteil im Blut ab und die Atemnot entsteht. Das Ziel dieses Projekts ist die Mechanismen, die zur Entstehung und Entwicklung dieser Krankheit beitragen zu untersuchen und diese Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Patienten zu nutzen.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit des Menschen übertragen werden und dienen zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten der Lungenfibrose.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln die Symptome, die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie andauernde Müdigkeit, geringe körperliche Belastbarkeit, sowie ein Anstieg der Atemfrequenz. Die Tiere erfahren möglicherweise Unannehmlichkeiten durch die Veränderungen in der Lunge.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 1705

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

Vermeidung: Unsere in vitro Vorversuche zeigten eine mögliche relevante Rolle spezifischer Moleküle bei fibrotischen Prozessen und lassen eine Beteiligung dieser Gene/Moleküle in der Entstehung und Entwicklung der Lungenfibrose vermuten. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge, die der Lungenfibrose zugrunde liegen, können nur am lebendigen Organismus untersucht werden. Deshalb, der Einsatz von Tiermodellen zur Entwicklung neuer Therapeutika lässt sich nicht vollständig vermeiden.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wurde auf ein statistisch begründbares Minimum reduziert. Weiters wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl von an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht.

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert indem, dass mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der

Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl benötigten Tiere. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Im Detail sollen hierbei verschiedene Gruppen von genetisch modifizierten Mäusen hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projektes sollen bessere Einblicke in die Entstehung der Ursachen für Herzinfarkt und Schlaganfall, welche zu neuen therapeutischen Ansätzen führen, liefern.

zu erwartender Schaden: Bei den geplanten weiterführenden Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe, es werden Zellen des Knochenmarks durch intravenöse Injektionen zwischen den transgenen Mauslinien übertragen. Dies kommt einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleich. Im Detail sollen hierbei genetisch modifizierte Mäuse hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen unter Ausschaltung bestimmter Faktoren untersucht werden. Durch die Durchführung dieser gezielt ausgerichteten Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

2. Art und Anzahl der Tiere

510 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

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

die Bildung atherosklerotischer Plaques) ist nur in vivo zu beantworten. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung („enriched environment“) helfen den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), 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

Ziel der geplanten Untersuchungen ist es, im Maus-Tiermodell zu bestätigen, dass die Aktivierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen in Abwesenheit des inhibitorischen Nogo/NgR1 (Nogo-Rezeptor Typ 1) Signal-Systems eine verbesserte Regeneration von Nervenfasern bei Läsionen des peripheren Nervensystems erlaubt.

zu erwartender Nutzen: Unsere Untersuchungen können damit in der Zukunft zu einer besseren Behandlung von Nervenverletzungen beim Menschen beitragen. Die beantragten Versuche sind zur Überprüfung der in Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse unabdingbar und bilden eine wissenschaftliche Grundlage für die Behandlung von Hirn- und Nervenerkrankungen, die mit Nerven-Degeneration einhergehen.

zu erwartender Schaden: Die operativen Eingriffe (einseitige periphere Nervenläsion) erfolgen - wie auch beim Menschen - in Narkose und eine fachgerechte Schmerzbehandlung ist sichergestellt. Die durch die operativen Eingriffe resultierenden Belastungen sind im mittleren Bereich einzuordnen (Ausfall einer Extremität). Bei keinem der Verhaltenstests werden den Tieren Schmerzen zugefügt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl und Art der beantragten Versuchstiere: **240 Mäuse** im Zeitraum von 3 Jahren

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

Sämtliche Versuchsansätze sind unter strikter Einhaltung der 3R-Regel aufgestellt worden. Tierversuche sind nicht gänzlich zu vermeiden. Das Krankheitsgeschehen bei peripheren Nervenläsionen ist komplex und nicht vollständig durch in vitro-Versuche zu verstehen. Daher sind Tierversuche unabdingbar. Allerdings sind wir uns der Problematik durchaus bewusst, dass Mäuse eine dem Menschen ähnliche Empfindungsfähigkeit besitzen. Zur Verminderung und Verfeinerung der Versuche werden daher keine die Tiere unnötig belastenden Versuche durchgeführt. Der operative Eingriff selbst geschieht in tiefer Narkose, ein peri- und postoperatives Analgesie-Management wird durchgeführt, und die Tiere werden nach Ablauf der Beobachtungsdauer schmerzfrei getötet. Die gewählten Tierzahlen sind mathematisch ermittelt, die beteiligten Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen speziell eingeschult und auf eine genaue Einhaltung aller Arbeitsschritte und Operations-Protokolle wird sorgfältig

geachtet. Alle Experimente werden nach den internationalen Richtlinien der IASP (International Association for the Study of Pain) durchgeführt. Weiterhin werden die Empfehlungen von EMPRESS (European Mouse Phenotyping Resource of Standardised Screens) befolgt.

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Das Projektziel ist es die molekularen 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 für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es ist zu erwarten, dass durch diese Ergebnisse die neuen Therapien auch wenige Nebenwirkungen haben werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 515

Ratten, insgesamt 80

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

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

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen Plan vor, der die Anzahl der Tiere in den Kontrollgruppen reduziert und eine

Kontrollgruppe auslässt. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Ziel dieses Projekts ist es, den Prozess der Gefäßneubildung in Brusttumoren mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung darzustellen. Für die Früherkennung und Charakterisierung der Tumore werden optische Bildgebung, Ultraschall, Magnetresonanztomografie und Positronen Emissions-Tomografie sowohl kombiniert als auch verglichen. Zusätzlich werden die Brusttumormodelle auf das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt, mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse dieses Projekts sollen den Einsatz von neuen Biomarkern in der Bildgebung für die Diagnose von Brusttumoren im Menschen sowie für die Therapie-Überwachung ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: neue Erkenntnisse über die Gefäßneubildung in Brusttumoren mittels Darstellung durch neue Biomarker in der Bildgebung, sowie Erkenntnisse über das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: durch die Bildgebungsuntersuchungen ist kein direkter Schaden für die Tiere zu erwarten. Als Belastung werden die Ausbildung von Tumoren nach Injektion von Tumorzellen und die Narkose während der Untersuchungen angesehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

172 Mäuse unterschiedlichen Genotyps aus genehmigten Zuchtbetrieben.

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

Vermeidung: Die Darstellung des Gefäßneubildungs-Prozess mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung erfordert eine Abklärung im in vivo Modell.

Verminderung: Die Erfassung der zeitlichen Stadien des Verlaufs mit verschiedenen Bildgebungsmethoden an ein und demselben Tier ermöglicht eine deutlich verminderte Gesamtzahl an Versuchstieren. Die Haltung der Tiere sowie das methodische Vorgehen finden unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen statt.

Verfeinerung: Die Anzahl der verwendeten Narkosen pro Versuchstier sowie die Dauer der einzelnen Narkose werden so gering wie möglich gehalten, um eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere zu garantieren.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 30. September 2018 sowie bis spätestens 30. November 2020** 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 Projektziel ist es, die Effekte von N-Acetylcystein (N-ACC) auf das Hörvermögen nach Cisplatin Gabe genauer zu untersuchen und existierende Applikationsprotokolle zu verbessern. Der Hörverlust durch Cisplatin ist eine Langzeitfolge der Chemotherapie, welche die Lebensqualität der Patienten zusätzlich zu den Belastungen durch die Krebsdiagnose und die Chemotherapie deutlich einschränken kann. Da eine systemische Gabe von Antioxidantien wie N-ACC in hoher Dosierung die Effektivität von Cisplatin einschränken könnte, ist es von großer Bedeutung eine lokale Therapieoption zu etablieren und zu optimieren.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in einer besseren Charakterisierung der pharmakologischen Eigenschaften von N-ACC sowie in einer Verbesserung der Therapieoptionen für den Cisplatin induzierten Hörverlust. Dies könnte das Hörvermögen und die Lebensqualität der Patienten nach Chemotherapie deutlich positiv beeinflussen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere liegt in den bekannten Nebenwirkungen einer Cisplatin Applikation (z. B. Hörverlust, Gewichtsverlust). Zusätzlich erhalten die Tiere einige kurze Narkosen um Injektionen in das Mittelohr durchführen zu können und um das Hörvermögen der Tiere mittels Hirnstammaudiometrie zu überprüfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

202 Meerschweinchen

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

Vermeidung: Die Messung von Effekten auf das Hören sowie von Innenohrkonzentrationen von Medikamenten ist nur im Tiermodell möglich, weshalb zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Studie nicht auf alternative Methoden zurückgegriffen werden kann.

Verminderung: Um die Anzahl der Tiere möglichst gering zu halten, wurde der Versuch stufenweise geplant. Die Maximalzahl der Tiere wird daher nur bei positiven Ergebnissen in den Zwischenauswertungen benötigt.

Verfeinerung: Sowohl die Hörmessungen als auch die Applikationstechniken werden ständig evaluiert und wo möglich weiter verfeinert um die Narkosedauern und die Effekte auf die Versuchstiere möglichst gering zu halten.

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

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

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

In den westlichen Industrieländern gehört das Prostatakarzinom zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Männern. Die in diesen Ländern routinemäßig durchgeführten Früherkennungstests, wie die Tastuntersuchung der Prostata durch den Enddarm (digital rektale Untersuchung, DRU) sowie der Bluttest auf PSA (Prostata-spezifisches Antigen), führen zur Problematik der Überdiagnose. Viele überdiagnostizierte Patienten erhalten nicht-notwendigerweise Therapien, die in jedem Fall schwere Nebenwirkungen haben. Dennoch ist das Prostatakarzinom weltweit unter den häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle. Die molekularen Mechanismen, die zwischen sehr langsam wachsenden, keine akute Bedrohung darstellenden und aggressiven, tödlichen Tumoren unterscheiden, sind bislang unverstanden. Es besteht großer Bedarf an prognostischen Biomarkern, um Patienten, die von aggressiven Prostatatumoren betroffen sind, frühzeitig zu identifizieren und adäquat behandeln zu können. Ziel dieses Tierversuches ist es, die Rolle des Transkriptionsfaktors c-Jun im Prostatakarzinom zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Aufklärung des zugrundeliegenden molekularen Mechanismus, unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung, soll zur Etablierung der c-Jun Expression als prognostischem Marker für Prostatatumore führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es kommt bei den Versuchstieren zum spontanen Auftreten eines Prostatakarzinoms. Die Belastung wird aufgrund der bekannten humanen schmerzfreien Symptomatik des Prostatakarzinoms, auch im fortgeschrittenen Tumorstadium, als mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung auf insgesamt 544 Mäuse (ohne Zucht)

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

Vermeidung: Die vorab durchgeführte Analyse von humanen mRNA- sowie Protein-Expressionsdaten deutet auf eine wesentliche Beteiligung von c-Jun an der Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms hin. Die angestrebten Versuchsziele können nicht durch andere Methoden und Verfahren (Ersatzmethoden) erreicht werden und

die Analyse der Rolle des von uns untersuchten Proteins c-Jun nicht in einem in vitro Modell durchgeführt werden.

Verminderung: Die Anzahl der benötigten Versuchstiere und Zuchttiere wird so gering wie möglich gehalten. Sobald die geplanten Experimente komplett abgeschlossen sind, wird die Zucht der betreffenden Linie ausgesetzt. Die Streuung der Ergebnisse wird durch Standardisierung der Haltungs- und Versuchsbedingungen sowie genauer Versuchsplanung so gering wie möglich gehalten und damit die Anzahl der benötigten Versuchstiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung hochkarätiger Experimentatoren sowie Kooperationspartner durchgeführt, die über umfangreiche Kenntnisse über die jeweils erforderliche experimentelle Arbeit verfügen.

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

Akne vulgaris ist eine sehr häufige Hauterkrankung, die bei einem Drittel der Betroffenen in einer schweren Form von Akne resultiert. Diese Patienten haben nicht nur große entzündliche Läsionen und bleibende Narben, sondern erfahren auch soziale Ablehnung und vielfältige Formen der Diskriminierung. Derzeitige Behandlungsstrategien sind unzureichend und mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Eine grundlegende Erforschung der Ursachen und Therapie von Akne wird jedoch durch das Fehlen geeigneter präklinischer Krankheitsmodelle behindert. Basierend auf einer kürzlich veröffentlichten tierexperimentellen Studie sowie ausführlicher Literaturrecherchen soll Mäusen mit oder ohne genetische Modifikation Bakterien, die im Menschen Akne auslösen können, in verschiedener Form verabreicht werden, um ein robustes Mausmodell für diese Erkrankung zu etablieren. Zusätzlich wurden in in vitro Versuchen Kandidatenproteine identifiziert, die für die Entwicklung eines Vakzins gegen Akne eingesetzt werden könnten. Da durch in vitro Versuche die komplexen biologischen Gegebenheiten in einem vielzelligen Organismus nicht verlässlich wiedergespiegelt werden können, muss das Potenzial dieser Kandidatenantigene in dem beantragten Mausmodell verifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Mit diesem Modell soll die Entstehung von Akne und die Bedeutung entzündlicher Prozesse in der Pathogenese von Akne studiert sowie potentielle Kandidaten für die Entwicklung eines Impfstoffes austestet werden. Wir erwarten durch diese Versuche bedeutende Erkenntnisse betreffend der Entstehung von Akne zu erzielen, die die Entwicklung eines Vakzins gegen Akne ermöglichen sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um ein Modell zur Entstehung von Akne in Mäusen zu etablieren, ist die Infektion von Mäusen mit dem Erreger von Akne notwendig. Weiters werden Immunisierungen sowie Blutabnahmen durchgeführt. Um die entzündlichen Prozesse genau untersuchen zu können, werden die Versuchstiere zu festgesetzten Zeitpunkten euthanisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Basierend auf Erfahrungswerten und statistischer Evaluierung beantragen wir die Genehmigung von **2304 Mäusen**.

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

Eine kürzlich veröffentlichte tierexperimentelle Studie sowie in vitro Arbeiten mit P. acnes-Proteinen lieferten uns wichtige Vorkenntnisse, um unsere Versuche möglichst zielgerichtet planen zu können, und unser Versuchsdesign zielt darauf ab, die Gesamtzahl der Versuchsmäuse so gering wie möglich zu halten. Wir werden nur gut geschultes Personal einsetzen, um die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten, aber auch um höchstmögliche Standardisierung der Versuche zu erzielen, um damit die Streuung der Ergebnisse zu verringern. Die Versuchsmäuse werden artgerecht gehalten, der Krankheitsverlauf genau beobachtet und der Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die definierten Abbruchkriterien eintreffen.

Vermeidung: Ziel der Studie ist es, mögliche neue Therapien für Akne zu entwickeln und zu testen. Hierfür existieren keine alternativen, experimentellen Ansätze, da nur im Gesamtorganismus die komplexen molekularbiologischen und immunologischen Vorgänge, die zur Entstehung dieser Erkrankungen führen, und zur Vermeidung oder Heilung dieser Erkrankungen beitragen, untersucht werden können.

Verminderung: Durch die gleichzeitige Untersuchung von mehreren experimentellen Gruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe wird die geplante Anzahl der Versuchstiere reduziert.

Verfeinerung: Durch zweistufige Verfahren bei den Experimenten (Pilotexperiment gefolgt von größerem Ansatz) kann mittels geringen Tierzahlen (Pilotexperiment) ein Trend über die Ausprägung des Phänotyps ersichtlich werden. Falls sich aus diesem Vorversuch bereits signifikante Unterschiede ergeben, muss die errechnete Tieranzahl nicht zwingend ausgefüllt 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

All-trans Retinsäure (atRA) ist eine körpereigene, von Vitamin A abgeleitete Substanz, die unter anderem die Vermehrung und Ausreifung von Blutzellen reguliert. Aufgrund dieser Eigenschaft wird atRA mit großem Erfolg und geringen Nebenwirkungen in der Behandlung einer bestimmten Form der akuten myeloischen Leukämie (AML), nämlich der akuten Promyelozytenleukämie (APL), eingesetzt. Im Gegensatz dazu waren bisherige klinische Studien von atRA in anderen AML-Formen kaum oder gar nicht erfolgreich. Aufgrund von Erkenntnissen der letzten Jahre wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung von Leukämien nur durch das Abtöten einer bestimmten Subpopulation der Leukämiezellen, nämlich der sogenannte leukämischen Stammzellen, ein Wiederauftreten der Erkrankung verhindert werden kann. Die Wirkung von atRA auf leukämische Stammzellen ist aber bisher nur unzureichend erforscht, und soll daher im Rahmen des gegenständlichen Projekts untersucht werden. Da Stammzeleigenschaften unter im Labor zur Erhaltung und Vermehrung von Zellen verwendeten Bedingungen nur für sehr kurze Zeit erhalten werden können, sind für valide Aussagen zu dieser Fragestellung Tierversuche unvermeidbar.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Wirkung von atRA auf leukämische Stammzellen soll es erlauben, klinische Studien mit diesem Agens so zu adaptieren, dass eine therapeutische Wirksamkeit auch in anderen AML-Formen als der APL erzielt werden kann. Die APL hat sich durch die Therapie mit atRA von einer der aggressivsten Formen der AML zu der am besten behandelbaren AML-Untergruppe, mit Langzeitüberlebensraten um 90%, gewandelt. Hingegen verlaufen andere Formen der AML noch immer trotz intensiver und belastender Chemotherapie in der Mehrzahl der Fälle tödlich. Sollten die geplanten Untersuchungen, wie erwartet, zu einem erfolgreichen Einsatz der nebenwirkungsarmen Substanz atRA in mehreren oder allen Untergruppen der AML beitragen, so wäre der medizinische Nutzen für Patienten und Patientinnen mit dieser lebensbedrohenden Krankheit sehr hoch.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsmäuse werden an Leukämie erkranken. Um ihr Leiden zu minimieren, werden sie zu dem Zeitpunkt, wo die Krankheit manifest ist, schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 372 Mäuse verwendet.

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

Die den geplanten Experimenten zugrunde liegende Hypothese kann nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft nur unter Verwendung von Versuchstieren geprüft werden. Die minimale Anzahl an Tieren, mit der aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können, wird auf Basis von nur wenigen Tieren involvierenden explorativen Experimenten mittels einer sorgfältigen statistischen Analyse ermittelt werden. In sämtlichen Experimenten werden Schmerz- und Stresssituationen für die Tiere vermieden. Tiere werden täglich von geschultem Personal kontrolliert und bei Anzeichen einer Leukämieentwicklung (eingeschränktes Ess-, Trink- und Bewegungsverhalten) schmerzlos euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 31. Jänner 2021 sowie bis spätestens 31. Juli 2022** vorgesehen.

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

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

Das Fettgewebe spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Energiehaushalts eines Organismus und es ist die größte Energiereserve, welche z. B. im Krankheitsfall mobilisiert werden muss. Ein gestörter Fettzellstoffwechsel hat allerdings einen negativen Einfluss sowohl auf die Homöostase des Fettgewebes als auch auf den ganzen Organismus. Dies wird durch die metabolischen Konsequenzen deutlich, die bei Fettmangel (Lipodystrophie), Fettüberschuss (Adipositas), als auch aberranter Fettverteilung (abdominelle Adipositas) auftreten. Die hieraus resultierende Fehlfunktion des Fettgewebes zieht eine Verfettung anderer Organe nach sich und trägt damit zur Entstehung von Typ-2-Diabetes Mellitus und Organschäden bei. Die Homöostase und die Mobilisierung des Fettspeichers sind abhängig von der Nahrungsaufnahme und deren Verwertung und werden stark von endokrinen Signalen, wie der Kortikosteroid- und Wachstumshormon vermittelten Signaltransduktion, reguliert. Bislang sind die Mechanismen der Signalübertragung unklar, die letztendlich zu der Entstehung von oben genannten Stoffwechselerkrankungen führen. Die bisher durchgeführten Experimente haben gezeigt, dass eine ektope Umverteilung der Fette und eine hieraus resultierende Organverfettung in den Versuchstieren vermindert sind. Zudem konnte gezeigt werden, dass die genetisch modifizierten Mausmodelle eine höhere Insulinsensitivität besitzen als Wildtypmäuse und sich damit in einem metabolisch vorteilhafteren Zustand befinden. Für die weitere Charakterisierung der molekularen und zellulären Mechanismen der Kortikosteroid- und Wachstumshormon-vermittelten Signaltransduktion in Fettgeweben werden Mäuse unterschiedlichen Genotyps in metabolischen Studien eingesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

920 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Für diese Fragestellung existieren keine alternativen Ersatzmethoden. Nur im Gesamtorganismus bestehen die komplexen zellulären und molekularen Signal-Netzwerke, die die Homöostase von Fettgeweben sowie den Energiestoffwechsel positiv bzw. negativ beeinflussen. Wo möglich, verwenden wir Zell-Kultursysteme, um

die Effekte der untersuchten Moleküle auf zellulärer Ebene zu validieren. Hierbei kommen ex vivo kultivierte Primärzellen bzw. Experimente mit Explantaten von Fettgeweben oder in vitro Kulturen stabiler Zelllinien (z. B. 3T3-11 Adipozytenzelllinie) zum Einsatz.

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

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

Die Entstehung von Fettleibigkeit steht in engem Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und koronaren Herzerkrankungen. Diese stellen nicht nur eine enorme Belastung für die betroffenen Personen dar, sondern auch für das Gesundheitssystem. Weltweit sind bereits 500 Millionen Menschen krankhaft fettleibig, wobei 2,8 Millionen Menschen pro Jahr an Übergewicht sterben (WHO 2013). Besorgniserregend ist zudem die Zunahme an übergewichtigen Kindern, welche langfristige Folgeschäden zu erwarten haben. Fette werden hauptsächlich in Form von sogenannten Triglyzeriden in spezialisierten Zellen, den Adipozyten, gespeichert. Der Abbau von Triglyzeriden liefert dem Körper wichtige Substrate zur Energiegewinnung für z. B. Muskelarbeit oder zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur sowie wichtige Botenstoffe und Bausteine für andere Lipidklassen, z. B. Membranen. Die Mobilisierung der Triglyzerid-Reserven erfolgt durch sogenannte Lipasen. Das durchführende Labor fokussiert sich im eingebrachten Antrag auf 1. die molekulare Regulation des Triglyzerid-Abbaus durch Lipasen und 2. deren pathophysiologische Auswirkungen in Bezug auf die Entstehung von metabolischen Erkrankungen. **Aufgrund von neuen Erkenntnissen aus bereits erfolgten Tierversuchen als auch aus in vitro Experimenten erweitern wir unsere Versuchsanordnungen, erhöhen die Anzahl an ausgewählten bereits genehmigten Modellen in der Verwendung von Versuchen und nehmen neue genetisch veränderte Mausmodelle auf, um einen optimalen Erkenntnisgewinn aus unseren Versuchsreihen zu gewährleisten.**

zu erwartender Nutzen: Aus unseren Versuchen erwarten wir uns Aufschlüsse über grundlegende physiologische Prozesse, die neue therapeutische Ansätze in der Prävention bzw. Behandlung von metabolischen Erkrankungen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden vorübergehend und so kurz als möglich einer leichten bis maximal mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der verwendeten Mäuse erhöht sich von 9.000 auf 11.470.

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

Vermeidung: All unseren Tierversuchen gehen ausführliche Zellkultur- und biochemischen Untersuchungen sowie ex vivo Experimente voraus.

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl an Tieren so gering als möglich zu halten, aber ausreichend hoch, um eine eindeutige statistische Aussage treffen zu können.

Verfeinerung: Ersatz von Methoden, die Stress und Leid reduzieren; Einsatz von nicht invasiven Methoden.

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- und Rheumapatienten 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 erdacht. 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 Schaden: 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 erhalten. Am Ende des Versuchs werden die Ratten tief narkotisiert und erwachen nicht mehr aus ihrer Narkose.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind **460 Ratten** in diesem über **4 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 eventuell weiterer Projekte führen, was dazu beitragen wird, die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren. Die Ratten werden fachgerecht gehalten und von ausgebildeten Tierpflegern betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmert sich ein Tierarzt 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. Dezember 2017** sowie **bis spätestens 31. August 2019** vorgesehen.

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

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

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

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

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

2. Anzahl und Art der Tiere

147 Mäuse

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

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

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

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

libitum und werden unter konventionellen Haltungsbedingungen bei einem natürlichen Tageslichtzyklus gehalten.

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

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

In dem Tierversuch soll das Überleben von verkapselten Bakterien im Vergleich zu nicht verkapselten Bakterien während und nach der Magen- und Darmpassage in Mäusen erforscht werden. Das Luziferase/Luziferinsystem bewirkt, dass die Bakterien Licht emittieren und mit Hilfe einer hoch sensiblen Kamera bzw. eines in vivo imaging-Systems in vivo beobachtet werden können. Die erhaltenen Daten werden auch dazu genutzt, um zu bestimmen, welcher der eingesetzten Bakterienstämme bzw. welches Luziferase/Luziferinsystem für die nachfolgenden Untersuchungen besser geeignet ist. Das Ziel der Untersuchung besteht darin, später probiotische Mikroorganismen in die Kapseln zu verpacken und sie so vor Magensäure und Gallensalzen zu schützen, damit sie in möglichst großer Menge die Darmabschnitte erreichen, in denen sie ihre probiotische Wirkung entfalten können.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Erkenntnisgewinn soll die Grundlage für die Entwicklung einer neuartigen Methode schaffen, die es ermöglicht, probiotische Mikroorganismen Nahrungs- bzw. Futtermitteln so zuzusetzen, dass ihre Wirkung optimiert wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Messungen im in vivo imaging-System müssen die Mäuse in Narkose gelegt werden, was mit einer gewissen Stressbelastung und dem üblichen Narkoserisiko verbunden ist. Die Messungen selbst stellen für die Tiere keine Belastung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Mäuse

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

Vermeidung: Erste Untersuchungen wurden bereits in vitro durchgeführt, indem verkapselte Bakterien pH-Verhältnissen ausgesetzt wurden, die dem Magen ähnlich sind. Da die Anzahl der überlebenden Bakterien jedoch auch von anderen Einflüssen, die durch die Peristaltik unter dem Einfluss von Verdauungsenzymen entstehen, abhängt, ist die Verwendung lebender Tiere unbedingt erforderlich.

Verminderung: Durch den Einsatz des Luziferase/Luziferin-in vivo imaging-Systems werden nur zwölf Tiere benötigt. Bei einer Darstellung der Darmpassage wäre es

erforderlich, die Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu töten, was die Tierzahl drastisch erhöhen würde.

Verfeinerung: Der Einsatz von haarlos-Mäusen bewirkt eine deutlich höhere Messsensitivität. Dadurch wird die Dauer der Messung und somit der Narkose verkürzt bzw. ist ein Rasieren des Bauches der Tiere nicht notwendig.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

260 Mäuse aus drei verschiedenen Stämmen

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

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

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

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

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

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

Trotz großer Fortschritte bei der frühzeitigen Diagnose und der Therapie (Entwicklung neuer Medikamente) sind Pilzinfektionen noch immer eine große Gefahr, vor allem für Personen mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV Infektion etc.). Daher ist es wichtig, genauere Kenntnisse über die Vorgänge bei diesen Erkrankungen zu gewinnen. Heutzutage können viele Versuche *in vitro*, das heißt „im Reagenzglas“ durchgeführt werden, auch Zellkulturen leisten einen wichtigen Beitrag. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Im vorliegenden Projekt geht es um die Klärung der Mechanismen, wie Candida-Pilze eine systemische Infektion im Körper verursachen und dabei den Abwehrsystemen im Blut entkommen können.

zu erwartender Nutzen: Die Klärung dieser Fragen ist von großer Bedeutung, um neue Methoden entwickeln zu können, mit denen in Zukunft die Therapie verbessert und erweitert werden kann. Wir erhoffen, damit zu einer Senkung der hohen Sterblichkeit bei systemischen Candida-Infektionen im Körper beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an einer Candida-Infektion erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 138 Mäuse im Zeitraum von 2 Jahren.

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

Vermeidung: Viele Experimente für die vorliegende Studie wurden und werden *in vitro*, d. h. „im Reagenzglas“, durchgeführt (Anzucht der Pilze im Labor, Phagozytostests mit aus menschlichem Blut, isolierten Fresszellen). Eine völlige Vermeidung von Tierversuchen ist jedoch nicht möglich. Die im Labor gefundenen Daten und Ergebnisse müssen im lebenden Wirt überprüft werden. Dafür sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden bisher nicht ausreichend.

Verminderung: Durch eine Fallzahl-Kalkulation mittels eines Statistik-Programms verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig sind, um statistisch

aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können. Außerdem beschränken wir die Versuche zunächst auf eine Candida-Art.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten in jeden Käfig Nistmaterial und ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Sie werden zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und angesprochen, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung).

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2019 vorgesehen.

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

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

zu erwartender Nutzen: Das Ziel unsere Studie ist zu verstehen, welche Rolle das Immunsystem beim Verlust des Augenlichtes spielt. Im Speziellen wollen wir untersuchen, wie ein bestimmter Zelltyp, nämlich die Mikroglia, weiß, wann sie bestimmte Nervenzellen während der Entwicklung des Nervensystems entfernen muss, während sie die ausgewachsenen Nervenzellen in Ruhe lässt. Dieses Wissen ist fundamental, weil der Verlust des Augenlichtes immer mit dem Entfernen von Nervenzellen durch Mikroglia einhergeht. In diesem Sinne könnten Mikroglia für den Ausbruch und/oder das schneller Fortschreiten einer krankheitsbedingten Erblindung verantwortlich sein. Dadurch, dass wir die Grundlagen der Mikroglia-Funktion und Interaktion mit bestimmten neuronal Zelltypen während der Nervensystementwicklung untersuchen, werden wir fundamentales Wissen darüber erhalten, wie und warum Mikroglia aggressiver gegenüber gesunde Nervenzellen reagieren und damit ein Krankheitsbild auslösen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für das Erzielen unserer Ergebnisse können wir auf gut etablierte Standardmethoden zurückgreifen, die teilweise auch am Menschen angewandt werden. Für manche unserer Methoden sind kleine Operationen notwendig bei denen für die Tiere vor, während und nach der Operation fachgerechte veterinärmedizinische Betreuung garantiert ist. Die Operationen werden mit dem aktuellsten Wissen hinsichtlich Narkose und begleitender Schmerztherapie durchgeführt. Wir arbeiten aber auch mit nicht invasiven Verhaltenstests. Um den Einfluss von Licht auf die Funktion der, für das Sehvermögen wesentlichen Nervenzellen untersuchen und beurteilen zu können, werden die Tiere mit wechselnden Lichtverhältnissen konfrontiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

39.404 für unser Projekt gezüchtete Mäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Unser Projekt bietet uns leider keine Möglichkeit unsere Studien in vitro oder am Computer zu simulieren. Untersuchungen am lebenden Tier sind für unser Projekt entscheidend und können nicht durch andere Modelle ersetzt werden.

Verminderung: Um die Zahl an verwendeten Tieren so niedrig wie möglich zu halten bei gleichzeitigem Erhalt von signifikanten, statistischen Aussagen werden wir mit Pilotstudien arbeiten, die uns eine Aussage darüber geben, ob unser Ansatz korrekt ist und zu statistisch signifikanten Aussagen führen kann. Die Ergebnisse dieser Pilotstudien entscheiden ob und in welchem Ausmaß (mit wie vielen Tieren) wir unsere anschließenden Experimente durchführen. In unserem Fall ist von Vorteil, dass jedes Tier 2 Augen besitzt, die beide Ergebnisse liefern. Wir behandeln ein Auge und verwenden das 2. Auge als unbehandelte Kontrolle. Dadurch können wir die Zahl der verwendeten Versuchstiere reduzieren.

Verfeinerung: Wie bereits oben beschrieben, wissen wir, dass das Immunsystem eine zentrale Rolle im Rahmen einer möglichen Erblindung spielt. Wir zielen daher bei der Wahl unserer Methoden darauf ab, das Immunsystem nach Möglichkeit nicht zu aktivieren bzw. in seiner Aktivität niedrig zu halten. Allein aus diesem Grund sind alle angewandten Methoden nur schwach oder gar nicht invasiv und auch in der Dauer zeitlich kurz gehalten. Unsere Pilotstudien, der ständige Austausch mit anderen Forschungsgruppen im Feld sowie intensive Beobachtungen unserer Tiere im Experiment werden uns helfen, die verwendeten experimentellen Protokolle ständig zu verbessern und dadurch eine mögliche Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Erreichen der Projektziele und Nutzen des Versuchs: Ziel des beantragten Tierversuches war es, den Einfluss von einzelnen, definierten Bakterienstämmen auf Histomonaden nach oraler oder kloakaler Applikation bei Puten zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass die orale Applikation von monoxenischen Histomonadenkulturen die Tiere nicht vor der Erkrankung Histomonose schützen konnte. Die Mehrheit der kloakal geimpften Tiere war vor der Erkrankung geschützt. Weiters war eine deutliche Unterscheidung der Wirksamkeit von denjenigen Impfrisolaten zu erkennen, die auf den Einfluss der zugesetzten Bakterien zurückzuführen war. Die Projektziele konnten somit erreicht werden: 1. einzelne Bakterienstämme im Impfstamm mit attenuierten Histomonaden zeigen einen Einfluss auf die Protektion von Puten und 2. ist die Applikationsroute bei der Gabe eines monoxenischen Inokulums von erheblicher Bedeutung. Der Nutzen des Versuches ist das Wissen über die Herstellung und Anwendung einer effektiven Impfung von Puten gegen Histomonaden.

Schaden an Tieren: Tiere die vor der Erkrankung Histomonose nicht aufgrund der Impfung geschützt waren, starben oder mussten euthanasiert werden. Einige dieser Tiere zeigten vor dem Exitus Durchfall und Apathie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhobene Schweregrade: 62 Tiere schwer, 38 Tiere gering

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

Mögliche Elemente zur weiteren Umsetzung der 3Rs: Aufgrund der Erkenntnisse aus dem aktuellen Versuch kann zukünftig die Zahl von Versuchstieren bei Fragestellungen betreffend des Einflusses von monoxenischen Bakterien zur Impfung gegen Histomonose eingeschränkt werden, da die orale Applikationsroute ohne Modifikation des Experimentes, beziehungsweise des Impfstoffes, ungeeignet ist.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Herzkreislauferkrankungen stellen die Todesursache Nr. 1 in Österreich dar. Eine besondere Rolle kommt hier –als größte Gruppe– den koronaren Herzerkrankungen (KHK) zu, die häufig zu einem Herzinfarkt bzw. Herzversagen und in der Folge zum Tod des Erkrankten führen. Als Maßnahmen in der Prävention des Herzinfarktes und in der Prävention des erneuten Auftretens eines Herzinfarktes, spielen die Bypassoperation zusammen mit der Herzkatheter-basierten Therapie die zentrale Rolle. Neben der eigentlichen Therapie ist die Verlängerung der Haltbarkeit von Bypassgefäßen ein zentrales Ziel in der Verbesserung der Therapie. Insbesondere Reduziert die Erhöhung der Haltbarkeit von Bypassgefäßen die Anzahl von sogenannten „Re-Do“ Operationen (Wiederholungsoperationen), die -wie jede Operation -und besonders Operationen am Herzen- eine immense Belastung für den Patienten darstellen. Eine zentrale Rolle in der Erhöhung der Haltbarkeit von Bypassen stellt die Hemmung der Zellteilung von glatten Muskelzellen dar, die in einem Vorprojekt mittels eines neuen Wirkstoffes erreicht werden konnte. Es soll an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, dass es derzeit keinen einzigen Wirkstoff gibt, der für diese Therapie entwickelt wurde. Zu Beginn des Projektes stand die Erprobung der Wirksamkeit der Substanz als Bestandteil von Aufbewahrungslösungen im Vordergrund. Durch erste Beobachtungen bedingt, wurde im Rahmen der Abänderung des Antrages der Fokus mehr in Richtung Pathogeneseforschung der Intimahyperplasie (als Basis des Bypass-Versagens) verlagert. Aufbauend auf diesen neuen Ergebnissen wurde im Anschluss der Fokus wieder auf die Anwendung (in Richtung Klinik) verlagert.

Nutzen: Zu Beginn des Projektes wurden im Rahmen der ersten Untersuchungen Daten gewonnen, die auf neue, bisher unbekannte, Mechanismen hindeuteten, die in der Schädigung des Bypassgefäßes eine Rolle spielen. Durch diese Ergebnisse bedingt, wurde in der Folge der ursprüngliche Antrag abgeändert, um zunächst diesen Ergebnissen nachgehen zu können. Tatsächlich konnten Folgeuntersuchungen vollkommen neue Prinzipien aufdecken, die ganz zu Beginn der Schädigung eines frisch implantierten Bypassgefäßes stehen. Diese neuen Erkenntnisse könnten einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Haltbarkeit von Bypassgefäßen deutlich zu verlängern, indem die erste (und wahrscheinlich wichtigste) Schädigung des

Bypassgefäßes verhindert wird. Im zweiten Teil des Projektes (ursprünglicher Plan), wurde unter Miteinbeziehung der neuen Ergebnisse die Analyse der Wirksamkeit des Wirkstoffes als Bestandteil von Aufbewahrungslösungen studiert. Diese Arbeiten sind derzeit noch im Gange. Im Detail müssen die gewonnenen Proben noch aufgearbeitet und analysiert werden. Mit einem endgültigen Abschluss der Analysen wird in ca. 1 ½ Jahren gerechnet. Diese Ergebnisse sollten dann die Basis für weitere und vor allem klinische Erprobungen des Wirkstoffs bilden. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass der erste Teil des Studienziels (die Aufklärung und das Beschreiben bisher unbekannter Vorgänge im frisch implantierten Bypassgefäß) erreicht wurde, Teil 2 (der Plan vor Abänderung) ist noch in Bearbeitung, eine Aussage zur Fragestellung ist in absehbarer Zeit möglich, somit wird auch das Ziel von Teil 2 des Projektes erreicht werden.

Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere im Rahmen des Tierversuches war, wie bei Beginn der Studie angenommen, „schwer“. Belastungen über dieses Maß sind nicht beobachtet worden (intensive Betreuung/Analgesie usw.). Die Ausfallsrate war mit 10% im Rahmen des Erwarteten und für das Modell im Bereich der Norm.

2. Art und Anzahl der Tiere

337 Mäuse

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

In Rahmen dieser Studie wurden von ursprünglich veranschlagten 720 Tieren/nach Abänderung 581, erfreulicherweise -durch konsequentes Arbeiten am „3R“ Prinzip– abschließend und insgesamt 337 Mäuse benötigt. In Summe konnte durch den Abänderungsantrag (mehr Ergebnisse, verbessertes Studiendesign) und weitere Maßnahmen (Vorversuche/step-by-step Vorgehensweise/Einsatz eines neuen Ultraschallgerätes) über die Hälfte der Tiere (53%) eingespart werden. Aus Sicht der Studienbetreiber konnte im Rahmen des Projektes, vor allem durch die deutliche Reduktion der Versuchstierzahlen und durch bestmögliche Betreuung der Tiere (inkl. ausreichenden Gabe von Analgetika) Tierleid reduziert werden. Selbstverständlich werden alle Beteiligten weiter daran arbeiten Tierversuche zu ersetzen und Tierleid zu reduzieren.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Nutzen des Projekts: Ziel des Projekts war es, die Wirksamkeit einer definierten UV-Behandlung von Abwasser hinsichtlich der Infektiosität von zwei anzeigepflichtigen Krankheitserregern zu überprüfen. Bei den Erregern handelte es sich einerseits um das VHS-Virus, Genotyp 1a (Virale hämorrhagische Septikämie-Virus), andererseits um den Erreger der KHV (Koi Herpes Virose), CyHV-3. Der zu erwartende Nutzen bestand im Gewinn von Information über die Wirksamkeit der eingesetzten UVC-Anlage. Der zu erwartende Schaden für die Tiere bestand in der Infektion und Erkrankung mit möglicher Todesfolge der Fische.

Schaden für die Tiere: im Falle der 15 infizierten Forellen bestand dieser in einer Infektion der Fische mit klinischen Erscheinungen beziehungsweise perakuten Todesfällen. Im Falle der 15 infizierten Karpfen zeigten einige Tiere vorübergehende Krankheitserscheinungen und zwei Tiere verendeten. Bei den 15 infizierten und erkrankten Forellen sowie für die beiden infizierten, erkrankten und verendeten Karpfen wurde der Schweregrad „schwer“ erhoben. Für die restlichen 13 Karpfen, die einen leichten Krankheitsverlauf zeigten, war der Schweregrad als „mittel“ zu beurteilen. Alle Fische in den Kontrollgruppen (jeweils 31 Regenbogenforellen und 31 Karpfen) wurden mit Schweregrad „gering“ beurteilt. Es wurden 61 Karpfen, *Cyprinus carpio*, und 61 Regenbogenforellen, *Oncorhynchus myciss*, beantragt. Aufgrund der erfolgreichen Infektion von mindestens 70% der Forellen und der Karpfen konnte mit der geringeren Anzahl von jeweils 15 Forellen und 15 Karpfen in den Infektionsgruppen ausgekommen werden. Gemeinsam mit den Kontrollgruppen wurden somit 46 Forellen und 46 Karpfen verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

46 Karpfen, *Cyprinus carpio*

46 Regenbogenforellen, *Oncorhynchus myciss*

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

Vermeidung: Das Vorhandensein infektiöser Erreger im Wasser nach UV-Bestrahlung ließ sich nur durch Immersion empfindlicher Fischarten ausschließen.

Verminderung: Als Hauptzielparameter wurde der Virusnachweis verwendet. Die Positivkontrolle sollte zur Feststellung des Prozentsatzes erfolgreicher Infektion dienen, die von Pathogenstamm, fischspezifischen Parametern und Umweltbedingungen abhing, um den Erfolg der UV-Behandlung nachweisen zu können. Es wurde erwartet, dass die UV-Behandlung die Proportion von infizierten auf nahezu Null verringert. Das Versuchsdesign wurde so optimiert, dass mit möglichst wenigen Versuchstieren aussagekräftige Resultate zu erwarten waren.

Verfeinerung: Die Fische wurden bei artgerechten Wasserparametern gehalten und artgerecht gefüttert. Eine Kontrolle der Tiere erfolgte zweimal täglich. Bei ersten Anzeichen einer Infektion wurden die Fische fachgerecht euthanasiert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Nutzen: Stress-assoziierte Erkrankungen wie Depression und Angsterkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen, die nicht nur für den Patienten und seine Angehörigen besonders belastend sind, sondern auch bedeutende sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich bringen. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen sind derzeit aber nur unvollständig erforscht. In jüngster Zeit gilt neben den klassischen Neurotransmittersystemen vor allem bestimmten Neuropeptiden großes wissenschaftliches Interesse bei der Entwicklung neuer medikamentöser Ansatzpunkte zur Behandlung dieser Krankheiten. Relaxin-3 (RLX3) ist ein erst vor kurzem entdecktes Peptidhormon aus der Relaxin-Familie. Dieses Neuropeptid kommt vor allem im Gehirn vor, wo es in verschiedenste Funktionen involviert ist. Neueste Studien weisen darauf hin, dass es auch bei der Verarbeitung verhaltensbiologischer und kognitiver Prozesse eine wichtige Rolle spielt. Obwohl neuroanatomische Studien dieses Neuropeptid und dessen bevorzugten Rezeptor in Hirngebieten nachgewiesen haben, die für die Regulation von Stress- und Angstreaktionen wichtig sind, sind direkte funktionelle Hinweise für eine solche Rolle bis dato eher gering. Im Rahmen des vorliegenden Projektes untersuchten wir, welche Rolle das RLX3-System bei der Regulation von Stress- und Angstreaktionen spielt. Unser Projekt war aus wissenschaftlicher Sicht durchaus erfolgreich, da unsere Ergebnisse einen eindeutigen Hinweis für eine entscheidende Rolle von RLX3 bei der Regulation von Stressreaktionen lieferten. Somit konnten unsere Ergebnisse zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen beitragen, wie durch RLX3 Stress und Angstreaktionen moduliert werden. Diese Informationen sind von entscheidender Wichtigkeit für die kürzlich vorgeschlagene Rolle von RLX3 als therapeutischer Ansatzpunkt bei der Behandlung Stressassoziierter Erkrankungen und könnten dadurch zur Entwicklung neuer Pharmaka auf diesem Gebiet beitragen.

Schaden für die Tiere: Für die durchgeführten Versuche wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren insgesamt 261 Ratten der Gattung *Rattus norvegicus*, vom Stamm Sprague-Dawley verwendet. Da insgesamt die Tiere keine Verletzungen oder langfristige Beeinträchtigungen des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes davon trugen, wird der Schweregrad des Tierversuchs rückblickend als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

261 Ratten

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

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen umfassen notwendigerweise die Beurteilung hochkomplexer Verhaltensweisen, welche nur am lebenden und wachen Tier erfolgen kann. Die durchgeführten Versuche können nicht durch wissenschaftlich aussagekräftige, verfügbare und behördlich anerkannte Ersatzmethoden ersetzt werden. Leider ist es bei der Untersuchung komplexer Erkrankungen und hochorganisierter Verhaltensmuster wie Stress und Angstreaktionen nicht zu vermeiden, die Experimente auf Ebene der Säugetiere anzusiedeln.

Verminderung: Es wurde großer Wert darauf gelegt, die Versuche nur mit jener minimalen Anzahl an Tieren durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig wurden, wann immer möglich, mehrere Parameter wie beispielsweise Verhalten und neuroendokrine oder neurophysiologische Parameter gleichzeitig bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene Datenmaterial optimal zu nützen. Dies wurde durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

Verfeinerung: Alle chirurgischen Eingriffe erfolgten unter Narkose mit anschließender prophylaktischer Analgesie und wurden durch erfahrene und geschulte Personen mit langjähriger Erfahrung in intrakranialen Operationstechniken durchgeführt. Die postoperative Versorgung der Tiere erfolgte durch ausgebildete Tierpfleger und die Tiere wurden in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Infektionen der Lunge durch Bakterien gehören zu den häufigsten und gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Um diese krankheitsauslösenden Keime wirksam zu entfernen, und anschließend eine Regenerierung des Gewebes zu erzielen, sind fein abgestimmte Prozesse notwendig. Diese beinhalten die Produktion von entzündungsfördernden aber auch entzündungshemmenden Mediatoren. Die Prävention, aber auch die Behandlungsmethoden von Lungeninfektionen sind noch immer sehr ineffizient, da viele Bakterien Antibiotikaresistenzen entwickeln und Impfstoffe nicht wirklich effektiv genug sind. Mit Hilfe neuentwickelter Immunstoffe gerichtet gegen spezifische Virulenzfaktoren, welche für die Kolonisierung des Bakteriums eine wichtige Rolle spielen, aber auch gegen Proteine, welche die Immunantwort regulieren, sollen nun neuartige Therapiemöglichkeiten getestet werden.

Nutzen: Das durchgeführte Projekt konnte erfolgreich zeigen, dass die Blockierung bestimmter Toxine zu einer Abschwächung der Lungenentzündung führte.

Schaden für die Tiere: 707 Mäuse (von 1248 bewilligten) wurden verwendet, hiervon waren 165 Tiere mit geringem und 542 mit mittlerem Schweregrad. Es wurden auf Grund der klaren Datenlage keine Überlebensversuche durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

707 Mäuse

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

Zur Vermeidung der Tierversuche wurden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, diese ‚in vitro‘ Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche. Durch verstärkten Einsatz von in vitro Experimenten konnten wir die Tierzahl und den Schweregrad der Versuche maßgeblich reduzieren. Die Infektionsstudien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt; 2. Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden; 3. Wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt; 4. Werden Überlebensexperimente nur durchgeführt, wenn die vorherige Analyse der

ohne maßgebliche Schmerzen oder Leiden verursachenden Versuche mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu einem Überlebensunterschied führen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Störungen des Eisenstoffwechsels sind ein häufiges Problem in vielen Bereichen der Medizin. Massive Eisenüberladung kann angeborene oder erworbene Ursachen haben. Angeborene Eisenüberladung ist die häufigste Erbkrankheit in Nord-, West- und Mitteleuropa. In diesen Regionen ist jeder Zwanzigste Träger eines erkrankten Gens (Allels). Auch viele hämatologische Erkrankungen oder die häufige Gabe von Blutkonserven führen zur Eisenüberladung, während Eisenüberladung bestimmter Abwehrzellen infolge chronischer Entzündung, Infektionen oder Tumorerkrankungen auftritt. Eisenüberladung kann einerseits zu Organschäden und andererseits zu Infektionen mit schwerem Verlauf führen. In den letzten Jahren ist unser Wissen über den Eisenstoffwechsel dramatisch gewachsen. Die wechselseitigen Einflüsse von Immunantwort und Eisenstoffwechsel sind weniger gut erforscht, obwohl sie für den Verlauf von entzündlichen Erkrankungen, Infektionen und Tumorerkrankungen von großer Bedeutung sind. Die körpereigene Abwehr infektiöser Erreger beruht auf dem orchestrierten Zusammenspiel verschiedener Typen von Abwehrzellen, das durch direkten Kontakt oder durch lösliche Eiweißmoleküle gesteuert wird. Eisen fördert einerseits die Vermehrung von infektiösen Erregern, und beeinflusst andererseits viele Aspekte der Immunantwort. Immunzellen benötigen ausreichende Mengen an Eisen für die Zellteilung und als Kofaktor für eine Reihe von antimikrobiellen Abwehrmechanismen. Andererseits hemmt ein Zuviel an Eisen bestimmte Abwehrmechanismen und verschiebt das Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden zu Gunsten der letzteren, sodass die Elimination infektiöser Erreger verschlechtert wird. Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und Immunantwort können in Zellkulturversuchen (in vitro) gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert erhoben. Um aber auch das orchestrierte Zusammenspiel verschiedener Gruppen von Immunzellen im Falle einer Infektion eines eisenüberladenen Wirtsorganismus mit einem eisenabhängigen Erreger zu erforschen und zu verstehen, waren ergänzend auch in vivo Versuche mit Mäusen notwendig.

Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes wurden Mäuse mit normalem und verändertem Eisenstoffwechsel (genetische Eisenüberladung) verwendet, um

Eisenüberladung beim Menschen zu simulieren. Als Erreger wurde eine genau definierte Zahl von Salmonellen verwendet. Unsere Mäuse wurden vor und während der durchgeführten Versuche von diplomierten Tierpflegern und einem Tierarzt fachgerecht betreut und täglich mehrmals kontrolliert. Der Schaden für die Tiere ergab sich aus der systemischen Infektion mit Salmonellen. 200 Versuchstiere (ca. 65%) zeigten eine leichte Belastung. 84 Versuchstiere (ca. 20%) zeigten eine mittelgradige Belastung bzw. Gesundheitsbeeinträchtigung, welche v.a. mit struppigem Fell einherging. 96 Versuchstiere (also rund 25%) unterlagen einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung mit verminderter Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme und wurden entsprechend den Abbruchkriterien umgehend der Euthanasie unterworfen. Dadurch konnte die Dauer der schweren Belastung minimal gehalten werden. Bis zur Applikation der Bakterien erfuhren die Versuchstiere keine Beeinträchtigungen in der Lebensqualität. Lediglich nach der Inokulation wurden sie für einen kurzen Zeitraum einer Belastung ausgesetzt. In dieser Zeit wurde der Gesundheitszustand der Tiere mehrmals täglich kontrolliert. Nach Rücksprache mit dem betreuenden Tierpfleger und Veterinärmediziner wurde der Versuch für schwer beeinträchtigte Tiere rechtzeitig abgebrochen, um die Belastung so kurz wie möglich zu halten. Am Ende des Versuchs wurden die Mäuse tief narkotisiert und erwachen nicht mehr aus ihrer Narkose. 284 Versuchstiere zeigten eine leichte bis mittelgradige Belastung bzw. Gesundheitsbeeinträchtigung. 96 Versuchstiere (also rund 25%) unterlagen einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung und wurden entsprechend den Abbruchkriterien umgehend der Euthanasie unterworfen. Die Gabe von Tramadol in einer Tagesdosis von 20 µg/g Körpergewicht zeigte nach unserer klinischen Evaluierung und Einschätzung der Versuchstiere keinen eindeutigen Vorteil.

Nutzen: Zusammenfassend half dieses Projekt, die wechselseitigen Einflüsse von Immunantwort und Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sind für die Behandlung von Millionen von Menschen mit erblichen Formen der Eisenüberladung, hämatologischen Erkrankungen, regelmäßigem Bedarf an Blutkonserven, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Infektionen oder Tumoren von hoher Relevanz.

2. Art und Anzahl der Tiere

380 Mäuse (Species: *Mus musculus*)

Im Tierversuchsprojekt wurden alle 380 der ursprünglich beantragten Mäuse entsprechend dem ursprünglichen Versuchsplan verwendet.

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

Vermeidung: Für die Untersuchung der systemischen Immunantwort sind Tierversuche notwendig, da keine alternativen derart komplexen Testsysteme existieren. Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung in Versuchsplanung und – durchführung konnten wir eine optimale Abwicklung des Projektes bewerkstelligen. Eine genaue Datenaufzeichnung und die parallele Bestimmung von vielen Messgrößen führten dazu, dass die Versuchsreihen nicht unnötigerweise wiederholt werden mussten.

Verminderung: Weiters beantworteten wir so viele Fragestellungen wie möglich in Zellkultursystemen, um die Versuchstierzahl auf ein Mindestmaß zu beschränken. Zudem konnten wir die Ergebnisse in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlichen, sodass ähnliche Versuchsreihen nicht unnötigerweise im internationalen Forschungsumfeld wiederholt werden mussten.

Verfeinerung: Unser Tiermodell ist langjährig erprobt und liefert reproduzierbare Ergebnisse. Die Durchführung der Versuche durch geschulte und erfahrene Mitarbeiter ermöglichte eine optimale Datenerfassung. Die Ausweitung und Verfeinerung der Analyseverfahren ermöglicht es uns laufend, bei einem gegebenen Versuchsansatz mehr Daten zu erfassen und somit die Charakterisierung der Immunantwort zu maximieren.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Proliferative Nierenerkrankung (PKD), verursacht durch den Parasiten, *Tetracapsuloides bryosalmonae*, aus der Gruppe der Myxozoa, stellt eine der wirtschaftlich bedeutendsten Krankheiten sowohl in der Aquakultur als auch bei Wildforellenpopulationen in Europa und Nordamerika dar. In Europa treten saisonale Ausbrüche in den Zuchtanlagen der Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) auf. Es sind zurzeit keine anwendbaren Behandlungsmethoden gegen PKD bekannt. Zudem erschwert der Entwicklungszyklus von PKD in zwei Wirten die Möglichkeit Fische zu behandeln und Erreger-Eradikation durchzuführen. Es ist jedoch bekannt, dass die Fische nach der ersten Infektion mit PKD Immunität bilden. Diese Kenntnisse bieten einen starken Impuls für die Entwicklung von Impfstoffen. Ziel dieses Antrags war, die Schutzwirkung von vier DNA basierten Impfstoff-Kandidaten mit Hilfe eines in vivo Infektionsmodells zu testen.

Der erwartete Nutzen dieses Projekts, war die Prüfung der Schutzwirkung von vier *Tetracapsuloides bryosalmonae* Antigenen in vivo unter kontrollierten Laborbedingungen.

Der zu erwartende Schaden würden durch die infektionsbedingte Erkrankung der Versuchsfische mit dem pathogenen Erreger und diese kann bis zu schwer belastend sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Leider konnte das Projekt nicht stattfinden, da die Kooperationspartner die geplanten Herstellung und Sendung der 4-DNA Impfstoffe nicht geschafft haben. Daher wurden überhaupt keinen Fische verwendet (geplant waren 308 Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*)).

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

Das Ziel dieser Studie war es, die komplexe Interaktion zwischen dem Pathogen, *Tetracapsuloides bryosalmonae*, und den Immunparametern und der Gesundheit der Regenbogenforellen zu studieren. Da dies nicht in vitro simuliert werden kann, war ein

Tierversuch unvermeidlich. Dieser hat aus den oben erwähnten Gründen nicht stattgefunden!