

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

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

Verletzungen des peripheren Nervensystems führen häufig zu längeren Spitalsaufenthalten und zeitaufwändigen Rehabilitationsmaßnahmen mit enttäuschendem Resultat. Regeneration von peripheren Nervenverletzungen ist ein zeitaufwändiger Prozess. Deshalb ist das Ziel des Projektes die Erforschung des therapeutischen Potenzials von einem neuen, zellfreien Therapieansatz bei Verletzungen von peripheren Nerven.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse dienen dem besseren Verständnis der peripheren Nervenregeneration sowie des verwendeten zellfreien Therapieansatzes. Zellfreie Therapie hat den großen Vorteil, dass kein Risiko der Zellproliferation und Zellmutation besteht. Deshalb hat dieser Therapieansatz einen großen potentiellen klinischen Nutzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden ist mit vorübergehend geringgradigen Schmerzen verbunden, welcher mit wirksamer Analgesie reduziert wird. Der durch das Nervenläsionsmodell entstandene, genau definierte Funktionsverlust ist auf einen absehbaren Zeitraum limitiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 66 Sprague Dawley Ratten für diesen Versuch verwendet.

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

Vermeidung: Da ein Nervenläsionsmodell in vitro nicht ausreichend simuliert werden kann, sind für diese Fragestellung in vivo Experimente notwendig.

Verminderung: Die geringstmögliche Anzahl von Tieren wird verwendet.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten nach Anlieferung eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche. Die Ratten werden in Gruppen gehalten und durch ausgebildetes Personal engmaschig überwacht, um etwaigen Schmerz oder Ängste so gering wie möglich zu halten. Routinemäßige

klinische Untersuchungen gewähren, dass gegebenenfalls schnellstmöglich entsprechend reagiert werden kann.

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 es, die Wichtigkeit der Diaminoxidase, eines der beiden Enzyme, die für den Histamin-Abbau beim Menschen verantwortlich sind, bei der Histamin Inaktivierung aufzuklären. Im Weiteren wird evaluiert, ob dieses Enzym für die Behandlung von schweren allergischen Überreaktionen (Anaphylaxie) in Mäusen verwendet werden kann. Eine Extrapolation auf den Menschen ist naheliegend.

zu erwartender Nutzen: Anaphylaxie ist eine akut lebensbedrohliche Reaktion ausgelöst durch z.B. Insektenstiche, Medikamente oder Nahrungsmittel. Die Anzahl der Anaphylaxie bedingten Krankenhausaufenthalte wächst und 1 bis 15% der Gesamtbevölkerung erleidet zumindest einmal im Leben eine anaphylaktische Reaktion. Aufgrund der eingeschränkten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten bei schweren anaphylaktischen Reaktionen fokussiert sich dieses Projekt auf einen neuen therapeutischen Ansatz, nämlich den Abbau von überschüssigem Histamin im Blut durch die Diaminoxidase während einer anaphylaktischen Reaktion. Diese Mausversuche sind der erste Schritte, den möglichen therapeutischen Nutzen von Diaminoxidase darzustellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren wird Histamin alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten und Substanzen, die zu einer erhöhten Histamin-Empfindlichkeit führen sollen, verabreicht. Es werden auch unterschiedlichen Anaphylaxie Formen ausgelöst, welche durch die Gabe von Diaminoxidase behandelt werden sollen. Während des gesamten Versuchsablaufs werden die Versuchstiere mittels implantierten Mikrochips zur Temperaturmessung, sowie durch die Messung der zurückgelegten Strecke mittels Kamera überwacht. Sterblichkeit wird versucht möglichst zu vermeiden und wir werden auch nicht wie sonst üblich anale Temperaturmessungen durchführen. Die Dosis der verabreichten Substanzen wird so gering wie möglich gehalten, um noch einen messbaren Effekt auszulösen. Des weiteren werden die Versuchstiere laufend mittels eines klinischen Kriterienkatalogs überwacht. Insgesamt wird der Belastungsgrad als „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die unterschiedlichen Gruppen werden maximal 606 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität einer anaphylaktischen Reaktion aber auch um die Effekte von Histamin im Menschen und Tieren adäquat erfassen zu können, sind Tierversuche unerlässlich.

Verminderung: Durch die zuvor durchgeführten statistischen Berechnungen wurde die Tieranzahl auf das kleinstmögliche Maß vermindert, um noch statistisch relevante Aussagen zu bekommen.

Verfeinerung: Durch die Verwendung von eingesetzten Mikrochips zur Temperaturmessung, sowie durch die Messung der zurückgelegten Strecke mittels Kamera, können die Manipulationen der Versuchstiere auf ein Minimum beschränkt werden, wodurch der Stress für die Tiere stark reduziert wird. Durch die Haltung der Versuchstiere in kleinen Gruppen, ausreichend Nistmaterial, sowie geeigneten Rückzugsmöglichkeiten wird das Wohlbefinden der Versuchstiere sichergestellt. Zudem werden die Versuchstiere durch erfahrenes und zertifiziertes Tierpflegepersonal betreut.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2025 vorgesehen.

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

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

Krebs ist eine genetische Erkrankung deren Verlauf durch verschiedene zelluläre Faktoren beeinflusst wird. Neben bekannten Faktoren wurde eine vermehrte Bildung der Cytoskelett Komponente Filamin A (FLNA) in verschiedenen Typen von Krebs beobachtet. Das Protein FLNA wird natürlich in zwei unterschiedliche Proteinvarianten gebildet. Im Rahmen dieses Tierversuchs soll getestet werden, ob die zwei natürlich vorkommenden Varianten von FLNA einen Einfluss auf das Tumorwachstum zeigt. Hierzu werden Mäuse gezüchtet, welche ausschließlich eine der beiden FLNA Varianten bildet. In diesen Tieren wird getestet, ob Tumorwachstum durch eine der beiden FLNA Varianten unterdrückt wird.

Zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist es erstmalig herauszufinden, ob eine der beiden natürlich vorkommenden FLNA Proteinvarianten die Entstehung und Streuung von Krebs unterschiedlich beeinflussen. In solch einem Fall könnte angedacht werden, die Bildung der nachteiligen FLNA Variante therapeutisch zu unterdrücken.

Zu erwartender Schaden: Mäuse welche nur eine der beiden Varianten des FLNA Proteins bilden zeigen keine erkennbaren phänotypischen Unterschiede zu „Wild Typ“ Mäusen. Die Induktion von Tumoren wird unter Narkose durchgeführt. Die Mäuse werden täglich auf ihren Gesundheitszustand untersucht und bei Auftreten von Leid jeglicher Art narkotisiert und euthanasiert. Die Simulation einer Streuung des primären Tumors wird nach 21 Tagen abgebrochen. Während des Tumorwachstums sind die Mäuse je nach Gruppenzugehörigkeit einer leichten bis mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

In einem Pilot-Experiment soll untersucht werden, ob die subkutane bzw. intravenöse Injektion von Tumorzellen tatsächlich die nötige Bildung eines primären Tumors bzw. die Streuung von Tumoren hervorruft. Für diese beiden Tests werden jeweils maximal 12 „Wild-Typ“ Mäuse benötigt. Treten in diesem Experiment primäre bzw. gestreute Tumore auf, so werden jeweils 30 editierte und 30 nicht editierte FLNA Mäuse benötigt um mit statistischer Aussagekraft festzustellen, ob Editierung von FLNA einen Einfluss auf Tumorwachstum oder Streuung hat. Gesamt werden maximal 84 Tiere im Rahmen dieses Tierversuchs benötigt. Parallel dazu werden

diese beiden Mauslinien über den Zeitraum von drei Jahren gezüchtet. Im Rahmen der Zucht werde pro Linie maximal 900 Individuen über dem gesamten Projektzeitraum gehalten.

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

Vermeidung: Auswirkungen der Editierung des FLNA Proteins kann leider nicht in Kultur von Krebszellen untersucht werden, da Krebszellen nicht das Wachstum eines Tumors im Organismus widerspiegeln. Die Versuchstiere werden unter sterilen und pathogenfreien Bedingungen in Kleingruppen gehalten um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegen zu wirken.

Verminderung: Werden im Pilot-Experiment keine primären bzw. gestreuten Tumore induziert, so wird der Versuch an dieser Stelle abgebrochen um Tierleid zu verhindern. Über den gesamten Projektzeitraum werden jeweils nur die minimalen Tierzahlen zur Erhaltung der beiden Mauslinien gehalten.

Verfeinerung: Einzelne Tiere werden während des gesamten Tierversuchs lediglich einer Induktion von Tumoren durch ausgebildetes Personal ausgesetzt. Tägliche tierärztliche Kontrollen stellen sicher, dass die Tiere keinem Leid ausgesetzt werden. Alle Untersuchungen der Tiere werden von geschultem Personal unter konstanten Bedingungen durchgeführt um einen Gewöhnungseffekt zu erzielen und die Tiere nicht unnötig zu belasten. Bei Auftreten von Beeinträchtigungen bzw. spätestens 21 Tage nach intravenöser Injektion werden die Tiere unter Narkose schmerzfrei euthanasiert und histologisch untersucht.

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

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

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

Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Gruppe chronischer Entzündungskrankheiten des Bewegungsapparats mit steigender Prävalenz in modernen Gesellschaften mit hoher Lebenserwartung. Symptome der RA, die von Gelenkschmerzen bis zu Knochenschädigung und fortschreitenden Immobilität reichen, beeinträchtigen wesentlich die Lebensqualität der betroffenen Personen und führen zur vorzeitigen Invalidität. Eine klinisch wichtige Nebenerscheinung der RA ist eine entzündungsbedingte Blutarmut (Anämie), die den Verlust der Mobilität bei RA Patienten weiter beschleunigt. Mechanistisch betrachtet, liegt in meisten Fällen eine immunologische Antwort gegen selbst der Krankheit zugrunde. Die damit verbundene Herstellung der Entzündungsbotenstoffen (Zytokine) in Immunzellen verstärkt diese Antwort in einer Art „Teufelskreis“ durch Anlockung und Aktivierung neuer Wellen von Immunzellen. Dieser „Teufelskreis“ stellt gleichzeitig ein wichtiges Ziel für neue anti-arthritische Therapiemaßnahmen, wie z.B. monoklonale Antikörper gegen Zytokine oder chemische Hemmer der Zytokinrezeptoren. Die neuartigen Substanzen, deren Effektivität gegen RA in diesem Tierversuchsprojekt getestet wird, die sogenannten „JAK Hemmer“, gehören zu dieser letzten Gruppe.

In unserem Projekt werden die folgenden Ziele verfolgt: (1) Testung der anti-RA Aktivität der verschiedenen „JAK Hemmer“ in zwei RA Modellen in der Ratte und Maus, (2) Auswirkungen der getesteten Substanzen auf die RA-verbundene Anämie gemessen durch Blutwerte und Rotblutkörperchenproduktion und (3) Gewinnung einer Einblick in den Wirkungsmechanismus der „JAK Hemmer“ durch Untersuchung von Zytokinproduktion und Aktivierung von Immunzellen. Mehrere „JAK Hemmer“ werden aktuell von Arzneimittelherstellern entwickelt, befinden sich aktuell in zahlreichen klinischen Prüfungen und, in manchen Fällen, wurden bereits bei verschiedenen Entzündungskrankheiten in Menschen zugelassen. Wenn die anti-RA Wirkung der zu testenden „JAK Hemmer“ in unserem Tierversuchsprojekt nachgewiesen werden könnte, werden diese mit großer Wahrscheinlichkeit einen Einsatz in Therapie der menschlicher RA finden. Dieser Nutzen für die Humanmedizin rechtfertigt daher die Durchführung des Projekts.

zu erwartender Nutzen:

- neuartige Therapieansätze gegen RA

- bessere Behandlung der entzündungsbedingten Anämie bei RA
- mechanistische Basis der Wirkung der „JAK Hemmer“ in RA
- hohe Chancen, dass manche von Testsubstanzen bei RA in Menschen zugelassen werden

zu erwartender Schaden für die Tiere:

- Mittlere Gelenkschmerzen, die durch Behandlung mit einem Schmerzmittel gelindert werden
- Einschränkung der Mobilität
- Anämie
- Physischer und psychologischer Stress bei Verabreichung der Testsubstanzen

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Projekt werden insgesamt 670 Tiere verwendet (365 Ratten und 305 Mäuse)

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

Vermeidung: In diesem Tierversuchsprojekt werden komplexe Auswirkungen der Testsubstanzen auf verschiedenen Immunzellarten, klinisches Arthritsbild (Gelenkeschwellung, Mobilität der Tiere) und Rotblutkörperchenproduktion untersucht. Zu unserem besten Wissen gibt es derzeit keine in vitro Modelle, die diese Aspekte der RA wiedergeben können und die Testung neuer anti-RA Medikamente ermöglichen. Daher ist das Ausweichen auf ein Zellkulturmodell nicht wirklich möglich. Um die unnötige Wiederholung dieser Versuche in Zukunft zu vermeiden, wird die Zahl von untersuchten Parameter pro Tier maximiert. Die Ergebnisse des Projekts werden in einer Fachzeitschrift veröffentlicht und auf diese Weise für andere Forscher und interessierte Laien zugänglich gemacht.

Verminderung: Wir rechneten mit statistischen Werkzeugen die minimalen Zahlen der Tiere aus, die benötigt werden, um eine gut fundierte Aussage zur Wirksamkeit der Testsubstanzen zu treffen. Dieser Zahlen stimmen sehr gut mit bereits publizierten ähnlichen Tierstudien überein.

Verfeinerung: RA an sich selber ist bei Patienten und Versuchstieren mit Gliederschmerzen verbunden. Um diese zu lindern, wird allen RA entwickelnden Tieren ein starkes Schmerzmittel im Trinkwasser angeboten. Um den Auswirkungen der eingeschränkten Mobilität

entgegenzukommen, wird den Tieren einen erleichterten Zugang zu Nahrung und Trinkwasser gewährt. Besonders stressverbundene Eingriffe wie Blutabnahmen werden unter Vollnarkose durchgeführt. Die Krankheitsmonitorisierung erfolgt auf eine nicht invasive Weise (Gelenkswolumenbestimmung). Orale Verabreichung der Testsubstanzen wird mit größter Sorgfalt durch ein erfahrenes, geschultes Forscherteam durchgeführt. Um ein unnötiges Leiden der Tiere zu vermeiden, werden sie engmaschig klinisch beurteilt; im Fall einer gravierenden Verschlechterung des Zustands werden die Tiere symptomatisch therapiert oder erlöst. Zusätzlich erwarten wir, dass die Behandlung mit Testsubstanzen zum Rückgang der RA Symptomen führt und dadurch Stress und Leiden der Versuchstiere wesentlich gemindert wird.

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

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist es, die Auswirkungen einer peripheren Nervenblockade auf den Verlauf eines akuten Kompartmentsyndrom im Hausschwein zu untersuchen. Der Versuch ist dem Schweregrad „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“ zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des dreijährigen Projekts sind maximal 25 Hausschweine vorgesehen.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung ist nicht möglich.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet.

Verfeinerung: Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen präoperativen tierärztlichen Kontrolle und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste möglichst verhindert werden.

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

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

Systematische Untersuchungsgänge (Einzeltier und Bestand) und praktische Tätigkeiten, die im Berufsalltag angewendet werden, sollen am Tier geübt werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Manipulationen und Eingriffe (Untersuchungsgänge, Injektionen, Tupferprobenentnahmen) an den Tieren kann es zu vorübergehenden mäßigen Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Tiere kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

900 Schweine

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

Vermeidung: Berufspraktische Tätigkeiten, die an lebenden Tieren durchgeführt werden müssen, können nur am lebenden Tier geübt werden, sodass eine Vermeidung nicht möglich ist.

Verminderung: Es wurde nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren eingeplant. Eine weitere Reduzierung der Tierzahl würde zu einer höheren Belastung einzelner Tiere führen, was unter dem Aspekt der „Verbesserung“ nicht vertretbar ist.

Verbesserung: Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal durchgeführt, sodass den Tieren keine unnötigen Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden. Injektionstechniken und Probenentnahmen werden, soweit es möglich ist, im Rahmen von Routinemaßnahmen (wie Impfungen, Eisenapplikation) durchgeführt, um zusätzliche Belastungen zu vermeiden.

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

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

Ziel des Projektes ist es herauszufinden, welchen Einfluss Stress auf die Spermienqualität von Mäusen hat und ob sich ein möglicher nachteiliger Effekt wieder umkehren lässt.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Informationen können dafür verwendet werden, Ursachen männlicher Unfruchtbarkeit besser zu verstehen und diesen vorzubeugen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um den Einfluss von Stress auf die Spermienqualität zu messen, werden die Tiere durch Bewegungseinschränkung wiederholt einer kurzfristigen Stresssituation ausgesetzt. Die Spermienentnahme erfolgt unter Anästhesie mittels Nadelaspiration. Zur Kotgewinnung werden die Tiere kurzfristig in einem Einzelkäfig gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Labormäuse (*Mus musculus f. domesticus*)

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

Vermeidung: Da die Auswirkungen von Stress auf die Spermienqualität nur an lebenden Tieren untersucht werden kann, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch Alternativmethoden zu ersetzen.

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

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden für die Spermienentnahme in Narkose gelegt und Eingriffe werden nur von geschultem Personal durchgeführt, Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch sachkundiges Personal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden.

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

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

Systematische Untersuchungsgänge und praktische Tätigkeiten, die im Berufsalltag angewendet werden, sollen am einzelnen Tier sowie am Bestand geübt werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Manipulationen und Eingriffe (Untersuchungsgänge, Injektionen, Milch-, Harn- und Blutprobenentnahmen) kann es zu vorübergehenden mäßigen Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Tiere kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Rinder, 50 Schafe, 20 Ziegen, 10 Neuweltkameliden

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

Vermeidung: Die Handgriffe und Techniken werden zunächst an Modellen durchgeführt. Eine vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich, da die Untersuchungen zur Erhebung physiologischer Befunde nur am lebenden Tier geübt werden kann.

Verminderung: Es wurde nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren eingeplant. Eine weitere Reduzierung der Tierzahl würde zu einer höheren Belastung einzelner Tiere führen, was unter dem Aspekt der „Verbesserung“ nicht vertretbar ist.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal durchgeführt, 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

Ziel des Projektes ist die erste in vivo Validierung eines neuen technischen Konzeptes zur Verbesserung von computerunterstützter Chirurgie im HNO- und Kopfbereich. Dazu werden in Allgemeinnarkose drei Prototypen einer Orientierungsvorrichtung in den Nasengang eingesetzt; die Lage wird sofort mit einer CT-Aufnahme dokumentiert. Narkose und CT-Bildgebung werden an drei folgenden Tagen wiederholt.

zu erwartender Nutzen: Erste Daten über die Funktionalität des technologischen Konzeptes zur Verwendung in vivo. Aus den Daten kann das optimale Design für eine mögliche Verwendung am Menschen ermittelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringer Stress beim Transport, der Vorbereitung in Sedierung. Keinerlei Schmerzen während der Implantation und den Bildgebungen. Durch die Implantate kann unter Umständen eine geringe Belastung auftreten. Diese wird jedoch beispielsweise von Patienten, welche eine Ballontamponade zur Blutstillung nach einem Eingriff erhalten, ohne weiteres toleriert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie werden 12 Schweine verwendet.

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

Vermeidung: Diese klinische Studie ist am Menschen nicht möglich, ethisch nicht vertretbar. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können nur unter Lebendbedingungen erzielt werden.

Verminderung: Es werden höchstens 12 Versuchstiere benötigt, damit für jedes Designmuster bei vier CT Bildgebungen eine ausreichende Zahl von Daten zur Bestimmung der konstanten Positionierung in der Anatomie gewonnen werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden durch erfahrene Anästhesisten narkotisiert und verspüren während des Einsetzens und den Bildgebungen in Narkose keinerlei Schmerzen. Die Implantate können während der Liegezeit im Rahmen dieser Untersuchungen Beschwerden verursachen, die jedoch wie am Beispiel von Ballontamponaden bei Menschen, ohne weiteres toleriert 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

Projektziele: Ziel des Projektes ist es herauszufinden, ob eine Vakzine einen Schutz gegen eine S. Infantis Infektion des Huhns bietet.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden dazu beitragen, die Wirksamkeit einer Impfung gegen die heterologe Salmonella Spezies Infantis zu ermitteln, um eine spezifische prophylaktische Maßnahme zur Verfügung zu haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden je nach Gruppenzuteilung oral vakziniert und mit S. Infantis Feldstamm infiziert. Basierend auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft führt die Infektion beim Huhn zu keiner Symptomatik. Zum Zweck der Organentnahme werden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten tierschutzkonform getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

129 SPF Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der beschriebenen Fragestellung der gesamte Organismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

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

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

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

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

Ziel der Pilotstudie ist die Erforschung eines neuen Beatmungsgerätes mit einer ebenfalls neuartigen Ventilationsmethode im Vergleich zu einer konventionellen druckkontrollierten Beatmung im Lungenversagen am Schweinmodell. Insgesamt wird durch diese Methode die Energie, die bei der künstlichen Beatmung auf das Lungengewebe einwirkt reduziert, weshalb man sich eine lungenschonendere Beatmung erwartet. Eine effizientere CO₂-Abatmung bei gleichzeitig besserer Sauerstoffanreicherung des Blutes konnte bei gesunden Tieren in einer Vorstudie bereits gezeigt werden. Daher wird dieser Effekt nun im induzierten Lungenversagen untersucht. Der Untersuchungszeitraum umfasst 3 Stunden, wobei das Versuchstier von mindestens zwei Personen (davon mindestens ein erfahrener Anästhesist) überwacht wird.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Schweine

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht vertretbar. Eine Untersuchung an einzelnen Organen oder Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organismus aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

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

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

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

Hunde zeigen bei Transporten im Auto häufig Symptome einer „Reisekrankheit“. In dem beantragten Projekt wird der Einfluss eines Straßentransportes auf das Verhalten und auf physiologische Stressparameter bei Hunden untersucht. Ziel der Studie ist es, die Belastung von transportierten Hunden wissenschaftlich zu evaluieren.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse der Studie solle ein besseres Verständnis der physiologischen Reaktionen auf den Transport bei Hunden liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Belastung für die Hunde kann sich individuell durch die ungewohnte Situation in der Transportbox und durch die ungewohnten Autofahrten ergeben. Es werden Speichelproben- und Blutprobenentnahmen sowie Herzfrequenzmessungen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Hunde (n=20)

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

Vermeidung: Verhaltensreaktionen und Stressparameter können nur am Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch die wiederholte Verwendung derselben Hunde für unterschiedliche Teilversuche kann die interindividuelle Variabilität herausgerechnet und dadurch die Anzahl der verwendeten Hunde reduziert werden.

Verbesserung: Die Blutabnahmen erfolgen ausschließlich durch qualifizierte Personen, um eine eventuelle Belastung durch die Manipulation möglichst kurz zu halten. An das Tragen des Gurtes zur Herzfrequenzmessung werden die Hunde durch ein Training gewöhnt.

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 Projektes ist es, die zellulären und funktionellen Veränderungen der Immunantwort während der chronischen Phase der polymikrobiellen abdominalen Sepsis, sowie im Speziellen die Rolle des purignergen Rezeptors P2X4 in der posttraumatischen Sepsis in Mäusen zu erforschen. Der Versuch ist dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnen.

2. Anzahl und Art der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 1.111 Mäuse vorgesehen.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung ist nicht möglich.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Mäusen basierend auf einer Fallzahlschätzung verwendet.

Verfeinerung: Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen tierärztlichen Kontrolle aller operierten Tiere und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste möglichst verhindert werden. Die Mäuse werden nach dem Eingriff in den gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu minimieren und engmaschig klinisch untersucht, um gegebenenfalls entsprechend reagieren zu können (wirksame Analgesie, Abbruch).

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2024) erfolgen

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

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

Projektziele: Das Ziel des Projekts ist es herauszufinden, ob folgende Parameter einen Einfluss auf den Verlauf einer S. Infantis Infektion beim Huhn haben: a) Rasse, b) Infektionsdosis, c) Infektionszeitpunkt, d) Bakterienstamm.

Erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden dazu beitragen, den Wissenstand um S. Infantis Infektionen im Huhn zu erweitern. Die Erkenntnisse sollen auch dazu dienen, um mögliche spezifische prophylaktische Maßnahmen zu entwickeln.

Erwartender Schaden: Die Tiere werden je nach Gruppenzuteilung oral mit S. Infantis infiziert. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft führt die Infektion beim Huhn zu keiner klinischen Symptomatik. Zum Zweck der Organentnahme werden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten tierschutzkonform getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

350 Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der beschriebenen Fragestellung der gesamte Organismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

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

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

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

Humanimpfstoffe werden als Krankheitsprävention hergestellt und müssen einen hohen Qualitätsstandard aufweisen. Um diesen Standard zu gewährleisten, werden Impfstoffe laufend auf ihre Qualität überprüft. Für die Durchführung von in vitro Testungen, müssen entsprechende Antikörper im Tier erzeugt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) werden einer Immunisierung und mehrmaligem Booster unterzogen. Der Test wird mittels Endblutabnahme in tiefer Narkose beendet. Der Schaden der Tiere (Belastung) wird als gering eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 5450 Mäuse, Ratten, Kaninchen und Kaninchen bezogen auf einen Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Die komplette Vermeidung ist aufgrund der etablierten in vitro Methoden für die Austestung von human Impfstoffen nicht möglich

Verminderung: Das Projekt wurde im Hinblick auf Verminderung (Verwendung geringstmöglicher Tierzahlen bei aussagekräftigen Ergebnissen) überprüft. Um für die Durchführung von in vitro Testungen für Impfstofffreigaben genügend Antikörper zur Verfügung zu haben, müssen dementsprechende tierische Antikörper in ausreichender Menge erzeugt werden.

Verfeinerung: Eine Verfeinerung der Testmethode ist nicht möglich da es sich um Standard Immunisierungsschemata handelt. Verbesserungen in der Tierhaltung und Verwendung wurde geprüft und werden nach neuen technischen Entwicklungen angepasst.

Das Projekt wird keiner rückblickenden Bewertung (gem. §30 TVRÄG) unterzogen da es als Projekt mit geringer Belastung eingestuft wurde.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Optimierung einer Methode zur Messung der thermischen Toleranz (thermal tolerance) bei Vögeln. Dies wird mit einem Respirometrie -Kammer-Gerät gemessen, bei dem zunächst die Grundumsatzraten gemäß den aktuellen Umgebungstemperaturwerten und anschließend unter erhöhten Temperaturwerten die den zukünftigen Klimawandelszenarien entsprechen, gemessen werden.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen liegt in der Anwendung einer verbesserten und optimal funktionierenden Respirometrie-Anlage. Diese soll in einem zukünftig geplanten Projekt herangezogen werden, in dem Erkenntnisse darüber gewonnen werden sollen, wie flexibel Vögel auf klimatische Veränderungen reagieren können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden für eine kurze Zeit in einer Respirometrie-Kammer gehalten und werden darin einer Erhöhung der Umgebungstemperatur ausgesetzt sein. Während dieser Zeit können die Tiere ein gewisses Maß an Stress oder Unbehagen erfahren.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Haussperlinge (*Passer domesticus*)

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

Vermeidung: Diese Studie kann nur mit lebenden Vögeln durchgeführt werden, da alle Bedingungen denen des zukünftigen Versuchs ähneln müssen.

Verminderung: Die Anzahl der Vögel wird auf jenes Minimum beschränkt, das voraussichtlich erforderlich ist, um das System zu optimieren. Sobald sich das System bewährt, wird der Versuch abgebrochen. 20 Tiere sind die maximale Anzahl, die für die Optimierung notwendig sein dürfte.

Verfeinerung: Die Vögel stammen aus einer Volierenhaltung und werden nach deren Verwendung sofort wieder in ihr vertrautes Umfeld verbracht.

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

Versuche am isolierten Herzen sind in der kardiologischen und pharmakologischen Forschung seit Jahrzehnten etabliert. Basis der Nährlösung der isolierten Herzen bildet aufbereitetes Rindervollblut.

zu erwartender Nutzen: Neue Therapiemöglichkeiten bei Herzerkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere während und nach der Blutabnahme ist als gering einzustufen. Die entnommene Blutmenge ist so gewählt, dass für die Tiere kein Schaden entsteht. Jedes Rind wird maximal zweimal pro Jahr zur Blutentnahme herangezogen, um eine ausreichende Blutbildung zu gewährleisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

26 Vollblutpunktionen pro Jahr; Blutabnahme an max. 65 Rinder

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

Vermeidung: Die Rinderblutentnahme dient zur Versorgung isolierter Herzmuskel. Durch die Technik des isolierten Herzens können neue Tierversuche vermieden oder zumindest deren Tierzahl verringert werden.

Verminderung: Durch sorgfältige Durchführung und Buchführung ist es sichergestellt, dass nur die benötigte Menge an Blut gewonnen wird. Die Technik der isolierten Organe trägt durch die Standardisierung der Versuchsdurchführung zur Verminderung von Tierversuchen bei

Verfeinerung: Die Blutabnahmen werden durch qualifiziertes Personal durchgeführt. Es wird nur so viel Blut wie nötig abgenommen.

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

Im Rahmen des Projekts sollen auszubildende Personen verschiedene Maßnahmen, die zuvor demonstriert wurden, an lebenden Tieren üben.

zu erwartender Nutzen: Die auszubildenden Personen sollen befähigt werden, die Maßnahmen im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit fachgerecht und tierschutzkonform durchzuführen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Tieren werden der klinische Untersuchungsgang sowie Euteruntersuchungen, Schalmtest, Blutentnahme, verschiedene Injektionsarten und Speichelprobenentnahme durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

140 Rinder

70 Schafe

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

Vermeidung: Nach Aneignung der theoretischen Kenntnisse und dem Erlernen der Basistechniken ist das Üben am lebenden Tier zum Erwerb berufspraktischer Fähigkeiten unerlässlich.

Verminderung: Es wurde nur jene Anzahl an Tieren eingeplant, die erforderlich ist, um die praktischen Übungen der auszubildenden Personen zu ermöglichen, ohne die einzelnen Tiere unverhältnismäßig zu belasten. Injektionsarten und Blutentnahmen werden, soweit dies möglich ist, im Rahmen von anfallenden Routinetätigkeiten und Behandlungen unter Anleitung und Aufsicht durchgeführt.

Verfeinerung: Durch die große Anzahl an Tieren kann eine Mehrfachbelastung von Tieren vermieden bzw. minimiert werden. Die Durchführung der Maßnahmen erfolgt ausschließlich unter Anleitung und Aufsicht einer erfahrenen Fachperson. Sollte ein Problem auftreten, so kann diese die Tätigkeit zum Wohl der Tiere sofort unterbrechen bzw. abbrechen oder therapeutische Maßnahmen (z.B. Schmerzmittelgaben) ergreifen. Blutentnahmen und Injektionsarten werden mit Nadeln der kleinstmöglichen Größe durchgeführt. Bei der Blutentnahme wird sichergestellt, dass die Vene getroffen wurde und nur die kleinstmögliche Menge an Blut entnommen wird. Alle

Maßnahmen werden nach dem derzeitigen Wissensstand als „good clinical practice“ durchgeführt, sodass unnötige Schmerzen und Leiden vermieden werden.

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

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

Ziel des Projektes ist es neuroprotektive Signalwege im Gehirn, sowohl während der Entwicklung, wie auch bei Pathologien zu erforschen. Für die Untersuchung der Signalwege müssen Gehirnschnitte von adulten Mäusen präpariert und für die mikroskopische Analyse gefärbt werden. Mittels ‚Paraformaldehyd-Perfusion‘ kann das adulte Maus-Gehirn deutlich besser und rascher fixiert werden um eine bessere Qualität der Schnitte für die mikroskopische Auswertung zu ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: Mittels Paraformaldehyd (PFA) Perfusion kann die Untersuchung des Gehirns deutlich verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die PFA-Perfusion werden Tiere betäubt und kurz vor Eintritt des Todes schmerzfrei mit PFA fixiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Dauer von 5 Jahren errechnen wir auf Grund bisheriger Zahlen 100 Tiere /Genotyp/ Jahr d.h. in Summe werden wir 1000 Tiere/5 Jahren benötigen

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

Vermeidung: Zur Untersuchung von Mäusehirnen ist es unvermeidlich Tiere zu töten. Um den Nutzungsgrad zu erhöhen werden die Hirne in vivo mittels PFA Perfusion für die nachfolgende Untersuchung vorbereitet. Das absolute Minimum an notwendigen Tieren soll verwendet werden.

Verminderung: Für die PFA Perfusion werden die Tiere mittels Narkotikum betäubt um keine Schmerzen zu erleiden.

Verfeinerung: Die absolute beste Methode zur Perfusion soll hierbei angewendet werden.

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

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

Für viele Abhängige ist der Weg aus der Sucht sehr schwierig, da die Konfrontation mit speziellen drogenassoziierten Reizen oft zu einem Rückfall führt. Wir wollen Abhängigen helfen, indem wir die funktionelle Rolle eines Transkriptionsfaktors für den angenehmen Effekt von Drogen untersuchen. Dafür werden wir ein Modell verwenden, in dem die Versuchstiere den Effekt von Kokain mit ihrer Umgebung verknüpfen.

zu erwartender Nutzen: Das vorliegende Projekt untersucht zum ersten Mal den Zusammenhang von ein DNA-bindendes Protein, das an der Transkriptionsregulierung und dem Remodellieren von Chromatin beteiligt ist, mit dem Effekt von Kokain und Stress. Das daraus gewonnene Wissen könnte entscheidend für die Identifikation neuer Ziele für die medikamentöse Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten Kokain-Injektionen, die das Belohnungssystem des Gehirns beeinflussen. Sie werden auch eine Woche vor und während des Experiments isoliert gehalten (eine Maus pro Käfig).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das von uns geplante Projekt werden insgesamt 100 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Labortiere ersetzen ist leider nicht möglich

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

Verfeinerung: Außerdem werden wir die geplanten Experimente soweit verfeinern, dass Stress und andere Belastungen für die Tiere so gering wie möglich bleiben. Unser Projekt entspricht daher dem Konzept der 3R (Replacement, Reduction, Refinement) Sowohl in der Tierhaltung (Sachkundiges Pflegepersonal, Einstreu, und Nistmaterial in den Käfigen, Rückzugsmöglichkeit in den Käfigen, usw.) als auch während der experimentellen Phase. Das bei der Markierung entnommene Gewebe wird für die Genotypisierung verwendet, wodurch sich die Beschwerden für die Tiere minimieren.

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

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

Viele Vogelarten, die den Vogelzug in Gruppen bestreiten, bilden eine V-förmige Flugformation. Man geht davon aus, dass eine Flugposition versetzt hinter einem Artgenossen Energie spart. Dazu gibt es bisher aber nur Abschätzungen und theoretische Modelle. Ziel des Projektes ist es, den energetischen Vorteil des Fluges „im Windschatten“ möglichst genau zu bestimmen. Dazu ist ein zweistufiges Verfahren vorgesehen, Im ersten Schritt wird die Beziehung zwischen Herzschlagrate (gemessen mit externen Loggern) und Stoffwechselraten (gemessen durch Respirometrie) ermittelt, und zwar bei Vögeln während des Fluges im Windtunnel oder unmittelbar nach der Landung. Im zweiten Schritt werden Herzschlagraten während des saisonalen Vogelzugs aufgezeichnet und simultan die Position der Tiere in der Formation durch hochgenaue GPS-Logger bestimmt. Durch die vorangegangene Kalibrierung lässt sich die Herzschlagrate in einen Energieverbrauch umrechnen, sodass erstmals die energetische Bedeutung des Positionswechsels im Formationsflug ausreichend genau bestimmt werden kann.

zu erwartender Nutzen: • Neue Erkenntnisse über energetischen Nutzen des Formationsflugs bei Vögeln. • Ermittlung der optimalen Gruppengröße bei vom Menschen begleitetem Vogelzug als Management-Maßnahme.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Belastung der Tiere kann sich durch das Anbringen und Tragen von Herzschlag-Elektroden sowie von Gurten mit Loggern ergeben. Messungen des Herzschlags und der metabolischen Rate erfolgen in Respirometrikammern oder unter Tragen einer Maske.

2. Art und Anzahl der Tiere

Waldrapp, *Geronticus eremita*. Anzahl: 13

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

Vermeidung: Das Projekt untersucht die physiologischen Vorgänge während des Vogelfluges in der Gruppe. Aus diesem Grund ist es nicht möglich alternative Modelle anstelle von lebenden Tieren zu verwenden.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere wird auf ein Minimum reduziert und nur so groß gewählt, dass Unterschiede im Energieverbrauch in Abhängigkeit von der Flugposition zuverlässig statistisch detektiert werden können.

Verfeinerung: Alle Experimente werden mit sehr kleinen Datenloggern durchgeführt, die speziell für fliegende Vögel entwickelt wurden.

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 Projektes ist es, neue Ansätze bzw. Kombinationen zur Überbrückung peripherer Nervenläsionen zu untersuchen. Dies soll in einer Art und Weise geschehen, die es ermöglicht, Rückschlüsse auf grundlegende Prozesse der Nervenregeneration zu ziehen. Daraus gewonnene Erkenntnisse sollen zu potenziellen klinischen Anwendungen führen. Der Versuch ist dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 951 Ratten vorgesehen.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung ist nicht möglich.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet.

Verfeinerung: Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen tierärztlichen Kontrolle aller operierten Tiere und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste möglichst verhindert werden. Die Tiere werden nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu reduzieren.

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2024) erfolgen.

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

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

Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

zu erwartender 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. Da Makrophagen wie auch andere angeborene Immunzellen eine wichtige Rolle bei Infektionen spielen, soll in diesem Projekt die Auswirkungen von Bestrahlung auf die Makrophagen in der Lunge untersucht werden. Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist ein verbessertes Verständnis der Makrophagenentwicklung und soll dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, um bakterielle Infektionen besser zu behandeln.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 620 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 Gesamtanzahl der Tiere ergibt sich aus statistischen Berechnungen. Die Infektionsstudien werden derart durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt und 2. Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden

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

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

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

Besamungen von Rindern werden in der tierärztlichen Praxis häufig durchgeführt (ca. 800.000 Besamungen/Jahr in AT). Daher müssen fachkundige Personen in der Technik der Sameneinführung (Besamung) ausgebildet werden. Ziel der Ausbildung ist es, Grundfertigkeiten in der Voruntersuchung von zur Besamung vorgesehenen Rindern, im Umgang mit Tiefgefriersamen und in der Sameneinführung zu vermitteln.

zu erwartender Nutzen: Ausbildung fachkompetenter Personen für die Rinderbesamung

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Manipulationen an den Tieren (Untersuchung und Sameneinführung) können mit Unbehagen bzw. Distress verbunden sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Rinder (n=40)

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

Vermeidung: Der gänzliche Verzicht auf Ausbildungseinheiten unter Verwendung lebender Tiere ist nicht möglich.

Verminderung: Die Grundtechniken werden zunächst an einem Simulationsmodell geübt, sodass mit einer geringeren Zahl an Übungseinheiten am lebenden Tier bzw. mit einer geringeren Tierzahl das Auslangen gefunden wird.

Verfeinerung: Durch den Einsatz von Simulationsmodellen in der ersten Ausbildungsphase bleibt das Üben am lebenden Tier fortgeschrittenen Personen vorbehalten. Dies verbessert nicht nur den Lernerfolg der teilnehmenden Personen, sondern verringert auch die Untersuchungszeit pro Tier und trägt somit zu einer Minimierung von Disstress bei.

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

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

Dem zu genotypisierenden Zebrabärblingsstamm fehlt eine Untereinheit des Kalziumkanals in der Muskelzellmembran. Diese Zebrabärblinge werden in unserem Labor als heterozygoter Elternstamm gehalten, der völlig gesund ist, da ein einzelnes Gen dieser Kalziumkanaluntereinheit für volle Fitness ausreicht. Für unsere elektrophysiologischen Versuche werden Zellkulturen aus frühen homozygoten Embryonen angelegt. Um eine neue Generation heterozygoter Elterntiere heranziehen zu können, muss nun eine Nachwuchsgeneration durch PCR Analyse von Flossenspitzenbiopsien in heterozygote und Wildtyp-Tiere (wt) separiert werden.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen besteht darin, dass wir nur von heterozygoten Elterntieren die erwünschten homozygoten Embryonen erhalten können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Schwanzspitzenbiopsie an den narkotisierten Tieren hinterlässt keinerlei Schäden. Die Tiere erholen sich in wenigen Minuten von der Narkose und das Schwanzstück wird in wenigen Tagen vollständig regeneriert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden 600 Zebrabärblinge.

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

Vermeidung: Für die Biopsie werden so wenige Tiere wie nur möglich verwendet.

Verminderung: Durch gut trainierte Handhabung wird die Narkose- und Biopsiephase so kurz wie nur möglich gehalten. Die Tiere werden nach der maximal 1-minütigen Narkose zum „Aufwachen“ isoliert in Systemwasser gebracht.

Verfeinerung: PCR Verfahren wurde derart optimiert, dass nur kleinste Gewebeproben für den Test notwendig sind.

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

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

PatientInnen mit Verletzungen des Gesichtsnerven erleiden oft einen Ausfall der Gesichtsmuskulatur. Als Folge haben die Patientinnen Schwierigkeiten, ein Auge zu schließen, zu lächeln und ihre Emotionen auszudrücken. Die chirurgischen Eingriffe beim Gesichtsnervenausfall liefern nicht immer zufriedenstellende Ergebnisse. Heutzutage besteht keine eindeutige Meinung dazu, wie genau die Gesichtsmuskulatur gesteuert wird. In dieser Studie untersuchen wir die anatomischen und funktionellen Grundlagen für die Steuerung der Gesichtsmuskulatur anhand neuartiger Methoden. Zur Untersuchung dieser Fragestellung werden in Ratten nach chirurgischen Eingriffen die Gesichtsmuskulatur, die Gesichtshaut und der Gesichtsnerv auf unterschiedlichen Ebenen untersucht.

zu erwartender Nutzen: Besseres Verständnis über die Steuerung der Gesichtsmuskulatur sollte zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten der Verletzungen des Gesichtsnervens führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Narkose operiert und haben nach der Operation geringe Defizite der Gesichtsmuskulatur.

2. Art und Anzahl der Tiere

130 Ratten

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

Vermeidung: Die Erforschung des Gesichtsnerven ist nur im lebenden Organismus möglich.

Verminderung: Es werden die minimalen Tierzahlen verwendet, die notwendig sind, um ein aussagekräftiges statistisches Ergebnis zu liefern.

Verfeinerung: Sämtliche Prozeduren wurden im Vorfeld mit anerkannten Experten in Bereichen der Neurowissenschaft und Nerven Chirurgie evaluiert und verfeinert. Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz, Wundinfektion und Gewichtsverlust kontrolliert, um Krankheitszeichen, Schmerzen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

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

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

Infektionen mit *S. epidermidis* machen ca. 70 bis 80 % aller mit Fremdkörpern (z. B. Implantaten und Prothesen) verbundenen Infektionen aus. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Großteil dieser im Krankenhaus erworbenen Infektionen gegen zahlreiche Antibiotika resistent sind und somit der therapeutische Erfolg in Frage gestellt ist. Ein anderer therapeutischer Ansatz bzw. eine Infektionsprophylaxe durch Impfung wäre ein wesentlicher neuer Beitrag zur Behandlung betroffener Patienten. Dazu müssen die optimalen Impfantigene identifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Prophylaxe und Therapie in der Behandlung von Infektionen mit multiresistenten *S. epidermidis*.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittlere Beeinträchtigung durch mehrfache Immunisierung und Blutabnahme zur Serumgewinnung.

2. Art und Anzahl der Tiere

180 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Identifizierung der Impfantigene ist ein Gesamtorganismus mit intaktem Immunsystem notwendig.

Verminderung: In dieser Phase der Impfstoffentwicklung können die Gruppengrößen gering gehalten werden und wird mit einer minimalen Tierzahl gearbeitet.

Verfeinerung: Standardisierte Methoden der Tierhaltung und experimentellen Durchführung verringern die Variabilität der Ergebnisse und die Belastung der Tiere. Das engmaschige Gesundheitsmonitoring und klar definierte Abbruchkriterien limitieren die Belastung der Tiere auf das unabwendbare Minimum.

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

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

Das Fließverhalten von Blut beeinflusst die Durchblutung aller Organe und Gewebe. Damit sich rote Blutkörperchen gut den Strömungen in den Gefäßen anpassen können müssen sie eine ausreichende Verformbarkeit und Membranfluidität haben. Aufgrund der tierartlich unterschiedlichen Zusammensetzung der Membranen und aufgrund der unterschiedlichen Größe der Säugetier-Erythrozyten ist ein unterschiedliches Fließverhalten vorprogrammiert. Dies soll daher definiert und mittels Modellfunktionen dargestellt werden. Im Weiteren wird die Bildungsgeschwindigkeit und Festigkeit von Blutgerinnseln in Ruhe untersucht sowie ein Dehnungstest durchgeführt. Aufgrund der tierartlichen Unterschiede im Fibrinogenmolekül hoffen wir die Einzelfaser im Netzwerk des Blutgerinnsels feststellen zu können.

zu erwartender Nutzen: Es werden Modellfunktionen zur Beschreibung von Tierblut und Blutgerinnseln hergestellt. Damit ist es möglich Algorithmen zur Beschreibung von Vorgängen in künstlichen Kreisläufen zu optimieren. Das Wissen über tierartliche Unterschiede in der Dehnbarkeit von Blutgerinnseln wird vertieft.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine kurzfristige Belastung ergibt sich durch die Blutabnahme am Pferd. Mäuse und Ratten werden in Vollnarkose verbracht und über Herzpunktion entblutet. Sie werden danach in Vollnarkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Pferde, 60 Ratten, 30 Mäuse

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

Vermeidung: Die Blutgewinnung kann nur am lebenden Tier erfolgen.

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

Verfeinerung: Die Blutabnahmen werden von Fachpersonen durchgeführt. Der Stress für die Pferde kann möglichst kurz gehalten werden. Nach der Blutabnahme werden die Tiere wieder in ihr vertrautes Umfeld entlassen. Mit Blut von Mäusen wird nur ein eingeschränktes Protokoll durchgeführt. Die Tierzahl wird aufgrund der geringen Blutmenge von Maus nicht erhöht.

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

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

In vielen Verhaltensstudien spielt der reproduktive Zustand von Vögeln eine wichtige Rolle, z.B. im Rahmen der Untersuchung des Balzverhaltens. Um das Stadium des Reproduktionszyklus festzustellen, wird entweder Größe der Keimdrüse (Hoden oder Follikel) durch chirurgische Endoskopie gemessen oder der Hormonspiegel im Blut wird bestimmt. Dieses Projekt untersucht, ob die Gonadengröße von Vögeln auch mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung gemessen werden kann. Ziel ist daher die Validierung der Sonografie als nichtinvasive Methode zur Erfassung des reproduktiven Zustands von Vögeln.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse haben potenziellen Nutzen für zukünftige Verhaltensstudien. Da Ultraschalluntersuchungen, im Vergleich zu Endoskopie und Blutentnahme, nicht invasiv sind und sich daher auch an einzelnen Tieren wiederholen lassen, würde diese Methode einen wichtigen Beitrag zu den „3R“ leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Sonografie zu validieren, ist ein Vergleich mit den etablierten Methoden erforderlich. Daher wird die Gonadengröße jedes Versuchstieres zweimal durch Endoskopie, Blutabnahme und Ultraschall bestimmt.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Lachtauben (*Streptopelia risoria*)

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

Vermeidung: Da der reproduktive Zustand untersucht werden soll, ist die Verwendung lebender Tiere unvermeidbar.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Tieren (15 Weibchen, 15 Männchen) verwendet, die erforderlich ist, um ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Alle drei Methoden sind sehr gut etabliert und werden nach etablierten Protokollen von fachkundigen und erfahrenen Personen durchgeführt. Die Tiere werden für den endoskopischen Eingriff angemessen mit Schmerz- und Betäubungsmitteln behandelt, um Schmerzen und Leiden der Tiere zu minimieren. Nach den Untersuchungen werden die Tiere genau beobachtet. Es sind keine Nebenwirkungen zu erwarten. Vor und nach dem Versuch werden alle

Vögel in einer Zuchtgruppe in Volieren gehalten, die mit entsprechendem Enrichment ausgestattet sind.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Projektziel: Bei Patienten mit mechanischen Herzunterstützungssystemen soll in Zukunft eine Regelung der Pumpenaktivität eine Anpassung an den physiologischen Bedarf ermöglichen. Damit soll eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit, aber vor allem auch eine Minimierung von Blutzerstörung, Gerinnselbildung und Rhythmusstörungen des ohnehin schon geschädigten Herzens erreicht werden. In diesem Projekt sollen derartige Regelungsverfahren am isolierten Herzen von Schafen untersucht werden, deren Herz unter Vollnarkose entnommen und an einen künstlichen Kreislauf angeschlossen wird. Durch Variation von Vorlast und Nachlast des Herzens, der Lage der Kanüle innerhalb des Herzens und Änderungen in Herzfrequenz und Kontraktilität können normale und pathologische Kreislaufzustände, wie sie in der Klinik vorkommen, simuliert werden und damit eine umfassende Austestung von regeltechnischen Algorithmen erfolgen, die vorher bereits an Computermodellen erprobt wurden. Diese Untersuchungen sollen die Vorstufe für eine klinische Testung sein.

Zu erwartender Nutzen: Optimierung und Überprüfung neuer Regelungsalgorithmen von Herzunterstützungs-Systemen vor einer Anwendung in einer klinischen Akutstudie.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: In Vollnarkose Herzentnahme und Exitus (ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion).

2. Art und Anzahl der Tiere

Adulte Schafe: 15 Stück

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

Vermeidung: Durch die Herzentnahme unter Vollnarkose und darauffolgende Untersuchungen am isolierten Organ können Versuche am ganzen Tier voraussichtlich vollständig vermieden werden und auch extreme Kreislauf-Zustände untersucht werden, die beim wachen Tier sehr belastend wären.

Verminderung: Die Zahl von Untersuchungen am ganzen beziehungsweise gar wachen Tier kann damit voraussichtlich vollständig vermieden oder zumindest beträchtlich vermindert werden.

Verfeinerung: -entfällt aufgrund der oben angeführten voraussichtlichen Vermeidung

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

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

Ziel des Projektes ist es herauszufinden, ob die Trächtigkeits- und Entwicklungsrate nach Embryotransfer bei Ammen-Mäusen durch die gezielte Genotyp-Kombination der Weibchen und Männchen erhöht werden kann.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Informationen können dafür verwendet werden, die Erfolgsraten zukünftiger Embryotransfers zu erhöhen und dadurch die Anzahl an Tieren, die in diesem Zusammenhang verwendet werden, zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Embryonen werden für Embryo-Transfers benötigt; hierfür wird die Maus mittels intraperitonealer Injektion von PMSG / hCG superovuliert und nach 15 Stunden zwecks Entnahme des Kumulus Oozyten-Komplexes getötet. Um eine Pseudo-Trächtigkeit bei weiblichen Mäusen auszulösen, bedarf es der Verpaarung mit vasktomierten Männchen, um anschließend einen Embryotransfer durchzuführen. Weiters werden die Mäuse zu Präferenztests herangezogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

179 Labormäuse (*Mus musculus f. domesticus*)

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

Vermeidung: Da Embryotransfers und Verhaltensbeobachtungen (Präferenztests) nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch Alternativmethoden zu ersetzen.

Verminderung: Bestimmte Versuchstiere werden wiederholt verwendet, ohne dass sich ihre Belastung dadurch erhöht. Dadurch wird die Anzahl der Tiere, die für diesen Versuch benötigt werden, minimiert.

Verfeinerung: Vasktomie und Embryotransfer erfolgen in tiefer Narkose. Die Eingriffe werden schonend und nur von geschultem Personal durchgeführt. Nach den Eingriffen erhalten die Tiere eine angemessene Schmerzbehandlung Die engmaschige Überwachung der Tiere durch sachkundiges Personal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden.

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

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

Durch die Entschlüsselung des Genoms von Mensch und Maus wurden zahlreiche neue Gene bekannt, deren Funktion im Einzelnen oft noch nicht verstanden ist: Gene, die zum Beispiel das Wachstum, die Vermehrung und die Spezialisierung von Zellen kontrollieren und Gene, die defekte Zellen durch programmierten Selbstmord eliminieren, sind auch an der Entstehung von Tumoren beteiligt. Um die Funktionen und Wechselwirkungen dieser Gene und ihren Beitrag zur Entartung zu verstehen, sind Analysen einzelner Zellen oder Gewebe nicht ausreichend. Für diese Fragestellungen sind Untersuchungen an intakten Organismen unersetzlich. Als Modell für die Verhältnisse beim Menschen werden deshalb Mäuse herangezogen, deren Erbgut so verändert ist, dass sie bestimmte Gene im Übermaß oder vermindert exprimieren. Die Zucht und Haltung solcher genetisch veränderter Mäuse ist daher Ziel dieses Projekts.

Zu erwartender Nutzen: Die Zucht transgener Mäuse verspricht weiteren Erkenntnisgewinn über die Funktion bedeutender, die eine wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung, der Organentstehung oder genetisch bedingten Erkrankungen spielen.

Zu erwartender Schaden: Belastungen durch phänotypische Veränderungen auf Grund der Mutation.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts wird mit Zucht und Haltung von insgesamt 90000 genetisch veränderten Mäusen gerechnet.

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

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

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs 1 Z 1 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2024) erfolgen.

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

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* kann schwere Infektionen verursachen, die zu Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Knochenentzündung, Entzündung des Herzens und der Lunge sowie Sepsis und Toxic Shock Syndrome (TSS) führen können. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar.

In diesem Projekt soll nun die Antikörperproduktion ausgewählter und in der Zellkultur vorgetesteter Kandidat-Impfstoffe im Kaninchenmodell überprüft werden.

zu erwartender Nutzen: Eine Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen immensen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden ist mittel. Pro Impfung erfolgt eine Blutabnahme und ein Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis. Die Entblutung der Tiere findet nach mehrmaliger Impfung in Vollnarkose statt. Falls der Impfstoff nicht genug detoxifiziert ist, kommt es kurzfristig zu Fieber und vermindertem Allgemeinverhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 100 weiße Neuseeländerkaninchen in einem Zeitraum von 3 Jahren verwendet.

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

Vermeidung: Die Kandidaten werden zuerst in vitro vorselektiert, die endgültige Testung muss aber in einem lebenden Organismus stattfinden.

Verminderung: Es werden pro Impfstoffkandidat geringste Tierzahlen mit einer möglichst großen statistischen Signifikanz gewählt.

Verfeinerung: Alle Untersuchungen finden unter standardisierten kontrollierten Bedingungen statt. Die Tiere werden engmaschig kontrolliert und während des Versuchs laufend auf Verhalten, Bewegung und Wohlbefinden kontrolliert. Durch die Bodenhaltung wird die Belastung der Tiere gesenkt.

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

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

Bei der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen die durch Geflügeladenoviren hervorgerufene Einschlusskörperchenhepatitis muss die Beteiligung unterschiedlicher Serotypen berücksichtigt werden, was einen möglichst breit wirksamen Impfschutz erforderlich macht. Im geplanten Versuch soll deshalb die breite Schutzwirkung eines speziellen in vitro generierten rekombinanten Fiberproteins getestet werden.

Zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über die Schutzwirkung einer Fiber-basierten Impfung gegenüber Infektionen mit homologem/heterologem Virusstamm.

Zu erwartender Schaden: Die Tiere werden zu Versuchsbeginn geimpft und anschließend mit Geflügeladenovirus (durch Injektion) infiziert. Zu definierten Zeitpunkten erfolgen Blut- und Kloakentupferentnahmen. Die Infektion kann u.a. zu Leberläsionen und Mattigkeit führen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

126 SPF-Broiler

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass der Versuch mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über die zu untersuchende Fragestellung zu erreichen.

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Forschung im Hinblick auf die Erhaltung der Arten

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

Im Rahmen einer an der Donau durchgeführten Studie sollen Erkenntnisse zur Entwicklung von Fischwanderhilfen gewonnen werden. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Notwendigkeit der Untersuchung der Auffindbarkeit von Fischaufstiegshilfen. Dazu werden die Migrationsrouten von besenderten Cypriniden (Barben und/oder Aitel) exakt erfasst und die Dauer und der Erfolg der Einwanderung in die Migrationshilfe erfasst.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse sollen bei der zukünftigen Planung und Etablierung von Fischwanderhilfen dazu beitragen, den bestmöglichen Standort für Wanderhilfe zu identifizieren.

Es werden wertvolle Einblicke in die wissenschaftlich noch unzureichend untersuchte Migration der angesprochenen Arten gewonnen, womit eine wichtige Voraussetzung für den erfolgreichen Schutz und Erhalt der Arten erfüllt wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den ausgewählten Fischen wird ein aktiver Transponder eingesetzt, um eine kontaktlose Registrierung zu ermöglichen. Die Applikation der Transponder erfolgt mittels operativem Eingriff. Die Fische werden vor dem Eingriff, der selbst nur wenige Minuten dauert, betäubt und anschließend in ein Erholungsbecken gesetzt. Im Anschluss an die Operation werden die Fische schonend in die Donau entlassen. Der Transponder kann über mehrere Jahre im Fischkörper bleiben. Eine Beeinträchtigung der Tiere durch den Transponder wird nicht gegeben sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen je nach Verfügbarkeit bis zu maximal 100 adulte Barben und/oder Aitel besendert werden.

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

Vermeidung: Durch die Notwendigkeit bei geplantem Projekt das natürliche Wanderverhalten von Wildfischen zu beobachten, ist ein Tierversuch unvermeidlich. Die Verwendung der Tiere hat jedoch das dezidierte Ziel, Erkenntnisse zu erzielen die auch für weitere Fließgewässer (insb. Donauabschnitte) Gültigkeit haben und somit weitere Tierversuche mit den gleichen Altersstadien möglichst vermieden werden können.

Verminderung: Die Stichprobengröße wird so gewählt, dass die geringstmögliche Anzahl an Tieren und Arten verwendet wird, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Eine Minderung von Schmerzen, die während der Applikation des Transponders auftreten können (nach dem derzeitigen Wissenstand ist das Schmerzempfinden von Fischen nicht restlos geklärt), wird durch die Verwendung eines geeigneten Anästhetikums (Nelkenöl) sichergestellt. Sämtliche Arbeitsabläufe bei der Markierung der Fische sind so konzipiert, dass die Interaktionen auf ein Minimum reduziert werden.

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

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

Ziel des Tierversuchs ist die Beschreibung der peripheren Nervenanatomie sowie der molekularbiologischen Grundlagen der Nervenregeneration im grünlichen Wassermolch. Im Gegensatz zu der eingeschränkten Regenerationsfähigkeit von Säugetieren, einschließlich des Menschen, verfügen diese Lebewesen über eine erstaunliche, lebenslange regenerative Kraft. Dies zeigt sich nicht nur in der Regeneration von bestimmten Geweben, sondern von ganzen abgetrennten Körperteilen wie dem Schwanz oder einer Gliedmaße. Mit den im Rahmen dieses Tierversuchsantrags beschriebenen Experimenten soll die Anatomie des Nervensystems der Gliedmaßen sowie die Mechanismen analysiert werden, mit welchen das Nervensystem im grünlichen Wassermolch auf ein Trauma reagiert.

zu erwartender Nutzen: Es ist zu erwarten, dass das bessere Verständnis der Nervenregeneration im Molch für die Entwicklung neuer Therapieansätze in der Nervenregeneration/-rekonstruktion im Menschen genutzt werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung für die Tiere ist gering bis mittel einzustufen. Sämtliche Operationen werden unter Anästhesie durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

340 grünliche Wassermolche

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

Vermeidung: Für die oben beschriebene Fragestellung gibt es naturgemäß keinen in vitro Ersatz. Zur Vermeidung von Tierversuchen werden, falls möglich, immer Untersuchungen und Experimente vorab in Zellkultursystemen durchgeführt. Ergebnisse aus den Zellkulturexperimenten sind die Grundlagen für weiterführende Versuche.

Verminderung: Der Projektleiter verfügt über langjährige Erfahrung und Routine bei histologischen und molekularbiologischen Experimenten sowie im Umgang mit Molchen. Alle dazu nötigen Verfahren werden deshalb effizient und schonend durchgeführt, was zur Reduktion der benötigten Tierzahlen und der möglichen Belastung für die Tiere beiträgt. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch fundierte Erfahrungswerte und Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen

sowie genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Anzahl der Versuchstiere auf ein Minimum reduziert.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) gehalten. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet, und für jeden experimentellen Ansatz werden klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

In diesem Projekt werden mehrere wichtige Signalstellen eines entscheidenden Signalwegs der Gefäßverkalkung untersucht. Durch die Untersuchung dieses Signalwegs können bedeutende Schlüssel-Schaltstellen dieser Erkrankung identifiziert werden, und damit in Folge für eine therapeutische Behandlung zugänglich gemacht werden. Bislang sind die Signalwege bei Gefäßverkalkung noch nicht eindeutig bekannt, ebenso gibt es noch keine klinisch anwendbare Behandlung.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse dieses Projekts können einen großen Erkenntnisgewinn über die Vorgänge dieser Erkrankung beitragen. Weiterhin werden diese Erkenntnisse im Rahmen dieses Projektes direkt in neue Behandlungsstrategien umgesetzt. Diese Behandlungsstrategien könnten anschließend direkt auf den Patienten umgesetzt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere kommt durch Injektionen, Fütterungsversuche oder genetische Veränderungen mit Störung der Mineralhaushaltshomöostase, sowie teilweise chirurgische Eingriffe unter Narkose sowie die Narkose für Bildgebungsversuche zustande. Es kommt dabei im Rahmen dieses Projektes zu einer mittleren Belastung der Tiere. Diese ist unumgänglich, da die systemischen Erkrankungsprozesse, die im Patienten Gefäßverkalkungen verursachen, auch im lebenden Organismus untersucht werden müssen, um die beteiligten Signalwege und Therapiestrategien zu identifizieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 1534 Tiere

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

Vermeidung: Die zu untersuchenden Signalwege wurden zuvor in Zellkulturversuchen genau analysiert. Aufgrund der vielen und komplexen systemischen Interaktionen muss die therapeutische Relevanz der einzelnen Ansätze im lebenden Organismus untersucht werden. Es werden nur die entscheidendsten Untersuchungen für die weitere Übertragung auf den Patienten im Tierversuch durchgeführt. Wo möglich wird auf Modelle entnommener Organe außerhalb des lebenden Tieres zurückgegriffen.

Verminderung: Der Erkenntnisgewinn wird durch moderne Analyseverfahren maximiert. Es wurde eine statistische Fallzahlplanung erstellt, um die Tierzahl so gering wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Durch die Wahl der geringstmöglich belastenden Modelle und kürzesten Beobachtungs-dauer, die eine relevante Aussage erlauben kann, wird die Belastung auf das Minimum reduziert. Es werden strenge Abbruchkriterien angewandt, die ein Leiden der Tiere verhindern.

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 Ziel der beantragten Tierversuche ist die Ausbildung von studierenden Personen im Umgang mit Labortieren und in den Grundlagen ihrer experimentellen Verwendung.

zu erwartender Nutzen: Den TeilnehmerInnen sollen Kenntnisse über die Biologie und Haltung von Labortieren sowie Fähigkeiten zur fachgerechten Durchführung tierexperimenteller Basistechniken vermittelt werden. Eine einheitliche Grundlagenausbildung für Personen, die später im Beruf wissenschaftlich mit Tiermodellen arbeiten werden, dient dem Versuchstierschutz (Refinement) sowie der Qualitätssicherung und wird zudem durch das TVG 2012 angeordnet (Sachkunde).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung für die Tiere ergibt sich durch die Übung der Fixierungsgriffe, Ohrmarkierung, Injektionsarten (subkutan, intramuskulär, intraperitoneal) und Blutabnahme.

2. Art und Anzahl der Tiere

1060 Labormäuse für einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Da das Ziel des Projekts darin besteht, Personen, die künftig tierexperimentell arbeiten werden, berufspraktisch relevante Kenntnisse und Fähigkeiten zu vermitteln, kann auf die Übung an lebenden Tieren nicht verzichtet werden.

Verminderung: Durch den erweiterten Einsatz spezieller Lehrmittel (Dummies, Lehrfilme, Demonstration experimenteller Techniken) wird die Anzahl der für die praktischen Übungen benötigten Tiere pro auszubildender Person auf das Minimum beschränkt, ohne die Belastung für das Einzeltier zu erhöhen.

Verfeinerung: Die Auswahl der Techniken und Methoden, die von den TeilnehmerInnen selbst ausgeführt werden, beschränkt sich auf Grundlagentechniken, die für die Tiere nur in geringem Ausmaß belastend sind. Demonstrationen und Anleitungen erfolgen durch erfahrenes Fachpersonal. Potenziell schmerzhaft Eingriffe werden am narkotisierten Tier durchgeführt.

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

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

Lungenkrebs ist eine bösartige Neubildung im Bereich der Atemorgane (Lunge und Bronchien). Es handelt sich dabei um eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit - neben Brustkrebs, Darmkrebs und Prostatakrebs. Durch die Möglichkeit der synchronisierten Tumor-Initiierung anhand von induzierbaren Lungenkrebsmausmodellen können die ersten und frühesten Stadien der Tumorprogression analysiert werden. Mit diesem Modell wollen wir die Entstehung von Lungentumoren und die Bedeutung verschiedener Gene in der Pathogenese von Lungenkrebs studieren sowie die Auswirkung dieser bestimmten Gene auf die Überlebensrate der Mäuse.

zu erwartender Nutzen: Durch unsere Versuche erhoffen wir uns ein besseres Verständnis wie Lungenkrebs entstehen kann. Ergebnisse werden einen wichtigen Beitrag für die Anwendung am Menschen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere entwickeln aufgrund der oben beschriebenen Behandlungen Adenokarzinomas in der Lunge, und zum Versuchsende wird den Mäusen die Lunge zum Zwecke der genauen Analyse entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2400 Mäuse beantragt.

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

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

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

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung

gestellt. Außerdem werden die Tiere regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Zudem soll durch Schulungen von Mitarbeitern die Verwendung von neuen, weniger invasiven Methoden gefördert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2025 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 Schaden und Nutzen

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, basierend auf den Ergebnissen von bereits durchgeführten Tierexperimenten, die Wundheilung im Bereich definierter Verbrennungswunden genau zu untersuchen. Dazu sollen am Markt erhältliche bzw. bereits in den bisherigen Tierversuchen erprobte Wundauflagen zum Einsatz kommen und miteinander verglichen werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Evaluierung der Wundheilung ist es möglich darzustellen, wie sich unterschiedliche Wundauflagen auf die Verbrennungswunde bzw. auf die Wundheilung selbst auswirken. Die Ergebnisse können dazu genutzt werden, PatientInnen effektiver zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach setzen der Verbrennungswunden ist bei den Tieren mit einem dem menschlichen Empfinden entsprechendem Schmerzausmaß zu rechnen. Die Nachversorgung der Tiere entspricht der des Menschen. Die OP Wunden werden mit den unterschiedlichen Wundauflagen versorgt und mittels Standardverbänden vor weiteren mechanischen Störungen geschützt. Zusätzlich wird ein Umverband über alle Wundfelder angelegt. Die Versuchstiere unterliegen einer regelmäßigen veterinärmedizinischen Kontrolle.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Hausschweine

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

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

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

Verfeinerung: Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird gesorgt, indem sie neben der Standardtierhaltung ein zusätzliches Angebot,

wie Bälle und Gummiringe („environmental enrichment“) zur Verfügung gestellt bekommen. Des Weiteren wird versucht, den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling vom Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Schweine an Berührungen und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezüglich empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Das Tierärzteam kontrolliert die Tiere vor und während des gesamten Versuchszeitraums regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand und etwaige Schmerzen.

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

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

Tuberkulose (TB) ist eine der 10 häufigsten Todesursachen weltweit. 2015 erkrankten 10.4 Millionen Menschen und 1,8 Millionen davon starben an der Erkrankung. Weltweit entwickelten 2015 ca. 480.000 Menschen eine „multidrug resistant TB“ Für die Therapie der Tuberkulose stehen derzeit so genannte Erstrang -oder Standard - Medikamente zur Verfügung. Zusätzlich zu diesen antibiotischen Medikamenten sollen Antikörper getestet werden, die helfen sollen die Therapie dieser Erkrankung auf eine neue Säule zu stellen. Diese Antikörper werden in diesem Versuch mit Hilfe genetisch veränderter Mäuse hergestellt

zu erwartender Nutzen: Eine neue Therapie gegen Tuberkulose

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Infektion mit humanpathogenen Mycobakterium tuberculosis wird in der Regel von 129SV Mäusen toleriert ohne, dass es zur Ausbildung hochgradiger Krankheitssymptome kommt. Sollte es dennoch zur Krankheitsentwicklung kommen helfen engmaschige Abbruchkriterien um den erlebten Schaden für die Tiere so gering wie möglich zu halten. Zusätzlich wird eine Blutabnahme durchgeführt werden. Der Schaden für die Tiere wird mittelgradig sein

2. Art und Anzahl der Tiere

40 weibliche Mäuse

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

Vermeidung: Die Antikörper können nur mit Hilfe von Mäusen hergestellt werden

Verminderung: Durch verfeinerte Produktionsmethoden ist es gelungen äußerst wenige Tiere für die Antikörperproduktion zu verwenden

Verfeinerung: In diesem Experiment wird unter anderem Versucht möglichst feine Abbruchkriterien zu etablieren um den Schaden der Tiere auch für zukünftige Versuche so gering wie möglich zu halten

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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: Studien zeigen seit Jahrzehnten einen Anstieg in der Häufigkeit von Allergien. Gleichzeitig nehmen auch die Fallzahlen von Übergewicht und Fettleibigkeit zu. In diesem Projekt werden beide Krankheitsbilder verknüpft und vorsorgliche sowie therapeutische Maßnahmen etabliert um Toleranz für die getesteten Allergene zu entwickeln. Dabei werden die immunmodulatorischen Eigenschaften eines nicht-infektiösen Wurmlysates, probiotischer Bakterien getestet, sowie verschiedene Strategien um allergen-spezifische Toleranz durch Verabreichung hoher Dosen des Allergens zu induzieren. Ein weiteres Hauptaugenmerk des Projektes liegt auf dem Darmmikrobiom. Wir testen in welchem Ausmaß Allergien im Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Maßnahmen zur Toleranzinduktion das Mikrobiom in seiner Funktion und Zusammensetzung beeinflussen. Die Erkenntnisse dieser Analysen sollen dazu beitragen das Wechselspiel zwischen Lunge und Darm- und damit auch Wirt und Mikrobiom besser zu verstehen und neue innovative Möglichkeiten zur Prävention und Behandlung von Allergien zu eröffnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Anwendung bereits etablierter und standardisierter Methoden für Blutabnahmen, intraperitoneale Injektionen und orale sowie intranasale Verabreichungen wird der erwartete Schaden für die Tiere als gering erachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 1744 Mäuse eingesetzt werden.

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

Vermeidung: Die Modulation des Immunsystems durch Allergene, nicht-infektiöse Lysate oder probiotische Bakterien ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Zelltypen, löslicher Faktoren des Immunsystems sowie Interaktionen zwischen Wirt und Mikrobiom. Solche komplexen Vorgänge können in Zellkulturen nicht adäquat nachgeahmt werden. Dennoch werden erste Vorab-Untersuchungen unter Zuhilfenahme von Zellkulturen durchgeführt.

Verminderung: Durch die Verwendung von Inzuchtlinien und standardisierten Haltungsbedingungen wird die Streuung und dadurch die Anzahl der Versuchstiere so gering wie

möglich gehalten. Die Fallzahl wurde so berechnet, dass die Anzahl an Versuchstieren bei Gewährleistung statistischer Aussagekraft der Ergebnisse auf ein Minimum reduziert wurde.

Verfeinerung: Durch möglichst stressfreie und standardisierte Bedingungen wird die Belastung für die Tiere möglichst niedrig gehalten. Soziale Haltung sowie Anreicherung der Umgebung soll die Qualität der Tiere garantieren und somit auch die Anzahl der Versuche reduzieren. Weiters wurden zahlreiche, für die Analyse notwendige Methoden, in Zellkulturen etabliert und standardisiert.

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

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

Bei kardiovaskulären Erkrankungen der pulmonalen Gefäße leiden die Betroffenen bereits bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe unter Atemnot und ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist erheblich eingeschränkt. Die Krankheit verläuft zumeist chronisch. Durch die starke Überlastung des rechten Herzens und darauffolgendem Rechtsherzversagen ist die Erkrankung durch eine hohe Sterblichkeitsrate gekennzeichnet. Trotz der großen Fortschritte sowohl in Diagnostik als auch in Therapie in den letzten Jahren, ist eine Heilung des Lungenhochdrucks bislang nicht realisierbar. Bei der Pathogenese der Erkrankung sind die Veränderungen der pulmonalen Gefäße im Vordergrund — es kommt zu „vascular remodelling“. Eine fehlerhafte Regulation von Entzündungsprozessen kann zu verzögerter oder verschlechterter Resolution dieser Krankheiten führen. In dieser Studie wird der Einfluss der klinischen Goldstandard Therapien auf Immunzellen, den Gefäßumbau und freigesetzte Faktoren untersucht.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie häufig andauernde Müdigkeit, geringe körperliche Belastbarkeit, sowie ein Anstieg der Atemfrequenz. Die Tiere erfahren möglicherweise mittelfristige leichte Schmerzen durch die Veränderungen in der Lunge.

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten, insgesamt: 60

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

Vermeidung: Die Komplexität der Pathogenese sowie die unbekanntes Ätiologie des Lungenhochdrucks, erschweren die Einführung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung. Die Tatsache, dass viele biologische Prozesse in der Pathogenese beteiligt sind, führt zu Limitationen in der Verwendung von in-vitro Experimenten. Daher ist zu einem gewissen Zeitpunkt die Verwendung von Tierversuchen unvermeidlich um das komplexe Netzwerk untersuchen zu können.

Verminderung: Die Anzahl an Tieren ist insoweit vermindert, als dass die Anzahl pro Gruppe so klein als möglich gehalten wird um eine statistisch und klinisch relevante Aussage treffen zu können. Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl von an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht.

Verbesserung: Die Tiere werden unter optimalen Bedingungen gehalten, kontrolliert und auf Verhaltensveränderungen, Schmerzen usw kontrolliert. Die gesamte Haltung und Kontrolle der Tiere geschieht durch geschultes und erfahrenes Personal. Zusätzlich sind die Käfige zur Verbesserung der Lebensbedingungen mit Nistmaterial und Tunneln ausgestattet.

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

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

Lungenfibrose stellt eine schwere chronische Lungenerkrankung dar. Es gibt nur sehr wenige Behandlungsoptionen und häufig ist eine Lungentransplantation das letzte Mittel.

Alveolarmakrophagen sind wichtige Immunzellen in der Lunge und erhalten die gesunde Lungenfunktion während externer Belastungen wie Infektionen oder wenn schädliche Substanzen eingeatmet werden. Alveolarmakrophagen selbst weisen ein großes funktionales Spektrum auf und können einerseits zur Entzündung beitragen und andererseits Entzündung reduzieren und Gewebeschaden reparieren. Bestimmte Signale aus der Umgebung regulieren das Verhalten der Alveolarmakrophagen während physiologischen Situationen, aber auch unter Krankheitsbedingungen.

Zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt wollen wir einen bestimmten Signaltransduktionsweg in Alveolarmakrophagen und seine Auswirkung auf die Entwicklung von Lungenfibrose untersuchen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Lungenfibrose erzeugt keine Schmerzen, es wird daher maximal eine mittelgradige Belastung für die Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

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

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es unter anderem zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. In einem vorangegangenen Projekt wurde festgestellt, dass das Fehlen von einem metabolischen Enzym Lungenkrebs verursacht. Weiters wurde nun gezeigt, dass das Nichtvorhandensein dieses Enzyms auch die Funktion von Lungenzellen beeinträchtigt. Daher wollen wir in Tieren, denen dieses Enzym fehlt, den Lungenzellstoffwechsel durch bestimmte pharmakologische Substanzen anregen sodass die Lungenhomöostase wieder hergestellt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es zu verstehen, wie sich ein deregulierter Fettstoffwechsel auf die Regeneration der Lunge und in weiterer Folge auf die Entstehung von Lungenkrebs auswirkt und wie man einen solchen Stoffwechsel über pharmakologische Intervention wieder normalisieren kann. In weiterer Folge könnte eine positive Beeinflussung des deregulierten Stoffwechsels zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Lungenerkrankungen 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 8080 Mäuse benötigt, wobei die Untersuchungen als „gering“ oder „mittel“ belastet eingestuft werden (Laufzeit 3 Jahre). Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen den Gruppen eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich, nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

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): Grundlagenforschung

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

zu erwartender Nutzen: Hämatopoiese ist der Prozess der Bildung von reifen Blutzellen aus Vorläuferzellen. Dieser Prozess findet hauptsächlich im Knochenmark statt, es gibt aber auch Orte außerhalb des Knochenmarks, wo unter bestimmten Bedingungen Blutzellen gebildet werden können. Besonders Leber, Milz und Haut sind bekannt dafür, Orte für sogenannte extramedulläre Hämatopoiese (= Bildung von Blutzellen außerhalb des Knochenmarks) zu sein, vor allem während Infektionen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In dieser Studie soll untersucht werden ob i) auch in der Lunge Blutzellen gebildet werden können und ii) welche zellulären Signale die Blutzellbildung unter Stressbedingungen antreiben. Die Belastung der Versuchstiere durch die Induktion von extramedullärer Hämatopoiese ist minimal. Diese Studie soll damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der grundlegenden Mechanismen der Hämatopoiese liefern und damit mögliche Ziele für therapeutische Interventionen, im Fall von krankhafter Hämatopoiese, identifizieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 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 Manipulationen 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): 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

zu erwartender Nutzen: Die Stressbelastung von Zucht- und Haltungstieren aufgrund der Beschallung mit Baulärm von den zu testenden Tieren soll erhoben werden. Dies ist relevant, da Bauarbeiten in allen Tierhaltungen regelmäßig vorkommen und Informationen über die Stressbelastung und vor allem auch die Dauer der Stressbelastung dringend benötigt werden um Rückschlüsse auf Wechselwirkung mit biomedizinischen Studien zu erheben. Dies kann die Wiederholbarkeit von Studien erhöhen und langfristig die Tierzahlen senken. Es werden mehrere Methoden zur Stressbeurteilung verwendet, 1. Kortikosteronmetaboliten im Kot nachweisen, 2. Verhaltens- und Gesundheitsmerkmale beim Umsetzten erheben, 3. Die Neutrophilen:Lymphozyten-Ratio ermitteln. 4. Das Laufverhalten mittels Randomizer und Videobeobachtung auswerten und 5. Blutdruck, Aktivität und Temperatur mittels Telemetriesonden erheben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die belastenden Faktoren für die Tiere bei diesem Projekt sind die Haltung in lärmbelasteten Räumen und der daraus resultierende mögliche Stress und die Blutabnahmen an der Vena facialis und final in tiefer Narkose. Da Operationen und Narkosen (mit Aufwachphasen) für 11 Tiere geplant sind, wird der Tierversuch als mittelgradig belastend eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplante Studie sollen 207 Mäuse verwendet werden.

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

Vermeidung: In Zukunft könnte die Tierzahl gesenkt werden, indem Informationen über Wechselwirkungen von Stress mit laufenden Studien vermindert und so die Reproduzierbarkeit erhöht wird.

Verminderung: Die Tierzahl ist aufgrund der statistischen Auswertung so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Kotprobennahme: Aufgrund der Kotprobennahmen in den Spezialkäfigen, wird der Stress der Tiere bei der Kotprobennahme so gering wie möglich gehalten und die Tatsache, dass Kot zur Auswertung der Kortikosteronmetaboliten verwendet wird, senkt die Blutabnahmen auf ein Minimum. Verhaltens- und Gesundheitsparameter: Die Untersuchung der Tiere beim Umsetzen senkt den Stress der Tiere, weil ihnen zusätzliche Untersuchungen erspart werden. Blutabnahme: Durch die Abnahme von sehr kleinen Mengen an Blut wird den Tieren eine Narkose erspart, die Blutabnahme des Blutes in tiefer Narkose am Ende der Studie wird den Tieren eine Abnahme im wachen Zustand erspart.

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

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

Die erfolgreiche Behandlung von Knochenbrüchen bedarf häufig der Verwendung von körperfremden Materialien zur Stabilisierung. Nach erfolgter Heilung muss dieses aber oft wieder entfernt werden, wodurch eine Folge-Operation mit denselben Risiken wie bei der primären Operation und dem zusätzlichen Risikos einer Refraktur notwendig wird. Durch die Verwendung von Materialien, die der Körper mit der Zeit abbaut und durch körpereigene Substanz ersetzt, könnte das Risiko und die Belastung der Folgeoperation, bzw. das Risiko durch das Verbleiben des Materials im Körper minimiert werden. Magnesiumlegierungen stehen im Fokus der Forschung, da sie diesbezüglich vielversprechende Eigenschaften besitzen. Ziel des beantragten Tierversuches ist es eine neu entwickelte Magnesiumlegierung, sowie ein neu entwickeltes Osteosynthesystem auf ihre biologische Verträglichkeit, Abbau und Mechanik zu testen.

zu erwartender Nutzen: Dem Patienten bleiben Folgeoperationen, die mit Gesundheitsrisiken verbunden sein können, erspart.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die neuartigen Materialien wurden zuerst in in-vitro Versuchen untersucht. Aber bevor solche Materialien am Menschen eingesetzt werden können, müssen ihre Eigenschaften am Tier getestet werden, um etwaige lokale oder systemische negative Reaktionen auf den Körper auszuschließen. Der Abbau und die Verträglichkeit der verwendeten Materialien können nur im lebenden Organismus untersucht werden, da keine Ersatzmethoden zur Verfügung stehen und die Implantate noch nicht für den Einsatz am Menschen zugelassen sind. Um die Qualität der Versuche sicherzustellen erfolgt sowohl die Haltung der Tiere, als auch die Durchführung des Versuchs unter standardisierten Bedingungen. Alle operativen Eingriffe am Tier finden unter Vollnarkose unter Ausschaltung des Schmerzempfindens statt. In weiterer Folge erhalten die Tiere so lange wie nötig eine ausreichende Schmerzmedikation. Die Haltung der Kaninchen erfolgt in Gruppen in Bodenhaltung.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Es werden 40 weibliche weiße Neuseeländerkaninchen beantragt.

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

Vermeidung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden, da das Resorptionsverhalten des Magnesiumimplantates, sowie seine Eignung als Osteosynthesematerial in vitro nicht getestet werden kann. Bis dato gibt es kaum Untersuchungen, wie sich die neue Magnesiumlegierung im Knochen verhält und ob eine Steigerung oder Rückgang der Resorption stattfindet. Um den intramedullären Abbau zu simulieren ist es somit unausweichlich, die Versuche in vivo im Tiermodell durchzuführen. Nur hier ist eine physiologische Umgebung zu schaffen, wie sie annäherungsweise im humanen Röhrenknochen zu finden ist.

Verminderung: Es wird die minimale Tieranzahl zur Erreichung eines aussagekräftigen statistischen Ergebnisses gewählt. Insgesamt werden 10 Tiere pro Gruppe gewählt. Pro Gruppe werden 7 Tiere zur biomechanischen Untersuchung der Femurfraktur, 3 Tiere zur histologischen Untersuchung mittels histologischen Hartgewebe-Techniken verwendet. Die notwendige Mindestanzahl von 7 Tieren pro Untergruppe wurde für eine statistische Analyse mittels ANOVA für unabhängige Stichproben mit 4 bzw. 5 Vergleichsgruppen bestimmt.

Verfeinerung: Die Versuche finden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen statt. Das Modell ist bereits von Projektpartnern etabliert und laufend verbessert worden. Vor der ersten Implantation wird die Operation und das Implantat an einem Kadaverfemur eines Kaninchens getestet, um die Operationszeit zu verkürzen und die Operation möglichst gewebeschonend durchführen zu können.

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

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen (z.B. Knochenentzündungen oder Schock). In diesem Projekt soll die Unschädlichkeit und die Wirksamkeit von neuen Impfstoffkandidaten gegen *Staphylococcus aureus* in der Maus untersucht werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Applikationen erfolgen einmalig subcutan, es kommt es zu einer kurzzeitigen Fixierung und einem Nadelstich. Durch die Applikation der Impfstoffkandidaten wird keine Beeinträchtigung der Tiere erwartet. Es wird ausschließlich mit Kandidaten weitergearbeitet die in vitro keine toxische Wirkung mehr entfalten. Für den Fall, dass wider Erwarten ein Impfstoffkandidat sich ähnlich dem Toxin verhält werden Abbruchkriterien definiert (siehe Projektvorschlag). Bei der Applikation der Narkose intraperitoneal kommt es einmalig zu einem Nadelstich. Anschließend erfolgt die Tötung durch Genickbruch.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 1075 Mäuse im Alter von 8 Wochen verwendet.

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

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

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

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen statt.

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

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

In der beantragten Studie sollen die neuroanatomischen und –chemischen Bestandteile der pectoralen Motorkontrollnetzwerke (hier Brustflossen) verschiedener Fische vergleichend untersucht werden. Die Brustflossen von Fischen werden je nach Art für unterschiedliche Verhaltensweisen genutzt. Sie reichen von „einfacher“ Stabilisationskontrolle, über „Laufen“ an Land bis hin zur Tasterkundung der Umwelt. Ziel ist es die Adaptation der Netzwerke die diesen unterschiedlichen Verhaltensweisen zugrunde liegen zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Da das pectorale Motorkontrollnetzwerk aller Wirbeltiere aus einem gemeinsamen Vorfahren der zu den Fischen gehörte hervorging, dienen Fische als ausgezeichnetes Modell für alle Wirbeltiere, inklusive des Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die operativen Eingriffe (kleiner Einschnitt in Haut und Muskel) finden unter örtlicher Betäubung und Vollnarkose statt. Nach 5 Tagen werden die Tiere euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamtzahl an Fischen: 240; davon folgende Arten: Zebraabärbling (*Danio rerio*; 60 Stück); Schlammpringer (*Periophthalmus novemradiatus*; 60 Stück); Knurrhahn (*Chelidonichthys lucerna*; 60 Stück); Beilbauch (*Carnegiella strigata*; 60 Stück).

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

Replacement: Die beantragten Experimente sind Aufwachexperimente, die benötigt werden, um die neuronalen Bestandteile der Organisation von pectoralen Motorkontrollnetzwerken in verschiedenen Arten zu untersuchen. Dazu gibt es zurzeit keine Alternativen.

Reduktion: Durch die Kombination verschiedener Fluoreszenzfarbstoffen verringert sich die Anzahl an Versuchstieren.

Refinement: Die Farbstoffapplikation wird unter genereller Narkose durchgeführt. Fische sind etablierte Modellorganismen für die Erforschung neuroanatomischer Strukturen unter Zuhilfenahme neuronaler Fluoreszenzfarbstoffe. Bei Fischen handelt sich um die am niedrigsten entwickelten Wirbeltiere, die über einen pectoralen Mustergenerator verfügen. Entsprechend sind

Fische als Versuchstiere zu wählen. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

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

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

Tuberkulose (TB) ist eine der 10 häufigsten Todesursachen weltweit. 2015 erkrankten 10.4 Millionen Menschen und 1,8 Millionen davon starben an der Erkrankung. Weltweit entwickelten 2015 ca. 480.000 Menschen eine „multidrug resistant TB“ (MDR-TB). Für die Therapie der Tuberkulose stehen derzeit so genannte Erstrang -oder Standard- Medikamente zur Verfügung. Zusätzlich zu diesen antibiotischen Medikamenten sollen Antikörper getestet werden, die helfen sollen die Therapie dieser Erkrankung auf eine neue Säule zu stellen.

zu erwartender Nutzen: Eine neue Therapie gegen Tuberkulose.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Infektion mit humanpathogenen Mycobakterium tuberculosis wird in der Regel von 1295V Mäusen toleriert ohne, dass es zur Ausbildung hochgradiger Krankheitssymptome kommt. Sollte es dennoch zur Krankheitsentwicklung kommen helfen engmaschige Abbruchkriterien um den erlebten Schaden für die Tiere so gering wie möglich zu halten. Der Schaden für die Tiere wird mittelgradig sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

76 weibliche Mäuse

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

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

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

Verfeinerung: In diesem Experiment wird unter anderem versucht, möglichst feine Abbruchkriterien zu etablieren um den Schaden der Tiere auch für zukünftige Versuche so gering wie möglich zu halten.

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

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

Die alkoholische Steatohepatitis (ALD) ist eine verbreitete Erkrankung, die durch chronischen Alkoholkonsum zur Fettablagerung und Entzündung in der Leber führt die in weiterer Folge zur Leberfibrose und Leberzirrhose fortschreiten kann. Es ist bekannt, dass durch Alkoholkonsum bedingte Veränderungen in der Funktion der Darmbarriere und der Zusammensetzung und Anzahl von Darmbakterien (Übersiedelung), die als Dysbiose bezeichnet wird, an dieser Lebererkrankung beteiligt sind. Die genauen Mechanismen, durch die die Dysbiose den Krankheitsprozess beeinflusst sind jedoch nicht beschrieben. In diesem Projekt soll die Kommunikation zwischen Bakterien und Zellen des Immunsystems bei der Entstehung von ALD näher untersucht werden. Dies soll neue Einblicke in die Rolle von unterschiedlichen Antikörpern im Darm schaffen und in weiterer Folge als Basis für neue Therapieansätzen dienen.

zu erwartender Nutzen: Die klinische Relevanz unserer geplanten Versuche ergibt sich aus dem Bedarf eines besseren Verständnisses der Abläufe beim Eintreten einer Fettleber. Dieses Verständnis sollte nicht nur die Voraussetzungen für weitere Forschungsprojekte, sondern im Erfolgsfall auch die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Therapie der Fettleber darstellen.

zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur an lebenden Organismen durchgeführt werden. Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode dar, da sie den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die verabreichte alkoholische Diät kann zu schweren Schäden und zum Ausfall von Mäusen führen. Dadurch sind die hier vorgenommenen Eingriffe allesamt mit einer schweren Belastung der Versuchstiere einzustufen, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 Mäuse

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

Vermeidung: Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo

Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten.

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

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

Neuere Publikationen zur Raumtemperatur in der Labornagerhaltung diskutieren den aktuellen Standard von 20-24°C als zu niedrig und daher als negativen Einflussfaktor. Bei adulten weiblichen Mäusen zeigten sich allerdings zwischen 20°C und 30°C Haltungstemperatur keine Unterschiede im Niveau der ausgeschiedenen Stresshormonmetaboliten. Daher soll in diesem Projekt untersucht werden, wie sich eine Erhöhung der Standardraumtemperatur (Erhöhung von 20°C auf 25°C bzw. 30°C) bei gleichzeitig erhöhter physiologischer Belastung auf das Wohlbefinden von trächtigen und Junge aufziehenden Labormäusen auswirkt.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen Informationen über eine eventuelle Belastung von züchtenden Labormäusen unter verschiedenen Raumtemperaturen liefern und zur Verbesserung der Labortierhaltung beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Je ein Drittel der Tiere wird für die Dauer von vier Wochen einer Umgebungstemperaturen von 20°C, 25°C oder 30°C ausgesetzt. Ob der Einfluss der unterschiedlichen Temperaturen überhaupt eine Belastung der Tiere im Sinne des Tierversuchsgesetzes 2012 darstellt, kann erst nach Abschluss des Versuchs durch die Auswertung von Verhaltensparametern und Stressmetaboliten im Kot beurteilt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

720 Labormäuse (60 trächtige/laktierende Weibchen, 540 Jungtiere, 60 Kontrollweibchen, 60 Kontrollmännchen)

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des Tierversuches ist nicht möglich, da die Reaktion von Mäusen auf einen bestimmten Umweltparameter gemessen werden soll.

Verminderung: Es wird nur jene Tierzahl verwendet, die für eine statistische Auswertung erforderlich ist.

Verfeinerung: Eine Verbesserung der Lebensbedingungen im Versuch wird durch konstante Umweltbedingungen (mit Ausnahme der Raumtemperatur), Zugabe von Enrichment und Nestbaumaterial sowie durch ruhigen und fachkundigen Umgang mit den Tieren erreicht. Durch

Sozial- und Nestbauverhalten haben die Tiere die Möglichkeit, sich an die veränderten Temperaturen anzupassen.

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 Alpakahaltung in Österreich erfreut sich immer größer werdender Beliebtheit. Der häufigste Grund für die Haltung dieser Tiere stellt die Zucht dar. Aufgrund der langen Trächtigkeitsdauer von einem Jahr kommt der gezielten und frühzeitigen Trächtigkeitsdiagnostik große Bedeutung zu. Derzeit stehen unterschiedliche Methoden zur Trächtigkeitsdiagnostik zur Verfügung: die Bestimmung des Progesterongehaltes im Blut sowie die Trächtigkeitsdiagnostik mittels Ultraschalls.

Projektziel: Ziel dieser Untersuchung ist es, Kot auf seine Eignung zur Trächtigkeitsuntersuchung durch Bestimmung des fäkalen Progesterongehaltes bzw. der Progesteronmetaboliten zu überprüfen. Als Vergleichsstandard dient die Bestimmung des Progesterongehaltes im Blut. Zur Absicherung der Diagnose einer Trächtigkeit erfolgt eine klinische Trächtigkeitsuntersuchung mittels Ultraschalls. Als Grundlage weiterführender Studien zur Entwicklung eines praxisreifen Kot-Tests werden Progesteronprofile aus wiederholt entnommenen Kotproben erstellt.

zu erwartender Nutzen: Die Eignung von Kot als Medium zur Trächtigkeitsdiagnostik würde eine wesentliche Vereinfachung und Erleichterung der Trächtigkeitsdiagnostik bei Alpakas bedeuten, da sie zu einem frühen Trächtigkeitszeitpunkt durchgeführt werden kann und — durch den Entfall des Erfordernisses der Fixierung bei einer Blutentnahme und Entfall der Fixierung und des Risikos einer Darmperforation bei rektal durchgeführter Sonographie — für das Tier schonender ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen dieser Studie werden Blutproben aus der V. jugularis zur Bestimmung des Progesterongehaltes entnommen. Zusätzlich werden eine sonographische Trächtigkeitsuntersuchung sowie in Ausnahmefällen, d.h. wenn bei einem Tier kein Kotabsatz beobachtet wird, eine digitale Kotprobenentnahme aus dem Rektum vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Alpakas

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

Vermeidung: Die geplanten Untersuchungen (Kot- und Blutuntersuchung, Sonographie) können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden. Ein Ersatz durch Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Auswahl der Anzahl der Tiere ist dahingehend berechnet, dass die Untersuchungsergebnisse eine signifikante Aussage durch statistische Berechnungen ermöglichen.

Verfeinerung: Die Blutentnahme wird von qualifizierten Personen durchgeführt, sodass die Belastung für die Tiere so gering wie möglich gehalten wird. Die Tiere verbleiben während der Projektdauer in ihrer gewohnten Umgebung und Herde.

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

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

Das Fehlen eines Kreuzbandes führt zu einer funktionellen Instabilität des Kniegelenkes, daher ist in der Regel die operative Stabilisierung indiziert. Das heutige gängigste Verfahren ist die Kreuzbandersatzplastik aus körpereigenem Material. Diese Transplantate verlieren aber während der Umbauphase einen großen Teil ihrer Festigkeit und sind dadurch einer erhöhten Ruptur- (Zerreißung) bzw. Elongationsgefahr (Überdehnung) ausgesetzt Ein möglicher Lösungsansatz zur Umgehung dieser Komplikationen und zur funktionellen Wiederherstellung des Knieapparates ist der Einsatz von Seidenmaterialien als Kreuzbandersatz welche eine ausreichend hohe Festigkeit und Steifigkeit besitzen, um die auftretenden Kräfte aufnehmen zu können. Ziel dieses Projekts ist es das neu entwickelte Transplantat in einem biomechanisch und krankheitsrelevanten Kontext zu testen.

zu erwartender Nutzen: Mit dem hier vorgestellten Versuch sollen Erkenntnisse gewonnen werden, ob 1.) sich ein Geweberegenerat anstelle des Seidenkreuzbandes gebildet hat 2.) inwieweit dieses Geweberegenerat mechanisch und biologisch einem natürlich gesunden Kreuzband entspricht 3.) noch Restseide an der Implantationsstelle vorhanden ist 4.) sich degenerative Veränderungen im Kniegelenk über den Beobachtungszeitraum zeigen, die auf das Seidenkreuzband zurückgeführt werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird chirurgisch ein Kreuzbanddefekt herbeigeführt, der anschließend je nach Gruppenzuteilung des jeweiligen Tieres entweder mit einem seidenbasierten Kreuzbandkonstrukt - Fixation mit Button Technik als Kreuzbandersatz oder mit einem seidenbasierten Kreuzbandkonstrukt — Fixation mit Button Technik und zusätzlicher Interferenzschraube behandelt wird, Der operative Eingriff kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Der Heilungsverlauf wird hinsichtlich Allgemeinbefinden, Kniegelenksschwellung, Belastung der Gliedmaße und Lahmheit engmaschig kontrolliert. Am Ende der Versuchsdauer (abhängig von der Gruppenzuteilung nach 6, 12 bzw. 24 Monaten werden die Schafe euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Schafe

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

Vermeidung: Das angestrebte Ziel ist nicht durch wissenschaftliche Ersatzmethoden erreichbar. Als Alternative zu Tierversuchen in der klinisch-experimentellen Forschung bei Kreuzbandrupturen können in vitro Experimente nur auf zellulärem Niveau durchgeführt werden. Hier können spezifische biomechanische Fragestellungen und Wachstumsverhalten nicht überprüft werden.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde auf Basis statistischer Poweranalysen berechnet und entspricht der Gruppengröße vergleichbarer Studien, die sich typischerweise auf 5 bis 10 Tiere pro Gruppe beläuft.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 Projektes ist die Untersuchung eines Multispezies Probiotikums in einem Tiermodell zur Chemotherapie bei metastasierendem Dickdarmkrebs. Ziel ist die Datengenerierung, auf deren Basis dann eine klinische Studie durchgeführt werden soll. Bislang liegen für die untersuchten Substanzen Daten zur positiven Wirkung auf die Leber vor, die nun ergänzt werden müssen.

zu erwartender Nutzen: Beim metastasierten Kolonkarzinom erfolgt in den allermeisten Fällen eine Chemotherapie. Diese ist fast immer leberschädigend. Bei vielen Patienten mit Chemotherapie erfolgt im Verlauf eine Leberoperation zur Entfernung von Metastasen. Der Erfolg dieser Eingriffe ist zum Teil durch die vorige Chemotherapie beeinträchtigt. Darüber hinaus kommt es über die Zeit zu einem Effektivitätsverlust der Chemotherapie, auf die die Krebszellen nicht mehr ansprechen. Beide Punkte könnten durch das Probiotikum beeinflusst werden. Sollte sich ein positiver Einfluss zeigen, ist eine klinische Studie (Studie am Menschen) geplant.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten über einen begrenzten Zeitraum eine Chemotherapie und entwickeln sekundäre Kolonkarzinome in der Leber. Alle chirurgischen Eingriffe erfolgen, wie beim Menschen auch, unter Narkose und die Tiere erhalten eine adäquate Schmerztherapie, menschliche Zuwendung sowie Nahrung und Wasser zur freien Verfügung. Am Ende des Versuches werden die Tiere in Narkose gelegt und getötet, da sie aus dieser nicht mehr aufwachen, keinen nachhaltigen Schaden davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 Ratten

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

Vermeidung: Der Tierversuch ist notwendig, da zwar ein positiver Effekt von Probiotika auf die Leberfunktion in beginnenden Lebererkrankungen bereits gezeigt werden konnte, aber ein von den Forschern vermuteter positiver Einfluss bei der Therapie von Lebermetastasen noch nicht untersucht wurde. Zur Klärung dieser Fragestellung ist vor einer möglichen klinischen Studie der Tierversuch unvermeidlich. Die Tierzahl ist so gewählt, dass nur die absolut geringstmögliche Anzahl an Tieren, die für eine sinnvolle statistische Auswertung vorhanden sein muss, verwendet

wird. Die Daten des Versuches sollen international publiziert werden, so dass eine Wiederholung des Versuches vermieden werden kann.

Verminderung: Die Beantwortung der Leberbezogenen Fragestellungen mit Untersuchungen der Herzleistung gewährleistet eine deutlich verringerte Tierzahl, da keine separate Studie hierzu gemacht werden muss. Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend, um die Fragestellung der Versuche verlässlich zu beantworten.

Verfeinerung: Die Tiere sind von Geburt an den Umgang mit dem Menschen gewöhnt, wodurch der Stressfaktor als sehr gering angesehen werden kann. Die Tiere erfahren während des gesamten Versuchsablaufes menschliche Zuwendung. Für das Wohlergehen der Tiere sorgen unsere VeterinärmedizinerInnen und TierpflegerInnen. Es erfolgt eine adäquate Schmerztherapie. Durch die Applikation der Chemotherapie in den Bauchraum können zusätzliche Belastungen der Tiere durch eine ansonsten notwendige Infusion über einen längeren Zeitraum vermieden werden.

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

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

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

Chronische Herz-Kreislaufkrankungen wie etwa eine Aortenklappenstenose oder Bluthochdruck können zu einer deutlichen Vergrößerung des linken Herzens und in weiterer Folge zu einer beeinträchtigten Herzfunktion führen. Die Funktionsstörungen können bis zum tödlichen Herzversagen reichen. Welche molekularen Prozesse bei dieser Neu-Modellierung des Herzmuskels entscheidend sind, ist noch nicht vollends geklärt. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die neueste Klasse von Blutzucker-senkenden Medikamenten positiv auf chronische Herzerkrankungen auswirkt. Eine Behandlung führte zu weniger Bindegewebeinlagerungen (Fibrose) in den Herzmuskelzellen und verbesserte dadurch die Herzfunktion. Wir wollen durch eine künstlich erzeugte Linksherzvergrößerung und anschließender Behandlung mit Gliflozinen, die Wirkmechanismen dieser Medikamente auf die Herzmuskelzellen in Mäusen untersuchen. Augenmerk werden wir hierbei vor allem auf sogenannte extrazelluläre Matrixproteine legen (Stützstrukturen zwischen Zellen).

zu erwartender Nutzen: Die Stoffklasse wird bisher nur zur Therapie von Diabetes angewendet. Mit dieser Studie wollen wir das Potential dieser Medikamente zur Anwendung bei chronischen Herz-Kreislaufkrankungen unabhängig von Diabetes zeigen. Durch das Entschlüsseln dieses einen Wirkmechanismus, lassen sich womöglich Rückschlüsse auf weitere Angriffspunkte von anderen Stoffklassen ziehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen wird in Vollnarkose ein Gefäßclip auf die herznahe Hauptschlagader gesetzt. Damit erfolgt eine Einengung des Gefäßes, welche letztlich eine Linksherzvergrößerung zur Folge hat. Außerdem wird ausgewählten Tieren ein Mal pro Woche Blut durch Punktion der Schwanzvene abgenommen. Die maximale Belastung der Tiere wird als bis zu schwergradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

133 Mäuse

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

Vermeidung: Es gibt derzeit keine Alternativmethoden, welche die komplexen Vorgänge von chronischen Herz Kreislaufkrankungen in-vitro abbilden. Deshalb kann hier auf den Einsatz von Tieren (in vivo Modell) nicht verzichtet werden.

Verminderung: Die Tierzahl wird durch ein anerkanntes statistisches Verfahren auf jenes Minimum gebracht, bei welchem noch aussagekräftige und somit wissenschaftlich relevante Ergebnisse erzielt werden können. Zudem wird die Varianz in den Ergebnissen durch standardisierte Haltungsbedingungen und geschultes Personal so gering wie möglich gehalten. Dies sorgt für eine weitere Verminderung der notwendigen Anzahl an Mäusen.

Verfeinerung: Um mögliche Schmerzen, die durch die Operation entstehen können zu reduzieren, erhalten alle Mäuse vor, während und nach der Operation Schmerzmittel und werden in dieser kritischen Zeit engmaschig überwacht und intensiv betreut. Die Tiere werden regelmäßig mittels einer Check-Liste auf Schmerzen oder sonstiges unübliches Verhalten kontrolliert. Sollten Auffälligkeiten auftreten, werden die Tiere von einem/r Tierarzt/Tierärztin untersucht und folglich therapiert. Sollte dies nicht möglich sein bzw. ein Tier zu große Schmerzen zeigen, so wird es umgehend schmerzfrei getötet. Die Haltungsbedingungen entsprechen dem internationalen Gold-Standard.

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

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

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

Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, dessen genaue Ursache bis heute nicht bekannt ist. Makrophagen im zentralen Nervensystem repräsentieren eine wichtige Zellpopulation, die den chronischen Entzündungsprozess maßgeblich steuern kann. Diese Makrophagen können sowohl protektive als auch schädliche Effekte in den MS-assozierten Entzündungsprozessen haben. Neben der Ausschüttung von Entzündungsfaktoren und der Aufnahme von toten Zellen kann insbesondere die Wechselwirkung zwischen den Makrophagen und T Zelle die MS Pathogenese signifikant beeinflussen. Das Projekt dient zur Erforschung der Rolle von myeloiden Zellen und die Modulation deren Signalwege in Autoimmunität und soll diese wichtigen molekularen und zellulären Prozesse näher analysieren. Die geplanten Experimente sollen spezifische Fragestellungen zu Zell-Interaktionen und molekularen Prozessen im Zusammenhang mit MS-assoziierter Neuroinflammation beantworten. Durch den Einsatz von Modellsystemen, die der humanen Erkrankungssituation sehr nahekommen, können die Ergebnisse dieser Studien auch direkte Relevanz für den Menschen haben. Neu gewonnene Erkenntnisse aus diesem Projekt können zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen beitragen.

Zu erwartender Nutzen: Wir gehen davon aus, dass die Ergebnisse dieser Studien einen detaillierten Einblick in die zellulären und molekularen Wechselwirkungen von myeloiden Zellen in MS-assoziierter Neuroinflammation bieten. Dadurch kann die Studie dabei helfen, neue Therapieansätze für Autoimmunerkrankungen zu entwickeln.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden Substanzen verabreicht, die Entzündungsprozesse und Krankheitssymptome auslösen. Den Tieren werden teilweise unter Narkose Substanzen appliziert, die den Krankheitsverlauf verändern sollen oder zur Untersuchung und Bildgebung von Stoffwechselprozessen dient. Ein Teil der Mäuse wird eine Knochenmarkstransplantation erhalten um die Rolle von Makophagen im zentralen Nervensystem näher zu beleuchten.

2. Art und Anzahl der Tiere

1304 Mäuse

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

Vermeidung: 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.

Verminderung: 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.

Verfeinerung: 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 ausgebildeten Fachpersonal durchgeführt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2025 vorgesehen.

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

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

Ziel dieses Projektes ist es, eine orale Formulierung für bisher nur parenteral verabreichbare Peptide zu entwickeln und in vivo zu evaluieren. Durch die Entwicklung eines oralen Abgabesystems könnten unerwünschte Nebenwirkungen wie Angst vor der Injektion, Schmerz der Injektionsstelle sowie das Infektionsrisiko vermieden werden und die Patienten Compliance verbessert werden. Da sich hinsichtlich der lipophilen Darreichungsformen in den letzten Jahren besonders die selbstemulgierenden Systeme als vielversprechend herausgestellt haben, werden diese Systeme, die sogenannten SEDDS, für die orale Verabreichung von verschiedenen Peptiden herangezogen. Eine klinisch-signifikante Bioverfügbarkeit aufgrund der besseren Absorption ist zu erwarten.

Zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen wichtige Erkenntnisse über orale lipophile Abgabesysteme gewonnen werden, welche die orale Bioverfügbarkeit von Peptiden verbessern können. Die Erhöhung der Bioverfügbarkeit soll bei verschiedenen Peptiden untersucht werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsdurchführung ist auf 10 h begrenzt und so geplant, dass die Tiere minimalstem Stress ausgeliefert sind. Um die orale Bioverfügbarkeit zu berechnen, werden einer Tiergruppe die zu untersuchenden Peptide intravenös verabreicht, Die neu entwickelten Formulierungen basierend auf selbst emulgierenden Systemen werden oral verabreicht. Als Vergleich dient eine wässrig-gepufferte orale Lösung des entsprechenden Peptides. Es erfolgen keine operativen Eingriffe; durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten. Nach 10 h werden die Tiere getötet und der Gastrointestinaltrakt für histologische Zwecke entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 96 männliche Ratten (Sprague Dawley) benötigt, die in 12 Gruppen mit jeweils 8 Tieren unterteilt werden.

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

Die Entwicklung einer oralen Applikationsform für unterschiedlichste Peptide, welche bisher nur parenteral verabreicht werden, stellt eine enorme Verbesserung in der Patientenversorgung und Compliance dar. Damit die Tierversuche nicht unnötig durchgeführt werden, wurden bereits vorab in vitro Experimente praktiziert. Da jedoch keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur

Verfügung stehen, sind die Versuche am Tier unerlässlich. Das Experiment wird mit einer minimalen Anzahl an Tieren durchgeführt. Des Weiteren wird der Versuchsablauf so organisiert, dass das Leid der eingesetzten Versuchstiere auf ein Minimum reduziert wird. Aus diesem Grund erfolgt die Blutentnahme nur zu relevanten Zeitpunkten und wird nur von geschulten Personen durchgeführt.

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

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

Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen übersteigen bei Weitem die Anzahl der Todesfälle durch Krebserkrankungen. Neben dem Rauchen zählen Übergewicht und Fettleibigkeit zu den häufigsten Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dabei gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der Fetteinlagerung im Herzmuskel und dem Körperfettanteil. Im Menschen und Maus führen Mutationen im „Adipose triglyceride lipase“ (ATGL)-kodieren Gen zu einer massiven Fetteinlagerung im Herzmuskel und zu einer lebensbedrohlichen Kardiomyopathie. Interessanterweise gibt es auch Patienten und Mausmodelle, die trotz markanter Herzverfettung keine Anzeichen einer Herzdysfunktion zeigen. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen die einerseits zu einer Herzdysfunktion führen oder andererseits vor einer Herzdysfunktion trotz Herzverfettung schützen, sind kaum erforscht. Da die Herzfunktion durch die komplexe Wechselwirkung verschiedener Zelltypen und Organe wie auch von der Ernährungsweise bedingt werden, kann nicht auf ein Zellkulturmodell zurückgegriffen werden. Im Rahmen dieses Projekts werden transgene Mäuse mit erhöhtem kardialen Fettgehalt und Veränderungen im kardialen Fettkatabolismus untersucht, um mögliche Strategien zu entwickeln, die präventiv der Entstehung von metabolischen Herzmuskelerkrankung entgegenwirken oder um Patienten mit Herzdysfunktion zu behandeln. Dabei werden unter anderen auch die transgenen Tiere auf Futter mit erhöhtem Fettanteil gehalten, um den Zusammenhang zwischen Ernährung und der Entstehung metabolischer Herzerkrankungen aufzuklären.

zu erwartender Nutzen: Die aus den Experimenten und Versuchsreihen gewonnenen Erkenntnisse können die Basis für therapeutische Ansätze in der Behandlung metabolischer Erkrankungen des Herzens liefern. Außerdem wird die Bedeutung der Ernährung im Zusammenhang mit metabolischen Herzerkrankungen untersucht, um präventive Ansätze zu liefern, welche der Entstehung von Herzerkrankungen entgegenwirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse sind einer vorübergehenden leichten bis höchstens mittleren Belastung ausgesetzt. Durch die genetische Manipulation entwickeln einige Mauslinien eine Herzverfettung die mit einer benignen Kardiomyopathie einhergeht und die Tiere gering belastet. Die geplanten Injektionen können lokale und vorübergehende Hautirritationen verursachen. Im Falle einer Entzündung würden die Tiere mit einer entzündungshemmenden Creme behandelt werden. Im Rahmen der Fütterungsstudien können die Tiere eine moderate

Adipositas entwickeln. Durch die Umstellung auf eine Fettreiche-Diät sind die Tiere einer maximal mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wird die Verwendung von max. 3300 Mäusen (*Mus Musculus*) vorgesehen.

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

Vermeidung: Als Grundlage für die Experimente mit den transgenen Mäusen dienen Erkenntnisse aus Experimenten mit Zellkulturen sowie in vitro und ex vivo Versuche. Der Tierversuch soll in der Versuchskette den Abschluss bilden bzw. die Erkenntnisse untermauern. Sollte die initiale Charakterisierung der Tiermodelle den voraussagbaren metabolischen Veränderungen widersprechen, so würde ein Großteil der geplanten Versuche wegfallen. Sollten Studien der aktuellen Literatur bestimmte Fragestellungen bereits beantworten, würden dementsprechend Experimente hinfällig bzw. die Versuche wegfallen.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken.

Verfeinerung: Es wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir soweit als möglich nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten. Außerdem erfolgt die Haltung und Pflege der Tiere nach den FELASA Richtlinien und entspricht einem sehr hohen Qualitätsstandard.

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

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

Der Herzinfarkt zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Zudem ist er für den Verlust produktiver Jahre von Betroffenen verantwortlich und stellt somit eine wesentliche finanzielle Belastung für die globale Wirtschaft dar. Definiert ist der Herzinfarkt durch Nekrose von Herzmuskelzellen, die aus einer andauernden akuten Mangel durchblutung resultiert. Während in den letzten Jahren große Fortschritte im klinischen Management zu einer signifikanten Verminderung der Todesfälle beim Eintreten des ersten Herzinfarktes beigetragen haben, besteht weiterhin ein großes kardiovaskuläres Risiko in der Periode danach, in der es zu unerwünschtem Herzumbau und Herzstillstand kommen kann. Das Immunsystem ist entscheidend in die Pathophysiologie nach dem Herzinfarkt involviert und kann das Ausmaß der Schäden im Herzgewebe und die Heilung ausschlaggebend beeinflussen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Individuen mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, wie Systemischen Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis, ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen haben. Aus diesem Grund möchten wir hier die Rolle unterschiedlicher Immunzellen im Mausmodell untersuchen.

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

Zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer mittelgradigen Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

192 Mäuse

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

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

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren..

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

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

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

Seit einigen Jahren hat sich Stoßwellentherapie (SWT) mit niedriger Energieflussdichte als alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von Krankheiten etabliert. In einigen Geweben, unter anderem auch am Herzen, konnte bereits gezeigt werden, dass Stoßwellentherapie einen potenten durchblutungsfördernden und damit regenerativen Effekt hat. In diesem Projekt soll untersucht werden, über welchen zellulären Mechanismus der regenerative Effekt dieser Therapie wirkt. Die Aufdeckung dieses Mechanismus ist vonnöten, um zukünftig eine noch breitere klinische Anwendung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden bei Mäusen Minderdurchblutungen des Hinterlaufs herbeigeführt beziehungsweise ein Gelpfropfen unter die Haut am Rücken gespritzt. Unmittelbar darauf wird bei den Tieren Stoßwellentherapie angewandt, um festzustellen, ob sich eine Besserung der Durchblutung des Hinterlaufs einstellt beziehungsweise Gefäße in das Gel am Rücken eingewachsen sind. Zum Endzeitpunkt werden die injizierten Gelpfropfen und die Muskulatur der Hinterläufe molekularbiologischen Analysen zugeführt, mittels derer evaluiert werden soll, ob und wie die Stoßwellentherapie regenerative und durchblutungsfördernde Signalwege aktiviert. Dieses Projekt wird mit einer möglichst geringen Tierzahl durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Ein Durchblutungsausfall eines Körperteils oder Organs resultiert zumeist in Zelltod und Funktionsverlust des jeweiligen Gewebes. Dies hat starke Schmerzen und je nach betroffenem Organ fatale Folgen für den Patienten. Gleichzeitig bedeutet der entstandene Gewebeschaden eine massive Einschränkung der Lebensqualität. Aufgrund der bekannten Vordaten könnten die betroffenen Patienten von der Stoßwellentherapie profitieren. Ein Nachweis des regenerativen Potenzials und die Aufdeckung des zugrunde liegenden Wirkmechanismus könnten zu einer raschen klinischen Translation dieser Anwendung führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Versuchstiere liegt dabei in der nötigen Narkose, der operativ herbeigeführten Hinterlaufischämie beziehungsweise Injektion des Gels sowie postoperativen Schmerzen, welche schmerztherapiert werden. Obwohl der Versuch mit Strapazen seitens der Versuchstiere einhergeht, könnten die dadurch erworbenen Kenntnisse zu einer Therapie für derzeit stark leidende Menschen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 3 Jahren 78 Mäuse verwendet.

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

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

Verminderung: Das Projekt ist stufenweise aufgebaut. Nur bei positiven Ergebnissen, 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. Den Tieren wird der Zugang zu Futter und Wasser erleichtert und prophylaktisch eine Schmerzbehandlung anberaumt. Die Tiere werden täglich visitiert und regelmäßig klinisch untersucht.

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

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

Allergische Erkrankungen der Atemwege haben in den letzten Jahrzehnten drastisch zugenommen. Trotz intensiver Forschung sind die genauen Mechanismen und die Risikofaktoren für die allergische Sensibilisierung nur teilweise verstanden. In vorangegangenen Studien konnten wir spezifische Bakterienstämme auf Pollenkörnern identifizieren, die die epitheliale Barriere in Zellkulturversuchen signifikant schwächen. Dadurch kommt es zu einem verstärkten Übertritt von allergenen Proteinen und somit zu einem erhöhten allergischen Potenzial bei Allergenexposition. Wir konnten in bisherigen Studien im Tiermodell nachweisen, dass spezifische Stämme des Pollen-Mikrobioms zu einer verstärkten allergischen Sensibilisierung gegenüber Pollenallergenen führen.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projekts ist die Bestimmung der bakteriellen Faktoren die für diesen Effekt verantwortlich zeichnen. In weiterer Folge soll untersucht werden ob die gezielte Ausbringung definierter Bakterienstämme als Biopestizid Einfluss auf die allergische Sensibilisierung und den Schweregrad von allergischen Reaktionen hat. Das Projekt soll helfen, die Prävalenz von allergischen Erkrankungen besser zu verstehen und weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Allergien zu identifizieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der experimentellen Eingriffe belastet die Tiere nur gering, d.h. in einem ähnlichen Ausmaß wie eine Blutabnahme oder eine Schutzimpfung. Für einige wenige Tiere, die besonders stark auf die Allergene reagieren, können im Rahmen der allergischen Reaktion mittlere Belastungen auftreten. Ansonsten müssen die Tiere durch die Experimente keine Schmerzen ertragen, die über den eines Nadelstiches hinausgehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

für das Projekt werden 376 Mäuse (*Mus musculus*, Stamm BALB/c) benötigt.

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

Vermeidung: Allergische Sensibilisierung und allergische Reaktionen sind Prozesse an denen verschiedene Zelltypen in unterschiedlichen Geweben beteiligt sind und daher können solche Vorgänge nur im Kontext des Gesamtorganismus untersucht werden. Die vorgeschlagenen Experimente erfordern deshalb die Durchführung von Tierversuchen. Im Rahmen dieses Projekts durchlaufen die verwendeten Bakterienstämme einen Evaluierungsprozess in Zellkulturversuchen, so dass nur relevante Stämme und deren Mutanten im Tiermodell getestet werden

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: Das Projekt beruht ausschließlich auf gut etablierten Methoden, die im Hinblick auf eine möglichst geringe Belastung der Tiere bereits weitestgehend verfeinert sind (z.B. Injektionen mit dem jeweils kleinstmögliche Volumen, Blutabnahmen nur das für die Analytik unumgängliche Volumen) Die Mäuse werden über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Auch das tierpflegende Personal ist in solche Experimente aktiv eingebunden und instruiert, allfällige Vorkommnisse unverzüglich an die Tierhaus- und Projektleitung zu kommunizieren. Eine geringstmögliche Belastung der Mäuse durch die Eingriffe wird durch den Einsatz geeigneter Narkosemittel erreicht. Eine Vermeidung von Narkosen wird angestrebt, wenn diese einen größeren Stress verursachen würden als der eigentliche Eingriff, z.B. Blutabnahmen oder Injektionen.

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

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

Hämophilie A, auch als Bluterkrankheit bekannt, ist eine Erbkrankheit, die durch einen Mangel des Blutgerinnungsfaktors VIII verursacht wird. Eine Behandlung der betroffenen Patienten mit diesem Blutgerinnungsfaktor ist aktuell die Standardtherapie. Dabei wird der Blutgerinnungsfaktor VIII entweder kurzzeitig nach Bedarf, oder langfristig zur Vorbeugung von spontanen Blutungen verabreicht. Das derzeitige Hämophilie A-Mausmodell ermöglicht jedoch nur die Auswirkung einzelner Verabreichungen zu studieren, was mit der in der Literatur beschriebenen starken Immunantwort von Mäusen auf den Blutgerinnungsfaktor und der damit verbundenen Produktion von Hemmstoffen gegen diesen zu erklären ist. Dadurch wird der verabreichte Blutgerinnungsfaktor neutralisiert und damit unwirksam gemacht. Um jedoch Begleitkrankheiten von Hämophilie A, wie z.B. das durch wiederholte Einblutung in die Gelenke verursachte Krankheitsbild der hämophilen Arthropathie, als auch den beobachtbaren Knochenschwund vieler Patienten, genauer untersuchen zu können, bedarf es eines neuen Mausmodells. Ziel dieses Projektes ist es daher ein Hämophilie A-Mausmodell zu etablieren, welches die Untersuchung von Langzeiteffekten aktueller Standardtherapien mit vorbeugenden Blutgerinnungsfaktor-Gaben ermöglicht. Dies soll über eine Immunmodulation des bisher verwendeten Hämophilie A-Mausmodells ermöglicht werden, mit dem Ziel die Produktion von Hemmstoffen gegen den verabreichten Blutgerinnungsfaktor VIII zu verhindern.

zu erwartender Nutzen: Die Etablierung des Hämophilie A-Mausmodells soll dazu dienen, etwaige Langzeiteffekte von vorbeugenden Standardtherapien mit regelmäßigen Blutgerinnungsfaktor VIII Gaben zu studieren. Beispielsweise ermöglicht das Modell den Einfluss des Blutgerinnungsfaktors auf den Knochenstoffwechsel und die Wundheilung bei hämophilen Arthropathien zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Entsprechend dem teils schweren Krankheitsbild beim Menschen können unerwünschte langanhaltende Blutungen bei den Tieren nicht ausgeschlossen werden. Die Tiere werden daher bei einer maximalen Anzahl von 5 untergebracht, um aggressives Verhalten und damit etwaige Bissverletzungen zu vermeiden. Aufgrund der Immunmodulation besteht nach Induktion einer Gelenksblutung, welches eine hämophilie Arthropathie simulieren soll, das Risiko einer Wundheilungsstörung oder eines Infekts. Die Tiere werden engmaschig überwacht und erhalten durchgehend Schmerzmedikation.

2. Art und Anzahl der Tiere

Max. 40 Mäuse.

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

Vermeidung: Um Langzeiteffekte aktueller Standardtherapien mit vorbeugenden Blutgerinnungsfaktor-Gaben, wie sie in der Klinik gängig sind, zu ermöglichen, ist die Etablierung eines entsprechenden Hämophilie A-Mausmodells unumgänglich.

Verminderung: Ziel ist es die Anzahl der Tiere für die Etablierung des Mausmodells so niedrig wie möglich zu halten. Es wird daher mit einer niedrigen Anzahl an Tieren gestartet und, wenn signifikante Resultate mit weniger als 40 Tieren zu erzielen sind, die Anzahl auf ein Minimum reduziert.

Verfeinerung: Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindesten einer Woche unter Standardbedingungen in Temperatur-kontrollierten Räumen mit entsprechender Luftzirkulation und 12-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus wird der Tierversuch gestartet. Die Tiere werden bei einer maximalen Anzahl von 5 pro Käfig gehalten, um ein aggressives Verhalten und damit die Gefahr unerwünschter Blutungen zu vermeiden. Während des gesamten Studienverlaufs wird auf eine adäquate Anästhesie und Analgesie geachtet und die Tiere befinden sich unter einer regelmäßigen, engmaschigen Kontrolle.

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

Bei der pharmazeutischen Verarbeitung von Plasmaprodukten muss besonderes Augenmerk auf das Risiko einer Übertragung von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (TSE, e.g. Creutzfeldt Jakob Krankheit) gelegt werden. Dafür werden im Herstellungsprozess der Produkte Reinigungsschritte eingebaut, die dafür sorgen sollen, mögliche vorhandene TSE Erreger zu entfernen. Internationale Richtlinien und auch Behörden empfehlen/fordern die Untersuchung der Wirksamkeit dieser Reinigungsschritte im Herstellungsprozess solcher Plasmaprodukte. In bestimmten Fällen kann auch eine solche Überprüfung durch eine in vivo Testung notwendig werden.

Bei dieser Untersuchung wird das Herstellungsmaterial vor und nach den Reinigungsschritten des Herstellungsprozesses in vivo titriert und die Titrationsgruppen auf das Entstehen von TSE-Symptomen über einen definierten Zeitraum beobachtet. Am Ende der Untersuchung ist es möglich die effektive Abreicherungskapazität der Reinigungsschritte in Form eines Reduktionsfaktors mathematisch sehr genau zu berechnen.

zu erwartender Nutzen: Sicherheit in der Produktion von Humanarzneimitteln und somit auch eine Sicherstellung der menschlichen Gesundheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Untersuchungsmaterial wird einmalig ins Versuchstier appliziert. Es können Tiere eine TSE- Erkrankung durchlaufen. Der Belastungsgrad wird als schwer eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 174 Hamster / Testung beantragt.

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

Vermeidung: Es werden nur die Untersuchungen durchgeführt, die gefordert werden.

Verminderung: Die Anzahl der Gruppen und die Gruppengröße werden statistisch berechnet (Spearman-Kärber Methode für ein 95% Konfidenzintervall).

Verfeinerung: Die Tiere werden standardisiert paarweise in autoklavierten Käfigen mit Enrichment gehalten. Die Applikation der Testsubstanz wird einmalig unter Narkose und vorheriger Schmerzmittelapplikation verabreicht. Der Gesundheitszustand der Tiere wird täglich genau kontrolliert. Abbruchkriterien sind genau definiert und werden angewandt um unnötiges Leid zu vermindern.

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

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

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

Die Wolman-Krankheit, auch Wolman-Syndrom oder Morbus Wolman genannt, ist eine lysosomale Speicherkrankheit. Ein Defekt im Enzym lysosomale saure Lipase (LAL) führt bei den betroffenen Patienten zu einer Anreicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden und zum Tod innerhalb des ersten Lebensjahres. Bei der milder verlaufenden, ebenfalls äußerst seltenen, Cholesterinester Speicherkrankheit (CESD) ist noch eine Restaktivität des Enzyms LAL vorhanden. Da durch den Funktionsverlust der LAL keine Lipide aus dem Lysosom in das Zytoplasma gelangen können, ist der Regelkreis für die Regulation der intrazellulären Cholesterin-Konzentration unterbrochen. Die Symptome sind bereits in den ersten Lebenstagen vorhanden (gastrointestinale Beschwerden, geblähter Leib, Anämie, Hepatosplenomegalie). Es gibt derzeit keine spezifische Therapie für die Wolman-Krankheit. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, beispielsweise durch die Gabe von Inhibitoren der Cholesterin- oder der Apolipoprotein-B-Synthese. Verschiedene Forschungsansätze haben in den letzten Jahren zur Entwicklung von Enzym-Ersatz-Therapien geführt, die allerdings so kostspielig sind, dass sie in vielen Ländern nicht verabreicht werden (z.B. UK). In diesem Projekt untersuchen wir die Auswirkungen des Fehlens von LAL auf die Entstehung von Atherosklerose und Absorption. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion von LAL im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind genetische Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung von Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens einer Lipase deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze zur Verbesserung von metabolischen Erkrankungen sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Magensonden.

2. Art und Anzahl der Tiere

3121 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 daraufgelegt, 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 bzw. bei -80°C 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 Implantation und frühe Entwicklung des menschlichen Embryos ist ein komplexer biologischer Prozess und kann - wie alle biologischen Prozesse - gestört sein; Unfruchtbarkeit, Schwangerschaftskomplikationen und Präeklampsie/Eklampsie sind mögliche Folgen. Fehlbildungen der Gebärmutter, chronische Infektionen oder hormonelle Störungen könnten mögliche Gründe von Fehlgeburten sein. Eine weitere Ursache sind entwicklungsbedingte Fehler im Erbgut des Embryos. Kinder, die aus einem suboptimalen Schwangerschaftsverlauf geboren wurden, neigen häufiger dazu im Erwachsenenalter chronische Krankheiten zu entwickeln. Dieses Projekt wird die genetischen, molekularen und zellulären Mechanismen aufdecken, die der Wechselwirkung zwischen der Blastozyste und dem Endometrium zugrunde liegen und ihre anschließende Auswirkung auf die uteroembryonale Entwicklung. Schließlich werden in-vitro-Implantationsmodelle die systematische Modulation und Beobachtung der Prozesse ermöglichen, die der Uterusimplantation und Embryonalentwicklung zugrunde liegen.

zu erwartender Nutzen: Eine erfolgreiche Implantation und gesunde Schwangerschaft sind wichtige Knotenpunkte, um Krankheiten vorzubeugen und die Lebensqualität der Mutter sowie die Kindesentwicklung zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der Tiere bekommt zwei Hormoninjektionen, um die Reifung und Ovulation möglichst vieler Eizellen zu fördern. Die Herstellung von vasktomierten Männchen erfordert einen chirurgischen Eingriff, ebenso die Implantation der Embryonen. Diese Eingriffe werden unter einer balancierten Allgemeinnarkose mit prä- und postoperativer Analgesie durchgeführt. Keines der beschriebenen Experimente sollte die Tiere ernsthaft und / oder langfristig schädigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 10.750 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nur im ganzen Organismus analysiert werden. Nach sorgfältiger Literaturrecherche werden daher nur biomedizinisch-relevante Versuche durchgeführt. Die Entwicklung von stammzellbasierter Alternativen, wie Organoide, ist Teil eines gesellschaftlichen Trends, der in der 3R-Politik als „Vermeidung“ gelebt wird.

Verminderung: Wir verwenden die kleinstmögliche Anzahl an Mäusen, um statistische Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen zu erhalten. Eine gute Versuchsplanung sowie eine ordnungsgemäße Datenerhebung und -analyse ermöglicht uns die Anzahl der benötigten Versuchstiere zu minimieren. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den erforderlichen Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Institut mit langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise durchgeführt werden. Die Tiere werden kontinuierlich durch Fachpersonal (Tierpfleger, Tierärzte) überwacht und behandelt. Die Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

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

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

Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine verbreitete Erkrankung, die durch Fettablagerung und Entzündung in der Leber charakterisiert ist und in weiterer Folge zur Leberfibrose und Leberzirrhose fortschreiten kann. Es ist bekannt, dass Veränderungen in der Zusammensetzung und Anzahl von Darmbakterien (Übersiedelung), die als Dysbiose bezeichnet wird, an dieser Lebererkrankung beteiligt sind. Die genauen Mechanismen, durch die die Dysbiose den Krankheitsprozess beeinflusst sind jedoch nicht beschrieben. In diesem Projekt soll die Kommunikation zwischen Bakterien und Zellen des Immunsystems bei der Entstehung von NASH näher untersucht werden. Dies soll neue Einblicke in die Rolle von unterschiedlichen Antikörpern im Darm schaffen und in weiterer Folge als Basis für neue Therapieansätzen dienen.

Zu erwartender Nutzen: Die klinische Relevanz unserer geplanten Versuche ergibt sich aus dem Bedarf eines besseren Verständnisses der Abläufe beim Eintreten einer Fettleber. Dieses Verständnis sollte nicht nur die Voraussetzungen für weitere Forschungsprojekte, sondern im Erfolgsfall auch die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Therapie der Fettleber darstellen.

Zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur an lebenden Organismen durchgeführt werden. Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode dar, da das Verfüttern einer sehr gut verträglichen fettreichen Diät zur Entstehung von Gefäßveränderungen führt, die vorwiegend nach dem Tod der Tiere untersucht werden können und den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse

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

Vermeidung: Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo

Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten.

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren..

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 vorliegenden Studie soll die Rolle von zirkulierenden DNasen, DNA-abbauenden Enzymen, bei Gerinnselentstehung- und Auflösung erforscht werden. Außerdem sollen verschiedene Medikamente getestet werden, die ebenfalls DNA im Kreislauf abbauen können. In einzelnen Arbeitspaketen soll hierbei das Fehlen einzelner DNasen und der Einfluss von Entzündungsreaktionen aufgearbeitet werden. Ein Thrombosemodell in der Maus eignet sich hierbei ideal, um wichtige Erkenntnisse über den Mechanismus der Thrombose zu gewinnen.

Zu erwartender Nutzen: Der primäre Nutzen der vorliegenden Studie ist es, Informationen über die Rolle der DNase-Aktivität bei Thrombusentstehung- und Auflösung zu erhalten. Außerdem werden wir in dieser Studie verschiedene in Entwicklung stehende Medikamente testen, die so wie DNase DNA effektiv abbauen können. Darüber hinaus werden diese Ergebnisse höchst interessant für viele andere Bereiche der Medizin sein, da das adressierte Regulationssystem nicht nur in der Thrombose, sondern in vielerlei Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen könnte.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des operativen Modells sowie der Blutabnahmen kann es zu Schmerzen kommen, welche jedoch durch schmerzstillende Medikamente behandelt werden. Die Thrombose verursacht nach der Operation keine starken Schmerzen, kann jedoch zu einer schlechteren Belastbarkeit führen. Unangenehme Nebenwirkungen der getesteten Substanzen sind auf Basis der bisherigen Erkenntnisse nicht zu erwarten. Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist als mittel- bis maximal schwergradig zu erwarten, wird aber durch die Gabe von schmerzstillenden Medikamenten behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen maximal 1.046 Mäuse eingesetzt werden.

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

Vermeidung: Das vorliegende Protokoll erfordert ein reproduzierbares und kontrollierbares Modell für Thrombogenese und Thrombusauflösung. Da kein geeignetes Modell für eine Erforschung dieser Mechanismen in vitro zur Verfügung steht, sind wir auf einen Versuch im Tier angewiesen. Das vorgeschlagene Modell ist in der durchführenden Einrichtung sehr gut etabliert. Mit den zu

testenden Substanzen wurden ausführliche in vitro Experimente durchgeführt, welche einen starken Effekt zeigten.

Verminderung: Es ist ein zentrales Ziel, die Anzahl der zu verwendeten Tier auf ein Minimum zu reduzieren. Dies wird sichergestellt durch langjährige Erfahrung mit dem Operationsmodell sowie eine standardisierte Versorgung der Tiere. Außerdem wurde die Fallzahlberechnung mittels statistischer Verfahren durchgeführt, um die Minimalanzahl der notwendigen Tiere zu berechnen.

Verfeinerung: Die präsentierten Arbeitspakete 1-3 bauen aufeinander auf. Wenn eine Behandlung keinen relevanten Unterschied zeigt bzw. kein Blutgerinnsel entsteht, werden die darauffolgenden Experimente mit dieser Kondition nicht durchgeführt werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis nach spätestens 31. Oktober 2025 vorgesehen.

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

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

Bei einer Reihe entzündlicher ZNS-Erkrankungen des Menschen spielen Antikörper, die körpereigene Proteine erkennen (=Autoantikörper) eine wesentliche Rolle im Krankheitsgeschehen, Während bei einigen dieser Erkrankungen die entsprechenden Antikörper bereits identifiziert wurden und es bereits bekannt ist, welche Proteine erkannt werden, ist das bei anderen Erkrankungen noch unklar. Hier legen die Krankheitsverläufe und das Auffinden Antikörper-produzierender Zellen im Hirngewebe und im Hirnwasser zwar ebenfalls eine Rolle von Autoantikörpern nahe, aber man weiß noch gar nichts über die von diesen Antikörpern erkannten Strukturen, und auch nichts über die von diesen Antikörpern verursachten Gewebsveränderungen. Wir haben jetzt damit begonnen, derartige Autoantikörper aus dem Gewebe zu klonieren und zu charakterisieren. Viele dieser Untersuchungen können in vitro erfolgen, aber aufgrund komplexer zellulärer und molekularer Wechselwirkungen im intakten Gewebe müssen wir im Tiermodell austesten, ob die klonierten Autoantikörper tatsächlich zu Gewebeschaden führen, und wie sie das machen.

zu erwartender Nutzen: Die Tierexperimente helfen uns dabei, nachweislich pathogene Autoantikörper zu identifizieren, damit wir dann mit diesen in vitro weiterarbeiten können, um die von ihnen erkannten Strukturen auf molekularer Ebene zu entschlüsseln und somit neue therapeutische Ansätze zur Behandlung dieser Erkrankungen zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Anästhesie. Die Tiere werden entweder schon vor Auftreten klinischer Symptome für histologische Untersuchungen und Zell-Entnahmen getötet, oder entwickeln kurzfristig mittelgradige Belastungen aufgrund der Ausbildung entzündlicher ZNS Erkrankungen. Am Ende der Experimente werden die Tiere schmerzfrei durch CO₂ Inhalation getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

560 Ratten.

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

Vermeidung: Um unnötige Versuche zu vermeiden werden wir vorab in vitro testen welche Antikörper auch an Zielstrukturen im Rattengewebe binden, und dann nur diese Antikörper im Tiermodell hinsichtlich ihres pathogenen Potentials austesten.

Verminderung: a) Um die Zahl der für diese Experimente vorgesehenen Tiere so gering wie möglich zu halten, wurde die benötigte Tierzahl durch statistische Fallzahlberechnungen ermittelt. b) Zudem werden die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten, wodurch die Variabilität innerhalb der Experimente eingeschränkt wird und ganz generell geringere Tierzahlen in unseren Experimenten möglich sind. c) Des Weiteren werden wir Ratten verwenden, die für die Untersuchung Organ-spezifischer Autoimmunerkrankungen hervorragend geeignet sind. Dadurch müssen wir nur mit sehr wenigen Ausfällen rechnen.

Verfeinerung: Wir verwenden für unsere Experimente Ratten anstelle von Mäusen, da das Komplementsystem der Maus nicht mit humanen Antikörpern interagiert und eine weitere Ko-Injektion mit humanem Komplement notwendig machen würde. Im Gegensatz dazu kann das Komplementsystem der Ratte sehr gut mit humanen Antikörpern interagieren, weswegen wir keine weitere Komplement-Injektion benötigen. Daher kann die Belastung der einzelnen Tiere nochmals gesenkt werden.

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

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

Allergische Erkrankungen sind weltweit im Steigen begriffen und können sehr ernsthafte, mitunter lebensbedrohende Komplikationen verursachen. Die genauen Ursachen für die Entstehung dieser Krankheiten sind jedoch weitgehend ungeklärt. Neuere Hinweise aus der Fachliteratur deuten darauf hin, dass nicht (nur) das Allergen selbst, sondern vielmehr mikrobielle Bestandteile wesentlich an der Immunmodulation in Richtung allergischer Reaktion beteiligt sind. Eine Gruppe von Rezeptoren, die für die Erkennung und die Reaktion auf mikrobielle Moleküle verantwortlich sind, sind die sogenannten NOD-like Rezeptoren (NLR) im Zytoplasma von bestimmten Immunzellen. Im vorliegenden Projekt soll untersucht werden, ob NLR an der Modulation von Immunreaktionen gegen klinisch relevante Allergene in Richtung allergischer Erkrankung beteiligt sind.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis dieser Prozesse könnte die Grundlagen für eine gezielte und wirksame Vorbeugung von allergischen Erkrankungen bei genetisch vorbelasteten Personen liefern, aber auch für die Entwicklung von wirksamen therapeutischen Ansätzen für die Behandlung von bereits manifestierten allergischen Erkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Mäuse ist gering, da sämtliche experimentelle Eingriffe nur minimal invasiv sind — etwa vergleichbar mit der Belastung bei Schutzimpfungen und Blutabnahmen in der Humanmedizin. Auch von den gentechnischen Veränderungen der verwendeten Mauslinien ist keine Belastung des Wohlbefindens der Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 820 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Entstehung von Immunreaktionen, aber auch von daraus resultierenden Erkrankungen ist ein äußerst komplexer Vorgang, an dem Wechselwirkungen mit anderen Zellen und mit löslichen Faktoren in den Körperflüssigkeiten beteiligt sind. Daher können solche Vorgänge nur im Kontext des gesamten Organismus untersucht werden. Die vorgeschlagenen Experimente erfordern daher die Durchführung von Tierversuchen.

Verminderung: Durch möglichst effiziente Organisation der Tierzucht werden nur Tiere gezüchtet, die auch für die Versuche verwendet werden können. Die Entstehung von für die Versuche ungeeigneten Tieren wird dadurch minimiert oder gänzlich vermieden. Durch eine möglichst sorgfältige statistische Fallzahl Berechnung wird eine geeignete Gruppengröße abgeschätzt, die bei der minimal erforderlichen Tierzahl noch statistisch aussagekräftige Ergebnisse erwarten lässt.

Verfeinerung: Das Projekt beruht ausschließlich auf seit langem gut etablierten Methoden, die im Hinblick auf eine möglichst geringe Belastung der Tiere bereits weitestgehend verfeinert sind. Spezifische Verfeinerungen im Projekt beinhalten dennoch die Verwendung einer möglichst leichten Anästhesie, um eingriffsbedingten Stress, z.B. durch längeres Fixieren der Tiere, zu vermeiden, andererseits aber auch die Vermeidung von Narkosen, wo diese einen größeren Stress verursachen würden als der eigentliche Eingriff, z.B. Blutabnahmen oder Injektionen. Bei Injektionen wird das jeweils kleinstmögliche Volumen in pyrogenfreien wässrigen Lösungen angestrebt, bei Blutabnahmen wird nur das für die Analytik unumgängliche Volumen genommen. Tiere, die möglichen Belastungen ausgesetzt sind, werden täglich durch qualifiziertes wissenschaftliches Personal inspiziert. Auch das tierpflegende Personal ist in solche Experimente aktiv eingebunden und instruiert, allfällige Vorkommnisse unverzüglich an die Tierhaus- und Projektleitung zu kommunizieren.

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

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

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines patientenspezifisch angefertigten Implantats, welches in der Tumorchirurgie des Kopf-Hals-Bereiches zur Knochendefektdeckung angewendet werden kann. Die Neubildung des Knochens im Implantat ist dabei innerhalb des Körpers des Patienten nach der Implantation geplant, wobei dieser Ansatz (Patient = Bioreaktor) den sichersten Ansatz in der künstlichen Herstellung von biologischem Gewebe darstellt. Gegenüber dem Stand-der-Technik bietet das neue Konzept durch Kombination von Materialien den Vorteil drastisch verbesserter Genauigkeit bei der Operation, hoher mechanischer Belastbarkeit direkt nach der Operation, geringer Irritation des umgebenden Gewebes sowie die Möglichkeit für CT-Diagnostik bei anschließenden Nachuntersuchungen. Der Fokus des vorliegenden Tierversuchsantrages ist eine erstmalige in vivo Testung von diesen durch im 3D-Druck entstandenen bioaktiven Materialien zur Prüfung auf lokale Effekte nach Implantation. Dabei soll eine Charakterisierung der Gewebsreaktion nach Implantation, einschließlich der endgültigen Aufnahme oder der Resorption bzw. des Abbaus des Werkstoffs, erfolgen. Die Erreichung dieser Projektziele hat aus materialwissenschaftlicher, technologischer und (bio)medizinischer Sicht entscheidenden Einfluss auf die rekonstruktive Tumorchirurgie des Kopf-Hals-Bereiches. Die neuen patientenspezifischen Implantate sollen zukünftig den Behandlungserfolg und damit die Lebensqualität der Tumorpatienten verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Eingriffe erfolgen in Allgemeinnarkose und unter entsprechender Schmerztherapie. Basierend auf den Erkenntnissen früherer Versuche mit ähnlichem Studienaufbau ist die Belastung der Tiere postoperativ kurzfristig als mittelgradig einzustufen. Die Belastungen postoperativ werden durch bedarfsangepasste Gaben von Schmerzmitteln kompensiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

8 erwachsene, weibliche Bergschafe mit einem Durchschnittsgewicht von 60-80kg.

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

Vermeidung: Eine Bewertung der biologischen Reaktion des Knochengewebes auf den implantierten Werkstoff muss vor Anwendung im Menschen getestet werden. Ein Ersatz durch in-vitro Methoden ist nicht möglich.

Verminderung: Basierend auf der ÖNORM EN 150 10993-6 zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten, wird die geringstmögliche Zahl an Versuchstieren herangezogen, die zur statistischen Auswertung benötigt werden.

Verfeinerung: Alle in diesem Versuch angewandten Materialien wurden bereits im Vorfeld in-vitro auf ihre Zytotoxizität getestet. Eine exakte Versuchsplanung und optimale Versorgung der Tiere gewährleistet eine maximale Reduktion der Belastung. Die geplante Operationsmethode und Nachbetreuung der Tiere ist gut etabliert.

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

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

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus steigt dramatisch an, nicht nur in industrialisierten Ländern, für die derzeit eine Prävalenz von etwa 4% mit steigender Tendenz angegeben wird. Hauptursache hierfür ist Überernährung in Kombination mit nicht ausreichender Bewegung. Mit den angegebenen Mauslinien soll der Einfluss auf zahlreiche metabolische Kenngrößen in vivo an einem Säugetier studiert werden. Diese Untersuchungen können nicht durch wissenschaftliche aussagekräftige Ersatzmethoden erreicht werden, da komplexe Stoffwechselprozesse nur in lebenden Organismen vollständig entschlüsselt werden können.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen werden dazu beitragen, die Mechanismen von Diabetes und therapeutischen Strategien zu folgen, um eine symptomatische und prophylaktische Behandlung zu finden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die biomedizinische Grundlagenforschung werden gewonnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Verfahren werden nach dem höchstmöglichen Standard für das Wohlbefinden der Mäuse durchgeführt und die Experimente werden nach den Prinzipien der 3R gestaltet. Die Tiere werden verschiedenen Diäten und metabolischen Tests ausgesetzt, welche mit einer geringen bis mittleren Belastung eingestuft sind. Ein geringer Teil der Tiere werden Kältetests ausgesetzt, welche langfristig mit schwer zu beurteilen sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 6.500 Mäuse beantragt.

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

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

Verminderung: Wir verwenden die kleinstmögliche Anzahl an Mäusen, um statistische Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen zu erhalten. Eine gute Versuchsplanung sowie eine ordnungsgemäße Datenerhebung und -analyse ermöglicht uns die Anzahl der benötigten Versuchstiere zu minimieren. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse

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

Verfeinerung: Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den erforderlichen Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise durchgeführt werden. Die Tiere werden kontinuierlich durch Fachpersonal (Tierpfleger, Tierarzt) überwacht und behandelt. Die Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2025 vorgesehen.

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

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

Von Geburt an ist der Organismus permanent mit Mikroorganismen, wie Bakterien und Viren, oder potentiellen Allergenen, z.B. Hausstaubmilben oder Pollen Proteine, in Kontakt. Der Kontakt mit solchen Umgebungsfaktoren ist einerseits wichtig für die vollständige Reifung des Immunsystems, andererseits kann er zu gefährlichen Infektionen, Entzündungen und Allergien führen. Es hat den Anschein, dass sich lokale Entzündungsreaktionen auf das Immunsystem in anderen Organen auswirken können und somit potentiell weitreichende Folgen für die Immunabwehr gegen gefährliche Pathogene oder die Entstehung von Allergien haben. Des weiteren sind die Mechanismen der Wiederherstellung des Ursprungszustands nach einer Entzündung in Organen wie Haut und Lung weitgehend unklar. Mit Hilfe der hier beantragten Versuche soll festgestellt werden, wie bakterielle Hautinfektion die Entstehung von Asthma beeinflusst. Des weiteren sollen die Vorgänge zur Wiederherstellung des Gewebe-Ausgangszustands in der Haut nach Ender der Infektion und in der Lunge nach Entstehung von Asthma untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Im Rahmen dieses Projekts soll untersucht werden, wie sich bakterielle Hautinfektionen auf die Entwicklung von Asthma auswirkt. Neue Erkenntnisse in diesem Bereich können sich als wichtig für die Vorbeugung von Allergien erweisen. Ein besseres Verständnis der Vorgänge beim Abklingen von Entzündungsreaktionen könnte die Grundlage für neue Strategien zur Beschleunigung von Heilungsprozessen sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Untersuchung der Fragestellungen kommen ein bakterielles Hautinfektionsmodell und ein Modell für allergisches Asthma zum Einsatz. Sämtliche Behandlungen werden unter Anästhesie durchgeführt. Die Versuche sind Endpunktanalysen, die Modelle sind so gewählt, dass keine ernsthaften Krankheitssymptome entstehen. So soll die Belastung für die Tiere gering gehalten werden — sie wird als maximal mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden 1088 Mäuse unterschiedlichen Genotyps über 5 Jahre benötigt.

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

Vermeidung: Die vorgeschlagenen Versuche werden durch Ergebnisse umfangreicher Voruntersuchungen mit Zelllinien unterstützt. Um den Einfluss auf den komplexen Vorgang einer

Entzündungsreaktion in einem Gesamtorganismus zu verstehen sind Untersuchungen in einem Tiermodell notwendig und nicht durch alternative Methoden ersetzbar.

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

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

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

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

Ziel des Projektes ist die Untersuchung der molekularen Funktion eines Proteins, welches die Struktur von Chromatin im Zellkern und in Folge höhere Gehirnfunktionen bestimmt. Das Protein bindet an die Erbsubstanz DNA und regelt deren Auffaltung im Zellkern. Klinische Studien an Patienten haben ergeben, dass der Verlust bereits einer der beiden Genkopien für das menschliche Protein (Haploinsuffizienz) schwere Störungen der Lernfähigkeit und schwere Entwicklungsstörungen zur Folge hat. Diese Lernprozesse sind stark mit homeostatischen Regelmechanismen im Gehirn korreliert welche ein intrinsisches Puffersystem für zelluläre Prozesse darstellen und so die Funktionalität und Viabilität des Gehirns gewährleisten. Diese Mechanismen unterliegen biochemischen Prozessen welche wir im Tiermodell Untersuchungen wollen. Wir planen, die molekularen Funktionen des Proteins für Lernen und Gedächtnis in neuronalen Zellkulturen aus konditionalen Knockout Mäusen zu untersuchen. Die benötigten Zellen werden aus neonatalen Mäusen gewonnen welche nach EU-Richtlinien euthanisiert werden. In diesem Alter zeigen die Versuchsmäuse keinen klinisch-pathologischen Phänotyp und sind nicht von genetisch unveränderten Versuchstieren zu unterscheiden. Unsere Untersuchungen haben weiters ergeben dass haploinsuffiziente Versuchstiere welche für die Zucht benötigt werden, lebensfähig und fertil sind und im Vergleich zu genetisch unveränderten Kontrolltieren keine Abweichungen in Körpergröße und maximalem Lebensalter aufweisen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1900 Mäuse

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

Vermeidung: Das in unserem Projekt verwendete experimentelle Modell sind primäre neuronale Kulturen. Wann immer möglich verwenden wir diese Kulturen als Ersatz für Tierversuche (z. B. Verhaltensstudien).

Verminderung: Unser Ziel ist es, die für die Etablierung primärer neuronaler Kulturen erforderliche Mindestanzahl an Tieren zu verwenden.

Verfeinerung: Genetisch veränderte Mutanten werden als Quelle neuronalen Gewebes bei postnatalem Tag 0-1 verwendet. In diesem Alter sind die Versuchstiere Mäuse normal, gut entwickelt und gefüttert (Milchleck) und zeigen keine Anzeichen eines klinisch pathologischen

Phänotyps. Die Genotypisierung und Identifizierung der Mäuse wird bei P14 durchgeführt. Aufgrund unserer Beobachtungen unterscheiden sich in diesem Entwicklungsstadium das Körpergewicht, das allgemeine Aussehen und die Bewegungsaktivität der genetisch veränderten Versuchstiere nicht von ihren Wurfgeschwistern und sie sind phänotypisch nicht unterscheidbar. Genetisch Veränderte Versuchstiere welche nicht für experimentelle Zwecke gebraucht werden (bei postnatalem Tag 0-1), werden vor P15 eingeschläfert, sobald ihr Genotyp identifiziert wurde. Sie erreichen daher nicht die Entwicklungsphase (P15-P28), in der sie aus unerklärlichen Gründen eine Verringerung des Körpergewichts sowie eine Wachstumsverzögerung aufweisen. Die Mäuse im angeforderten Zuchtschema, sind lebensfähig, fruchtbar, erreichen das gleiche Alter und Körpergewicht wie ihre Wurfgeschwister und zeigen keine Anzeichen eines klinisch pathologischen Phänotyps. In diesem Fall stellen wir sicher, dass die Tierhaltung den Bedürfnissen der Tiere entspricht (z.B. durch Umweltverbesserung wie Nistmaterial, Mausheime und Nagehölzer).

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

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

Projektziel und zu erwartender Nutzen: Diese Studie dient dazu, ein zuverlässiges in vivo Modell für hypertrophe Narben zu etablieren und um a) mehr über die Bildung dieser Narben in Erfahrung zu bringen und b) relevanten, bereits verwendeten Therapieoptionen Evidenz zu verleihen und diese zu optimieren. Somit wird es möglich gemacht, langfristig, potentielle neue Therapiemodalitäten mit größerem klinischem Benefit zu entwickeln. Da die Narben des Duroc Schweins den menschlichen hypertrophen Narben am ähnlichsten sind, können die aus diesem Versuch entstandenen Erkenntnisse gut auf den Menschen übertragen werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist moderat. Den Tieren werden unter Betäubung oberflächliche Wunden gesetzt. In der ersten Phase der Versuche könnten Schmerzen durch die Wunden entstehen, daher erhalten die Tiere in dieser Phase vorbeugend schmerzstillende Medikamente. Bei Bedarf wird nach dieser Phase die Schmerzbehandlung fortgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Duroc Schweine

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, weil die zu untersuchenden Parameter nur am lebenden Organismus getestet werden können, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter einer Narbe nicht ausreichend beschreibt.
- in vitro Experimente nicht die Reaktion des lebenden Gewebes nachstellen können.
- nur in vivo das komplexe Gefüge einer Narbe nachgestellt werden kann.

Eine detaillierte Untersuchung hypertropher Narben wie sie in diesem Versuchs Antrag angestrebt ist, kann nicht am Menschen durchgeführt werden, da große aber trotzdem kontrollierbare Wunden sowie mehrere Biopsien notwendig sind. Beim Menschen treten hypertrophe Narben unregelmäßig auf.

Verminderung: Es wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Aussagekraft, die eine eindeutige Aussage zulässt. Durch direkte Parallelvergleiche von Narben in jedem Tier wird die Anzahl der benötigten Tiere geringgehalten. Auch wenn frühzeitig erkannt werden sollte, dass die Methodik keinen Nutzen erweist, werden die Versuche abgebrochen und somit die Fallzahl verringert.

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

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

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

Akute Lungenverletzung (ALI) und akutes Atemnotsyndrom (ARDS) beschreiben klinische Syndrome von akutem Atemstillstand mit erheblicher Morbidität und Mortalität. Akute Lungenverletzung ist eine Erkrankung der akuten Entzündung, die eine Störung der Lungenendothel- und Epithelbarrieren verursacht. Die Alveolar-Kapillar Membran besteht aus dem mikrovaskulären Endothel, dem Interstitium und dem Alveolar-Epithel. Zu den zellulären Eigenschaften von ALI zählen der Verlust der Alveolar-Kapillar-Membranintegrität, eine übermäßige Transepithel-Migration von Neutrophilen und die Freisetzung proinflammatorischer, zytotoxischer Mediatoren. Letztendlich führt diese Verletzung zu einem lebensbedrohlichen Ausfall mehrerer Organe. Trotz eines weitaus besseren Verständnisses der Pathophysiologie dieser Erkrankung bleibt die Lungenschutzbeatmung mit geringem Tidalvolumen die einzige spezifische Therapie für ALI / ARDS mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil. Die Verwendung einer mechanischen Beatmung (MV) mit höherem Atemzugvolumen zur Korrektur des Gasaustauschs bei diesen Patienten kann zu noch mehr Verletzungen führen, wenn dies unachtsam erfolgt, was zu einer durch das Beatmungsgerät verursachten Lungenverletzung führt. Es gibt keine etablierten gezielten pharmakologischen Interventionen für die Behandlung dieser Formen von Lungenverletzungen, die einen signifikanten Nutzen in randomisierten prospektiven klinischen Studien zeigen. Die Etablierung neuer Therapiestrategien zur Behandlung dieser kritischen Pathologie ist daher von äußerster wissenschaftlicher Bedeutung.

zu erwartende Nutzen: Die Ergebnisse können unsere Kenntnisse über die Entstehung der Krankheit im 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 einer Lungenentzündung, die der Erkrankung des Menschen ähnlich sind, z.B. häufig Abnahme der Lungenkapazität sowie Zunahme des Lungenödems.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 108

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 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. 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.

Verfeinerung: 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 ausgebildetem Tierpflegeteam 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

Das Immunsystem spielt nicht nur in der Bekämpfung von Infektionen, sondern auch in der Beseitigung von Krebszellen eine große Rolle. Um der Elimination zu entgehen, entwickeln Tumorzellen sehr oft Strategien sich vor Immunzellen zu verstecken. Immunediting beschreibt das Phänomen, dass ein Tumor durch den Druck des Immunsystems entartet und dadurch immunresistent wird. Hier zielen wir darauf ab, die der Immunresistenz zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu bestimmen. Außerdem werden wir die Anwendung sogenannter chimeric antigen receptor (CAR)-T Zellen zur Therapie von Leukämie untersuchen.

Zu erwartender Nutzen: In den letzten Jahren wurden viele Tumortherapien entwickelt, die darauf abzielen, Immunzellen im Kampf gegen Krebs zu aktivieren. Dieses Projekt soll Erkenntnisse über die komplexe Interaktion zwischen NK- bzw. T- und Leukämiezellen liefern. Die Bestimmung der molekularen Mechanismen, die der Immunresistenz zugrunde liegen, ist eine Voraussetzung für die Entwicklung langfristig erfolgreicher Tumortherapien.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Immundefizienten Empfängermäusen wird über eine intravenöse oder subkutane Injektion Tumorzellen transplantiert gefolgt von einer Immunzell-Rekonstitution. Die Leukämieentstehung wird mittels Beobachtungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und regelmäßigen Untersuchungen der Blutleukozytenzahl verfolgt. Bei einer definierten Verschlechterung des Gesundheitszustandes bzw. einer Grenzwert-überschreitenden Blutleukozytenzahl werden die Tiere schmerzfrei getötet und analysiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

4774 Mäuse (*Mus musculus*) unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Für diese besondere Fragestellung gibt es noch keinen adäquaten methodischen Ersatz, da in vitro Untersuchungen es nicht zu einem zufriedenstellenden Maße ermöglichen, komplexe Wechselwirkungen zwischen Tumor- und Immunzellen zu simulieren.

Verminderung: Durch Erfahrung mit den beantragten Versuchsmodellen kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Durch eine rigorose Standardisierung aller

Versuchsbedingungen wird eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse erzielt. Die angegebenen Tierzahlen wurden mit einer statistischen Power von 90% berechnet und sind daher Maximalzahlen, die im Verlauf des Projekts eventuell reduziert werden können.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet etablierte und international akzeptierte Mausmodelle und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Bezugnehmend auf diese Voraussetzung wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten. Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzel-Einstreu sowie Nestbaumaterial, Versteckmaterial und Nagematerial (Holzwolle bzw. sizzle net) gehalten, haben ad libitum Zugang zu Futter und Wasser und werden von erfahrener Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden täglich auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitssymptome und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls den Endpunkt für das betroffene Tier zu setzen. Zudem wird das Fortschreiten der Leukämie durch regelmäßige Analysen der Blutleukozytenzahl überwacht.

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

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

Ziel der Studie ist es, bisher nicht bekannte Mechanismen in der Entwicklung von Folgeerkrankungen eines Typ 2 Diabetes mellitus zu identifizieren, die in weiterer Folge die Identifikation neuer Therapieansätze ermöglichen sollen. Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stellen nach wie vor die Haupttodesursache für Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mellitus dar, gleichzeitig steigt auch die Gesamtzahl der Typ 2 DiabetikerInnen, die im Laufe ihres Krankheitsverlaufes eine Nierenersatztherapie benötigen. Große internationale klinische Studien haben gezeigt, dass der Einsatz eines neuen Wirkstoffes zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung und zu einer verminderten Sterblichkeit von Typ 2 DiabetikerInnen führt. Unklar ist bis jetzt allerdings, welche Mechanismen dafür verantwortlich sind. Zudem ist noch nicht klar, welche Typ 2 DiabetikerInnen speziell von der Einnahme solcher Medikamente am meisten profitieren würden. Die Charakterisierung der verantwortlichen Mechanismen dient nicht nur dem besseren Verständnis der medikamentösen Therapie, sondern vielmehr auch dem Erkennen pathophysiologischer Vorgänge in der Entstehung dieser Folgeerkrankungen.

zu erwartender Nutzen: Aufklärung zu zellulären und systemischen Mechanismen und Wirkung des neuen Wirkstoffes auf die Erkrankung. Damit verbunden ist die Hoffnung, neue präventive oder therapeutische Ansatzpunkte für diabetische Folgeerkrankungen zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Induktion eines Diabetes mellitus Typ 2 und Übergewicht durch verschiedene Diäten. Kurzzeitiger Schmerz und Stress durch Blutabnahmen aus der Schwanzvene.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Mäuse in einem Zeitraum von 2 Jahren.

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

Vermeidung: Da es sich in der Studie um äußerst komplexe metabolische Veränderungen den gesamten Organismus betreffend handelt, ist eine Untersuchung der zellulären Mechanismen durch Zellkulturversuche leider nicht möglich, vor allem weil die hormonellen und metabolischen Interaktionen zwischen den besonders stoffwechselaktiven und —bestimmenden Organen und Geweben (Fettgewebe, Leber, Skelettmuskulatur, Niere, Gastrointestinaltrakt, Gehirn) im

speziellen untersucht werden sollen. Die genannten Gewebe und Organe sind zentral für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus, gleichzeitig sind sie neben dem Herz auch wesentliche von Spätschäden betroffene Organe. Dieses Zusammenspiel der verschiedenen Organe lässt sich derzeit nur in tierexperimentellen Arbeiten ausreichend darstellen.

Verminderung: Es wurde die geringstmögliche Anzahl von Tieren um dennoch eine valide wissenschaftliche Aussage treffen zu können ausgewählt. Aufgrund der Auswahl von männlichen Mäusen kann die Varianz innerhalb der Gruppe minimiert werden und dadurch die Anzahl der benötigten Tiere verringert werden.

Verfeinerung: Durch besonders sorgsame Durchführung der Tests durch geschulte Mitarbeiterinnen insbesondere durch fachgerechte Narkose wird die Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert. Die sorgsame Betreuung vor, während und nach dem Tierversuch gewährleistet eine maximale Reduktion der Belastung für die Tiere. Die Tiere werden soweit möglich in Gruppen gehalten, um das soziale Gefüge der Tiere nicht zu stören und dadurch Stress zu minimieren. Zusätzlich wird den Tieren Nistmaterial zur Verfügung gestellt, welches ebenfalls zu einer Reduktion der Belastung für die Tiere beitragen kann.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen männliche transgene α -Syn Line 61 (TNWT61) Mäuse und männliche nicht-transgene Geschwistertiere mit unterschiedlichen Konzentrationen zweier Testsubstanzen oder Vehikel für 3 Monate behandelt werden. Im Verlauf der Studie werden die Tiere in verschiedenen Verhaltenstests auf motorische Defizite untersucht. Am Ende des Projekts wird das Gehirn der Tiere entnommen und sowohl biochemisch als auch histologisch auf Parkinson-typische Pathologien untersucht. Damit soll der konzentrationsabhängige Effekt der Testsubstanzen auf die Symptome und Pathologien der Parkinson-Krankheit ermittelt werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Die tägliche per orale Behandlung löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und somit kann der Stresslevel gesenkt werden. Der Wire Suspension Test, RotaRod Test und Beam Walk Test führen bei nicht-transgenen Tieren zu geringgradigen Stress aber zu keinem Schmerz oder Leid. Da der Stresspegel für motorisch beeinträchtigte Tiere steigen kann, wird davon ausgegangen, dass es bei Line 61 Mäusen zu gering- bis mittelgradigem Stress kommt, jedoch auch bei ihnen zu keinem Schmerz oder Leid. Es wird von keinen Nebenwirkungen durch die Substanzen ausgegangen. Die intraperitoneale Applikation der finalen Narkose erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Es wird erwartet, dass diese Therapeutika die motorischen Defizite und die Gehirn-Pathologien verbessern. Damit stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit der Parkinsonschen Erkrankung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 70 männliche transgene Line 61 Mäuse und 42 männliche nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von ca. 4 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 14 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde im Vorfeld mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt und ist für Studien dieser Art üblich.

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

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

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

Zebrafische sind ein etabliertes Wirbeltiermodell, was in den letzten 30 Jahren wesentlich in der Entwicklungsbiologie dazu beigetragen hat, zu verstehen, wie sich Organe und ganze Organismen bilden. Die Entschlüsselung des Zebrafischgenoms zeigte, dass Zebrafische mehr als 80% aller krankheitsrelevanten Gene des Menschen besitzen. Daher werden Zebrafische nun auch immer mehr in der Krankheitsforschung als Modell eingesetzt, um die molekularen Ursachen verschiedener Krankheiten besser zu verstehen und Therapiestrategien zu entwickeln. Hierbei werden typischerweise Zebrafischlinien für menschliche Krankheiten generiert, bei denen das orthologe Gen des betroffenen humanen Gens gentechnisch verändert wurde, so dass es einen ähnlichen Defekt vorweist. Eine zweite Strategie zur Modellierung von Krankheiten im Zebrafisch ist die zelltypspezifische Expression von defekten humanen Genen.

Bei beiden Strategien ist es notwendig, Fische zu genotypisieren, um zu verifizieren, dass sie tatsächlich die gewünschte genetische Veränderung besitzen, bevor sie weiter in der Zucht oder ihre Nachkommen in Versuchen angewendet werden. Dies soll sicherstellen, dass gewonnen Erkenntnisse wirklich krankheitsrelevant sind. Zur Genotypisierung wird den Fischen ein Gewebestück (1-2mm) der Schwanzflosse entnommen und es wird molekularbiologisch untersucht, ob die gewünschte genetische Veränderung wirklich vorhanden ist. Die Schwanzflosse regeneriert bei Zebrafischen innerhalb weniger Tage wieder vollständig, sodass keine Beeinflussung bestehen bleibt.

Ferner ist in vitro Fertilisation eine wichtige Methode, um transgene Linien nicht fortwährend halten zu müssen, sondern bei Bedarf für Experimente erneut generieren zu können. Dabei werden Zebrafischweibchen durch leichten Druck zur Eiablage animiert und diese Eier können durch eingefrorenen Samen befruchtet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Eine Genotypisierung und die Eiergewinnung für in vitro Fertilisation unter Anästhesierung und Anwendung der "3R" erfolgt an bis zu 3700 Zebrafischen und der Schweregrad des Eingriffes ist gering.

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

Replacement: Um die Prozesse und molekularen Ursachen, die zu Krankheiten führen zu verstehen, ist es unerlässlich die komplexen Vorgänge in einer Umgebung, die so natürlich wie möglich ist, zu untersuchen. Klassischerweise wurden hierfür Mauskrankheitsmodelle genutzt. Wir wollen dieses Säugetiermodell durch Modelle im Zebrafisch ergänzen und soweit wie möglich ersetzen, da in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass dieser sich hervorragende für in vivo Krankheits- und Krebsmodelle und Medikamentenscreens eignet.

Reduction: Die Anzahl der Genotypisierungen wird dadurch reduziert, dass wenn immer möglich Transgenesemarker, wie z.B. GFP Expression für transgene Fische genutzt wird, um den genetischen Status anzuzeigen. Ferner werden nur so viele Fische genotypisiert, wie für Zucht oder Experimente notwendig sind. Eine Reduktion der Versuchstiere wird außerdem dadurch erreicht, dass nicht fortwährend alle Linien gezüchtet werden, sondern bei Bedarf durch in vitro Fertilisation erzeugt werden können. Durch den Einsatz von Zebrafischen lässt sich die Anzahl von Mäusen in ähnlichen Experimenten reduzieren.

Refinement: Wir reduzieren die Belastung der Tiere während des Genotypisierens und der Eiergewinnung für in vitro Fertilisation durch Verabreichung von Anästhetika.

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

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

Um zu überleben, müssen sich Organismen an veränderte Lebensumstände anpassen. Verhaltensflexibilität durch Lernen spielt dabei eine wichtige Rolle. Die physiologische Reaktion auf Stress ist ein sinnvoller Anpassungsmechanismus, der einen Organismus auf ungünstige Bedingungen (z. B. Angriffe von Raubtieren) vorbereitet, indem er zusätzliche Energie bereitstellt. Sogenannte ökologische relevante Herausforderungen können entweder kurzfristig oder langfristig auf den Organismus einwirken. Kurzfristige Herausforderungen können die Aufmerksamkeit und Gedächtnisbildung erhöhen. Langanhaltende Herausforderungen führen manchmal zu einer chronischen physiologischen Reaktion, die wiederum die Flexibilität beeinträchtigen kann. Sowohl frühe Lebenserfahrungen als auch der Ernährungszustand beeinflussen, wie Tiere auf ökologisch relevante Herausforderungen reagieren. Anhand eines Fischmodells werden wir testen, wie frühe Lebenserfahrung, Ernährung und ökologische Herausforderungen das Lernen und die Verhaltensflexibilität beeinflussen.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen besteht in einem besseren Verständnis darüber, wie Tiere (und möglicherweise auch Menschen) auf veränderte Lebensumstände und Überernährung reagieren. Da das Projekt Methoden aus der Kognitions- und Verhaltensbiologie sowie aus der Endokrinologie und molekularen Neurobiologie vereint, sind die Erkenntnisse von interdisziplinärem Interesse. Die Erforschung von Faktoren, welche die Anpassung an veränderte Lebensumstände beeinflusst, ist aktuell besonders relevant, da sich das Klima und somit die Lebensumstände für viele Tiere und den Menschen schneller denn je verändern. Da der physiologische Mechanismus in den meisten Wirbeltieren gleich ist, können wir mithilfe unseres Fischmodells auch Erkenntnisse gewinnen, die für andere Tiere und den Menschen von Bedeutung sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das zum Zweck der Ermittlung des Gewichts, der Größe und des Geschlechts durchgeführte Handling der Fische ist mit Disstress für die Tiere verbunden. Zum Zweck der individuellen Identifizierung werden die Fische durch Injizieren eines Farbstoffs gekennzeichnet. Um den Hormongehalt im Wassers zu messen, wird den Fischen ACTH (Adrenocorticotrope-Hormon) intraperitoneal injiziert. Die Fische werden verschiedenen Situationen ausgesetzt, um ihr Verhalten zu beobachten. Um zu verstehen, wie Gene im Gehirn die

Anpassung an neue Lebensumstände regulieren, müssen 90 Fische getötet werden das aber nur 22% der Versuchstiere entspricht.

2. Art und Anzahl der Tiere

392 *Neolamprologus pulcher*

10 *Lepidolamprologus elongatus*

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

Vermeidung: Da es sich um eine Verhaltensstudie handelt, ist der Einsatz einer Alternativmethode nicht möglich.

Verminderung: Durch die Standardisierung aller Verhaltens- und Versuchsbedingungen kann eine Reduktion der Streuung bei den Versuchsergebnissen erreicht werden. Mithilfe einer genauen Versuchsplanung und einer statistischen Abschätzung der vermutlich zu beobachtenden Effektgröße wird sichergestellt, dass nur die unbedingt erforderliche Anzahl an Tieren verwendet wird.

Verfeinerung: Da die Studienergebnisse nur dann relevant sind, wenn sich die Tiere natürlich verhalten, werden sie unter semi-natürlichen Bedingungen gehalten. Dies bedeutet, dass genügend Platz (Schwimmraum) und ausreichende Versteckmöglichkeiten vorhanden sind. Die Fische werden mit einem abwechslungsreichen Nahrungsangebot versorgt und täglich kontrolliert, um Anzeichen von Aggression oder Verletzungen bzw. Krankheiten festzustellen. Bei Bedarf werden die erforderlichen Maßnahmen getroffen (z.B. Umsetzen in ein anderes Becken, Behandlung, Euthanasie). Mit täglichen Beobachtungen werden wir das Wohlbefinden sowie die Gesundheit der Tiere sicher stellen. Im Falle von Krankheiten oder Verletzungen werden wir die betroffenen Fische in ein separates Becken setzen und entsprechend behandeln. Wenn sich separierte Fische nicht nach wenigen Tagen erholen, werden sie vom Experiment ausgeschlossen und wenn nötig euthanasiert.

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

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

zu erwartender Nutzen: Resorbierbare Implantate in der Chirurgie sind von besonderem Interesse, da konventionelle Implantate oder die bisherigen resorbierbaren Implantate einige Nachteile aufweisen. Diese sind folgende: Herkömmliche Implantate haben den Nachteil, dass man diese in einer weiteren Operation entfernen muss, was die Kosten erhöht und mit zusätzlichem Risiko für den Patienten verbunden ist. Benutzt man resorbierbare Implantate, so sind dies bisher PLLA/PLGA also Implantate aus zuckerhaltigen Derivaten. Der Nachteil dieser Implantate ist, dass die notwendige mechanische Belastbarkeit auf die Implantate nicht aufgebracht werden kann und dass diese oftmals brüchig sind und im Zuge der Resorption fibrotische Kapseln bilden. In den letzten Jahren haben sich Magnesium-basierte Legierungen als vielversprechendes Material mit biodegradierenden Eigenschaften herausgestellt, da diese mechanisch belastbar sind, sich resorbieren und osteoinduktiv sind. Es ist gelungen eine Mg-Legierung herzustellen, die die notwendigen mechanischen Eigenschaften und die erforderliche Korrosionsresistenz erbringt und dabei ganz ohne die Beimischung von seltenen Erden auskommt - ein Durchbruch in der Materialentwicklung der letzten Jahre. Diese Entwicklung könnte für die Heilung von Knochenbrüchen erhebliche Vorteile bringen, da Operationen zur Entfernung von Implantaten hinfällig wären.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird beantragt, resorbierbare Magnesium-Schrauben in die Tiere zu implantieren. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden analog auch in der Behandlung von Patienten eingesetzt. In den bisherigen Versuchsreihen anderer Indikationen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Nach Versuchsende werden die Tiere euthanasiert, um deren Beckenknochen zu entnehmen und die darin enthaltenen Schrauben zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

84 Bergschafe

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

Vermeidung: In vitro Untersuchungen und Zelltestungen ohne Tierversuche wurden bereits mit den genannten Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut

von den Zellen verstoffwechselt wird. Allerdings kann die Wirkung der Implantate in einem zusammenhängenden Organsystem, bzw. das biomechanische Verhalten der Implantate nur im Tier untersucht werden. Ein finaler Versuch am Großtiermodell zur kombinierten Bestätigung von in vitro und in vivo Ergebnissen der vorhergehenden Studien ist zur anschließenden Durchführung einer klinischen Studie unumgänglich.

Verminderung: Zur Senkung der Tieranzahl auf ein Minimum, wurde angestrebt möglichst viele Versuche pro Tier in vivo durchzuführen. Durch die nicht invasive und nicht destruktive Untersuchung mittels humanem CI bleibt das Gesamtkollektiv der Versuchstiere bis zum Ende der Studienlaufzeit erhalten und erlaubt eine möglichst geringe, statistisch relevante Anzahl an Tieren. Bei den in vivo Untersuchungen können nämlich Parameter wie die Schnittstelle zwischen Knochen und Implantat, bzw. die Degradation des Implantat-Materials gemessen werden, ohne das Tier opfern zu müssen. Außerdem lässt sich die zeitliche Entwicklung des Implantats im Tier darstellen, wodurch sich die statistische Relevanz erhöht.

Verfeinerung: Nach Eintreffen der Tiere bekommen diese eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor der Versuch startet. In dieser Zeit haben die Schafe freien Zugang zu Stall und Weide. Nachdem Schafe Herdentiere sind, werden sie in Gruppen gehalten, um Stress zu reduzieren. Die Tiere haben freien Zugriff auf Nahrung und Wasser. Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden Blutabnahmen zu den Zeitpunkten der CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen bis zum Ende der Studie von erfahrenem Tierpflegepersonal betreut und regelmäßig vom Tierärzteteam auf ihren Gesundheitszustand überprüft. Sämtliche Untersuchungen, Anästhesien und Operationen, sowie die Gabe von Schmerzmitteln oder anderen Medikamenten werden nach tierärztlichem Protokoll 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

zu erwartender Nutzen: Wachstumsfaktoren wie der Epidermale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) sowie die in den Signalwegen nachgeschalteten Moleküle (z.B. AP-1 Transkriptionsfaktoren) spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Entzündungen und Tumoren. Für die Tumorentstehung sind nicht alleine die Tumorzellen verantwortlich sondern Tumore sind sehr komplexe Erkrankungen, die durch die Wechselwirkung verschiedener Zellen entstehen. Zellen des Abwehrsystems können je nach Tumortyp dessen Wachstum eher fördern oder aber bekämpfen. Es ist schwierig, diese Komplexität in vitro in Zellkultursystemen nachzustellen, zu untersuchen und entsprechende wirksamere Therapiekonzepte zu entwickeln. Deswegen ist es unumgänglich, Modellorganismen wie die Maus zu verwenden, um die Mechanismen der Krankheitsentstehung zu untersuchen und neue potentielle Therapieansätze zu testen und aufzuzeigen. Patienten, die mit EGFR Inhibitoren zur Verringerung des Tumorwachstums behandelt werden weisen massive entzündliche Veränderungen in der Haut auf. Die Stärke der Entzündung korreliert mit dem Therapieerfolg, kann aber auch zu Therapieabbruch führen. Es ist zur Zeit unklar, wie Hautentzündung und Anti-Tumor Wirkung zusammenhängen. Um diesen Zusammenhang zu untersuchen werden genetisch veränderte Mäuse verwendet, in denen der EGFR in verschiedenen Zellen ausgeschaltet und danach die Auswirkungen auf Immunzellen und Tumorzellen untersucht werden kann. Ziel ist die Reduktion der entzündlichen Nebenwirkungen der Anti-EGFR Therapie bei Erhalt der Anti-Tumor Wirkung. Die Aktivierung des Immunsystems ist aber auch eine Möglichkeit, das körpereigene Immunsystem beim Kampf gegen einen Tumor zu unterstützen. In den letzten Jahren hat die Aktivierung der körpereigenen Immunzellen durch sogenannte Checkpoint Inhibitoren in der Therapie von metastasierenden Tumoren wie Melanom oder Lungenkarzinomen sehr große Erfolge gezeigt und 20% der Patienten können damit langfristig überleben. Leider ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt wieso viele Patienten auf diese Immuntherapien nicht ansprechen. Ein besonderes Augenmerk unserer Untersuchungen liegt deshalb auf Abwehrzellen und wie diese aktiviert werden können, um Tumore zu bekämpfen. Hierbei interessiert uns vor allem der Wirkungsmechanismus eines Medikaments, das über die Haut verabreicht werden kann und schon erfolgreich beim Basalzellkarzinom verwendet wird. Das Verständnis dieser Wechselwirkungen soll neue Ansätze zur Immuntherapie auch für andere Tumorarten bringen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die erwartete Belastung ist für die Mehrzahl der Mäuse gering und für ca. 30% der Mäuse mittel. Die häufigsten verwendeten Methoden sind Injektionen, lokale Behandlung mit immunstimulierenden Substanzen sowie die Induktion subkutaner Tumore durch Injektion unter kurzer Anästhesie.

2. Art und Anzahl der Tiere

16736 Mäuse unterschiedlichen Genotyps vorwiegend aus Eigenzucht für 5 Jahre

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

Vermeidung: Unsere Fragestellungen untersuchen die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zellpopulationen. Zur Vermeidung von Tierversuchen werden Experimente wenn möglich in Zellkultursystemen durchgeführt. Durch den Einsatz von Datenbanken können verfügbare Daten anderer Arbeitsgruppen für unsere Fragestellungen verwendet werden.

Verminderung: Vor der Durchführung eines Tierversuches werden alle Fragestellungen in Zellkulturen vorgetestet. Die Ergebnisse aus den Zellkulturexperimenten sind Grundlage für die Entscheidung, ob Tierversuche erfolgversprechend sind und durchgeführt wird.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere erfolgt unter standardisierten Haltungs- und Zuchtbedingungen und erfolgt durch fachlich kompetentes Personal. Bei allen Methoden, die zu einer Belastung der Tiere führen, wird, wenn notwendig, Analgesie und Anästhesie durchgeführt. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

Der Herzinfarkt zählt zu den Herzkreislauf- Erkrankungen und ist einer der Hauptgründe für Sterblichkeit weltweit. Die Belastung für die Gesellschaft sowie für jeden einzelnen Patienten ist enorm. Beim Herzinfarkt kommt es durch eine langanhaltende Mangel durchblutung und damit Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff zum unkontrollierten Absterben von Herzmuskelzellen. Die Therapiemöglichkeiten haben sich im Laufe der letzten Jahre stark verbessert und so ist es möglich immer mehr Patienten an ein relativ beschwerdefreies Leben heranzuführen. Mit dieser Entwicklung gehen jedoch auch eine steigende Häufigkeit des ungewünschten Umbaus des Herzens nach Infarkt sowie ein erhöhtes Risiko eines Herzversagens einher. Verschiedene Ursachen und Reaktionen sowie Botenstoffe des Körpers spielen eine wichtige Rolle in diesen Umbaumechanismen. Deshalb ist es uns wichtig hier anzusetzen und verschiedene Mediatoren auf ihre Wechselwirkungen in Bezug auf diese Erkrankungen zu untersuchen und genauer verstehen zu können.

zu erwartender Nutzen: Die zugrundeliegenden Mechanismen und Abläufe nach Herzinfarkt sind noch nicht restlos geklärt. Die große soziale Belastung, die diese Krankheit aufwirft und die damit verbundene klinische Relevanz dieses Projektes rechtfertigt dessen Durchführung. Die erhobenen Daten dieser Studie sollen nicht nur als Vor- und Grundlage für weitere Forschung dienen, sondern auch neue Möglichkeiten bzw. Ansätze für Therapie und Prävention von kardiovaskulären Krankheiten aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Erforschung der oben beschriebenen Pathomechanismen ist auf Grund der Komplexität des Organsystems nicht in Zellkulturen durchführbar. Nur in vivo (am lebenden Objekt) lassen sich aussagekräftige und relevante Daten sowie Erkenntnisse gewinnen. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose und somit wurden diese Versuche mit dem Schweregrad „schwer“ versehen. Jegliche Belastung wird so gut wie möglich verringert oder gar vermieden.

2. Art und Anzahl der Tiere

394 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Da diese Fragestellung eine komplexe, den gesamten Kreislauf betreffend ist, kann diese Studie nicht durch in vitro bzw. Zellkulturexperimenten durchgeführt werden. Erkenntnisse über diese Krankheitsmechanismen lassen sich nur im in vivo Modell evaluieren und deshalb sind die beantragten Tierversuche notwendig.

Verminderung: Diese Studie wurde gemäß der „3W“ Richtlinien und internationalen Richtlinien für Tierversuche gestaltet. Ziel, schon seit Beginn der Projektplanung, ist es, den Stress, den Schmerz und jegliche andere Belastung für die Tiere, so gering wie möglich zu halten. Dazu zählt auch, die kleinstmögliche, aber statistisch aussagekräftige, Anzahl an Tieren zu verwenden.

Verfeinerung: Durch die jahrelange Erfahrung und gezielte Ausbildung unserer Tierpfleger sowie unseres OP- und Forschungsteams und mittels erprobter, internationaler Standardmaßnahmen in Haltung, Operation und Schmerztherapie kann die Belastung der Tiere weiter reduziert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2023 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

Organtransplantation ist noch immer die einzige Möglichkeit auf Heilung bei einer großen Anzahl an Krankheiten, welche ansonsten zum Tod der PatientInnen führen würde. Da die Nachfrage an Organen die Verfügbarkeit an Spenderorganen bei weitem übersteigt ist es unerlässlich den Organspenderpool zu erweitern. Daher sind Strategien notwendig, um die Qualität von Spenderorganen, zu verbessern. Neben hirntoten Organspendern ist die Organspende nach Herztod eine Methode Spenderorgane zu generieren welche in vielen Fällen von suboptimaler Qualität sind. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Strategien erforscht, die Spenderorganqualität zu verbessern. Unter anderem wurden unterschiedliche Methoden zur Konditionierung von Donatoren, sowohl auf medikamentöser Basis, als auch schon im Bereich der Genforschung ausgetestet. Diese Methoden zeigten jedoch nur mäßige Erfolge, oder konnten nur einzelne Organgruppen begünstigen. Andere Methoden sind wiederum zu aufwendig, um im klinischen Alltag angewandt zu werden. Im Rahmen dieser Studie soll eine potentiell sehr wirksame Substanz getestet werden, die in Zukunft der oben beschriebenen Problematik entgegenwirken kann.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Studie ist es, eine Substanz zu finden, die die klinischen Abläufe so wenig wie möglich beeinflusst, möglichst vorteilhaft auf alle Organe wirkt und außerdem keine negativen Auswirkungen auf die Organempfänger hat. Auf lange Sicht soll dieser Tierversuch dazu beitragen der ständigen Knappheit an Spenderorganen entgegenwirken was wiederum eine Verkürzung der Wartezeiten von für Organspenden gelisteten Personen und eine damit verbundene Verringerung der Sterberate von gelisteten Patientinnen nach sich ziehen soll.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden genauso behandelt, wie menschliche OrganspenderInnen bzw. EmpfängerInnen. Die Eingriffe werden, wie auch beim Menschen unter Vollnarkose durchgeführt und die Empfänger werden nach der Operation von TierärztInnen versorgt und von vertrauten TierpflegerInnen täglich betreut und beobachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 36 Hausschweine verwendet werden

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

Vermeidung: Weil transplantierte Organe immer den Einflüssen des gesamten Organismus ausgesetzt sind und die Studie darauf abzielt die Organqualität der Spenderorgane zu verbessern ist ein Tierversuch unerlässlich. Der Erfolg oder Misserfolg einer Transplantation, bzw. eine Verbesserung der Funktionalität und Qualität der implantierten Organe können nicht im Rahmen von Zellkulturmodellen dargestellt werden.

Verminderung: Die Experimente wurden so geplant, dass die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten wird, aber die Ergebnisse trotzdem statistisch auswertbar sind und somit aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl VeterinärmedizinerInnen als auch entsprechend ausgebildete TierpflegerInnen, betreut. Die gesamten Eingriffe werden, wie beim Menschen unter Vollnarkose, durchgeführt sodass die Tiere keine Schmerzen erleiden müssen. Auch die Nachbehandlung der Empfängertiere wird wie bei menschlichen OrganempfängerInnen gehandhabt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2024 vorgesehen.

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

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

Prostatakrebs ist weltweit gesehen die zweit häufigst diagnostizierte Krebsart bei Männern mit mehr als 1 Million neue Fälle pro Jahr. In vorangegangenen Studien konnten wir bereits nachweisen, dass der in dieser Studie untersuchte Signaltransduktionsweg eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielt. In der vorliegenden Studie wird erforscht, ob eine Aktivierung dieses Signaltransduktionsweges eine Behandlungsstrategie für Prostatakarzinome darstellt.

zu erwartender Nutzen: Zurzeit verfügbare Therapiemöglichkeiten beruhen auf einer frühzeitigen Erkennung des Prostatakarzinoms und anschließenden radikalen Therapien wie der Prostatektomie, Hormontherapie oder Bestrahlung. Da all diese Therapien mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind und die Lebensqualität betroffener Patienten stark einschränken, besteht nach wie vor Bedarf an verbesserten Therapiemöglichkeiten sowie besseren Diagnosemöglichkeiten. Eine Untersuchung neuer therapeutischer Ansätze kann somit die derzeitige Therapieformen für humane Prostatakarzinompatienten verbessern.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden maximal insgesamt 2.742 Mäuse unterschiedlichen Genotyps verwendet.

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

Das Heranziehen von in vivo Mausmodellen ist für die Erforschung von Therapieansätzen erforderlich, da eine 2D-Kultivierung von aus Mäusen gewonnen Zelllinien nur kurzfristig möglich ist und humane Prostatakrebszelllinien, die in der Mehrheit aus Metastasierungsstellen isoliert wurden, die Primärtumorsituation nur bedingt widerspiegeln. Die hier verwendeten Mausmodelle bieten somit die einzige Möglichkeit aussagekräftige Studien durchzuführen.

Vermeidung: Es wurden im Vorfeld bereits Analysen durchgeführt, die auf mögliche Ziele eines Therapieansatzes hinweisen. Nun sollen die bisher gewonnenen Erkenntnisse in Hinblick auf die

therapeutische Anwendung am lebenden Tier angewendet werden, um die bisher gewonnenen Daten in einem reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen und deren systemische Bedeutung zu erfassen. Die therapeutische Wirkung genetischer oder chemischer Perturbationen auf Tumor Mikroumgebung, Interaktionen mit Stroma- und Immunzellen, die Vaskularisierung der Tumore und deren Metastasierung können nur mittels prädiktiver Mausmodelle erreicht werden. Gleichzeitig werden die in der Maus gewonnenen Daten mit den durch humanes Gewebe gewonnenen Daten abgeglichen, um die Übertragbarkeit der in vivo Daten auf den Menschen zu bewerten. Eine Publikationsstrategie zur Verbreitung der Ergebnisse ist vorgesehen, um ihre Verwendung im Wissenschaftsfeld zu ermöglichen und Wiederholungsversuche zu vermeiden.

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. Um die Anzahl der nicht benötigten Tiere möglichst gering zu halten, werden Zuchtstrategien optimiert.

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

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen männliche transgene α -Syn Line 61 Mäuse und männliche nicht-transgene Geschwistertiere mit unterschiedlichen Konzentrationen dreier Testsubstanzen oder Vehikel für 6 Monate behandelt werden. Im Verlauf der Studie werden die Tiere in verschiedenen Verhaltenstests auf motorische Defizite untersucht. Am Ende des Projekts werden Blut und Gehirn der Tiere entnommen und sowohl biochemisch als auch histologisch auf Parkinson-typische Pathologien untersucht. Ziel dieser Studie ist die Ermittlung des konzentrationsabhängigen Effekts der Testsubstanzen auf Symptome der Parkinson-Krankheit. Es wird erwartet, dass diese Substanzen die motorischen Defizite trotz bestehender pathologischer Veränderungen verbessern.

Schaden und Nutzenabklärung: Die tägliche per orale Behandlung löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und somit kann der Stresslevel gesenkt werden. Der modifizierte Irwintest, Pole Test, Wire Suspension Test, RotaRod Test und Beam Walk Test führen bei nicht-transgenen Tieren zu geringgradigen Stress aber zu keinem Schmerz oder Leid. Da der Stresspegel für motorisch beeinträchtigte Tiere steigen kann, wird davon ausgegangen, dass es bei Line 61 Mäusen zu gering-mittelgradigem Stress kommt, jedoch auch bei ihnen zu keinem Schmerz oder Leid. Der Pasta Gnawing Test erzeugt weder bei transgenen noch bei nicht-transgenen Tieren Stress, Schmerz oder Leid, da er im Heimkäfig durchgeführt werden kann und die Tiere sehr gerne an der Nudel knabbern. Er kann daher sogar als Enrichment angesehen werden. Es wird von keinen Nebenwirkungen durch die Testsubstanzen ausgegangen. Negative Effekte können jedoch nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die intraperitoneale Applikation der finalen Narkose erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen einen positiven Effekt auf die Symptome der Parkinsonschen Erkrankung haben, trotz bestehender pathologischer Veränderungen. Damit stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung dieser potenziellen symptomatischen Behandlungsmöglichkeit für diese unheilbare Erkrankung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 160 männliche transgene Line 61 Mäuse und 64

männliche nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von ca. 4 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde im Vorfeld mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt und ist für Studien dieser Art üblich.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Die Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben sie in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

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

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

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

Projektziele: Das menschliche Immunsystem schützt uns vor Krankheitserregern und Fremdstoffen. Die Immunantwort muss aber sorgfältig reguliert werden, da Fehlreaktionen des Immunsystems auch die Ursachen vieler immunologischer Erkrankungen, wie z.B. chronische Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen, sind. Um die molekularen und zellulären Mechanismen, die diese Immunreaktionen kontrollieren, besser zu verstehen, werden in diesem Projekt T-Zell-vermittelte Immunantworten nach vorangegangener Virusinfektion untersucht.

Zu erwartender Nutzen: Die zellulären und molekularen Prozesse, die Immunreaktionen gegen Pathogene regulieren, sind noch unbekannt. Ebenfalls sind die Funktionen von schon bekannten Genen und Proteinen, die an diesen Prozessen beteiligt sind, nicht im Detail bekannt. Durch die im Antrag beschriebenen Experimente erwarten wir uns Aufklärung über die Funktion der untersuchten Gene und Proteine in der Regulation der T-Zell-vermittelten Immunantwort und auch, wie T-Zellen mit anderen Zellen des Immunsystems in Wechselwirkung treten und diese Zellen auch regulieren. Dadurch werden neue Erkenntnisse für Vakzinierungsstrategien und immunmodulierende Therapien gegen chronische Infektionen und Krebs gewonnen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Abhängig vom Virus-Stamm führen virale Infektionen zum temporären Gewichtsverlust (etwa zwei Wochen) begleitet mit einem Leberschaden. Dieses Modell ist weithin als relevantes Mausmodell für chronische Infektionen im Menschen (z.B. HIV und HCV) akzeptiert, und notwendig, um verschiedene Arten von Immunantworten auszulösen und die T-Zellfunktionen darin zu bestimmen. Die eingesetzten Mäuse werden täglich kontrolliert und bei einem eventuellen Auftreten von vorab definierten Abbruchkriterien aus dem Versuch schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse (*mus musculus*), 1392 Tiere unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Mit unseren Studien haben wir uns zum Ziel gesetzt, mit Hilfe transgener Ansätze die Funktionsweise wichtiger immunregulatorischer Moleküle zu identifizieren und dadurch grundlegende Einblicke in die Regulation des Immunsystems zu gewinnen. Diese komplexen Reaktionen können nicht ausschließlich in einem Zellkulturmodell untersucht werden, weil der

Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nur in vivo studiert werden können. Deshalb können diese (medizinisch relevanten) Fragestellungen nur unter Einbeziehung eines Tiermodells (d.h. transgener Mäuse) untersucht werden.

Verminderung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Hygienekontrolle) und nach FELASA Kriterien gehalten. Ebenfalls werden die Versuche unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen durchgeführt, um die Variabilität der Messergebnisse zu reduzieren. Das inkludiert auch die Einbeziehung der richtigen Kontrollgruppen (falls möglich immer Wurfgeschwister oder Kontrollgruppen gleichen Stammes, Alters und Geschlechts). Unter Berücksichtigung der richtigen statistischen Methoden für die Auswertung der Ergebnisse können, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, dadurch die Tierzahlen so gering wie möglich gehalten werden.

Verfeinerung: Alle Tierversuche werden so gut wie möglich unter stressfreien Bedingungen durchgeführt. Um das zu ermöglichen, werden die Tiere unter konstanten Bedingungen (Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem „enriched environment“ gehalten (z.B. Nestbaumaterialien im Käfig, um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen). Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt. Die Tiere werden während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden. Die Durchführung der Tierversuche liegt ausschließlich in den Händen erfahrener Wissenschaftler und es werden die neuesten „state of the art“ Methoden angewandt.

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

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

Projektziel: Die Anwendung von Viren, welche selektiv Tumore infizieren und dadurch abtöten, (onkolytische Virotherapie) hat sich sowohl in Laborversuchen als auch in einer Anzahl klinischer Studien als sehr vielversprechend erwiesen. Unsere Arbeitsgruppe hatte in den letzten Jahren eine Tumorthherapie auf Basis einer Variante des vesikulären Stomatitisvirus entwickelt. Wir versuchen, diese vielversprechende Therapie noch effektiver zu gestalten — sowohl durch Kombination mit Tumor Zelltod-modifizierenden therapeutischen Wirkstoffen als auch durch Einbau zusätzlicher immun-regulatorischer Effektorgene in das Virus. Da diese Faktoren das Ziel verfolgen, eine spezifische Immunreaktion gegen den Tumor zu erzeugen, bedarf es einer gründlichen Testung im immunkompetenten Organismus.

Zu erwartender Nutzen: Der Nutzen dieses Projektes liegt in der Verbesserung einer neuartigen Krebstherapie welche sich kurz vor der klinischen Entwicklung befindet. Erkrankungen durch Krebs sind eine der führenden Todesursachen in der westlichen Welt.

Zu erwartender Schaden der Tiere: Im Rahmen dieses Projektes werden an Versuchsmäusen solide Tumore entweder unter die Haut injiziert oder unter Narkose operativ eingepflanzt. Diese Tiere werden anschließend mit einem therapeutischen Virus und zum Teil in Kombination mit zusätzlichen modernen Therapeutika aus der Familie der sogenannten niedermolekularen Molekülen behandelt. Dabei kommen sowohl intratumorale als auch intravenöse Virusinjektionen zum Einsatz. Es kann nach Virusgabe zu leichten Grippe-ähnlichen Symptomen kommen, die sich nach einem Tag zurückbilden. Keiner der genannten Eingriffe geht über den Schweregrad mittel hinaus.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 5824 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren verwendet werden.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt.

Vermeidung: Parallel zu den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um die Mausezahlen so gering wie möglich zu halten. Allerdings ist das Modellieren von Tumor spezifischen Immunreaktionen ohne Organismus sehr limitiert. In vorangestellten in vitro Studien werden die zu testenden Kombinationen ausführlich hinsichtlich möglicher Synergismen getestet und nur vielversprechende Kombinationen in vivo getestet.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere, die für die Kontrollgruppen benötigt werden, wird durch eine parallele Testung mehrerer Virus-Varianten reduziert. Der Versuchsaufbau ist je nach Experiment dahingehend optimiert, dass die Anzahl an Tieren derer entspricht, die für eine statistisch gesicherte Aussage notwendig ist.

Verfeinerung: Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Die Versuchstiere erhalten während und nach Eingriffen schmerzstillende Substanzen verabreicht. Durch klar definierte frühe Abbruchkriterien, wird sichergestellt, dass das Leiden der Tiere minimiert wird. Alle Personen, die Experimente durchführen sind entsprechend geschult. Durch Interaktion mit anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet wurden die Protokolle verfeinert, um die Belastung für die Tiere zu minimieren.

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

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

Der transgene Zebrabärblingsstamm cDHPR exprimiert einen kalziumleitenden Kalziumkanal in der Skelettmuskulatur. Während das die normale Situation im Säugermuskel ist, besitzen Knochenfische nichtleitende Kalziumkanäle im Muskel. Für unsere Forschung am Skelettmuskel ist es sehr wichtig diese Nichtleitfähigkeit/Leitfähigkeit im Muskel zu verstehen um basale Ursachen von menschlichen Muskelerkrankungen einzugrenzen. Zu diesem Zweck planen wir cDHPR Fische, deren Kalziumkanal Genexpression durch orale Gabe von 2 Wirkstoffen eingeschaltet wird, im Schwimmrespirometer gegen verschieden starke Strömungen schwimmen zu lassen, um die maximale Schwimmgeschwindigkeit und den damit verbundenen Sauerstoffverbrauch zu messen. Daraus kann auf die generelle Bedeutung dieses Kalziumeinstroms geschlossen werden.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen besteht darin, dass ein tieferer wissenschaftlicher Einblick in die Funktion des Kalziumkanals im Skelettmuskel auf lange Sicht letztlich dem Menschen zugutekommt, um die vielfältigen und sehr oft lebensbedrohenden Muskelerkrankungen therapeutisch in den Griff zu bekommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die orale Gabe der genexprimierenden Wirkstoffe hinterlässt an den MS222-betäubten Tieren keinerlei Schäden. Die Tiere erholen sich in wenigen Minuten von der Narkose. Das Schwimmexperiment ermüdet die Fische zwar bis zur Aufgabe des Schwimmens (5 sec Nichtschwimmen wird als Abbruchkriterium definiert), aber die Tiere sollten sich im frischen, ruhenden Wasser sehr schnell erholen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Aus einer Poweranalyse (Fallzahlschätzung) ist zu entnehmen, dass die Mindestanzahl der zu verwendenden Tiere pro Experiment 14 Fische betragen muss. Da wir um die Wissenschaftlichkeit zu wahren, cDHPR Fische mit oralem Wirkstoff-eingeschaltetem und nicht eingeschaltetem Gen vergleichen müssen und diese Versuchsserie wiederum mit Wild-typ Fischen unter denselben Bedingungen abgleichen müssen (wieder 14 +14), ergibt sich daraus eine Versuchstieranzahl von 56 (männliche Tiere im Alter zwischen 3-8 Monaten).

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

Vermeidung: Für die Experimente werden so wenige Tiere wie statistisch nur möglich verwendet. Die Wirkstoffe zum Einschalten der Kalziumkanal-Genexpression werden schonend oral

verabreicht und ersetzen damit völlig die gängigere, aber deutlich invasivere Injektion in den Bauchraum.

Verminderung: Durch gut trainierte Techniken (vorerst „Trockentraining“) wird die Narkose- und Handhabungsphasen so kurz wie nur möglich (maximal 2 Minuten) gehalten.

Verfeinerung: Die Narkose und das Schwimmexperiment werden derart optimiert, dass nur geringer Stress für die Tiere während der Handhabung zu erwarten ist. Durch langsames Angewöhnen an die Schwimmkammer, durch Verdunkelung und optische Abschirmung der Tiere während (und auch vor und nach) der Versuche wird Irritation und Stress so klein wie nur möglich gehalten.

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

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

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

Das maligne Melanom ist der aggressivste und tödlichste aller Hauttumoren. Trotz rasanter Fortschritte in den letzten Jahren gibt es immer noch PatientInnen, die nicht oder nur in geringem Ausmaß auf moderne therapeutische Ansätze ansprechen, insofern besteht ein klinischer Bedarf an weiteren therapeutischen Optionen. Cannabinoide erfreuen sich nicht nur verstärktem Interesse als Entspannungsdroge, sondern sind schon seit einigen Jahren im Fokus diverser Forschungsprojekte, da ihnen eine antitumoröse Wirkung nachgesagt wird. In unserem Forschungsprojekt wollen wir die Wirksamkeit von Cannabinoiden im metastasierenden Melanom beleuchten.

zu erwartender Nutzen: Da unsere in-vitro Versuche gezeigt haben, dass es zu einem Stopp des Tumorwachstums kam, erwarten wir uns im Tierversuch, dass unsere Ergebnisse bestätigt werden. Aufgrund der potenziellen antitumorösen Wirkung ergibt sich somit ein großer Nutzen für die Tiere in diesem Versuch.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einerseits bekommen die Tiere Cannabinoide inklusive der psychogenen Variante THC, was dazu führt, dass Tiere - ähnlich wie beim humanen Gebrauch — Halluzinationen bekommen können, andererseits ist der Tumor — durch seine progrediente Größenzunahme - eine Belastung für die Tiere, was durch fachgerechte Handhabung und unter Umständen vorzeitigen Experimentabbruch vermindert/verhindert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 80 immundefiziente Mäuse (NSG Mäuse) in verschiedenen Kombinationen mit Cannabinoiden behandelt werden.

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

Vermeidung: Tumore bestehen nicht nur aus Krebszellen, sondern werden auch durch externe Faktoren, wie die unmittelbare Tumorumgebung (Tumormicroenvironment) beeinflusst und beeinflussen selbige. Aus diesem Grund lassen sich Erkenntnisse, die in der Zellkultur gewonnen werden, nur bedingt auf den lebende Organismen ummünzen. da das Zusammenspiel verschiedenster Zellen und Zelltypen einen Einfluss auf das Tumorwachstum und die

Metastasierung haben, lassen sich solche Fragestellungen nur im Gesamtorganismus betrachten und beantworten.

Verminderung: Ausgehend von Versuchen in der Zellkultur und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Dies wird durch genaue Planung des Versuchs gewährleistet. Mittels statistischer Analyse, basierend auf Vordaten oder Daten aus der Literatur, kann die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen weitgehend gut geschätzt und die Gruppen äußerst klein gehalten werden. Was haben Sie gemacht um die Tierzahl in den Versuchen zu verringern?

Verfeinerung: Als Enrichment erhalten die Mäuse in ihren standardisierten Käfigen Nistmaterial, Häuschen und Tunnels. Die Betreuung und das Handling der Tiere erfolgt durch fachlich ausgebildetes Tierpflegepersonal, darüber hinaus wird der Gesundheitszustand der Mäuse in regelmäßigen Abständen tierärztlich kontrolliert.

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

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

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

Das Ziel des Projekts ist die Charakterisierung der Rolle eines G-Protein-gekoppelten-Rezeptors im Sozialverhalten und bei Angststörungen. Es wurde kürzlich die Hypothese aufgestellt, dass diese Rezeptoren essenziell in der Regulierung von Sozialverhalten und Angststörungen sein könnten. Es ist jedoch noch unzureichend erforscht, ob diese Rezeptoren, welche in spezifischen Zelltypen und Hirnregionen exprimiert werden, unterschiedliche Effekte auf Sozialverhalten und Angststörungen haben können. Das Verständnis der molekularen Mechanismen der Funktion dieser Rezeptoren in verschiedenen Zelltypen, neuronalen Netzwerken und Hirnregionen wird in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Symptomen verbreiteter psychiatrischer Erkrankungen wie z.B. Autismus und Schizophrenie spielen und dabei helfen, translationale Ansätze für die Behandlung solcher Symptome zu etablieren. Um dieses Ziel zu erreichen, verwenden wir ein breites Spektrum von Techniken (Genetik, Photopharmakogenetik, Elektrophysiologie und viralen Vektoren), die uns ermöglichen, die Aktivität des Rezeptors in verschiedenen Zelltypen und Hirnregionen zu modifizieren und seine Funktion im sozialen Verhalten und Angststörungen zu definieren.

Erwartender Nutzen: Identifizierung jener Elemente im Gehirn, die für die Entstehung von emotionalen (insbes. sozialen/Angststörungen) Prozessen zentral sind. Diese Erkenntnisse sollen die Entwicklung von Therapien bei Erkrankungen ermöglichen, die durch die Beeinträchtigung sozialer Kompetenz und durch Angststörungen gekennzeichnet sind.

Erwartender Schaden für die Tiere: Das Projekt erfordert die systemische Injektion von Drogen und stereotaktische Injektion viraler Vektoren, Substanzen und Implantation von Elektroden in verschiedene Gehirnregionen erwachsener Mäuse.

2. Art und Anzahl der Tiere

1519 Mäuse innerhalb von 3 Jahren (inkl. Zucht).

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

Vermeidung: Im Rahmen unseres Forschungsgebiets können wir nicht auf die Verwendung von Tieren verzichten, da die Erforschung von der Funktion dieses Rezeptors, der in synaptischen Verbindungen lokalisiert ist, einen lebenden Organismus voraussetzt. Die Verwendung einer organotypischen Zellkultur würde unter anderem die Erforschung der neuronalen Verbindungen

zwischen einzelnen, räumlich weiter entfernten Hirnregionen nicht erfassen und würde zudem die Feststellung von Sozialverhalten und von Angststörungen nicht erlauben.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf jenes Minimum reduziert, welches noch eine aussagekräftige Statistik ermöglicht. Zusätzlich ist es im Rahmen unserer Versuche teils möglich, männliche sowie weibliche Tiere einzusetzen, wodurch die Anzahl der Vermehrungen (Zuchtzyklen) für die benötigte Tieranzahl ebenfalls reduziert ist.

Verfeinerung: Wir werden die kleinstmöglichen Kanülen und Mengen verwenden, um den Tieren unnötiges Leid und Schmerzen zu ersparen. Erfahrungsgemäß werden minimal-invasive OPs von den Tieren gut vertragen und beinhalten nur minimale Belastungen. Während der OP und in der Aufwachphase wird darauf geachtet, dass die Tiere nicht auskühlen (Decken, Wärmepads) bzw. ihre Augen vor der Austrocknung (Augensalbe) geschützt. Die Tiere werden in der postoperativen Phase täglich auf ihren Gesundheitsstatus untersucht und im seltenen Falle einer postoperativen Infektion/Entzündung erhalten die Tiere eine entsprechende medikamentöse Behandlung.

Außerdem wird in der postoperativen Phase zusätzliches Futter auf dem Käfigboden zur Verfügung gestellt um eine gute Versorgung sicherzustellen. Die Unterbringung in Käfigen mit Rückzugsmöglichkeit (Plastikrollen) und Nistmaterial gewährleistet ein niedriges Stresspotential der Tiere. Die Tiere werden täglich versorgt und kontrolliert. Ebenso wird auf ihr allgemeines Wohl (saubere Käfige, warme Umgebung, Rückzugsmöglichkeit, soziale Haltung) geachtet. Treten irgendwelche Leidens- oder Stressanzeichen (Körperhaltung, Fellbeschaffenheit, signifikanter Gewichtsverlust, Entzündungen, Infektionen) bei den Tieren auf, werden angemessene Maßnahmen getroffen.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Austestung zweier Substanzen zur Behandlung der Niemann-Pick Typ C Krankheit. Dafür werden homozygote NPC1^{-/-} Tiere sowie wildtyp Geschwistertiere ab einem Alter von 4 Wochen bis zu einem Alter von 8 Wochen behandelt. Die Behandlung der Tiere erfolgt je nach Gruppe mit Vehikel, Vehikel und einer der 2 Testsubstanzen bzw. Vehikel und einer Referenzsubstanz. Durch die Untersuchung der Tiere in motorischen Tests und die Analyse der Gewebe auf die krankheitstypischen Pathologien, soll ein positiver Effekt der Testsubstanzen auf das Krankheitsbild ermittelt werden. Dieser Effekt wird anschließend mit dem der Referenzsubstanz verglichen.

Schaden und Nutzenabklärung: NPC1^{-/-} Mäuse entwickeln ab einem Alter von ca. 8-9 Wochen einen progressiv schlechter werdenden Phänotyp, der vor allem durch Gewichtsverlust und Tremor gekennzeichnet ist. Da die Tiere in dieser Studie bereits mit 8 Wochen für die Gewebeentnahme euthanasiert werden, wird allerdings nur eine geringe Belastung durch den Genotyp erwartet. Die per orale und die subkutane Behandlung können bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz auslösen, jedoch kein Leid. Durch die Wiederholung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und der Stresspegel kann gesenkt werden. Ein Auftreten erheblicher Nebenwirkungen durch die Substanzen wird nicht erwartet. Die Durchführung des modifizierten Irwin Tests, des Rota Rod Tests und des Beam Walk Tests stellt für die Tiere geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid dar. Mit diesem Projekt wird die Weiterentwicklung der Testsubstanzen gefördert. Somit können sie in Zukunft potenziell als Behandlungsmöglichkeit der Niemann Pick Typ C Erkrankung eingesetzt werden und damit Patienten zugutekommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 80 homozygote NPC1^{-/-} Mäuse und 20 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen 20 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde durch eine Power Analyse historischer Rota Rod Test Daten ermittelt. Sie ist somit notwendig um statistisch signifikante Unterschiede in diesem Verhaltenstest zu erkennen.

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

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

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

Mykotoxine sind sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, welche weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auftreten. Mykotoxine wirken bei Mensch und Tier toxisch. Die Effekte von Mykotoxinen auf die Gesundheit und Produktivität von Tieren sind vor allem für Schweine- und Geflügelproduzenten von beträchtlichem Interesse. Innerhalb der Fusarium Toxine sind Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten, und deren häufigster Vertreter ist Fumonisin B1 (FB1). Untersuchungen zeigten, dass bereits zwischen 55 und 65 % des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisin im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, ist die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative.

zu erwartender Nutzen: Das Enzym soll im Zuge der Nahrungs- bzw. Wasseraufnahme zur Detoxifikation des Mykotoxins FUM führen und somit die Belastung der Tiere reduzieren. Diese Studie untersucht, ob die Verabreichung einer neuen Enzymformulierung über das Trinkwasser zu einer Entgiftung von Fumonisin im Verdauungstrakt von Schweinen führt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Studiendesigns und der Haltungsbedingungen sind keine Krankheitserscheinungen zu erwarten. Die Blutprobennahme an drei Zeitpunkten während des Projektes (zu Beginn, in der Mitte und am Ende des Versuchs) stellt jedoch eine kurzfristige, geringe Belastung der Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Ö-HYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 8$ 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 Proben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (25 Tage) zu zweit in Stoffwechsellkäfigen gehalten. Die Tiere können sich in den Stoffwechsellkäfigen frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem, gruppenspezifischem Futter versorgt. Sie werden von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten.

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

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

Die Wolman-Krankheit, auch Wolman-Syndrom oder Morbus Wolman genannt, ist eine lysosomale Speicherkrankheit. Ein Defekt im Enzym lysosomale saure Lipase (LAL) führt bei den betroffenen Patienten zu einer Anreicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden und zum Tod innerhalb des ersten Lebensjahres. Bei der milder verlaufenden, ebenfalls äußerst seltenen, Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) ist noch eine Restaktivität des Enzyms LAL vorhanden. Da durch den Funktionsverlust der LAL keine Lipide aus dem Lysosom in das Zytoplasma gelangen können, ist der Regelkreis für die Regulation der intrazellulären Cholesterin-Konzentration unterbrochen. Die Symptome sind bereits in den ersten Lebenstagen vorhanden (gastrointestinale Beschwerden, geblähter Leib, Anämie, Hepatosplenomegalie). Es gibt derzeit keine spezifische Therapie für die Wolman-Krankheit. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, beispielsweise durch die Gabe von Inhibitoren der Cholesterin- oder der Apolipoprotein-B-Synthese. Verschiedene Forschungsansätze haben in den letzten Jahren zur Entwicklung von Enzym-Ersatz-Therapien geführt, die allerdings so kostspielig sind, dass sie in vielen Ländern nicht verabreicht werden (z.B. UK). Matrix Metalloproteinase 12 (MMP12) ist ein von Makrophagen sekretiertes extrazelluläres Matrixprotein, welches speziell in LAL-D Patienten als pro-inflammatorischer Faktor charakterisiert wurde. Erhöhte MMP12 Konzentrationen wurden darüber hinaus auch in Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen gefunden. In diesem Projekt untersuchen wir die Auswirkungen von LAL und MMP12 auf die Entstehung von Atherosklerose und kardiometabolischen Erkrankungen. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion von LAL im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind genetische Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung von Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens einer Lipase deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze zur Verbesserung von metabolischen Erkrankungen sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen und Blutabnahmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

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 daraufgelegt, 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 bzw. bei -80°C 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

Das Ziel des Projekts ist zu verstehen, wie Gruppen von Neuronen im Hippocampus, einer für das Gedächtnis wichtigen Gehirnregion, interagieren. Unsere Experimente untersuchen, wie die gemeinsame Aktivität von Neuronen im Hippocampus die Gedächtnisbildung ermöglicht. Der anatomische Aufbau und die physiologischen Eigenschaften der einzelnen Zellen im Hippocampus sind gut verstanden, allerdings ist mehr Arbeit nötig um zu zeigen, wie diese Zellen zusammenwirken um Information über das Verhalten zu kodieren, speichern und abzurufen. Ziel des Projekts ist daher zu verstehen, wie Neuronenpopulationen zusammenarbeiten und während des Lernens und der Gedächtnisbildung organisierte Netzwerk-Antworten erzeugen.

zu erwartender Nutzen: Diese Arbeit liefert daher einige der fehlenden essentiellen Informationen für das Verständnis, die Modellbildung und die Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen des Menschen. Die geplanten Experimente werden neue Einblicke in die Funktion von neuronalen Netzwerken, vor allem im Hippocampus, bieten. Ultimativ kann dieses Wissen zu neuen Zugängen zur Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, darunter auch Gedächtnisstörungen wie die Alzheimerkrankheit, führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unsere Experimente benötigen die Implantierung (Platzierung) von Aufzeichnungselektroden in Miniaturgröße im Gehirn und daher chirurgische Eingriffe am Gehirn. Diese Eingriffe werden in tiefer Narkose mit einem optimierten Protokoll zur begleitenden Schmerzbehandlung durchgeführt, um jegliche Schmerzen und Leiden während der Operation auszuschließen. Nach Abschluss der chirurgischen Eingriffe werden die Tiere während der Aufwachphase und der Erholungsphase in den Tagen nach der Operation tierärztlich begleitet. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere ausgesetzt werden könnten ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich für die Verwendung in Experimenten gezüchtete Mäuse und Ratten. Insgesamt werden 4200 Mäuse und 900 Ratten für dieses Projekt verwendet.

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

Vermeidung: Das Projekt untersucht die Gehirnwellen und das Verhaltenskodieren intakter neuronaler Netzwerke des Gehirns, dies bedingt die Verwendung von Tieren. Diese Art von

Experimenten kann nicht in Zellkulturen, isoliertem Gewebe oder Gewebekulturen durchgeführt werden. Für diese Experimente werden Mäuse und Ratten verwendet, da sie die am häufigsten genutzten Tiere mit hochentwickelten räumlichen und anderen Verhaltensweisen sind.

Verminderung: Datenanalysen werden parallel zu den fortlaufenden Experimenten durchgeführt um zu gewährleisten, dass nur die minimal notwendige Anzahl an Tieren verwendet wird. Dabei ist zu beachten, dass die verwendete innovative Multikanal-Technik sicherstellt, dass von jedem Tier die maximale Datenmenge gesammelt und der Bedarf an Tieren für diese Studie minimal gehalten wird. Wir bleiben am laufenden Stand der Literatur und stehen in Kontakt mit anderen Forscherinnen auf diesem Gebiet, um die neuesten technischen Fortschritte in diesem Feld einzusetzen. Das wird die Verwendung der minimal notwendigen Anzahl an Tieren sicherstellen und weiter das Auftreten und die Höhe jeglicher Beschwerden reduzieren, die während des Ablaufs eintreten können.

Verfeinerung: Unsere Experimente benötigen die Implantierung (Platzierung) von Aufzeichnungselektroden in Miniaturgröße im Gehirn und daher Hirnchirurgie. Das Risiko von post-operativem Stress wird minimiert durch die gezielte Verabreichung von Schmerzmitteln gemäß einem erprobten und optimierten Protokoll, daß eine optimale Versorgung der Tiere, während des gesamten operativen Eingriffs und der Aufwach-bzw. Erholungsphase danach, sicherstellt. Die Tiere werden vor allem auch in der Erholungsphase nach dem Eingriff tierärztlich begleitet um auf jegliche Anzeichen von Schmerzen oder Stress. Unmittelbar reagieren und therapeutisch intervenieren zu können. Da unsere Tiere nach den chirurgischen Eingriffen in Verhaltensstudien getestet werden, ist es für uns ganz entscheidend, daß sich die Tiere vollständig erholt und in einwandfreier Verfassung in diesen Testungen präsentieren können Um generell Stress, der auch durch die Manipulation der Tiere entstehen kann schon von Anfang an, entgegenzuwirken, werden besonders die Ratten schon zumindest eine Woche vor der Operation an die Hand des Operators gewöhnt. Regelmäßige Diskussionen mit unseren wissenschaftlichen Partnern und unserem Veterinärmediziner gewährleisten die laufende Verfeinerung unserer Protokolle.

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

Trotz den Fortschritten in der Therapie der Herzschwäche und den Erfolgen in der mechanischen Kreislaufunterstützung ist im schwersten Stadium der Herzschwäche die Herztransplantation die einzige Therapie. Obwohl sich die Überlebensraten in den letzten Jahren deutlich verbessert haben, stellen die akute sowie die chronische Abstoßung bis heute einen limitierenden Faktor für das Überleben von herztransplantierten Patienten dar. Um Abstoßung zu unterdrücken erhält der Patient eine immunsuppressive Therapie, die durch zahlreiche Nebenwirkungen schwere Folgen für den Patienten haben kann. In diesem Projekt soll der Einfluss eines Eiweißstoffes (Tenascin-C), der bei Gewebeschaden eine Rolle spielt, auf die Entstehung und das Fortschreiten einer akuten Abstoßung eines Herztransplantates erforscht werden. Hierzu werden die Herzen von Spendermäusen und Mäusen mit einer Genausschaltung von Tenascin-C (= TNC Knock-out) in Empfängermäusen transplantiert, um eine akute Abstoßung zu erzeugen. Diese wird dann bis zum Funktionsverlust des Transplantates beobachtet. Eine Untergruppe erhält außerdem eine neue Gruppe von Medikamenten, welche die Entzündung bei Abstoßung positiv beeinflussen könnten. Der Hauptzweck dieser Studie ist die Untersuchung der Bedeutung von Tenascin-C als prognostischer und diagnostischer Marker für die akute Abstoßung. Wir glauben, dass die Abschaltung von Tenascin-C einen positiven Effekt auf das Überleben und die Funktion des Herztransplantates haben wird. Dies kann helfen, den Prozess der Abstoßung von Transplantaten besser zu verstehen und neue mögliche Therapieansätze zu finden, um das Überleben von Patienten in der Transplantationsmedizin nachhaltig zu verbessern.

zu erwartender Nutzen: Wir erhoffen uns durch dieses Projekt einen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Bedeutung von Tenascin-C als beeinflussenden Faktor in der akuten Transplantatabstoßung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In dieser Versuchsreihe soll durch die Transplantation eines Herzens eine akute Abstoßung nach einer Herztransplantation simuliert werden, um den Einfluss von Tenascin-C auf Organschäden durch akute Abstoßungsreaktionen und damit auf die Funktion und das Überleben eines Herztransplantates beurteilen zu können. Die Organentnahme wird in tiefer Narkose durchgeführt, um die Schmerzfreiheit der Tiere zu gewährleisten. Es kommt zu keiner Wiederherstellung der Lebensfunktion. Der operative Eingriff zur eigentlichen Herztransplantation (Empfängeroperation) erfolgt in Vollnarkose und unter standardisierter

Schmerztherapie. Um die Schmerzfreiheit der Tiere in der Nachbeobachtung zu gewährleisten, werden die Tiere postoperativ besonders engmaschig überwacht und erhalten Therapie anhand eines international anerkannten Schemas zur postoperativen Schmerzbekämpfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

264 Mäuse (unterschiedlicher Genotyp, 50% Organspender, 50% Empfänger)

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

Vermeidung: Zur Untersuchung akuter Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation wird auf ein vielfach verwendetes und allgemein etabliertes Mausmodell der Huckepack-Herztransplantation zurückgegriffen, das weltweit als besonders geeignet angesehen wird, um Abstoßungsprozesse nach Herztransplantation zu untersuchen. Für diese Fragestellung existieren keinerlei adäquate in-vitro Modelle.

Verminderung: Das Versuchssetup sowie die Protokolle zu geplanten Untersuchungen sind jahrelang etabliert und erlauben eine standardisierte Untersuchung der Fragestellung. Das Modell der Herztransplantation der Maus ist ein international vielfach verwendetes Modell für komplexe Fragestellungen hinsichtlich sich entwickelnder Prozesse nach Herztransplantationen. 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 abschließenden Organentnahme sowie bei der Entnahme der Spenderherzen zur anschließenden Transplantation befinden sich die Tiere in tiefer Narkose und verspüren keinerlei Schmerzen. Im Falle des operativen Eingriffes am Empfängertier wird durch adäquate nach standardisiertem Protokoll durchgeführte Narkose sichergestellt, dass das Tier keinerlei Schmerzen empfindet. 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): 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 Tumor-assoziierte Kachexie (Ausmagerung, Kräfteverfall) ist eine lebensbedrohliche Stoffwechselerkrankung, die bei ca. 30% aller Krebspatienten auftritt.

Kachektische Patienten leiden unter starkem Gewichtsverlust, einer geringeren Lebensqualität und einer deutlich verkürzten Überlebenszeit. Darüber hinaus sind die Therapiemöglichkeiten auf Grund der schlechten Gesamtverfassung der betroffenen Patienten drastisch eingeschränkt. Ein besseres Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen der Kachexieentstehung ist von hoher medizinischer Relevanz und trägt das Potential, die Lebensqualität von vielen Krebspatienten deutlich zu erhöhen, Therapiemöglichkeiten zu erweitern und die Sterblichkeitsrate zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Interventionen wie Tumorzellinjektion, Blutabnahme und Vermessung des Tumors wird erfahrungsgemäß von den Tieren gut vertragen. Die Belastung der Tiere wird durch tägliche Kontrollen von gut geschultem Personal so gering wie möglich gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem vorliegenden Tierversuchsantrag werden insgesamt 588 Mäuse unterschiedlichen Genotyps verwendet.

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

Vermeidung: Um die komplexe Interaktion eines Tumors mit einem Organismus besser zu verstehen und dessen Potential, Stoffwechselfvorgänge aus dem Gleichgewicht zu bringen genau zu erforschen, sind Versuche an Wirbeltieren unerlässlich. Um jedoch nicht gerechtfertigte Tierversuche zu vermeiden, wurde die zu Grunde liegende wissenschaftliche Hypothese in Vorversuchen validiert und sorgfältig ausgearbeitet. Die derzeitige Datenlage und der zu erwartende Nutzen der Experimente rechtfertigen die geplanten Experimente, die zu einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten von kachektischen Krebspatienten beitragen sollen. Um die Tierzahlen so gering wie möglich zu halten, basiert die Annahme der Gruppengrößen auf statistischen Berechnungen. Durch die sorgfältige Wahl der experimentellen Bedingungen, streben

wir eine Vermeidung von Folge- oder Wiederholungsexperimenten im Zuge eines erneuten TVAs an.

Verminderung: Die Verminderung der Anzahl der Experimente und der dabei verwendeten Tiere wird durch mehrere Aspekte angestrebt. Erstens liegt jedem beantragten Experiment eine ausführliche Literaturrecherche zu Grunde, die eine Durchführung wissenschaftlich begründet. Dadurch kann auch garantiert werden, dass nur Experimente beantrag werden, zu denen es noch keine Literaturangaben gibt. Die statistische Berechnung der Gruppengröße hat zur Folge, dass die Experimente statistisch auswertbare, relevante Effekt aufzeigen werden. Dies minimiert die Wahrscheinlichkeit auf mögliche Wiederholungsversuche, was wiederum zur Verminderung der Versuchstieranzahl führt. Die zu Grunde liegenden detaillierten Versuchsplanungen dienen einem maximalen Informationsgewinn und bergen die Möglichkeit für etwaige Folgeanalysen, die keinen neuen Tierversuch verlangen.

Verfeinerung: In allen beantragten Experimenten werden Maßnahmen ergriffen, die die Aussagekraft der Daten und die Konditionen der Versuchstiere im Experiment signifikant steigern sollen. Dafür wird zum Beispiel die Haltungstemperatur der Tiere optimiert, Käfige werden mit Nestbaumaterial aufgewertet und die Anzahl der Tiere pro Käfig (4 bis max. 5 Weibchen) soll die sozialen Bedürfnisse der Tiere miteinbeziehen. Alle Manipulationen am Tier werden auf ein absolutes Minimum reduziert um Stresssituationen so gut wie möglich vermeiden zu können. Die beteiligten Wissenschaftler werden vom Versuchsleiter angelernt und eng betreut, um die bestmöglichen experimentellen Bedingungen zu gewährleisten. Die Abbruchkriterien wurden genau definiert und werden von geschultem Personal (Tierpfleger und Versuchsleiter) im Experiment strikt angewendet.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2024 vorgesehen.

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

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

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

Ziel der Studie ist es, die Effekte verschiedener Zearalenon-Quellen auf die enzymatische Entgiftungseffizienz in einem Fütterungsversuch mit Schweinen zu untersuchen. Die Wirksamkeit der Enzymvarianten und der Enzymkonzentrationen soll mittels Analyse der Metabolite in Kot und Urin der Tiere 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: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge und deren durchgehende Sammlung zu gewährleisten, werden die Tiere während der Versuchsdauer (25 Tage) zu zweit in Stoffwechselkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig frei bewegen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 ÖHYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (12 Absatzferkel pro Gruppe mit sechs Durchgängen, während denen zwei unterschiedliche Dosierungen der zwei Enzymvarianten und Zearalenon aus zwei unterschiedlichen Quellen über das Futter verabreicht werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Anzahl der Tiere zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

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

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

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

2017 gab es weltweit 425 Millionen Menschen, die an der Zuckerkrankheit erkrankt sind – Tendenz stark steigend. Die Zahl der betroffenen Patientinnen in Österreich wird derzeit auf 515.000 bis 809.000 Menschen (7-11% der Bevölkerung) geschätzt. Sehr viele Patientinnen entwickeln im Laufe der Zuckerkrankheit diabetische Retinopathie, eine Folgeerkrankung der Augen, welche zu einer Einschränkung des Sehvermögens bis hin zur Erblindung führt. Diese Erkrankung ist die häufigste Ursache für Erblindung in Industrieländern. Die Krankheit wird meist erst dann erkannt, wenn bereits eine nicht heilbare Verminderung der Sehkraft eingetreten ist. Daher liegt der Schlüssel zur effektiven Behandlung in einer frühzeitigen Erkennung. Ziel des Projektes ist es, die frühen Veränderungen der Augenerkrankung in zuckerkranken Ratten im Vergleich zu nicht-zuckerkranken Ratten mit Hilfe einer kontaktlosen Bildgebungsmethode, der optischen Kohärenztomographie zu untersuchen. Dieses Messverfahren liefert Informationen über den Aufbau und die Struktur der Netzhaut sowie über den Blutfluss in den Gefäßen im Auge.

zu erwartender Nutzen: Es soll ein kontaktloses, schmerzfreies, nicht-invasives Bildgebungsverfahren für kontrastmittelfreie Darstellung und Beurteilung von Gefäßen und des Blutflusses im Auge von gesunden und zuckerkranken Ratten genutzt werden mit dem Ziel, erste Krankheitsanzeichen frühzeitig zu ermitteln, um so in Zukunft diese Krankheit gezielt direkt bei der Entstehung behandeln zu können. Die Untersuchungen dienen einem besseren Verständnis der Entstehung dieser Augenerkrankungen in zuckerkranken PatientInnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittlere Belastung. Die Tiere werden mehrmals in Narkose gelegt um die Entstehung der diabetischen Retinopathie über die Zeit zu untersuchen. Die Hälfte der Tiere durchlaufen Anwendungen, die zur Entstehung der Zuckerkrankheit führen. Kontrollen, Maßnahmen und Abläufe, betreffend Narkose und Schmerzstillung, sowie strenge Abbruchkriterien sichern die Minimierung des tierischen Leidens.

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten, 98 Tiere

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

Vermeidung: Ziel dieses Versuches ist die Früherkennung der Krankheit im Organismus, daher steht derzeit kein ausreichend komplexes Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Aufgrund der Notwendigkeit von standardisierten Bedingungen sowie der Gewebegewinnung am Ende der Versuchsreihe steht dieses Modell nur im Tierversuch zur Verfügung.

Verminderung: Um einen unnötigen Einsatz von Tieren zu vermeiden, wurde eine vorausschauende Analyse durchgeführt, um zu ermitteln wie viele Tiere für den Versuch notwendig sind. Dies ermöglicht den Einsatz der geringstmöglichen Tierzahl bei gleichzeitigem Erhalt von aussagekräftigen Ergebnissen. Entsprechende Planung der Abläufe, sowie standardisierte Haltungsbedingungen dienen ebenfalls der Verminderung (Reduktion) von Tierversuchen.

Verfeinerung: Die Ratten werden für 14 Tage (Eingewöhnungsphase) in Gruppen im Tierraum eingestellt, um die Tiere an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor sie für den Versuch herangezogen werden. Zusätzlich sind Versuchsabläufe und Haltungsbedingungen standardisiert und folgen dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Die Bildgebung wurde in vorherigen Studien intensiv geübt und optimiert. Das Tier wird während dieser Zeit auf einer Wärmeplatte warm gehalten.

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

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

Ziel der Studie: Für diese Studie wird 4L/PS-NA Tieren beider Geschlechter sowie Geschwistertieren beider Geschlechter mit einem Alter von ca. 4 Wochen einmalig das in einem viralen Vektor enthaltene GBA1 Gen oder Vehikel injiziert. Nach einer entsprechenden Inkubationszeit werden die Tiere auf motorische Defizite getestet. Zusätzlich werden am Ende der Studie unterschiedliche Gewebe sowohl biochemisch als auch histologisch auf die typischen Pathologien der Gaucher Krankheit analysiert.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote 4L/PS-NA Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca. 10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf. Da die hier verwendeten Tiere mit einem Alter von 18 Wochen euthanasiert werden, entwickeln sie im Laufe der Studie voraussichtlich einen mittelgradigen bis schweren Phänotyp. Bei den Geschwistertieren der Kontrollgruppen entfällt diese Belastung. Die einmalige intravenöse Behandlung erzeugt bei den Tieren geringen bis mittelgradigen Stress und Schmerz, jedoch kein Leid. Ein Auftreten von schweren Nebenwirkungen durch die Substanzen ist unwahrscheinlich. Unerwartete Nebenwirkungen können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Wire Suspension Test, Beam Walk Test und RotaRod Test erzeugen bei den Tieren keine Schmerzen oder Leid. Bei motorisch nicht-defizienten Tieren stellen diese Tests nur geringen Stress dar. Bei motorisch defizienten Mäusen kann der Stresspegel jedoch leicht steigen. Die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose erzeugt kurzzeitig geringen Schmerz und Stress, aber kein Leid. Durch diese Studie wird es möglich sein, die Effizienz dieser Gentherapie zur Behandlung der Gaucher Krankheit im Mausmodell zu untersuchen. Nach dem Einbau des intakten GBA1 Gens in das Genom der Zielzellen wird erwartet, dass dieses die Funktion des defekten körpereigenen Gens übernimmt und somit die Entwicklung der Erkrankung vermindert oder sogar verhindert. Dieses Projekt stellt somit einen wichtigen Schritt zur Entwicklung dieses neuen Therapieansatzes dar. Damit kann die Gentherapie potenziell zur zukünftigen Behandlung von Patienten der Gaucher Krankheit eingesetzt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 70 homozygote 4L/PS-NA Mäuse und 14 Geschwistertiere beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen 14 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen durchgeführt werden sollen.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

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

Eine „rückblickende Bewertung“ wird gemäß § 30 TVG 2012 bis längstens 29. Februar 2024 stattfinden.

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

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

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

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html).

Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen.

Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz in der Krebsbehandlung. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren.

Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher und muriner Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen

Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

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

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

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

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

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

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

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html).

Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen.

Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz in der Krebsbehandlung. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches

ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

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

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

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

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

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

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

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html).

Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz in der Krebsbehandlung. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches

ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

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

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

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

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

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

Neben den motorischen und sensorischen Defiziten, sind es vor allem die drastischen Einschränkungen der Lebensqualität die Querschnittspatienten erleiden. Einer der Hauptgründe für eine verringerte Lebenserwartung eines Querschnittspatienten, stellen der Verlust der Harnblasenkontrolle und die daraus resultierenden Konsequenzen, vor allem die hohen Risiken für den oberen Harntrakt und Infektionen der Nieren bis zum Nierenversagen, dar. Die gesunde Harnblasenfunktion bedarf einer fein abgestimmten Koordination zwischen der Harnblase und dem Harnröhrenverschlößmuskel. 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 Rückenmarksverletzung. Nach einer Rückenmarksverletzung 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 Harnröhrenverschlößmuskel 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 Harnspeicher- und -entleerungsfunktionen regelmäßig verwendet und die 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 Therapieansätze für die Harnblasenfunktion getestet werden. Es gibt derzeit zwei pharmakologische Therapieansätze, die bei einer neurogenen Harnblasendysfunktion nach Rückenmarksverletzung in der Klinik angewendet werden, um eine symptomatische Verbesserungen der Harnblasenfunktion und damit der Lebensqualität herbeizuführen.

In diesem Projekt soll nun ein bekannter Arzneistoff auf seine Effektivität für neurogene Harnblasendysfunktionen bei querschnittgelähmten Ratten in einem Langzeitversuch untersucht werden. Ein erster Vorversuch hat vielversprechende Ergebnisse in einem Kurzzeitversuch aufgezeigt. Neben der Harnblasenfunktion und deren struktureller Integrität, werden im Rahmen

dieses Versuches auch das regenerative Potential des Arzneistoffes auf das Rückenmark und den Gastrointestinaltrakt untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es einen bekannten Arzneistoff auf seine Effektivität zur Therapie bei neurogener Harnblasendysfunktion nach Rückenmarksverletzung im Langzeitmonitoring zu untersuchen. Zeigt sich im Rattenmodell eine Verbesserung der Harnblasenfunktion, soll eine Klinikstudie durchgeführt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Beurteilung eines Therapieerfolges des Arzneistoffes bei neurogener Harnblasendysfunktion, wird in wachen Ratten mit Rückenmarksverletzung über einen 2 und 6 monatigen Therapiezeitraum die Harnblasenfunktion sowie motorische und sensorische Funktionen an mehreren ausgewählten Zeitpunkten erhoben.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 weibliche, adulte Ratten (Stamm Lewis)

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über die Auswirkungen eines in der Inflammation wichtigen körpereigenen Systems sowie die Therapie dessen nach Querschnittsverletzung auf die Harnblasenfunktion, Lokomotion und Darmmotilität in Ratten zu erhalten, ist ein Überlebensmodell in Ratten notwendig. Eine zukünftige komplette Vermeidung von Tierversuchen wird durch diesen Versuch nicht erzielt.

Verminderung: Ziel ist es Erkenntnisse über die Langzeitwirkung einer 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 Implantation des Blasenverweilkatheters die Querschnittsverletzung sowie die Markierung des Motorkortex erfolgen in allgemeiner Narkose. Die Narkose gemäß den Richtlinien für Nagetiere wird sorgfältig überwacht. Durch die analgetischen Maßnahmen und einer antibiotischen Abschirmung 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 akuten schwerwiegenden Infektionen, starker Gewichtsverlust oder dem Verlust des Katheters kommen, wird die Euthanasie erfolgen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2022 vorgesehen.

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

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

Die Verwendung von Antibiotika im Tierfutter war weltweit gängige Praxis. Der Einsatz von Antibiotika steigerte die Effizienz in der Landwirtschaft, indem beispielsweise Futtermittelverwertung und Fleischqualität verbessert, sowie Krankheiten und Sterblichkeitsraten reduziert wurden. Insbesondere die Kombination von antibiotischen Wachstumsförderern, Selektions- und Zuchtprogrammen führte schlussendlich zu einer Senkung der Preise für landwirtschaftliche Produkte. Um kosteneffektiv zu wirtschaften, wurden antibiotische Wachstumsförderer routinemäßig zu einer wesentlichen Ergänzung für Tierfutter. Aufkommende Bedenken hinsichtlich der Antibiotikaresistenz bei Nutztieren haben allerdings zu Beschränkungen geführt. In Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika wurde der Einsatz von antibiotischen Wachstumsförderern gänzlich verboten und die therapeutische Verwendung von Antibiotika in der Tierhaltung eingeschränkt. Um die positiven Effekte der antibiotischen Wachstumsförderer zu ersetzen, wird zunehmend auf Alternativen, wie zum Beispiel verbesserte Hygienestandards und den Einsatz von natürlichen Futterzusatzstoffe, wie ätherischen Ölen und / oder Pflanzenextrakten, gesetzt. Verschiedene Rohpflanzenextrakte und aufgereinigte Metaboliten (Phytochemikalien) können nachweislich die Tiergesundheit und die landwirtschaftliche Effizienz aktiv verbessern.

Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit von vier unterschiedlichen Phytochemikalien zu untersuchen und zu eruieren welche Formulierung die Leistungsparameter und die Magen-Darm-Gesundheit der Broiler verbessert. Dazu werden sowohl zootechnische Parameter gemessen, also auch pathologische Untersuchungen im Magen-Darm-Trakt durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Information über die Effekte einzelner Phytochemikalien auf die Magen-Darm-Gesundheit und einer daraus resultierenden potentiellen Verbesserung der Performance unter Verwendung eines Futtermittelzusatzstoffes im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe, wird wertvolles Wissen für die Produktion des Mastgeflügels liefern. Die daraus gewonnenen Resultate leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Messung der Magen-Darm-Gesundheit werden allerdings am Ende des Tierversuchs insgesamt 25% der Tiere (insgesamt 80 Tiere) stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

320 ROSS 308 Küken

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben Leistungsparametern, insbesondere die Wirksamkeit der Phytochemikalien auf die Magen-Darm-Gesundheit von Broilern im intakten Organismus untersucht werden soll, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich. Es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Bei dem geplanten Versuchsvorhaben handelt es sich um eine Pilotstudie zu der bislang keine verfügbaren Referenzdaten vorliegen. Sie dient der Ermittlung erster Daten zur Berechnung von der zu erwartenden Effektstärke, der Gruppenanzahl, sowie der statistischen Aussagekraft $> 0,8$.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 40 in Buchten gehalten (20 Tiere/Bucht) und an den Versuchstagen 3, 17, 24, 31 und 38 gewogen. An den Tagen 39 und 40 werden insgesamt 80 Tiere (10 Tiere pro Gruppe) schmerz- und stressfrei euthanasiert, um Blutproben zu sammeln und Untersuchungen der Darmgesundheit durchzuführen. Der Boden der Bucht ist mit Einstreu bedeckt. Die Tiere können sich in den Buchten frei bewegen, haben ständig freien Zugang zu Wasser und Futter, dass täglich 2-mal (morgens und abends) frisch angeboten wird. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Im Wesentlichen solle in diesem Projekt die Rolle von eIFs in der Pathophysiologie der Psoriasis und bei den Wirkmechanismen der Behandlung mit Dithranol, PUVA und UVB in einem TGF-beta Mausmodell untersucht werden. Unsere Hypothese ist, dass Beeinflussung der Expression von eIFs durch die vorstehenden genannten Behandlungen entscheidend für deren Wirkung ist. Des Weiteren soll dieses Projekt das generelle Wissen über die Mechanismen, die hinter der Translationsinitiierung insbesondere von eIFs bei Psoriasis stehen, erweitern und klären, und etwaige neue zelluläre Prozesse aufdecken, die durch eIFs reguliert werden. So könnten eIFs direkt in der Translation proinflammatorischer Moleküle bei Psoriasis involviert sein. Während der gesamten Versuchszeit, einschließlich der Anwendung von Dithranol, UVB und PUVA, werden die Tiere ständig überwacht, um die Lebensqualität, Nahrungs- und Wasseraufnahme, und Gewichtsveränderungen zu bewerten (wird eine Veränderung am Tier festgestellt, wird das Experiment sofort abgebrochen, und das Tier mittels der raschesten und schmerzlosesten verfügbaren Methode (CO₂ — Inhalation, oder Genickbruch) getötet).

zu erwartender Nutzen: Im Wesentlichen solle in diesem Projekt die Rolle von eIFs in der Pathophysiologie der Psoriasis und bei den Wirkmechanismen der Behandlung mit Dithranol, PUVA und UVB in einem TGF-beta Mausmodell untersucht werden. Unsere Hypothese ist, dass Beeinflussung der Expression von eIFs durch die vorstehenden genannten Behandlungen entscheidend für deren Wirkung ist. Des Weiteren soll dieses Projekt das generelle Wissen über die Mechanismen, die hinter der Translationsinitiierung insbesondere von eIFs bei Psoriasis stehen, erweitern und klären, und etwaige neue zelluläre Prozesse aufdecken, die durch eIFs reguliert werden. So könnten eIFs direkt in der Translation proinflammatorischer Moleküle bei Psoriasis involviert sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geringe Schmerzen durch Hautbiopsien (ähnlich wie beim Menschen), eventuell Hautveränderung (Schwellungen der UVB und PUVA-bestrahlten Haut) durch Bestrahlung sowie Veränderungen der Hautdicke.

Nutzen — Abwägung: Der zu erwartende Nutzen der geplanten Experimente übertrifft den Schaden (geringe Belastung), den die Versuchstiere erleiden, eindeutig, zumal der Erkenntnisgewinn zur Weiterentwicklung der Therapie bei Psoriasis des Menschen beitragen wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

278 K5.TGF-beta-1 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnenen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Auf Kontrollgruppen mit UVA oder Psoralen allein wird verzichtet, da aus vorangegangenen Untersuchungen bereits bekannt ist, dass diese bei den zur Anwendung kommenden Dosen nur in Kombination, jedoch nicht für sich allein eine biologische Wirkung entfalten können. Da die PUVA-Therapie bei einer Dosis, welche knapp unter der Entzündungsschwelle der Haut liegt, am besten wirkt, sollte die regelmäßige Überwachung der Dicke und Schwellung der PUVA-bestrahlten Haut und die darauf beruhenden vorsichtigen Dosissteigerungen eine sehr effiziente Behandlung ohne akute und chronische Nebenwirkungen bei den Versuchstieren erlauben. Die UVB und PUVA-Behandlung wird zweimal pro Woche über 4 bis maximal 8 Wochen erfolgen, ein Zeitraum, innerhalb dessen aus Erfahrungswerten beim Menschen, aber auch aus dem Tiermodell, die Rückbildung von Hautveränderungen auf PUVA-Therapie zu erwarten ist. Anwendungsdauer von Dithranol ist kürzer, jedoch kann es zu Braunfärbung und Hautreizungen der Tiere kommen, welche durch die sorgfältig gewählte Konzentrationen beruhend auf unseren Erfahrungen aus früheren Studien möglichst gering gehalten werden.

Verminderung: Die Tieranzahl im Experiment ist minimal bemessen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verfeinerung: Für das Wohl der Tiere wird durch veterinärmedizinische Überwachung und erfahrenes Tierpflegepersonal Sorge getragen. Die Haltung in kleinen Gruppen und environmental enrichment tragen zum Wohlbefinden der Tiere bei, das gerade für solche Experimente essentiell ist, um unkontrollierte Stressfaktoren zu reduzieren.

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

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

Die Anwendungsmöglichkeiten von künstlich hergestellte Nanomaterialien (MNMs) nehmen stetig zu und finden unter anderem Anwendung in Bereichen der Industrie, der Landwirtschaft, der Medizin und in Kosmetika. Der daraus resultierende weltweite Produktionszuwachs von 2.000 Tonnen im Jahr 2004 auf erwartete 58.000 Tonnen im Jahr 2011-2020 bringt jedoch ein steigendes Risiko für deren ungewollten Eintrag in die Umwelt mit sich. Dieser Eintrag kann zur Schädigungen von aquatischen Ökosystemen führen, wobei der Verbleib und die Effekte aufgrund der speziellen physikalisch-chemischen Eigenschaften von MNMs (z.B. spezifische Oberfläche, elektrische Leitfähigkeit, Absorptionsverhalten) bisher nicht eindeutig charakterisiert sind. In der Vergangenheit haben größere Eintragsmengen von Chemikalien in die aquatische Umwelt zu einer Etablierung von biologischen Frühwarnsystemen geführt. Diese verwenden verschiedene aquatische Organismen (z.B. Algen, Muscheln, Fische), deren Verhaltensänderungen unter dem Einfluss von veränderten Wasserbedingungen, durch z.B. toxische Substanzen, gemessen werden und somit einen qualitativen Nachweis für eine Verunreinigung des Wassers liefern können. Dabei wird die Funktion eines Monitoring- und Warnsystems für die Identifizierung von kombinierten Verschmutzungseffekten als Biomonitor bezeichnet.

In ökotoxikologischen Studien werden immer häufiger Zebrafische (*Danio rerio*) verwendet, was unter anderem auf deren leichte Kultivierung, ihre geringe Größe und ihrer ganzjährigen Reproduktion zurückzuführen ist. Deren natürlicher Lebensraum beschränkt sich jedoch auf die tropischen Regionen des Ganges-Flusssystem, welche sich grundlegend von dem Lebensraum der in Österreich heimischen Fischarten unterscheidet. Die hieraus resultierenden physiologischen Unterschiede zwischen Zebrafischen und den heimischen Fischarten lassen nur bedingt eine Abschätzung des ökotoxikologischen Potentials der getesteten Chemikalien für die heimischen Fischarten zu. In zuvor durchgeführten Studien wurden daher die Auswirkungen von Silbernanopartikeln (Ag-NP) auf das Verhalten von heimischen Fischlarven untersucht. Ziel dieses Projektes war es, die Übertragbarkeit von Biomonitoringstudien mit Zebrafischen auf die in den österreichischen Voralpenseen heimische Fischart *Coregonus lavaretus* zu überprüfen. Bei den durchgeführten Studien wurden keine Verhaltensänderungen bei *C. lavaretus* Fischlarven aufgrund der Exposition mit umweltrelevanten Ag-NP Konzentrationen festgestellt. Die Vergleichbarkeit zwischen *C. lavaretus* Fischlarven und *D. rerio* Fischlarven konnte bisher aber nicht abschließend

geklärt werden. Grund hierfür sind fehlende Untersuchungen bezüglich des Lösungsmittels, in welchem Silbernanopartikel gelagert werden. Das Lösungsmittel, welches die Stabilität und Größe der verwendeten Ag-NP bei kurz- und langfristiger Lagerung garantiert, bewirkte in einer Studie mit Regenwürmern eine signifikant verringerte Reproduktion. Hingegen zeigten Studien mit diversen anderen Organismen (Algen, Fadenwürmer, Krebstiere, Zebrafische, Mäuse) keine Effekte, weshalb unklar bleibt ob sich die negativen Auswirkungen des Lösungsmittels nur auf bestimmte Organismengruppen beschränkt. Durch das bisherige Ausbleiben einer Lösungsmittelkontrolle bei *C. lavaretus* Fischlarven kann daher nicht eindeutig bestimmt werden, ob Effekte oder das Ausbleiben von Effekten während eines Versuches allein auf die verwendeten Ag-NP zurückzuführen sind. Die Auswirkungen von Silbernanopartikeln können, je nach Organismus, zu einer Hyper- oder Hypoaktivität führen. Im Falle einer antagonistischen Wirkung des verwendeten Lösungsmittels gegenüber den Wirkungen durch Ag-NP würden es zu einem Ausbleiben von Effekten und somit einer Fehlinterpretation der entstandenen Daten kommen. Daher ist das Durchführen einer Lösungsmittelkontrolle zwingend erforderlich.

Die hier beantragte Studie soll daher überprüfen, ob Verhaltensreaktionen von *C. lavaretus* Larven auf eine Exposition des verwendeten Lösungsmittels stattfinden. Weiterhin soll hierdurch eine Vergleichbarkeit zwischen *D. rerio* und *C. lavaretus* bezüglich der Verhaltensreaktionen auf eine Ag NP Exposition und dem angewendeten Lösungsmittel sicherstellen, um in zukünftigen Studien auf Tierversuche mit *C. lavaretus* verzichten zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der Biosensorstudie werden 66 *C. lavaretus* Larven (Alter: 0 - 2 Wochen) verwendet.

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

Da sich Biosmonitoringstudien das natürliche Verhalten der Testorganismen zunutze machen, liefert eine kurzfristige Exposition bereits umfangreiche Daten für die Detektion einer potentiellen Gefährdung. Sie stellt eine äußerst schonende und nicht-invasive Methode zur Analyse des Gefährdungspotentials von Ag-NP bzw. des Lösungsmittels dar, da bereits eine geringe Erhöhung des Stresslevels der Tiere zu einer Verhaltensänderung führen kann. Durch vorangehende Studien mit Ag-NP konnte die Anzahl der benötigten Fischlarven bereits im Vorfeld auf ein Minimum reduziert werden.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieses Projekts ist die Etablierung verschiedener Katheterisierungsmethoden von Mäusen und Ratten. Im Zuge dessen werden die Katheterisierungen der V. jugularis externa, der A. carotis communis, der A. und V. femoralis und der A. coccygea erlernt.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Sprague Dawley Ratten, die vom Züchter gekauft werden, sind aufgrund des Transports leichtem Stress aber keinen Schmerzen oder Leid ausgesetzt. Die Etablierung ist in 4 Projekte aufgeteilt. Für die Projekte 1, 2 und 3 werden die Tiere noch intraoperativ euthanasiert, erwachen also unter keinen Umständen aus der Narkose. Diese Projekte sind also Terminalversuche. Die Implantation der Katheter bei den Tieren in Projekt 4 kann mittelgradigen Stress und Schmerz auslösen aber kein Leid. Die präoperative subkutane Injektion des Analgetikums löst kurzen geringen Schmerz und Stress aus, aber kein Leid. Die für die Injektionsanästhesie erforderliche intraperitoneale Applikation des Anästhetikums erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden, um eine Manipulation der Nähte oder des Katheters durch andere Tiere zu verhindern. Das erzeugt bei den Tieren geringen bis mittelgradigen Stress, aber keine Schmerzen oder Leid. Das wiederholte Spülen und die Blutabnahmen über den Katheter bedeuten für die Tiere kurzen geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid. Die in diesem Projekt etablierten Katheter können potenziell zur wiederholten Blutentnahme im Rahmen von Pharmakokinetikstudien, zur wiederholten intravenösen Substanzapplikation oder für invasive Blutdruckmessungen im Rahmen von z.B. Hämodynamikstudien eingesetzt werden. Mit Hilfe dieses Projekts werden die notwendigen Techniken etabliert um diese in zukünftigen translationalen Studien einsetzen zu können. Somit können eine hohe Qualität und eine gute praktische Durchführung erreicht werden und die Belastungen der Tiere in zukünftigen Studien so gering wie möglich gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden insgesamt 135 Mäuse und 135 Ratten beiden Geschlechts ab einem Alter von mindestens 6 Wochen beantragt. Alle Mäuse stammen dabei aus eigener Zucht. Es werden ausschließlich Mäuse verwendet, die bei der Zucht von transgenen Tieren überschüssig entstanden sind und bisher in keinen Versuchen verwendet wurden. Dabei handelt es sich ausschließlich um wildtyp Tiere. Von den 135 Ratten stammen 125 Tiere ebenfalls aus eigener

Zucht und sind bei der Zucht von transgenen Tieren überschüssig entstanden. Auch diese Tiere besitzen ausschließlich einen wildtyp Genotyp. 10 der 135 Ratten werden von einem externen Züchter gekauft und sind Sprague Dawley Ratten mit einem Gewicht von 350-400g (ca. 13 Wochen alt). Dabei handelt es sich um einen wildtyp Auszucht Stamm.

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

Replace: Das Einsetzen von Tieren ist erforderlich um neue Techniken zu erlernen und sie später in Studien umzusetzen. Nur so können eine hohe Qualität und eine gute praktische Durchführung erreicht werden. Das ist notwendig um in folgenden Studien den Stress, Schmerz und das Leid der Tiere so gering wie möglich zu halten. Vor der praktischen Durchführung wird die Methode theoretisch ausgearbeitet, um eine optimale Vorbereitung zu erreichen.

Reduce: Um neue Methoden sicher durchführen zu können, bedarf es einer intensiven Übung. Das bedeutet eine Durchführung der Methoden an einer geeigneten Anzahl an Tieren. Die Tierzahlen wurden dabei so gewählt, dass eine ausreichende Einschulung unserer Chirurgen gewährleistet wird. Durch die vorherige Übung an bereits toten Tieren und die Aufteilung der Methodenetablierung in 4 Projekte, konnten die Tierzahlen des Projekts mit einem höheren Belastungsgrad reduziert werden.

Refine: **Stressminimierung:** An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht und eine Stunde vor der Operation in den Vorbereitungsraum gebracht. Zusätzlich erhalten gelieferte Tiere eine 1-wöchige Akklimatisierungsphase. Damit kann der Stress für die Tiere so gut wie möglich zu reduzieren. Gleichgeschlechtliche Tiere werden bis zur Operation zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Vor allem in der postoperativen Phase wird ein verstärktes Monitoring durchgeführt, um schnellstmöglich eingreifen zu können, sollte ein Tier während dieser Phase einen schlechten Gesundheitszustand entwickeln. Erkrankte oder verletzte Tiere werden dem Tierarzt gemeldet und in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

Schulungen: Es soll festgehalten

werden, dass die Injektionen und Gesundheitskontrollen von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind. Die Operationen werden nur von Personen durchgeführt, die eine ausreichende chirurgische Erfahrung besitzen.

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

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

Die sogenannten Volkskrankheiten Osteoporose, Arthrose und degenerationsbedingte Veränderungen an Sehnen und Bändern zählen zu den häufigsten Erkrankungen des Bewegungsapparates. Während die altersbedingt zunehmenden Knochen- und Muskeldegenerationen gut erforscht sind, wurde dem Aufklären von Sehnen- und Bänderdegenerationen weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Verletzungen und pathologische Veränderungen von Sehnen und Bändern stellen aber ein nicht zu vernachlässigendes Problem in der Orthopädie und Geriatrie dar, besonders, weil verletzte Sehnen sehr langsam und selten vollständig heilen. Die naturgegebene geringe Zelldichte und niedrige metabolische Aktivität der Sehnenzellen sowie die schlechte Blutversorgung bedingen eine verminderte Heilung, die Reparaturprozesse laufen nur unvollständig ab und hinterlassen ein Narbengewebe, welches verminderte biomechanische Eigenschaften aufweist. Dies führt zu einer allgemeinen Einschränkung der Sehnenfunktion, die chronisch werden können, daher besteht ein hoher Bedarf an effektiveren Behandlungsmöglichkeiten sehnenverändernder Erkrankungen. Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von Sparc die Sehnenregeneration verbessert werden kann. Sparc ist ein multifunktionales Protein, das sowohl in der Wundheilung als auch in der Geweberegeneration eine Rolle spielt. Untersuchungen an verschiedenen Geweben (z.B. Haut, Knochen) haben gezeigt, dass das Fehlen von Sparc eine verringerte Wundheilung bedingt. Sehnen, in denen Sparc fehlt, wiederum weisen schlechtere funktionelle Eigenschaften auf, als Sehnen mit einem normalen Gehalt an Sparc. Wir wollen daher in der vorliegenden Studie untersuchen, ob man durch die Zugabe von rekombinantem Sparc Protein die Regeneration von Sehnen- und Bänderdefekten verbessern oder beschleunigen kann.

Zu erwartender Nutzen: Durch lokale Verabreichung von Sparc in den Sehnen- und Bänderdefekt kann die verminderte Regenerationsfähigkeit sowie eine Narbenbildung mit einhergehender Verschlechterung der Sehnenqualität und verminderten biomechanischen Eigenschaften möglicherweise reduziert und im besten Fall verhindert werden. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage für die Weiterentwicklung von Behandlungsmöglichkeiten degenerativer und verletzungsbedingter Sehnen- und Bändererkrankungen dienen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erfahrungsgemäß in Ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt, und sie sind 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 8 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt werden insgesamt 224 adulte, 3 Monate alte, weibliche Sprague Dawley Ratten verwendet. Für den Vorversuch („Dose finding study“) mit insgesamt 5 Gruppen werden 55 Tiere benötigt um signifikante Aussagen treffen zu können. Für den Hauptversuch („Main study“) werden insgesamt 169 Tiere eingesetzt. Es gibt zwei Versuchsgruppen (Behandlungsstrategie im Vorversuch ermittelt) und 4 verschiedene Zeitpunkte, sowie eine Kontrollgruppe. Sinnesphysiologisch niedriger entwickelte Tiere sind für den verfolgten Zweck ungeeignet, ebenso Mäuse, da ihre anatomischen Strukturen für den beschriebenen operativen Eingriff und der folgenden Probenaufbereitung zu klein sind.

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 Sehnenheilung können jedoch nicht im theoretischen Modell oder in vitro in Ihrer Gesamtheit simuliert werden und sind letztendlich nur im Tierversuch zu studieren. Im hier beantragten Versuch hat die Gabe von rekombinantem Sparc im Zusammenspiel mit der biomechanischen Einwirkung 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 eine speziellere, weichere 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): Grundlagenforschung

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

Die Komplexität von Autismus zeigt sich in seiner Klassifizierung als Störung innerhalb eines Spektrums. Zu den Hauptausprägungen dieser Störung zählen Schwierigkeiten bei der Interaktion mit dem sozialen Umfeld in Kombination mit Kommunikationsdefiziten sowie restriktive und repetitive Verhaltensweisen. Neben einer Vielzahl an Begleiterkrankungen werden bei autistischen Kindern zudem veränderte angeborene und adaptive Immunantworten diagnostiziert. Die bislang identifizierte komplexe genetische Architektur von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) umfasst Schlüsselemente für die Synapsenbildung, transkriptionelle Regulation und Chromatin Remodeling Pathways. Phänotypisch wurde in ASS-Gehirnen ein verändertes Verhältnis zwischen Erregung und Hemmung (E/I) innerhalb kritischer neuronaler Netzwerke festgestellt. Ein erhöhtes E/I-Verhältnis könnte sich auf die Synapsenreifung auswirken und zu einer Übererregbarkeit des sich entwickelnden Cortex führen. Mikrogliazellen sind für die Immunüberwachung im Gehirn verantwortlich und reagieren im Fall von Infektionen und Verletzungen mit der Sekretion einer Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen. Sie scannen das Hirnparenchym, nehmen vorübergehenden Kontakt zu Synapsen auf und eliminieren im Verlauf der postnatalen Gehirnentwicklung unerwünschte, mit den Komplementkomponenten C1q und C3 markierte Synapsen (Pruning). Diese chemotaktischen Reaktionen der Mikroglia werden durch neuronales ATP vermittelt, das während der Neurotransmission in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. Diese Auswirkungen weisen auf eine durch neuronale Aktivität beeinflusste dynamische Interaktion zwischen Neuronen und Mikroglia hin. Die Zahl der Kontakte zwischen Mikroglia und Synapsenenden nimmt mit der neuronalen Aktivität zu und geht mit einer höheren Rate an erfahrungsabhängiger Synapseneliminierung einher.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt soll das Mikroglieverhalten im Zusammenhang mit einer veränderten synaptischen Transmission analysiert und eine Verbindung zwischen dem Aktivitätsniveau und Veränderungen der Konnektivität in ASS-Gehirnen hergestellt werden. Darüber hinaus soll untersucht werden, inwieweit intrinsische Mikroglia-dysfunktionen – wie bereits in Bezug auf eine veränderte Autophagie berichtet –, zu Beeinträchtigungen der Synapseneliminierung führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Untersuchung der aufgestellten These sind sowohl In-vitro-Tests wie auch lediglich geringe Schmerzen verursachende Verfahren wie Injektionen in

die Bauchhöhle und schwierige, jedoch kurze Eingriffe für das Implantieren von Schädelfenstern für Live-Imaging-Studien mit dem Mikroskop vorgesehen. Diese chirurgischen Eingriffe werden ausschließlich unter Verwendung von erprobten Narkoseprotokollen, die dem aktuellen Stand der veterinärmedizinischen Praxis entsprechen, durchgeführt. Moderne Narkoseprotokolle werden begleitet von einer der aktuellen medizinischen Praxis entsprechenden Schmerztherapie angewendet. Unnötig verursachter Schmerz würde sich für unseren Projekterfolg – gerade im Hinblick auf unsere In-vivo-Imaging-Tests – als besonders kontraproduktiv erweisen. Einer zuverlässigen Schmerztherapie wird daher ebenfalls besonderes Augenmerk geschenkt. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere während einer gesamten Testreihe ausgesetzt sein können, ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Mäuse. Insgesamt werden 17346 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

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

Vermeidung: Autismus-Spektrum-Störungen gehören zu den komplexesten Hirnentwicklungsstörungen über deren Entstehung nur wenig bekannt ist. Die Vielschichtigkeit dieser Fehlsteuerungen erfordert eine In-vivo-Analyse der Gehirnentwicklung. Verfahren wie In-vivo-Imaging können nicht anhand einfacherer Systeme (d. h. Zellkulturen) imitiert oder modelliert, sondern müssen an Tieren mit vollentwickelten Gehirnen und evidentem Sozialverhalten vorgenommen werden.

Verminderung: Für die Demonstration der statistischen Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen wird die Anzahl der verwendeten Mäuse so gering wie möglich gehalten. Dennoch ist aufgrund der Zahl unabhängiger Variablen und der Verschiedenartigkeit der untersuchten Phänotypen im Sinne einer statistisch validen Erhebung ein größerer Probenumfang erforderlich. Einige der Versuche sind in technischer Hinsicht sehr anspruchsvoll, wodurch mehrere Anpassungen der Vorgehensweise nötig sein können, um letztendlich aussagekräftige Daten zu erhalten. Durch eine gute Versuchsanordnung mit entsprechenden Methoden der Datenerfassung und -analyse soll die Anzahl der erforderlichen Tiere auf ein Minimum reduziert werden. Wird ein bestimmtes Laborverfahren wiederholt angewandt, erfolgt eine Aufzeichnung der historischen Kontrolldaten für diesen Vorgang. Zudem sollen Pilotstudien für bestimmte Projektteile zur Verringerung der tatsächlich in den Experimenten eingesetzten Tiere beitragen. Soweit möglich,

wird auf eine sehr kleine Kontrollanzahl zurückgegriffen und darauf geachtet, dass diese in die historischen Kontrolllimits fallen und nicht der volle Kontrollgruppenumfang ausgeschöpft werden muss. Zudem sollen durch den kontinuierlichen Einsatz in mehreren Bildgebungsverfahren und der abschließenden Organentnahme für die histologische Auswertung das Maximum an Informationen aus jedem Tier gewonnen werden.

Verfeinerung: Sämtliche Verfahren, wie Züchtung und Vorbereitung der Tiere für die Tests, werden ausschließlich von speziell ausgebildetem und qualifiziertem Fachpersonal durchgeführt.

Dosierung und Umfang der Injektionen werden gemäß modernen Standards und aktuellen Publikationen berechnet und angewandt. Komplizierte Eingriffe werden zum Teil im Vorfeld an toten Tieren trainiert (siehe Implantieren von Schädelfenstern).

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen homozygote Col4A3 ko/ko Mäuse und wildtyp Geschwistertiere beider Geschlechter mit unterschiedlichen Konzentrationen zweier Testsubstanzen, positiv Kontrollsubstanz oder Vehikel für 4 oder 5 Wochen über das Trinkwasser behandelt werden. Im Verlauf der Studie wird mehrmals Blut und Urin der Tiere untersucht um den Verlauf der Krankheitsentwicklung zu überprüfen. Von einem Teil der Tiere wird anschließend Gewebe entnommen und sowohl biochemisch als auch histologisch auf Alport-typische Pathologien untersucht. Die restlichen Tiere werden in einer Survival Analyse untersucht um den Effekt der Testsubstanzen auf ihre Überlebensdauer zu überprüfen. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen nicht nur das Fortschreiten der Symptome verzögern oder sogar verhindern, sondern auch die pathologischen Veränderungen des Gewebes reduzieren und die Überlebensdauer verlängern. Dabei wird ein stärkerer Effekt erwartet als der durch die Positivsubstanz.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote Col4A3 ko/ko Mäuse weisen einen starken progressiven Phänotyp auf, der jedoch zeitlich sehr robust und bereits genau beschrieben ist. Da die Tiere des Gewebe-Arms bereits im Alter von 8 Wochen euthanasiert werden, wird von einer mittleren-schweren Belastung durch den Genotyp ausgegangen. Tiere der Survival Analyse werden bis zum Erreichen eines humanen Endpunktes gehalten, weshalb sie den Belastungen durch ihren Phänotyp länger ausgesetzt sind. Dadurch werden diese Tiere durch ihren Genotyp schwer belastet. Wildtyp Geschwistertiere weisen keine Beeinträchtigung durch ihren Genotyp auf. Die Behandlung durch das Trinkwasser erfordert keinerlei Manipulation der Tiere und erzeugt dadurch weder Stress noch Schmerz oder Leid. Schwere Nebenwirkungen der Substanzen werden nicht erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die wiederholte in vivo Blutentnahme erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz aber kein Leid. Durch die Wiederholung gewöhnen sich die Tiere an die Manipulation wodurch der Stresspegel gesenkt werden kann. Die Uringewinnung führt bei den Tieren kurzzeitig zu geringem Stress aber weder zu Schmerz noch Leid. Auch hier stellt sich durch die Wiederholung ein Gewöhnungseffekt ein. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose führt kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Durch die Testsubstanzen soll das physiologische Gleichgewicht im Organismus wiederhergestellt werden. Es wird erwartet, dass

dadurch sowohl die klinischen Symptome des Alport Syndroms als auch die pathologischen Veränderungen in der Niere vermindert werden. Zusätzlich wird erwartet, dass es dadurch zu einem lebensverlängernden Effekt kommt. Damit stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit des Alport Syndroms dar. Da es derzeit noch keine zufriedenstellende Therapie dieser Erkrankung gibt, eröffnet die Entwicklung dieser Substanzen neue Wege um Patienten mit Alport Syndrom zu helfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 144 homozygote Col4A3 ko/ko Mäuse und 72 wildtyp Geschwistertiere beider Geschlechter beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 18 Tiere verwendet werden, wobei die Gruppen in sich nochmals in einen Gewebe-Arm und einen Survival-Arm aufgeteilt sind. Die Gruppengröße für den Gewebe-Arm wurde mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt. Die Gruppengröße für den Survival-Arm wurde durch Erfahrungswerte bestimmt und ist aufgrund der hohen Varianz von Survival Analysen notwendig.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben sie in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom

Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

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

Eine „rückblickende Bewertung“ wird gemäß § 30 TVG 2012 bis längstens 31. März 2024 stattfinden.

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

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

Prinzipiell stehen sowohl Humanmedizinern, als auch biomedizinischen Forschern, für die Beantwortung von medizinischen Fragestellungen ein breite Palette von bildgebenden Untersuchungen zur Verfügung. Besonders in der Onkologie ist das Ziel solcher Untersuchungen eventuelle Tumore möglichst früh zu erkennen. Davon hängt ganz wesentlich ab, ob eine Therapie erfolgreich sein wird. Für die Detektion von Tumoren und deren Metastasen wird routinemäßig eine Diagnose mittels Positronen-Emissions-Tomographen (PET) eingesetzt. Dabei untersucht man ein spezifisches Molekül, das mit einem Radionuklid gekoppelt ist (Tracer), mittels einer speziellen Kamera. Diese Methode ist sehr empfindlich, aber auf sich alleine gestellt geht sie mit einer schlechten Bildauflösung und einer schlechten Bildqualität einher. Falsch negative Befunde sind häufig darauf zurückzuführen, dass die Läsion kleiner ist, als das Gerät darzustellen vermag, weshalb gegenwärtig eine Kombination von zwei unterschiedlichen bildgebenden Untersuchungen für die Darstellung von Tumoren gewählt wird. Häufig wird das PET mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) kombiniert. Die MRT ist eine Bildgebung, die keiner Radionuklide bedarf sondern eine physikalische Eigenschaft von Atomen ausnutzt. Sie misst Unterschiede im Kernbeziehungweise Elektronenspin (Eigendrehimpuls), woraus ein anatomisches Bild rekonstruiert werden kann. Der Vorteil gegenüber dem PET liegt in der guten Darstellung von Organen und Weichteilen. Das PET kann systemimmanent nur grobe Umrisse der fraglichen Strukturen darstellen. Der Nachteil des MRT liegt in der Natur der Sache. Das Signal, das man vom Spin erhält ist sehr klein. Deshalb bleibt diese Methode wenig empfindlich und benötigt eine ausreichende Menge an zu messendem Probenmaterial, was bei kleinen Tumoren nicht gegeben ist. Ein neues Verfahren, um die Empfindlichkeit des MRT zu erhöhen ist die Hyperpolarisation. Dabei werden Elektronen so verändert und auf Kohlenstoff-Atomkerne übertragen, dass dadurch das MRT-Signal bis zu 100.000-fach verstärkt wird. Somit funktionieren hyperpolarisierte Substanzen analog zu Kontrastmittel und erhöhen den Kontrast im MRT. Um die Hyperpolarisation noch weiter zu verbessern, verwendet man diesen speziellen Kohlenstoff in Form eines Nanodiamanten (ND). Erst durch diese Struktur ist es auch möglich, mit Hilfe von bestimmten Umhüllungen, spezielle Antikörper oder Signalpeptide anzuhängen. Dadurch können ND auch an Tumoren binden. Im Rahmen eines internationalen Projektes soll genau für diesen Einsatzbereich ein ND-Komplex entwickelt werden, der an einen speziellen Tumorrezeptor bindet. Das Ziel in diesem Tierversuchsprojekt ist die Darstellung von sogenannten neuroendokrinen Tumoren; konkret soll

ein Pankreastumormodell verwendet werden, wobei der Zielrezeptor der Somatostatinrezeptor ist. Das Verhalten der einzelnen Bausteine dieses ND-Diamantenkomplexes im Körper ist ausreichend und gut charakterisiert. Dies gilt aber nicht für den ND selbst, noch kann von den Einzelteilen auf den ganzen Komplex geschlossen werden. Deshalb ist es entscheidend zu wissen, wie sich der entwickelte Nanodiamantkomplex nach der Applikation im Körper verhält. Dieses Tierversuchsprojekt soll die zeitliche und räumliche Verteilung im lebenden Tier untersuchen. Als Methodik sollen Untersuchungen mit dem PET vorgenommen werden, um die hohe Empfindlichkeit der Methode auszunutzen und weil sie, im Gegensatz zum MRT, eine kontinuierlichen zeitlichen Verlauf des Nanodiamantenkomplexes ermöglichen. Dies soll einerseits mit 2 verschiedenen Nanodiamantengrößen untersucht werden und andererseits zuerst an gesunden Mäusen und erst im Anschluss daran an Mäusen die einen Tumor tragen. So sollen nicht nur basale Daten erhoben werden, was nur an einem lebenden Organismus möglich sind, sondern auch eine Abschätzung der biologischen Sicherheit untersucht werden, als auch, ob eine ausreichende Anreicherung im Tumorgewebe erreicht werden kann.

Zu erwartender Nutzen: Grundlegende Erkenntnisgewinn, ob und in welcher Form sich Nanodiamantenkomplex als Kontrastmittel im MRT eignen. Es sollen nicht nur basale Daten erhoben werden, sondern auch eine Abschätzung der biologischen Sicherheit gemacht werden, als auch untersucht werden, ob eine ausreichende Anreicherung im Tumorgewebe erreicht wird. Wie, ob und wann sich dieses Wissen auf eine verbesserte Diagnostik auswirkt kann zu diesem Zeitpunkt unserer Forschung noch nicht gesagt werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Manipulation, die Implantationen der Tumore, als auch die eigentliche PET-Untersuchungen werden in Allgemeinanästhesie durchgeführt, sodass mit dem geringstmöglichen Leid für die Tiere ausgegangen werden kann. Auch die Euthanasie erfolgt noch in derselben Narkose, wie die PET-Untersuchung.

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Mäuse.

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

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

Reduction-Verminderung: Wie bei jedem Experiment, ist auch der Ausgang dieses Versuches unbekannt, obwohl im gewissen Rahmen vorhersagbar. Um die Anzahl der Mäuse so gering wie möglich zu halten, wurde ein Mehrstufenplan eingeführt. Erst nach der Beantwortung der Forschungsfrage der jeweiligen Versuchstieruntergruppe, wird mit der nächsten Forschungsgruppe fortgefahren, sodass mit einer Einsparung der Versuchstiere von ca. 60% ausgegangen werden kann. Allgemein gesprochen ist diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode eine der Experimentalmethoden, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt.

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

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

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

Der Erforschung von Neuroentwicklungsstörungen wie Autismus Spektrum Störungen (ASS), Epilepsie und Mikrozephalie wurde in den vergangenen Jahren vermehrt Aufmerksamkeit zu teil. Interessanterweise treten die eben genannten Defekte sehr häufig als gegenseitige Begleiterkrankungen in Patienten auf. Leider, trotz des vermehrten Interesses an der Erforschung dieser Störungen, ist immer noch sehr wenig über die Ursachen dieser Erkrankungen und mögliche Behandlungsstrategien bekannt. Vergangene Studien unserer Forschungsgruppe konnten aufzeigen dass große neutrale Aminosäuren per se oder damit assoziierte Signalwege einen essentiellen Einfluss auf die Entwicklung dieser Störungen haben. Durch das Erforschen dieser Signalwege und ihren unterliegenden molekularen Mechanismen könnten sich neue Wege zu potentiellen Behandlungsstrategien eröffnen. Ziel des ersten Teilprojekts dieses Antrags ist es einen Zusammenhang zwischen einer Misregulation der Homeostase von großen neutralen Aminosäuren im Gehirn und Defekten in der Hirnentwicklung zu zeigen. In vorangehenden Untersuchungen konnten wir aufzeigen, dass eine homozygote Mutation in einem bestimmten (nun bekannten) Aminosäuretransporter und der damit einhergehende Mangel an verzweigtkettigen Aminosäuren im Gehirn zur Ausprägung von Autismus und Motordefiziten in Patienten führt. Primär gilt es nun zu untersuchen ob das Fehlen eben dieses Aminosäuretransporters ebenfalls zu der beim Patienten diagnostizierten Mikrozephalie führt. Um diese Frage zu lösen werden wir hauptsächlich knock-out Mausmodelle verwenden, welche uns durch eine hirnspezifische Deletion des bekannten Gens die Möglichkeit geben werden die molekularen Mechanismen der zugrundeliegenden Mikrozephalie genauer zu studieren.

zu erwartender Nutzen: Unser Projekt basiert hauptsächlich auf der Verwendung von Mäusen als Modellorganismus, da diese – biologisch betrachtet – dem Menschen bezüglich Hirnentwicklung sehr ähneln und daher verwendet werden um menschliche Neuroentwicklungsstörungen (ASS, Mikrozephalie und Epilepsie) abzubilden. Ein besonders wichtiger Aspekt ist, dass wir auf diese Weise, im Gegensatz zu anderen Modellen (z. B.: Zellkultur, C. elegans), die Symptome die sich teils in bestimmten Verhaltensmustern manifestieren (gestörte soziale Interaktion, Kommunikationsdefizite und repetitive Verhaltensweisen, Krampfanfälle, Motordefizite) besser in die Untersuchungen mit einbeziehen können. Ein weiterer Vorteil der Verwendungen von Mäusen als Modellorganismus ist, dass das Genom direkt manipuliert werden kann, um einen menschlichen Zustand zu möglichst genau abzubilden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die eben beschriebenen Fragen zu beantworten, werden wir vor allem von histologischen und molekularbiologischen Methoden sowie von Verhaltensanalyse an Mäusen, Primärzellkultur und in utero Elektroporation (chirurgischer Eingriff) Gebrauch machen. Basierend auf der klinischen Präsentation der Patienten, welche Mutationen in dem untersuchten Gen aufweisen, können wir davon ausgehen dass heterozygote Mäuse keinerlei oder nur sehr milde neurologische Defekte aufweisen werden. Sollten stärkere Ausprägungen des Phenotypes in Mäusen auffallen, wird der zuständige Wissenschaftler umgänglich den Tierarzt vor Ort am Campus kontaktieren um mögliche Strategien zur Vermeidung zusätzlichen Leidens zu festzulegen. Die Mehrzahl der Methoden umfasst verschiedene, für die Tiere mit sehr geringen Belastungen einhergehende, Verhaltenstests. Chirurgische Eingriffe werden jedoch ausschließlich unter Verwendung von erprobten Narkoseprotokollen, die dem aktuellen Stand der „Good Veterinary Practice“ entsprechen, durchgeführt. Moderne Narkoseprotokolle werden, begleitet von einer, der aktuellen medizinischen Praxis entsprechenden, Schmerztherapie angewendet. Unnötig verursachter Schmerz würde sich für unseren Projekterfolg - gerade im Hinblick auf unsere Verhaltenstests - besonders kontraproduktiv erweisen. Einer zuverlässigen Schmerztherapie wird daher besonderes Augenmerk geschenkt. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere während einer gesamten Testreihe ausgesetzt sein können, ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Mäuse. Insgesamt werden 11156 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

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

Vermeidung: Autismus-Spektrum-Störungen, Mikrozephalie und Epilepsie 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. Generell achten wir besonders darauf, dass alle chirurgischen Eingriffe mit optimierten Analgesieprotokollen durchgeführt werden. Auch ausreichende Erholungsphasen nach chirurgischen Eingriffen werden eingeplant. Für Teilbereiche unseres Projekts kommen Pilotstudien zum Einsatz um den experimentellen Aufbau zu optimieren hinsichtlich einer geringen Belastung der Versuchstiere und einer Verringerung der eingesetzten Versuchstiere.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Analyse eines lebensverlängernden Effekts der Testsubstanz bei homozygoten NPC1^{-/-} Mäusen. Dafür werden die Tiere ab einem Alter von 3 Wochen über unterschiedliche Applikationsrouten mit der Testsubstanz, einer Referenzsubstanz als Positivkontrolle oder Vehikel behandelt bis sie einen humanen Endpunkt erreichen. Im Zuge dessen wird eine Survival Analyse durchgeführt. Bei Erreichen eines humanen Endpunktes werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und die Gewebe anschließend auf die für Niemann Pick Typ C typischen Pathologien analysiert. Es wird erwartet, dass die Testsubstanz sowohl einen positiven Effekt auf die Überlebensdauer der Tiere hat als auch auf die Gewebepathologien, der jeweils den der Referenzsubstanz übertrifft.

Schaden und Nutzenabklärung: NPC1^{-/-} Mäuse entwickeln ab einem Alter von ca. 8-9 Wochen einen progressiv schlechter werdenden Phänotyp, der vor allem durch Gewichtsverlust und Tremor gekennzeichnet ist. Da diese Studie eine Survival Analyse darstellt, leben die Tiere bis zum Erreichen eines humanen Endpunktes. Wildtyp Geschwistertiere zeigen keine Belastung durch ihren Genotyp. Für die Implantation der Kanüle zur intracerebroventrikulären Behandlung werden die Tiere unter Narkose stereotaktisch behandelt. Diese Operation wird mit Isoflurannarkose und entsprechender Analgesie durchgeführt weshalb die Belastung der Tiere durch den Eingriff gering ist. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden, um eine gegenseitige Manipulation der Kanülen und vermehrte Aggressionen gegenüber schwächeren Tieren zu verhindern. Diese Einzelhaltung kann geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leiden auslösen. Die wiederholte intracerebroventrikuläre Behandlung beim wachen Tier löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Wiederholung der Behandlung stellt sich ein Gewöhnungseffekt ein, weshalb der Stresspegel der Tiere zusätzlich sinkt. Bei der wiederholten intravenösen Applikation werden die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz ausgesetzt, jedoch keinem Leid. Auch hier gewöhnen sich die Tiere an die Manipulation. Die wiederholte subkutane Applikation erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid und auch hier sinkt der Stresspegel mit der Zeit durch die Gewöhnung der Tiere an die Prozedur. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Testsubstanz erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Referenzsubstanz Cyclodextrin ist international etabliert und wurde bereits mehrfach verwendet,

wobei es zu keinen Nebenwirkungen kam. Da erwartet wird, dass die Testsubstanz einen positiven Einfluss auf die Überlebensdauer der Tiere und auf die pathologischen Veränderungen hat, stellt dieses Projekt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Therapiemöglichkeit für Patienten der Niemann Pick Typ C Erkrankung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 140 homozygote NPC1^{-/-} Mäuse beiden Geschlechts und 40 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts im Alter von 3 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: Da es sich bei diesem Projekt um eine Survival Analyse handelt, werden 20 Tiere pro Gruppe verwendet. Geringere Gruppengrößen könnten aufgrund der bekannten hohen Variabilität von Survival Analysen im Zuge von Behandlungsstudien keine statistisch signifikanten Ergebnisse generieren.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um den Stress für die Tiere so gut wie möglich zu reduzieren. Gleichgeschlechtliche Tiere die nicht operiert werden, werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Vor allem in der postoperativen Phase wird ein verstärktes Monitoring durchgeführt, um schnellstmöglich eingreifen zu können, sollte ein Tier während dieser Phase einen schlechten Gesundheitszustand entwickeln. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere

Behandlung oder Euthanasie der Tiere. Zusätzlich werden die Tiere ab einem Alter von 8 Wochen auf linienspezifische Humane Endpunkte untersucht.

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

Eine „rückblickende Bewertung“ wird gemäß § 30 TVG 2012 bis längstens 31. März 2024 stattfinden.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt sollen weibliche transgene Tg2576 Mäuse im Alter von 59 Wochen einmalig mit einer von drei Testsubstanzen behandelt werden. Anschließend wird Gewebe entnommen und dem Auftraggeber zu Analyse übermittelt.

Schaden und Nutzenabklärung: Es ist bekannt, dass transgene TG2576 Mäuse eine erhöhte Sterblichkeit in den ersten Lebenswochen aufweisen. Diese wird vor allem bei männlichen Tieren beobachtet. Da die Tiere in dieser Studie weiblich sind und erst mit 50 Wochen geliefert werden, wird keine erhöhte Sterblichkeit erwartet. Zusätzlich beeinträchtigen die kognitiven Defizite die Tiere in ihrem Alltag nicht. Die einmalige intraperitoneale Behandlung erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, jedoch kein Leid. Die Testsubstanzen wurden vom Auftraggeber bereits in anderen Mausmodellen im Zuge chronischer Behandlungsstudien getestet und es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Diese Studie soll die Weiterentwicklung der Testsubstanzen fördern und eine direkte Gegenüberstellung dieser ermöglichen. Damit soll ein zukünftiger Einsatz zur Behandlung der Alzheimer Krankheit realisiert werden

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 35 weibliche transgene Tg2576 Mäuse beantragt.

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

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

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

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die

Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Der Herzinfarkt zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Zudem ist er für den Verlust produktiver Jahre von Betroffenen verantwortlich und stellt somit eine wesentliche finanzielle Belastung für die globale Wirtschaft dar. Definiert ist der Herzinfarkt durch Nekrose von Herzmuskelzellen, die aus einer andauernden akuten Mangel durchblutung resultiert. Während in den letzten Jahren große Fortschritte im klinischen Management zu einer signifikanten Verminderung der Todesfälle beim Eintreten des ersten Herzinfarktes beigetragen haben, besteht weiterhin ein großes kardiovaskuläres Risiko in der Periode danach, in der es zu unerwünschtem Herzumbau und Herzstillstand kommen kann. Das Immunsystem ist entscheidend in die Pathophysiologie nach dem Herzinfarkt involviert und kann das Ausmaß der Schäden im Herzgewebe und die Heilung ausschlaggebend beeinflussen. Aus diesem Grund möchten wir hier die Rolle unterschiedlicher Immunzellen im Mausmodell untersuchen.

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

Zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer mittelgradigen Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Mäuse

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

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

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren..

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

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung von Erythropoietin und Relaxin (alleine und in Kombination) als Wirkstoffe in der Uteruspräservtion. Die Zugabe der beiden Substanzen soll eine Verbesserung der Qualität des Spender Uterus bewirken und so die Erfolgsrate der Uterus Transplantation erhöhen. Bislang liegen für die untersuchten Substanzen Daten zur positiven Wirkung auf eine Vielzahl von Organen, was auch für die Lagerung des Uterus ein sehr vielversprechendes Zeichen ist. Die Vorteile dieser beiden Substanzen sollen im Rahmen dieser Studie genauer charakterisiert werden.

zu erwartender Nutzen: Aufgrund der bekannten Anfälligkeit des Uterus gegenüber Schädigungen, die durch die Entnahme und Lagerung des Organs auftreten können, ist es von sehr großem Interesse für sowohl Patientinnen als auch ÄrztInnen dieser Schädigung entgegen zu wirken bzw. die Schäden zu minimieren. Die im Rahmen dieser Studie gewonnen Daten sollen in späteren Studien unter Verwendung menschlicher Transplantate verifiziert werden und dienen somit auf lange Sicht allen Frauen, die auf diese Art von Eingriff angewiesen sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten direkt vor dem Eingriff (bereits in Narkose) eine intravenöse Injektion der Versuchslösungen und über den gesamten Zeitraum menschliche Zuwendung. Am Ende des Versuches (zur Organentnahme) werden die Tiere in Narkose gelegt und tragen, da sie aus dieser nicht mehr aufwachen, keinen nachhaltigen Schaden davon.

1. Art und Anzahl der Tiere

100 Ratten

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

Vermeidung: Der Tierversuch ist notwendig, da die komplexen Vorgänge innerhalb eines Organs während einer Transplantation auf keine andere Weise untersucht werden können. Die biometrische Planung basiert auf den bereits aus Publikationen bekannten Daten, so dass nur für die Fragestellung absolut notwendige Versuche geplant sind. Die Daten des Versuches sollen international publiziert werden, so dass eine Wiederholung des Versuches vermieden werden kann.

Verminderung: Die Kombination der Fragestellung für Glycin und Melatonin mit biometrischer Planung dieses Versuchs dient der Verminderung der zu verwendenden Tierzahl. Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend, um die Fragestellung der Versuche verlässlich zu beantworten.

Verfeinerung: Die Tiere sind von Geburt an den Umgang mit dem Menschen gewöhnt, wodurch der Stressfaktor als sehr gering angesehen werden kann. Die Tiere erfahren während des gesamten Versuchsablaufes menschliche Zuwendung. Für das Wohlergehen der Tiere sorgen unsere VeterinärmedizinerInnen und bestens geschulten TierpflegerInnen.

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

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

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

Mehr als 90% aller Karzinompatienten versterben an der Metastasierung des primären Tumors in Fernorgane. Die molekularen Mechanismen, die der Verbreitung von Karzinomzellen zugrunde liegen, sind bisweilen wenig untersucht. In diesem Projekt wollen wir die Rolle möglicher Schlüsselgene in der Tumorprogrezienz und Metastasierung des Leberkrebses untersuchen. Dazu werden genetisch-veränderte Leberkarzinomzellen der Maus sowie des Menschen nach Transplantation in genetisch-veränderte Mäuse auf eine mögliche Tumorentstehung und/oder metastatische Kolonienbildung mit makroskopischen, zell- und molekularbiologischen Methoden analysiert. In einem weiteren Tierversuch werden die chemisch-induzierte Leberfibrose und Leberkanzerogenese hinsichtlich eines möglichen Schlüsselgens in Mäusen überprüft. Zudem wird der Einfluss verschiedener Hemmstoffe der Schlüsselgene auf die Tumorentwicklung untersucht. Durch diese Tierversuche können die Einflüsse spezifischer Genprodukte sowie Hemmstoffe in der Karzinomprogrezienz besser verstanden werden, um in weiterer Folge neue diagnostische und verbesserte therapeutische Strategien zur Bekämpfung des Leberkrebses zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Neue diagnostische und verbesserte therapeutische Strategien zur Tumorbekämpfung

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schweregrad lt. 01. Antragsformular = schwer Es werden Modelle mit Induktion von Tumoren oder spontanen Tumoren verwendet, bei denen zu erwarten ist, dass die Tiere an den Folgen der Tumorerkrankung sterben.

2. Art und Anzahl der Tiere

2324 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Die hier beschriebenen Tiermodelle für Krebswachstum und Metastasierung können nicht ersetzt werden. Darüber hinaus benötigen Studien zur Wirksamkeit von Antikörpern Versuche am Tier. Sollte sich jedoch in den ersten Phasen der Studie Zelllinien oder Antikörper als unbrauchbar erweisen, wird der entsprechende Ansatz nicht weiter verfolgt. Somit werden durch

den stufenförmigen Aufbau des beantragten Projekts nicht notwendige Tierversuche a priori vermieden.

Verminderung: Es werden Zellkulturexperimente im Vorfeld durchgeführt, um von der Sensitivität der Zelllinien auf die geplante Behandlung schließen zu können. Somit wird nur die minimale Anzahl an Versuchstieren für die Experimente eingesetzt.

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

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

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

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

In den letzten Jahren kam vermehrtes Interesse an der Erforschung von neurologischen Entwicklungsstörungen wie Autismus Spektrum Störungen (ASS), Epilepsie und Mikrozephalie auf. Trotzdem sind die Ursachen dieser Erkrankungen unklar, dies hat mangelnde Behandlungsmöglichkeiten zur Folge. Ein Ungleichgewicht großer neutraler Aminosäuren oder damit assoziierte Signalwege könnten zur Entwicklung dieser Störungen beitragen, wie vergangene Studien unserer Forschungsgruppe zeigen konnten. Im Fokus dieses Projekts steht ein für Aminosäuren dekodierender Signalweg, der durch das Hinzufügen von Phosphatgruppen an Proteinen und Enzymen den Beginn einer Kaskade von Signalwegen bildet und somit für das Überleben und Wachstum von Zellen essentiell ist. Fehlregulierung dieses Signalwegs durch Mutationen in Genen, konnten mit Epilepsie, geistiger Behinderung (ID) und Autismus assoziiert werden. Jüngste Studien haben Aminosäuren als die stärksten Stimuli für diesen Signalweg identifiziert.

Weiters wurden zwei Komplexe als regulatorische Maschinerie des beschriebenen Signalweges identifiziert. Einer der Komplexe hemmt die Signalaktivität als Reaktion auf Aminosäureeinschränkungen. Mutationen, der mit diesem Komplex assoziierten Gene, können mit familiären fokalen Epilepsien in Zusammenhang gebracht werden. Der zweite Komplex ist für die lysosomale Lokalisierung und Aktivierung des Enzymes zuständig, das den zentralen Knotenpunkt des Signalweges darstellt. Mit ihm verbundene mutierte Gene konnten bei Kindern mit epileptischer Enzephalopathie, Entwicklungsverzögerung und Makrozephalie beobachtet werden.

Zu erwartender Nutzen: Das Ziel des Projekts ist es, ungeklärte molekulare zugrundeliegende Verbindung zwischen dem zuvor genannten für Aminosäuren dekodierender Signalweg und Epilepsie, sowie ASD zu identifizieren. Mit Hilfe von Knockout-Mäusen, die Mutationen aufweisen, welche die regulatorische Maschinerie des Signalweges beeinflussen, wollen wir zellautonomen gegenüber nichtautonomen Effekten untersuchen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die eben beschriebene Frage zu beantworten, werden wir vor allem histologische und molekularbiologische Methoden sowie Verhaltensanalyse von Mäusen, Primärzellkultur und in Utero Elektroporation verwenden. Basierend auf der klinischen Präsentation der Patienten, welche Mutationen in den forschungsrelevanten Genen aufweisen, können wir davon ausgehen, dass heterozygote Mäuse keinerlei oder nur sehr milde neurologische

Defekte aufweisen werden. Sollten stärkere Ausprägungen des Phenotypes bei Mäusen auffallen, wird der zuständige Wissenschaftler umgänglich den „In-Haus“ Tierarzt kontaktieren, um mögliche Strategien zur Vermeidung zusätzlichen Leidens zu erörtern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir planen für dieses Projekt im Verlauf von 5 Jahren (bis Ende des Projekts) 7401 Mäuse zu verwenden. Mäuse werden als bevorzugter Modellorganismus in diesem Projekt verwendet, da diese – biologisch betrachtet – bezüglich Hirnentwicklung dem Menschen ähneln und damit geeignet sind um menschliche Neuroentwicklungsstörungen (ASS, Mikrozephalie und Epilepsie) abzubilden. Die Verwendung der Maus als Modelorganismus erlaubt uns, im Gegensatz zu anderen Modellen (z. B.: Zellkultur, *C. elegans*), die Symptome, die sich in bestimmten Verhaltensmustern manifestieren (gestörte soziale Interaktion, Kommunikationsdefizite und repetitive Verhaltensweisen, Krampfanfälle, Motordefizite), besser zu verstehen. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der direkten Manipulation des Maus Genoms, um einen menschlichen Zustand möglichst genau abzubilden.

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

Replacement — Ersatz: Autismus-Spektrum-Störungen, Mikrozephalie und Epilepsie 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*. Weiters erlauben Tiermodelle die Erforschung des Sozialverhaltens.

Reduction — 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. Um die Anzahl der in Verhaltensexperimenten verwendeten Mäuse zu reduzieren, können Verhaltenstests verwendet werden, bei denen die gleiche Mäuse-Kohorte für mehrere Tests

verwendet werden kann, einschließlich einer geeigneten Ruhezeit dazwischen. Zum Beispiel können wir dieselbe Mausgruppe verwenden, um verschiedene Verhaltenstests zu analysieren.

Refinement — 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. Tiere, die nach einer Operation für Verhaltensversuche verwendet werden, werden erst nach einer Erholungsphase von 3 Wochen eingesetzt.

Bei Operationen im Allgemeinen wird größtes Augenmerk auf die Optimierung des Analgetikums und der postoperativen Versorgung gelegt. Für den „Neural Blastocyst Complementation Assay“ werden wir eine Pilotstudie einführen, um unseren Versuchsaufbau zu optimieren und somit wenige Tiere zu verwenden.

Zwei der zur Anwendung kommenden Verhaltenstests ermöglichen die Haltung mehrerer Mäuse für mehrere Tage / Wochen im Verhaltensbereich.

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 – 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.

zu erwartender Nutzen: 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. Die gewonnenen Ergebnisse können die Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten zur Prävention von Gewichtsverlust von KrebspatientInnen sein. Dadurch kann Zeit gewonnen werden, um die Krebserkrankung zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es handelt sich bei den hier beantragten Versuchen um Studien zur Krebs-assoziierten Kachexie, daher werden den Tieren Tumorzellen injiziert, die zur Ausprägung eines Tumors führen. Um Kachexie untersuchen zu können, ist es notwendig die Tiere so lange im Versuch zu halten, bis Anzeichen der Kachexie auftreten. Diese sind: Gewichtsverlust durch Fett- und Muskelatrophie, Reduktion der Aktivität sowie Reduktion der Körpertemperatur. Aus diesem Grund werden die Versuchstiere vorübergehend aber so kurz als möglich einer schweren Belastung ausgesetzt. Die Tiere werden regelmäßig (täglich) auf ihr Verhalten und ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Alle nicht-invasiven und invasiven Eingriffe erfolgen unter größtmöglicher Stressvermeidung. Um Leiden und Schmerzen zu minimieren werden geeignete Anästhesie- und Schmerztherapieverfahren angewandt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrages werden um 100 Mäuse auf insgesamt 7519 Mäuse erhöht.

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

Vermeidung: Wir versuchen die Anzahl sowie Leid und Stress der Tiere zu minimieren.

Entsprechend internationalen Standards werden daher Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus.

Verminderung: Es wird prinzipiell versucht, so wenige Tiere wie nur möglich für ein Tierexperiment zu verwenden, wobei die Anzahl der Tiere abhängig vom zu erwartenden odervorausgesagten 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. 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 unserer Mitarbeiterinnen, um neue, weniger invasive Methoden zum Einsatz zu bringen.

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

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

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

Angststörungen sind in Europa und auch weltweit die häufigsten mentalen Erkrankungen. AngstpatientInnen stellen deshalb neben dem individuellen Leid ein erhebliches gesundheitspolitisches Problem dar. Selbst nach pharmako- und/oder psychotherapeutischen Interventionen bleibt eine signifikante Anzahl von PatientInnen symptomatisch bzw. sind Angstsymptome nach kurzfristiger Linderung oft rezidiv. Die Entwicklung von verbesserten Therapien und Maßnahmen zur Vorbeugung sind deshalb von herausragender Bedeutung. Ziel ist es mithilfe der geplanten und beantragten Versuche, die in vielen AngstpatientInnen beeinträchtigte Extinktion erlernter Angst (der Expositionstherapien zugrunde liegender Hauptprozess; „Verlernen“ der Angst) langfristig zu verbessern. Basierend auf unseren ersten translationalen Studien in Maus und Mensch wollen wir die Beteiligung dysfunktioneller, u.a. epigenetischer Mechanismen weiter im Detail charakterisieren sowie extinktionsstörende Kausalität demonstrieren. Dies ist die Grundlage für die Entwicklung und Testung dringend benötigter Extinktionsverbessernder Substanzen sowie potentieller Biomarker für eine erfolgreiche und langanhaltende Expositionstherapie. Alle Experimente sind im Rahmen sorgfältig konzipierter, international geprüfter wissenschaftlicher Projekte auf der Basis bereits publizierter (und von unabhängigen Experten begutachteter) Studien aufgebaut.

In den für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Studien wird Extinktion erlernter Angst studiert, die auf dem Prinzip der Pavlov'schen Konditionierung mittels Assoziation eines neutralen Stimulus mit einem leichten aversiven Reiz beruht. Diese Versuchsanordnung stellt sowohl für Mensch als auch Tier ein standardisiertes und validiertes Modell der erlernten Angst dar. Da insgesamt die Tiere keine Verletzungen oder langfristige Beeinträchtigungen des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes davon tragen, wird der Schweregrad des Tierversuchs als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Aufgrund ausgeprägter neurochemischen, morphologischen und neuroanatomischen Homologien sind Mäuse international anerkannte Modellorganismen zur Untersuchung bestimmter humaner Störungen des Zentralnervensystems. Dies gilt in hohem Masse für Angsterkrankungen, da die

furchtsamen Reaktionen und ihren Störungen zugrundeliegenden Hirnnetzwerke und Mechanismen stammesgeschichtlich besonders gut konserviert sind. Für die Bearbeitung aller Projektziele werden 992 Mäuse **in 4 Jahre + 2 Jahre** veranschlagt.

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

Vermeidung: Die Komplexität der an der Extinktion beteiligten Hirngebiete und zentralen Regulationen zum Auslösen entsprechender emotionalen Antwort, Verhaltensabläufe und kognitiver Prozesse schließt in-vitro Studien aus. Eine Vermeidung von Tierversuchen ist daher nicht möglich. Jedoch werden Kriterien implementiert, anhand welcher allzeit entschieden werden kann, ob mit den bereits gewonnenen Daten weiterführende Tierexperimente wissenschaftlich gerechtfertigt sind oder ob diese vermieden werden können.

Verminderung: Entsprechend der Europäischen Richtlinie wird jeweils die Minimalanzahl an Tieren zur Erfassung signifikanter Erkenntnisse erfasst. Es wird allzeit darauf geachtet, dass durch Verwendung modernster Techniken und Geräte immer die geringste Anzahl an Tieren in einem kollektiven Ansatz zur Bestimmung gleich mehrerer verhaltensrelevanter, biochemischer und funktioneller Parameter herangezogen werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Biochemische Untersuchung beteiligter Signalwege wird grundsätzlich zunächst in vitro durchgeführt (zB funktionelle zellbiologische Assays wie Luciferase-Reporterassay etc), um die benötigte Tieranzahl zu verringern.

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

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

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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der bisher medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der PSC ist die Bildung von Bindegewebe rund um den Gallengang, was zu Störungen des Gallenflusses 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 erwartender Schaden für die Tiere: 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: Auf diese Weise soll gezeigt werden, dass die Verringerung des Gallensäuretransportes durch die Leber in den Gallengang, die Entstehung von Gallenwegserkrankungen deutlich verlangsamt bzw. möglicherweise verhindert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus musculus: 6044 auf 6340

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

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 Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zelltypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer

mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse erfolgen die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2020 sowie **bis spätestens 30. Juni 2023** vorgesehen.

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

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

Herzinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen in Österreich. Trotz rascher Therapie bleibt die Mortalität nach Herzinfarkt hoch. Eine Ursache dafür ist der postischämische Reperfusionsschaden bei dem durch Einwandern von Leukozyten nach Wiedereröffnung eines verschlossenen Herzkranzgefäßes eine Entzündungsreaktion mit Gewebeschaden entsteht. Kardiale Myozyten enthalten eine große Anzahl von Mitochondrien und es konnte gezeigt werden, dass freie mitochondriale DNA Entzündung auslösen kann. Das Ziel dieser Studie ist zu erforschen ob freie mitochondriale DNA eine Ursache des postischämischen Reperfusionsschaden ist und ob eine Hemmung des Rezeptors oder ein Abbau der DNA zu einer Reduktion der postischämischen Entzündungsreaktion und zu einer Verkleinerung des Myokardinfarkts führt.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Effektes erklären und so die Anwendung am Menschen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose mit anschließender postoperativer Erholungsphase mit Schmerzbekämpfung.

2. Art und Anzahl der Tiere

128 Ratten

56 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens werden modernsten experimentellen Methoden eingesetzt sowie alle Möglichkeiten der Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt.

Verminderung: Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Durch standardisierte Tierhaltung und moderne Methoden mit bekannten Tiermodellen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimiert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2019 und 31. August 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

Studien zeigen, dass das Tumormikromilieu die Strahlenreaktion des Tumors stark beeinflusst und maßgeblich zur Bildung lokoregionaler Rezidive beitragen kann. Repräsentative Tumormodelle enthalten weitere Zelltypen (z.B. Fibroblasten, Endothel- und Epithelzellen) um ein passendes Tumormikromilieu zu erzeugen. Die bildgebenden Darstellungen von Interaktionen zwischen Tumor und Tumormikromilieu ist ein essentieller Bestandteil für das Verständnis der Tumorheilung. Das Pankreaskarzinom und Osteosarkom sind zwei Studienmodelle, welche den Einfluss des Tumormikromilieus auf die Strahlenreaktion des Tumors mittels PET untersuchen sollen. Um eine verbesserte Korrelation von PET-Daten mit histologischen Analysen zu ermöglichen, werden zusätzliche CT Messungen durchgeführt um weitere morphologische Eigenschaften des Xenograft-tumors zu erhalten. Dies ist ein klinisches Standardverfahren. Die Generierung heterogener Tumor-Xenografts kann mit unterschiedlichen Methoden erreicht werden, Entweder werden heterogene Zellsuspensionen oder in vitro gezüchtete Sphäroide in die immunsupprimierte Maus injiziert. Die Spheroidinjektion erfolgt entweder in reinem Medium oder mit Zusätzen. **Um eine geeignete Methode für die Generierung von heterogenen Xenograft-Tumoren zu erhalten, wird eine Erhöhung der maximalen Tierzahl von 910 auf 1150 angefordert. Die zusätzlich 240 angeforderten Tiere sollen dazu verwendet werden um geeignete Transplantationsmethoden für Pankreas-, Kopf-Hals- und Prostatakarzinomen als auch für das Osteosarkom zu erhalten.**

Zusätzliche Projektziele: Etablierung von geeigneten Transplantationsmethoden zur Generierung heterogener subkutaner Xenograft-Tumoren (Pankreas-, Kopf-Hals-, Prostatakarzinom und Osteosarkom). Darstellung von strahlen-induzierten Funktionsänderungen im Tumor und Tumormikromilieu mittels PET-CT

2. Art und Anzahl der Tiere

240 NMRI nu/nu (insgesamt 1150)

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

Vermeidung: Es existieren keine geeigneten in-vitro oder ex-vivo Gewebe- oder Organmodellen um die Transplantationseffizienz zu bestimmen und eine ausreichend langfristige Erfassung der Tumormorphologie und -funktion zu erlauben. Damit ist das Versuchsziel mit anderen Methoden als dem Tierversuch nicht zu erreichen.

Verminderung: Das vorliegende Versuchsvorhaben erfolgt auf der Basis eigener Erfahrungen sowie Angaben in der entsprechenden Fachliteratur, Alle Experimente, Tiergruppen und Gruppengrößen sind auf das absolut notwendige Maß beschränkt, aber zum Erreichen des Versuchszieles unerlässlich. Die größtmögliche Standardisierung der Experimente erlaubt eine Minimierung der Tierzahlen. Zu den diesbezüglichen Maßnahmen zählen die Verwendung von Tieren eines etablierten Inzucht-Stammes und die Festlegung des Alters der Versuchstiere auf eine gewisse Spannbreite.

Verfeinerung: Die Tumortransplantationsversuche zielen darauf ab, folgende Experimente mit dem bestmöglichen Protokoll durchzuführen. Aufgrund der erhöhten Transplantationseffizienz werden in zukünftigen Versuchen weniger Tiere benötigt und somit die mögliche Belastung deutlich reduziert. Zudem erlauben die Transplantationsexperimente Anpassungen welche das Wohlergehen des Tieres erhöhen sollen.

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

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

Neuromuskuläre Erkrankungen führen häufig zu einer massiven körperlichen Beeinträchtigung der Patienten oder sogar zum vorzeitigen Tod. Ein Verständnis für die ursächlichen Mechanismen und Wirkungsweisen der einzelnen Erkrankungen ist essentiell, um die Bedürfnisse der Patienten verstehen und neue Therapieansätze entwickeln zu können. Auch sind die Funktionen und Interaktionspartner der einzelnen betroffenen Proteine nicht immer bekannt. Eine Aufklärung dieser Mechanismen im lebenden Organismus ist aber notwendig, um essentielle Fragen zu den grundlegenden pathologischen Mechanismen dieser Erkrankungen zu beantworten. Um die Ursachen verschiedener komplexer humaner Erkrankungen herauszufinden ist es heutzutage möglich, im Modellorganismus Maus verschiedene Gene, die für diese Krankheiten verantwortlich sind, entweder auszuschalten oder einzubringen. Im vorliegenden Antrag ersuchen wir daher um die Bewilligung der Zucht von acht Mauslinien zur Untersuchung von neuromuskulären Erkrankungen sowie deren Genotypisierungen. Diese Mauslinien, denen jeweils ein bestimmtes Protein fehlt (knock-out Mäuse), dienen als Krankheitsmodelle für humane neuromuskuläre Erkrankungen. Die Mäuse sollen für die Charakterisierung mittels Organentnahme und die Isolierung von Zellen aus getöteten Tieren bzw. für weiter führende Studien vorhanden sein.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Zucht wird gewährleistet, dass diese Mauslinien für die weitere Forschung zugänglich sein werden. Charakterisierung von Gewebe durch Organentnahme und Isolierung von Zellen wird die Grundlage für weitreichende Versuche sein. Dadurch werden wir neue Erkenntnisse im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen erhalten. Verständnis für die molekularen Abläufe bei komplexen humanen Erkrankungen ist die Voraussetzung für die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Mäuse durch die Modifizierungen ihres Genoms ist als schwer einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

4.400 Mäuse unterschiedlichen Genotyps für 5 Jahre

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da es sich bei neuromuskulären Erkrankungen um komplexe Störungen von komplexen Zellsystemen handelt, die in einfacheren Systemen nicht ausreichen untersucht und nachgestellt werden können. Viele Fragestellungen können nur durch Untersuchung von Muskelgewebe beantwortet werden. Zur Vermeidung von Tierversuchen werden jedoch im größtmöglichen Ausmaß Untersuchungen und Experimente an Zellkultursystemen durchgeführt, wobei die dafür verwendeten Zellen ebenfalls aus Mäusen gewonnen werden müssen. Die Erhaltungszucht und Genotypisierung der Mäuse ist daher für die Organentnahme und die Isolierung von Zellen aus getöteten Tieren notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten, muss jedoch die Erhaltung der einzelnen Mauslinien garantieren sowie die Durchführung von Experimenten ermöglichen, sodass wissenschaftlich stichhaltige Daten erhoben werden können. Durch Standardisierung der Zucht wird die Anzahl der Tiere, die genotypisiert werden müssen, ebenfalls so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Sämtliche Mäuse werden unter optimierten Bedingungen gehalten, die den Schutz der Tiere garantieren. Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die Mäuse werden in geeigneten Tierstationen, unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und so weit wie möglich ungestört gehalten. Sie werden in Gruppen mit geeignetem Streu, Nistmaterial und Nistkästen gehalten. Die Tiere werden während der Haltung regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

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

Pathogene Bakterien stellen ein ernstzunehmendes weltweites Gesundheitsrisiko dar. Jedes Jahr sterben tausende Menschen an Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien. Momentan gibt es keine wirksame Impfung gegen solche Keime. Ziel dieses Projekts ist die Untersuchung der Funktion und Wirksamkeit von bisher nicht berücksichtigten Komponenten der natürlichen Immunabwehr in der Resistenz gegen schwere Haut-, Atemwegs- und Darminfektionen durch Antibiotika-resistente Bakterien.

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.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

1456 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; 4. Werden Überlebensexperimente nur

durchgeführt, wenn die Ergebnisse aus den vorherigen Versuchen, welche ohne maßgebliche Schmerzen oder Leiden durchgeführt werden können, mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu einem Überlebensunterschied führen. Wenn dies nicht gegeben ist, werden keine Überlebensversuche durchgeführt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2020 und bis 31. August 2021 vorgesehen.

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

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

Assoziatives Lernen ist eine wesentliche Leistung des Gehirns: Es ermöglicht, einen hereinkommenden Stimulus mit einem Ereignis aus der Umwelt bzw. einer Situation so zu verknüpfen, dass ein zukünftiger Stimulus eine Erinnerung abrufen und eine entsprechende Reaktion auslöst. Es ist offensichtlich, dass assoziatives Lernen bei kognitiven Einschränkungen und bei posttraumatischen Belastungsstörungen eingeschränkt ist. Assoziatives Lernen liegt auch der Entwicklung von Drogenabhängigkeit zugrunde. Coffein ist der am weitesten verbreitete Wirkstoff, der in der Lage ist, das Gehirn zu stimulieren: Coffein wird wegen seiner Weckwirkung konsumiert, es erhöht die Aufmerksamkeit und erleichtert damit die Ausbildung des Langzeitgedächtnis. Coffein hat auch ein therapeutisches Potential, das über die bestehenden gesicherten medizinischen Indikationen (z.B. Atemstimulationen bei Neugeborenen hinausgeht). Unter anderem wurde Coffein für die Therapie der ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) als Alternative zu Methylphenidat oder Amphetamin vorgeschlagen. Der Vorteil von Coffein ist offensichtlich, denn sowohl Methylphenidat oder Amphetamin haben ein Sucht- und Missbrauchspotential. Allerdings sind die Wirkungen von Coffein auf neuronale Netzwerke, die die Aufmerksamkeit und die Kognition steuern, schlecht untersucht. Im vorliegenden Projekt soll daher durch Beobachtung des Verhaltens von Mäusen geprüft werden, wie Coffein die Lernleistung beim Lösen von Aufgaben steigert und wie sich die Aktivität von Nervenzellen und den von diesen gebildeten Netzwerken dabei ändert. Die dadurch gewonnenen Einblicke sind sowohl für die Entwicklung von Substanzen, die Aufmerksamkeit und Gedächtnis verbessern (= "cognitive enhancer"). Sie haben aber auch eine Bedeutung für das Verständnis von zwanghaftem Verhalten, wie es auch bei Drogen- oder Spielsucht auftritt. Es ist offensichtlich, dass diese Untersuchungen auf tierexperimentelle Studien beruhen müssen, weil die Komplexität der Schaltkreise im Gehirn nicht in Zellkultur abgebildet werden kann. Die Verhaltensexperimente orientieren sich am natürlichen Verhalten von Mäusen und stellen daher eine gering- bis mittelgradige Belastung dar; die elektrophysiologischen Messungen werden in tiefer Narkose durchgeführt, ohne dass nach deren Abschluss eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen vorgesehen ist.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, dass unsere Forschungsergebnisse die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe zur Behandlung von Lernstörungen unterstützen, sowie neuartige Ansätze

zur Therapie der ADHD und Drogenabhängigkeit liefern werden. Aufgrund der Durchführung der Studie in Mäusen wird es möglich sein, Schlüsse aus diesem Projekt auf andere Nagetiere und generell andere Säugetierspezies zu übertragen. Die Forschungsergebnisse dieser Studie werden somit nicht nur einen essentiellen Beitrag im Gebiet der präklinischen Neurowissenschaften und Pädagogik darstellen, sondern auch translationale Relevanz für Neurologie, Psychiatrie und Psychologie haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das experimentelle Vorgehen innerhalb dieses Projektes wird die Tiere wenig bis moderat beeinträchtigen. Das Wohlergehen der Tiere wird täglich anhand von Standardkriterien bewertet und klassifiziert werden. Darüber hinaus werden die Versuchstierbedingungen der Tiere entsprechend dokumentiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Männliche C57/Bl6J Mäuse (2-3 Monate alt) / Angesuchte Gesamtzahl: **506 Mäuse**

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

Vermeidung: Biomedizinische Forschung muss die funktionelle Beurteilung der untersuchten Moleküle in spezifischen Verhaltensphänotypen und die Bewertung entsprechender Verhaltensmodelle beinhalten. Dementsprechend muss die Untersuchung von Lernprozessen in wach agierenden Tieren erfolgen. Die hier beschriebenen Experimente wurden basierend auf publizierter Literatur entworfen, um den relevantesten wissenschaftlichen Fragestellungen zu begegnen.

Verminderung: Die erforderliche Zahl an Tieren für dieses Projekts wurde anhand der Erfahrung des Hauptuntersuchers ('principal investigator') statistisch ermittelt. Die ermittelte Zahl garantiert die Erreichung statistisch signifikanter und konklusiver Ergebnisse. Das heißt, dass Experimente nicht wiederholt werden müssen. Unser technisches Vorgehen und die experimentelle Planung erlauben uns die niedrigst mögliche Zahl an erforderlichen Tieren.

Verfeinerung: Die Mäuse werden mittels des jeweils zweckdienlichsten Experiments untersucht werden. Dadurch kann die Anzahl der verwendeten Tiere auf das Minimum reduziert werden, das genügt um unsere Hypothese zu beweisen.

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 Cochleaimplantation (das chirurgische Einführen eines Hörimplantates in das Innenohr) ist eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit ausgeprägtem Hörverlust oder Taubheit. Seit einigen Jahren können auch Patienten mit noch vorhandenem Gehör im Tieftonbereich implantiert werden. In dieser Patientengruppe ist es erstrebenswert, das bestehende Restgehör bei der Operation zu schonen und wenn möglich zu erhalten. Bei der Cochleaimplantation wird eine Elektrode über das runde Fenster oder durch einen gebohrten Zugang in die Hörschnecke eingeführt. Dabei können sowohl direkte mechanische Verletzungen, als auch Spätschäden wie eine Entzündung oder Vernarbung um die Elektrode, knöchernen Umbauten in der Hörschnecke und Minderung von Nervenzellen auftreten. Ein Effekt der Entzündung ist die Reduktion der Verbindungen zwischen Nervenzellen und inneren Haarzellen. Mögliche wirksame Methoden zur Vermeidung dieser Spätschäden sind die Implantation mit Wirkstoff-überzogenen Elektroden und die präoperative Medikamentenapplikation. Hier konnte mit anderen Wirkstoffen wie Dexamethason bereits positive Effekte gezeigt werden. Diese Studie untersucht einen neuen Wirkstoff zur möglichen Verbesserung des Restgehörerhalts. Dieser besitzt radikalfangende Effekte, wodurch die Nervenzellen geschützt werden sollen. Außerdem könnte der Wirkstoff eine mögliche Neubildung der zerstörten Verbindungen zwischen Nerven- und Haarzellen bewirken. Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit dieses Wirkstoffes sowie den optimalen Zeitpunkt der Applikation in der restgehörerhaltenden Cochleaimplantation aufzuzeigen. Diese Pilotstudie soll außerdem Einsicht über die optimale Tierspezies und den operativen Zugang im Cochleaimplantations-Tiermodell geben.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in der Erkenntnis, ob dieser Wirkstoff einen restgehörerhaltenden Einfluss in der Cochleaimplantation zeigt, und ob der Wirkstoff einen positiven Effekt auf den Erhalt von Nervenzellen, von Haarzellen sowie deren Verbindungen besitzt. Außerdem soll durch diese Pilotstudie die Erkenntnis gewonnen werden, welche Tierspezies sich am besten zum Cochleaimplantations-Tiermodell eignet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer präoperativen lokalen Medikamentenapplikation, einer Cochleaimplantation sowie in den

folgenden Narkosen zur Hörmessung. Nach der letzten Hörmessung werden die Tiere unter tiefer Narkose eingeschläfert, um im Anschluss die Innenohre histologisch aufarbeiten zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 pigmentierte Meerschweine und 40 Mongolische Wüstenspringmäuse

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

Vermeidung: Derzeit existiert noch keine Alternative zum Tiermodell, um restgehörverbessernde Maßnahmen nach der Cochleaimplantation zu testen.

Verminderung: Diese Studie stellt ein Pilotprojekt dar, um das ideale Tiermodell sowie den optimalen operativen Zugang für die Cochleaimplantation zu eruieren. Wir hoffen durch den gewonnenen Standard die Variabilität der Resultate und damit die Anzahl der zu verwendeten Tiere in den Folgestudien zu reduzieren.

Verfeinerung: Während des gesamten Projekts werden Operation, Narkose, pre-, intra- und postoperative Behandlung sowie Messmethoden konstant für mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit, Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines bestimmten Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail soll hierbei das Knochenmark genetisch modifizierter Mäusen, die durch das Fehlen eines bestimmten Gens eine sehr geringe Anzahl an bestimmten Immunzellen haben, in Mäuse mit erhöhter Atheroskleroseeigung transplantiert werden, und der Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

Zu erwartender Nutzen: Derzeit gibt es keine spezifische Therapiestrategie, die sich gezielt gegen die entzündlichen Abläufe bei diesen Erkrankungen richtet. Jedoch kann ein besseres Verständnis dieser Abläufe in der Krankheitsentstehung zu neuen wirksamen und spezifischen Therapiestrategien führen, die diese verheerenden Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen, mit denen körpereigener Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

Zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode in der Atheroskleroseforschung dar, da das Verfüttern einer sehr gut verträglichen fettreichen Diät zur Entstehung von Gefäßveränderungen führt, die vorwiegend nach dem Tod der Tiere untersucht werden können und den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die Methode der Knochenmarkstransplantation wird häufig in der Forschung angewendet, da sie besonders gut dazu geeignet ist, genetisch veränderte Blutzellen und deren Auswirkung auf andere

Organe zu studieren. Des Weiteren erlaubt diese Methode, die Anzahl an benötigten Tieren gering zu halten. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen bis mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

280 Mäuse

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

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

Verminderung: Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Die Knochenmarkstransplantation ist eine Methode, durch die die Zahl von verwendeten Tieren stark reduziert wird, da keine Züchtungen zur Herstellung von „Doppel knock-out Mäusen“ erforderlich sind.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

Um die Ursachen verschiedener, komplexer menschlichen Erkrankungen wie z.B. Tumor-, kardiovaskuläre-, entzündliche- und Stoffwechsel-Erkrankungen herauszufinden ist es heutzutage möglich im Modellorganismus Maus, verschiedene Gene, die für diese Krankheiten verantwortlich sind, entweder auszuschalten oder überzuproduzieren. Für solche Fragestellungen sollen daher mit Hilfe standardisierter Methoden transgene oder knock-out Mauslinien etabliert werden, in denen bestimmte Gene entweder über-exprimiert oder eliminiert bzw. mutiert werden. Dadurch wird es auch möglich sein, neue potentielle Therapieansätze aufzuzeigen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

12500 Mäuse unterschiedlichen Genotyps für **5 Jahre + 2 Jahre**

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden, immer Untersuchungen und Experimente vorab in Zellkultursystemen durchgeführt. Ergebnisse aus den Zellkulturexperimenten sind die Grundlagen für weiterführende Versuche.

Die Zucht dieser Tiere erfolgt unter standardisierten Bedingungen:

(1) Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) mit Nistmaterial gehalten.

(2) Die Zuchten werden von ausgebildeten Tierpflegern geführt, die die benötigten Tierzahlen für effektives Zuchtmanagement so gering wie möglich halten.

(3) Wo es notwendig ist, wird eine Narkose oder Analgesie durchgeführt.

(4) Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

Verletzung von peripheren Nerven führt bei betroffenen Patienten zu ausgeprägten Beeinträchtigungen und Nervenregeneration ist trotz mikrochirurgischer Rekonstruktion eingeschränkt. Nervendefekte können mit Nerventransplantaten, welche von Spendernerven der betroffenen Patienten gewonnen werden, rekonstruiert werden. Die mögliche Anzahl der Spendernerven ist jedoch begrenzt und durch deren Durchtrennung entsteht ein gewisser (meist sensibler) Ausfall für den Patienten. Daher ist die Erforschung von künstlichen Nervenleitstrukturen, sogenannten „Nervenconduits“, für die Rekonstruktion nach Nervenverletzungen wichtig, da sie die Behandlung von betroffenen Patienten deutlich verbessern könnte. Im Rahmen dieses Projektes werden unterschiedliche Nervenconduits im Rattenmodell zur Rekonstruktion von Nervendefekten an der unteren Extremität untersucht. Es werden unterschiedliche Zusammensetzungen der Nervenconduits eingesetzt und deren Einfluss auf Nervenregeneration, im Vergleich zur Standardtherapie des Nerventransplantats, untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch Ergebnisse dieser Studie können künstlichen Nervenleitstrukturen („Nervenconduits“) untersucht werden. Der Einsatz von Nervenconduits soll in Zukunft die Behandlung von Patienten mit peripherer Nervenverletzung verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Projekt wird ein Nervendefekt an der unteren Extremität der Ratte mittels Nerventransplantat oder Nervenconduit rekonstruiert. Während die Nervenfasern auswachsen tritt bei den Tieren ein motorischer und sensibler Ausfall im Bereich des operierten Beins auf. Die Tiere können weiter laufen und haben keine Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme und Pflege, allerdings können sie die Hinterpfote nur eingeschränkt heben. Die chirurgischen Eingriffe werden unter Narkose und Schmerzmedikation durchgeführt um eine schmerzfreie Behandlung der Tiere zu garantieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt sollen insgesamt 300 Sprague Dawley Ratten untersucht werden.

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

Vermeidung: Die Nervenrekonstruktion der unteren Extremität der Ratte ist das für die medizinische Forschung am häufigsten eingesetzte Modell. Die Untersuchung der Nervenregeneration ist nur im Tiermodell möglich. Hier können für den klinischen Einsatz wichtige Ergebnisse zu Nervenfaserverwachstum und sowohl sensibler, als auch motorischer Regeneration gewonnen werden.

Verminderung: Die Anzahl der untersuchten Tiere umfasst die statistische Mindestgröße für die Auswertung der Ergebnisse der jeweiligen Untergruppen. Die Verminderung der Tierzahl wird durch Standardisierung aller Faktoren (Tiere, Tierhaltung, Methodik) erreicht.

Verfeinerung: Soweit technisch möglich, werden am Endpunkt mehrere Parameter pro operiertem Tier erhoben, sodass die Anzahl der Tiere so gering wie möglich gehalten werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 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

Etwa 400000 Patienten jährlich in Europa oder USA trifft das Schicksal eines plötzlichen Herztodes. Trotz modernen Gesundheits- und Rettungswesen gelingt es nur etwa 4-10% dieser Patienten erfolgreich zu reanimieren und in Folge in guter Verfassung aus dem Spital zu entlassen. Tiermodelle liefern Ansätze und Strategien zur Verbesserung von Wiederbelebbarkeit und neurologischem Outcome nach erfolgter Wiederbelebung.

zu erwartender Nutzen: Mittels unseres Rattenmodells sollen die Pathomechanismen des Herzstillstands weiter erforscht werden, um die Vorgänge rund um den Herzstillstand besser verstehen zu können. Dazu werden mittels Mikrodialyse biochemische Vorgänge im Gehirn gemessen, die Zelluntergänge an Nervenzellen durch den Herzstillstand genauestens untersucht sowie die Beeinflussung des Enzymsystems im Gehirn durch den Herzstillstand erforscht. In allen drei Bereichen wird versucht durch neue Therapiestrategien positiven Einfluss auf diese Vorgänge zu nehmen um neue Methoden zur Erhöhung der Chancen für Wiederbelebung und Milderung der Folgen eines Herzstillstandes für Patienten zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind während Herzstillstands und Wiederbelebung in Vollnarkose und werden danach unter Schmerzausschaltung intensiv betreut. Auftretende gesundheitliche Probleme werden tierärztlich behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

500 Ratten

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

Vermeidung: aufgrund des bereits etablierten Modells kann man sich nun auf die spezifischen Fragestellungen konzentrieren ohne große Tiermengen für den Modellaufbau zu verbrauchen.

Verbesserung: Wir haben uns ausführlich mit Verbesserungen und Verminderung der zu verbrauchenden Tierzahlen in unseren Modell beschäftigt, ein erfahrenes Team aus geschulten Ärzten und Tierärzten ist mit der Durchführung des Versuches betraut.

Verminderung: Mittels Schmerztherapie und Intensivbetreuung der Tiere garantieren wir eine möglichst umfassende Reduktion der Belastung der Tiere während des Versuchs.

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 vorliegenden Studie soll eine neue Medikamentenklasse zur Behandlung eines akuten Herzinfarktes getestet werden. Insgesamt sollen 3 Medikamente mit ähnlicher Wirkungsweise zum Einsatz kommen. In einzelnen Arbeitspaketen soll die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen zur Verringerung des Herzmuskelschadens getestet werden. Ein Herzinfarktmodell an der Ratte eignet sich hier aufgrund der Parallelen zum akuten Herzinfarkt in PatientInnen, wichtige Erkenntnisse zu gewinnen.

Zu erwartender Nutzen: Der primäre Nutzen der vorliegenden Studie ist es, eine Aussage zur Wirksamkeit der getesteten Substanzen zu erhalten, die Größe des Herzmuskelschadens nach einem Infarkt zu verringern. Außerdem werden wir in dieser Studie viel über die Ursachen des Herzinfarktes lernen und erkennen können, ob der Angriffspunkt unserer Therapie tatsächlich die wichtige Rolle spielt, die wir vermuten. Darüber hinaus werden diese Ergebnisse höchstinteressant für viele andere Bereiche der Medizin sein, da das adressierte Regelungssystem nicht nur im akuten Herzinfarkt sondern in vielerlei Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen könnte. Somit könnten für die hier getestete Therapie möglicherweise auch Hinweise für deren Nutzen in anderen Einsatzgebieten gefunden werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des operativen Modells sowie der Blutabnahmen kann es zu Schmerzen kommen, welche jedoch durch schmerzstillende Medikamente behandelt werden. In einer Gruppe mit 6 Wochen Verlaufskontrolle kann eine Atemnot bei Belastung bestehen. Unangenehme Nebenwirkungen der getesteten Substanzen sind auf Basis der bisherigen Erkenntnisse nicht zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 384 Ratten eingesetzt werden.

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

Vermeidung: Mit den zu testenden Substanzen wurden ausführliche Laborexperimente durchgeführt, welche einen starken Effekt zeigten. Nun sollen diese Substanzen in einem

reproduzierbaren und kontrollierten Herzinfarktmodell getestet werden. Dieses Modell ist in der durchführenden Einrichtung sehr gut etabliert.

Verminderung: Es ist ein zentrales Ziel, die Anzahl der zu verwendeten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren. Dies wird sichergestellt durch langjährige Erfahrung mit dem Operationsmodell sowie eine standardisierte Versorgung der Tiere. Außerdem wurde die Fallzahlberechnung mittels statistischer Verfahren durchgeführt, um die Minimalanzahl der notwendigen Tiere zu berechnen.

Verfeinerung: Die präsentierten Arbeitspakete 1-5 bauen aufeinander auf. Wenn eine Behandlung keinen relevanten Unterschied zeigt, werden die darauffolgenden Experimente mit dieser Kondition nicht durchgeführt werden. Durch Standardisierung und Optimierung der Tierhaltung sowie durch häufig durchgeführte Kontrollen und die Verwendung lang erprobter standardisierter Anästhesieschemata wird angestrebt, die Belastung der Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren.

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

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

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

Die Anzahl an Patienten welche an chronischen Wunden leiden lag 2010 bei 1-2% der europäischen bzw. US-amerikanischen Bevölkerung. Verzögerte Wundheilung erhöht das Risiko chronische Wunden zu entwickeln. Ein grundlegendes Verständnis des Wundheilungsprozesses kann Spitalskosten reduzieren und die Effektivität neuer therapeutischer Entwicklungen verbessern. Ein noch größerer Schaden entsteht durch chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) zugefügt, wobei Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) die am meisten diagnostizierten Formen sind. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit CU über 30 Jahre gesehen ein dreifach erhöhtes Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken. Die aktuelle Forschung konnte kürzlich zeigen, dass das Protein Filamin A (FLNA) modifiziert wird. Diese Modifikation kommt in allen höheren Organismen vor und beeinflusst die Migration von Zellen und verändert die zelluläre Festigkeit während entzündlicher Prozesse. Diese Studie wird klären, ob eine Reduktion von Filamin Modifikation eine reduzierte Wundheilung hervorruft und mit einem höheren Risiko für gastrointestinalen Inflammationen, und damit an Darmkrebs, einhergeht.

Zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist es erstmalig herauszufinden, ob editierte und nicht editierte FLNA Proteinvarianten die Pathogenese menschlicher Erkrankungen (Metastasierung, Colitis, Wundheilung) unterschiedlich beeinflussen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird das gewonnene Wissen mittelfristig auch der Humanmedizin zugute kommen. Der Modifizierungsstatus kann in Zukunft als therapeutisches „Target“ bzw. als prognostischer Marker zur Intervention bzw. zur Vorhersage von Wundheilungsstörungen, Colitis und Kolonkarzinomen dienen.

Zu erwartender Schaden: Mäuse, welche nur die nicht editierbare Variante bzw. die komplett editierte Variante von FLNA bilden, zeigen keine erkennbaren phänotypischen Unterschiede zu Wildtyp Mäusen. Im Rahmen von Wundheilungs-Untersuchungen werden den Tieren unter Narkose jeweils zwei oberflächliche Wunden von geringem Durchmesser in der Haut beigebracht und deren Heilung durch tägliches Vermessen dokumentiert. Dieser Eingriff stellt eine mittlere Belastung für die Tiere dar. Zur Untersuchung des Verlaufs von Colitis wird diese induziert. Diese stellt je nach Schwere des Verlaufs eine maximal mittlere Belastung für die Tiere dar. Die Mäuse

werden täglich auf ihren Gesundheitszustand untersucht und bei Auftreten von Leid jeglicher Art euthanasiert, spätestens jedoch 7 bis 10 Tage nach spontanem Auftreten bzw. Einleiten der Colitis.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Analyse werden maximal 140 Mäuse benötigt, um mit statistischer Aussagekraft festzustellen ob Editierung von FLNA einen Einfluss auf den Verlauf der Wundheilung hat oder den Verlauf und die Empfindlichkeit gegenüber Colitis beeinflusst. Sollten signifikante Unterschiede schon bei einer geringeren Zahl an Mäusen sichtbar sein, werden die Experimente vorzeitig abgebrochen.

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

Vermeidung: Diese Studie untersucht den Einfluss von Filamin A Modifikation auf Zellmigration und Wundheilung sowie die Begünstigung von Inflammationen des gastrointestinalen Trakts. Ob eine verringerte Modifizierungsrate von FLNA das Auftreten von (gastrointestinalen) Inflammationen begünstigt und damit ein Risiko für cancerogene Folgeerkrankungen bedingt, kann nicht mit Hilfe von zellbasierten Untersuchungen aufgedeckt werden. Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die für diesen Tierversuch gezüchteten Versuchstiere werden unter pathogenfreien Bedingungen (SPF) in Kleingruppen gehalten, um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegen zu wirken.

Verminderung: Zur Züchtung werden Mäuse herangezogen, welche das FLNA Protein modifizieren können. Nachkommen dieser Mäuse bilden jeweils die modifizierte und nicht modifizierte Variante von FLNA. Somit werden beide experimentelle Gruppen im Rahmen der Züchtung gebildet. Die Induktion der Wunden und Colitis erfolgt unter Anwendung internationaler etablierter und optimierter Protokolle. Der Schweregrad der auftretenden Colitis soll mikroskopisch erfasst werden. Dieses Scoring erlaubt die Differenzierung unterschiedlicher Schweregrade und ermöglicht die Detektion relativ geringer Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen den einzelnen Genotypen. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und einer genauen Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Es wurden Fallzahlberechnungen durchgeführt, um mit geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten. Werden im Verlauf des Experiments keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen detektiert, wird der Versuch abgebrochen.

Verfeinerung: Nach Wundinduktion und Induktion von Colitis werden die Tiere intensiv überwacht. Die Versuchstiere können sich frei in ihren Käfigen bewegen und werden keinen weiteren Manipulationen ausgesetzt. Alle Untersuchungen der Tiere werden von geschultem Personal unter konstanten Bedingungen durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt zu erzielen und die Tiere nicht unnötig zu belasten. Tägliche Kontrollen stellen ein zeitgerechtes Erkennen von humanen Abbruchkriterien sicher. Die Tiere werden nach klar definierten Zeiträumen bzw. bei vorzeitigem Auftreten der klar definierten Abbruchkriterien schmerzfrei euthanasiert.

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

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

Das Projektziel besteht in der Erforschung der Wirkungsweise von Toxinen auf Herzmuskelzellen von Wildtyp -Mäusen (C57BL/6), welche zu diesem Zweck gezüchtet werden.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Erkenntnisse über die Wirkung von Toxinen auf den Schrittmacherprozess zu gewinnen, um Informationen zur Entwicklung therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Sepsis zu generieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Narkotisierung sowie die Tötung der Tiere und die sich daran anschließende Entnahme des Herzens zur weiteren Präparation stellen weitestgehend schmerzfreie Eingriffe dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

800 Mäuse werden gezüchtet und anschließend für die geplanten Versuche verwendet.

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

Vermeidung: Für die Abklärung des Schlagverhaltens einzelner Herzzellen ist es unabdingbar, diese aus dem lebenden Herzen zu isolieren, da weder Zelllinien noch Herzen von Nicht-Säugetieren die erforderlichen Kriterien erfüllen.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit geringstmöglicher Belastung und kleinstmöglicher Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Durch genaue und reproduzierbare statistische Verfahren wird die Aussagekraft der Experimente erhöht und stetig überprüft, was zu einer weiteren Verringerung der nötigen Tierzahlen führt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppenhaltung gehalten um den Zuchterfolg zu erhöhen. Nestbaumaterial und wird als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Versorgung und Betreuung erfolgt durch geprüfte Tierpfleger und wird vom zuständigen Veterinär in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen.

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 Wirkung von N-Stearyl ethanolamin auf die neurogene Entzündung

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Diese Studie wird mit Mäusen durchgeführt.

Alter der Tiere. In die Studie werden 8-12 Wochen alte gesunde Mäuse eingeschlossen Anzahl. Die Anzahl der Mäuse, die benötigt wird, um statistisch aussagekräftige Daten zu generieren, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

218 Mäuse werden in die Studie eingeschlossen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

Für diese Untersuchung werden 70 Mäuse benötigt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

625 Mäuse

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

Die Zucht und Haltung der Versuchstiere wie auch die Versuchsdurchführung und die Organentnahme halten sich streng an die Richtlinien der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-Solas, <http://www.gv-solas.de>) und erfüllen somit die proklamierten „3Rs“ der tierexperimentellen Forschung von Russel und Burch (1959) (Reduction, Refinement, Replacement).

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

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

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

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

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

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation, WHO, stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Im folgenden Projekt sollen deshalb neuartige Therapieverfahren mit Hilfe von Enzyminhibitoren zur Verbesserung der Sterblichkeit und der Erholung der Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt im Mausmodell untersucht werden. Da die Anzahl an Spenderherzen sehr limitiert ist sind neue alternative Therapieformen bei chronischer Herzschwäche dringend notwendig. Ziel des Projektes ist es neuartige Therapieansätze zur Verbesserung der Herzfunktion nach Herzinfarkt zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der Erkenntnisgewinn dient der Verbesserung der Behandlung des akuten Herzinfarktes beim Menschen, der nach wie vor eine sehr hohe Letalität von ca. 30-40% aufweist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird ein akuter Herzinfarkt induziert, was mit einer schweren Belastung für die Tiere einhergeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden insgesamt 408 Mäuse über einen **Zeitraum von 5 Jahren** verwendet.

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

Vermeidung: Zur Aufklärung der Wirkmechanismen von Enzyminhibitoren, werden zusätzlich zu den „in vivo“ Versuchen auch Zellkulturversuche an HEK -Zellen durchgeführt. Leider kann ein so vielseitiger Komplex wie das kardiovaskuläre System in vitro nicht nachgestellt werden, sodass für diesen Zweck Versuche an Mäusen herangezogen werden müssen.

Verringerung: Es werden nur die unbedingt nötigen Versuche an Mäusen durchgeführt. Dabei ist die Anzahl der Tiere so gewählt, dass eine statistisch wertvolle Aussage getroffen werden kann, ohne dass Versuche mit weiteren Tieren wiederholt werden müssen.

Verfeinerung: Durch eine im Detail geplante Versuchsdurchführung werden möglichst wenige Tiere für möglichst viele Analysen herangezogen (Auswertung von mehreren Organen innerhalb eines Versuchs). Die Tiere werden während des gesamten Versuchs regelmäßig (1-2mal täglich)

klinisch kontrolliert. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden feststellbar sein, werden die Tiere sofort mit Schmerzmitteln behandelt oder schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2020 **sowie bis spätestens 28. Februar 2022** vorgesehen.

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. 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. 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 Verhaltens-Teste werden den Tieren Schmerzen zugefügt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl und Art der beantragten Versuchstiere: 240 Mäuse im Zeitraum **von 4 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 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; <http://empress.har.mrc.ac.uk>) befolgt.

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

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

Wir erforschen in unserer Arbeitsgruppe das Zusammenspiel von Bakterien mit dem sogenannten angeborenen Immunsystem, also die akute Reaktion des Körpers auf die eindringenden Bakterien. Da die Wirksamkeit von Antibiotika aufgrund der Resistenzen abnimmt und die Entwicklung neuer Antibiotika rückläufig ist, versuchen wir, den Bakterien im Wirt die Nährstoffe zu entziehen.

Die Bakterien konkurrieren nämlich mit den Zellen der Immunabwehr um essentielle Nährstoffe und wer die besseren Aufnahmestrategien entwickelt, gewinnt in diesem „Rennen“ die Überhand. Wir versuchen nun mit neuen Therapieansätzen, dieses Gleichgewicht zugunsten der Immunabwehr zu verschieben. In den bisherigen Versuchsreihen konnten wir feststellen, dass bakterielle Infektionen bestimmte Gene des Eisenhaushaltes regulieren. Nun wollen wir Tiere untersuchen, denen zwei entscheidende Gene in dieser Regulation fehlen.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis über die genaue Interaktion dieser regulierenden Genprodukte kann zu neuen Behandlungsstrategien der bakteriellen Infektionen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Generierung von Bakterieninfektionen in den Mäusen

2. Art und Anzahl der Tiere

1.696 Mäuse

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

Vermeidung: Der Zusammenhang zwischen Bakterien, Eisenhaushalt und Immunsystem ist äußerst komplex und kann nur in einem kompletten organischen System bestehend aus allen Organen, Geweben und Zellen untersucht werden, sodass z.B. Versuche in Zellkultursystemen ausscheiden. Der Beitrag dieses Projektes ist gering.

Verminderung: Aufgrund unserer jahrelangen Erfahrung mit diesen Tierversuchen und genauestem Studium der Fachliteratur kann die Anzahl der verwendeten Tiere so gering wie möglich gehalten werden. Der Beitrag dieses Projektes ist gering.

Verfeinerung: Um den Versuch zu verbessern, haben wir ein neues Gerät gekauft, das die Bakterien zählen kann. Somit fallen langwierige Dosisfindungsversuche weg. Außerdem verbessert

sich die Qualität der Versuche, sodass wir in Zukunft auch Tiere einsparen können. Der Beitrag dieses Projektes ist hoch.

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

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

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

Ziel der Änderung des Projektes ist es, die Funktion von bestimmten weißen Blutkörperchen (eosinophilen Granulozyten) in der Lunge von Mäusen mit Lungenerkrankung besser zu verstehen. Dadurch wird es möglich auch entzündliche Erkrankungen wie Asthma bronchiale im Mausmodell zu untersuchen. Die Verteilung dieser Entzündungszellen wird sowohl unter physiologischen Bedingungen, im vorgestellten Bleomycin Lungenfibrose Modell und im Hausstaubmilben-Modell analysiert. Wir erhoffen uns durch das geplante Forschungsprojekt Einblicke in die Krankheitsentstehung und den Krankheitsverlauf bei Veränderungen des Lungengewebes unklarer Ursache zu erhalten.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Pathogenese der angeführten Erkrankungen ist entscheidend für die Entwicklung therapeutischer Konzepte. Konkret könnte das beschriebene Forschungsprojekt dazu beitragen mögliche neue therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren und den Wirkmechanismus aktueller Therapiekonzepte besser zu verstehen um zukünftig Therapien gezielter einsetzen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den untersuchten Veränderungen des Lungengewebes handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen des Menschen. Entsprechend ist auch bei den Tieren mit einer entsprechend schweren Einschränkung zu rechnen. Diese bezieht sich primär auf eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Atembeschwerden, während Schmerzen keine wesentliche Komponente der Belastung darstellen. Eine engmaschige Verlaufskontrolle der Tiere durch geschultes Personal gewährleistet dabei, dass durch rechtzeitigen Abbruch des Versuchs ein schwerwiegendes Leiden der Tiere verhindert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

1275 Mäuse, 215 Ratten

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

Vermeidung: Eine Vermeidung von Tierversuchen ist für die vorliegende Fragestellung nicht möglich, da komplexe Regulationsmechanismen, wie sie bei der Entstehung der untersuchten Lungenerkrankungen vorliegen, im ex vivo Modell nicht untersucht werden können.

Zur Verminderung der Tierzahl wird für spezielle Fragestellungen auf Zellkulturversuche zurückgegriffen, sofern dies zulässig ist.

Verminderung: Eine Verminderung der Versuchstierzahl wird vorwiegend dadurch angestrebt, dass Versuche derart geplant werden, dass mehrere Fragestellungen mittels einer Versuchsanordnung beantwortet werden und somit die Anzahl der Kontrolltiere reduziert wird. Außerdem wird darauf geachtet eine möglichst umfangreiche Probenentnahme durchzuführen und so aufzubereiten, dass damit möglichst zahlreiche Messmethoden durchführbar sind und auch zu einem späteren Zeitpunkt zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden können, ohne den Versuch wiederholen zu müssen. Weiters, wird auch bei Versuchsabbruch eine Auswertung durchgeführt.

Verfeinerung: Alle Experimente werden mit geschulten Fachpersonal durchgeführt, es wird für eine tiergerechte Haltung gesorgt (z.B.: mit „Environmental Enrichment“). Die vorliegende Versuchsreihe ist sequentiell angesetzt, sodass anhand der gewonnenen Ergebnisse, Folgeversuche angepasst und ggf. auf unnötige Versuchsansätze verzichtet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2019 **und bis spätestens 28. Februar 2025 vorgesehen.**

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

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

Die allergen-spezifische Immuntherapie ist zurzeit die einzige ursächliche Behandlung von Typ 1 Allergien. Neue verbesserte Wirkstoffe zur Reduktion der Therapiedauer und Anzahl der Behandlungen, schmerzfreie Applikationsmethoden für eine höhere Akzeptanz, sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen stellen wichtige Ziele in der Allergieforschung dar. Das Einbringen von Impfstoffen und Therapeutika über die Haut ist in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus gerückt, da die Haut im Gegensatz zum Muskel und dem subkutanen Fettgewebe ein immunologisch hochkompetentes Zielorgan darstellt. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass epikutane Applikation von Impfstoffen über laser-generierte Mikroporen in der Haut eine wirksame und schmerzfreie Alternative zu konventionellen Immunisierungsmethoden darstellt. Zusätzlich ergaben unsere Untersuchungen, dass durch die Konjugation von Polysacchariden an Allergene gezielt dendritische Zellen in der Haut adressiert werden, was die Immunogenität der Konjugate dramatisch erhöht. Zusätzlich sind solche Konjugate hypoallergen, d.h. es können Nebenwirkungen in der Therapie vermieden werden, Allergen-Glykokonjugate erscheinen daher besonders interessant hinsichtlich der epikutanen Therapie von Allergien. Da die zur Herstellung der Glykokonjugate eingesetzten Polysaccharide nicht toxisch und gut verträglich sind und außerdem immunstimulatorisch wirken, sind diese Ansätze auch für die Therapie von Tumorerkrankungen von Bedeutung. Zusätzlich zu den Versuchen zur Verbesserung der Therapie von allergischen Erkrankungen sollen daher Konjugate aus immundominanten Peptiden des Modellantigens Ovalbumin und Polysacchariden zur epikutanen Immunisierung von Mäusen verwendet werden.

Ziel des geplanten Projekts ist es, einerseits die Immunogenität unterschiedlicher Glykokonjugat Protein/Peptid-Formulierungen im Zusammenhang mit epikutaner Immunisierung zu untersuchen. Andererseits sollen im Anschluss die vielversprechendsten Ansätze in präventiven und therapeutischen Versuchen bezüglich ihrer Verwendbarkeit als Therapeutika gegen allergische Erkrankungen und Tumore getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Es ist zu erwarten, dass die aus dem geplanten Projekt gewonnenen Informationen dazu beitragen werden, wirksamere Therapeutika zur Behandlung von Typ 1

Allergien und Krebs zu entwickeln, die zusätzlich weniger Nebenwirkungen aufweisen. Durch eine neue Methode der Verabreichung über die Haut könnte zudem die Akzeptanz der Therapie bei den Patienten gesteigert werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung des geplanten Projekts werden 762 Mäuse vom Stamm BALB/c beantragt.

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

Vermeidung: Um die Zahl der Versuchstiere, die für die Prophylaxe- und Therapieversuche benötigt werden, möglichst gering zu halten, werden die unterschiedlichen Glykokonjugate zunächst in einem Screening auf ihre Immunogenität getestet. Nur diejenigen Konjugate, die in diesem Vortest eine deutliche Verbesserung im Vergleich mit dem unkonjugierten Impfstoff aufweisen, werden anschließend in präventiven und therapeutischen Ansätzen weiter untersucht.

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

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

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

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

Ziel dieses Projektes ist es, belastende Symptome von Patienten, welche an Epidermolysis bullosa (EB) leiden, zu mindern. EB ist eine Gruppe von heterogenen Hauterkrankungen, welche durch die zu geringe oder gänzlich fehlende Produktion eines Strukturproteins der Haut gekennzeichnet sind, was zu geminderte Stabilität in verschiedenen Bereichen der Haut führt. Dies bedingt, schon bei geringer mechanischer Belastung (zB. Berührung, Kleidung), schmerzhafte Blasenbildung, beeinträchtigte Wundheilung und ein erhöhtes Risiko für bestimmte Hautkrebsarten. Derzeit ist noch keine kausale Therapie verfügbar, die Behandlung besteht vor allem aus der Vermeidung von mechanischen Belastungen der Haut und ständiger Wunderversorgung. Ein Forschungsansatz, welcher den Gendefekt zumindest lokal repariert, ist die ex vivo Gentherapie. Dabei werden einem EB-Patienten Haut-Zellen entnommen, deren Genom im Labor korrigiert werden können, wodurch sie das, zu gering oder gar nicht exprimierte, Protein wieder produzieren. Mit Hilfe dieser Zellen kann dann eine Hauttransplantat gezüchtet und dieses auf besonders beanspruchte Körperregionen eines Betroffenen transplantiert werden. Bei einzelnen Patienten (mit einer Nullmutation und somit gänzlich fehlender Proteinproduktion), besteht das Risiko einer Abstoßung des genetisch veränderten Transplantats. Dies gefährdet den Erfolg der lokalen Therapie und kann außerdem auch zu weiteren Nebenwirkungen führen. Unser Ziel ist daher, eine Therapiemethode zu entwickeln und zu testen, welche es ermöglicht, das Immunsystem von EB-Patienten auf die Transplantation vorzubereiten, um das Abstoßungsrisiko zu minimieren. In unseren Versuchen verwenden wir Mausmodelle verwendet, die sich durch das Vorhandensein eines zusätzlichen/fremden Proteins (=Antigen) im Hauttransplantat kennzeichnen. Es wird eine Transplantation in Patienten nachgeahmt.

Wir wollen folgende Fragen beantworten: - Können supprimierende T-Zellen (sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg)) das Transplantat vor Abstoßung schützen? - Welche Faktoren können die Anzahl und/oder Funktion von Treg erhöhen? Spezifisch werden wir Inhibitoren, Zytokine (Botenstoffe des Immunsystems) und die Rolle von speziellen Antigen-präsentierenden Zellen der Haut analysieren

Durch die Verwendung verschiedener Mausstämmen haben wir außerdem die Möglichkeit, grundlegende Mechanismen der Treg Entwicklung zu untersuchen. Dies kann zu neuen Ansätzen für die Behandlung weiterer Krankheiten (wie z.B. Autoimmunerkrankungen) führen.

Anzahl beantragter Tiere: 4116

Stellungnahme zur 3R-Regel

Replacement: Ziel dieses Projektes ist es, die Abstoßungsreaktionen von genterapierten Hauttransplantaten zu untersuchen, um diese in weitere Folge verhindern zu können. Um dieses Ziel zu erreichen sind isolierte Organe ungeeignet, da bekannt ist, dass bei der Abstoßung eines Hauttransplantats eine Vielzahl von verschiedenen Immunzellen involviert sind. Es sind bisher noch keine in vitro Modelle vorhanden, welche die Gesamtheit des Immunsystems abbilden, daher ist die Erforschung der Immunreaktionen in Tierversuchen unumgänglich.

Refinement: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, die Sachkunde der beteiligten Personen, optimale Operationstechniken durch geschulte Experimentatoren und geeignete post-operative Betreuung (Schmerzbehandlung)

Reduction: Die Anzahl an benötigten Labortieren soll auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die Anzahl an benötigten Tieren für den vorliegenden Tierversuch resultiert aus dem Studiendesign, der Gruppengröße und der Anzahl an benötigten Kontrollen.

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

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

Etwa 1 % der Weltbevölkerung ist von Autismus betroffen. Obwohl in manchen Fällen die genetischen Ursachen für die Erkrankung identifiziert werden konnten, gibt es im Wesentlichen keine Heilungsmöglichkeiten für „ASD“ (Autism Spectrum Disorders). Immer noch existiert zu wenig Wissen über die Mechanismen und Ursachen, die hinter der Erkrankung Autismus stehen. Daher gibt es auch nach wie vor praktisch keine Anhaltspunkte für wirksame Behandlungsmöglichkeiten.

Die Ziele des Projektes sind

- die Ursachen und kausalen Zusammenhänge zu verstehen, die die Erkrankung Autismus auslösen. Um diesen Ursachen auf den Grund zu gehen, planen wir die zeitlich aufeinander folgenden Ereignisse, die der Entwicklung von Autismus ähnlichen Verhaltensausrägungen zugrunde liegen, mit Hilfe von speziellen „Knock Out“ Mäusen, zu untersuchen.

- Wir wollen herausfinden, ob „ASD“ (Autism Spectrum Disorders) –ähnliche Verhaltensausrägungen immer von Defekten in der Entwicklung herrühren oder ob nach abgeschlossener Entwicklung bestimmte Gene – die eigentlich inaktiv sein sollten - aktiv bleiben und daher das Entstehen von Autismus „mit“ verursachen.

- Wir möchten jene Entwicklungsstadien beleuchten, die speziell sensibel sind gegenüber der Unterbrechung von Signalwegen in Verbindung mit der Entwicklung von ASDs. Auch möchten wir die molekularen Ereignisse untersuchen, die pathologischen Veränderungen in einem Gehirn zugrunde liegen, das autistische Strukturen entwickelt.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns fundamentale neue Erkenntnisse und Einsichten betreffend die Entwicklung von Autismus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf klinischen Fällen beim Menschen, die Mutationen in diversen ASD-assoziierten Genen tragen, werden wir Mausmodelle („Knock Out Mäuse“) verwenden, die diese Mutationen heterozygot in ihrem Erbgut angelegt haben. Wir erwarten, dass wir mit diesen Tieren unsere Fragestellung gezielt untersuchen können, dass die Tiere selber aber nur mild ausgeprägte neurologische Symptome (z.B. reduziertes Sozialverhalten und Lernschwäche) aufweisen. Regelmäßig angewandte Beurteilungsbögen („Score Sheets“)

helfen uns allfällig auftretendes Leiden der Tiere früh zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Die Tiere werden hauptsächlich in Verhaltensstudien eingesetzt, es werden keine operativen Eingriffe vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Labormäuse. Insgesamt werden 37369 Tiere über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

Die Belastung dieser Tiere wird folgendermaßen bewertet:

26,6% keine Wiederherstellung der Lebensfunktion

41,9% gering

31,5% mittel

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

Vermeidung: Autismus gehört zu komplexesten Erkrankungen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Gehirns und wir wissen noch sehr wenig über die Entwicklung dieser Erkrankung. Mehr Erkenntnisse über die Entwicklung und die Komplexität der Erkrankung können wir nach unserem Verständnis nur durch die Beobachtung der Gehirnentwicklung bei lebenden Tieren bekommen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung können die zugrunde liegenden Mechanismen nicht an oder in „einfacheren“ Systemen studiert werden (z.B. in Zellkultur). Das Beobachten sich verändernder oder nicht ausgebildeter (sozialer) Verhaltensweisen von betroffenen Tieren im Vergleich zu Tieren, die die erwähnten Mutation nicht aufweisen, können nicht in der Zellkultur sondern nur in komplexen Verhaltenstests überprüft und vergleichend ausgewertet werden.

Verminderung: Generell versuchen wir mit der kleinsten möglichen kleinen Anzahl an Tieren auszukommen, mit der wir noch statistisch signifikante Differenzen zwischen Kontroll- experimentellen Bedingungen darstellen können. Trotzdem benötigen wir aufgrund der großen Zahl an, voneinander unabhängigen Variablen und der Variabilität der unterschiedlichen Phänotypen – Ausprägungen - Gruppengrößen, die statistisch signifikant Auswertungen zulassen. Ein gut durchdachtes und geplantes Design der Experimente, penible Sammlung, Speicherung und Analyse der Daten mit den korrekten Programmen sowie die Mehrfachnutzung von (archivierten)

Daten wo das möglich ist, hilft uns des Weiteren die Anzahl der benötigten Tiere so klein als möglich zu halten.

Verfeinerung: Alle Manipulationen an Tieren, beginnend bei der Auswahl für die Zucht, das Training für die verschiedenen zuchtbedingten und experimentellen Eingriffe, werden nur von Personen durchgeführt, die eine entsprechende Ausbildung sowie lange Erfahrung in der Durchführung der Tests aufweisen.

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

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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuchs ist die Aufklärung der Funktion von Signalwegen in hämatopoetischen Zellen im Hinblick auf ihre Stammzellfunktion, Reifung und Funktion von Immunzellen und Leukämie. Als Modelorganismus dient die Maus, in der durch genetische Veränderungen von spezifischen Signalmolekülen die Funktion dieser in Signalwege analysiert werden kann. Im Detail werden die Interaktion zwischen hämatopoetischen Zellen und Tumorzellen, die Wechselwirkungen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und deren Umgebung sowie die Abhängigkeiten unterschiedlicher hämatopoetischer Zellen voneinander untersucht.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Bestrahlungen und Knochenmarkstransplantation belasten die Versuchstiere. Außerdem kann es zu Belastungen durch Tumorwachstum kommen, entweder durch eine genetisch bedingte erhöhte spontane Tumorbildungsrate oder durch Transplantation von Knochenmarkzellen oder Immunzellen von genetisch modifizierten Tieren in Empfängertiere (Rezipienten).

Zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns eine Aufklärung der Funktionen der spezifischen Signalmoleküle in hämatopoietischen Zellen, im Besonderen, wie diese Stammzellfunktion, Reifung von Immunzellen und Anti-Tumor Funktionen von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen beeinflussen. Da Mutationen dieser Signalmoleküle zur Tumorentwicklung (z.B. Leukämie) beitragen, wird unsere Arbeit zum Verständnis des dahinterliegenden molekularen Mechanismus beitragen, was zu neuen Behandlungsansätzen führen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

4516 Mäuse (*Mus musculus*) innerhalb von 4 Jahre + **1 ½ Jahre**

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

Vermeidung: In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen und immunologische Vorgänge des Gesamtorganismus nicht simulieren und daher zur Beantwortung der Fragestellungen nicht verwendet werden. Da das Immunsystem nur im Gesamtkontext des lebenden Organismus funktioniert sind die Experimente in Versuchstieren unvermeidbar.

Verminderung: Durch die Ergebnisse von Vorversuchen und statische Methoden wird sichergestellt, dass nur die unbedingt erforderliche Anzahl an Versuchstieren verwendet wird. Ein sequenzieller Versuchsaufbau erlaubt es zudem, die Versuchstierzahl in Abhängigkeit von Teilergebnissen während der Versuchsdurchführung weiter zu reduzieren. Weiters werden die Versuche aufeinander abgestimmt, um die Anzahl an Kontrollgruppen zu reduzieren.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit gehalten. Sie haben Futter und Wasser ad libitum zur Verfügung und werden von geschultem Personal betreut. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert und erforderlichenfalls tierschutzkonform getötet.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2020 **sowie bis spätestens 31. August 2021 vorgesehen.**

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

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

Ein stark ausgeprägtes Sexualverhalten bei Stuten führt sowohl im Breiten- als auch im Leistungssport zu Rittigkeitsproblemen und Leistungseinbußen. Neben der Unterdrückung von Rosseverhalten sollen auch ungewollte Trächtigkeiten verhindert werden. Daher wird nach Möglichkeiten für eine reversible Hemmung der Fruchtbarkeit bei Equiden gesucht. In der geplanten Studie soll bei Stuten der Einfluss von Implantaten mit dem GnRH-Agonisten Deslorelin auf die Ovarfunktion und das Sexualverhalten untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Es sollen die Voraussetzungen für eine sichere und vorübergehende Unterdrückung der Geschlechtsfunktionen bei gesunden Stuten geschaffen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach subkutaner Applikation von Implantaten mit GnRH-Agonisten werden bei nicht-tragenden Stuten wiederholte Ultraschalluntersuchungen durchgeführt und einzelne Blutproben entnommen. Vor Beginn und am Ende der Studie erfolgt die Entnahme eines Biopates aus der Gebärmutterschleimhaut.

2. Art und Anzahl der Tiere:

31 Pferde

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

Vermeidung: Die Untersuchung des Sexualverhaltens und der Ovarfunktion ist nur an lebenden Tieren möglich.

Verminderung: Es werden nur Pferde einer Rasse verwendet (Shetlandponies), um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch rassespezifische Unterschiede zu vermeiden.

Verfeinerung: Es kommen ausschließlich diagnostische Routineverfahren zur Anwendung, die bereits soweit optimiert sind, dass sie ambulant erfolgen können. Die Pferde verbleiben stets in ihrer gewohnten Umgebung und in ihrer vertrauten Gruppe.

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 zu verwendenden Tiere:

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

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

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, ein umfangreiches Verständnis der Immunantwort (Zytokinproduktion von T-Zell-Subtypen) nach protektiver Vakzinierung bzw. Infektion mit *H. meleagridis* bei Hühnern und Puten zu gewinnen.

zu erwartender Nutzen: Die Identifizierung der Zusammenhänge des Immunschutzes stellt neben dem allgemeinen Erkenntnisgewinn über Mechanismen und Funktionen des Immunsystems einen bedeutenden Nutzen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Vakzinen gegen parasitären Erkrankungen dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hühner und Puten werden mit attenuierten bzw. virulenten Histomonaden geimpft und/oder infiziert. Aufgrund des Versuchsdesigns werden keine ausgeprägten klinischen Symptome erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Hühner und 49 Puten.

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

Vermeidung: Ein detailliertes Verständnis der durch *H. meleagridis* ausgelösten T-Zell gesteuerten Immunantwort beim Geflügel kann nur durch Verwendung von lebenden Tieren der Zielspezies erreicht werden. Ein Ersatz des Tierversuchs ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Tierzahl wurde aufgrund statistischer Berechnungen so weit wie möglich vermindert, ohne den wahrscheinlichen Erfolg des Tierversuchs zu gefährden.

Verfeinerung: Aufgrund genau definierter Abbruchkriterien wird unnötiges Tierleid vermieden.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa und die dritthäufigste Ursache für kardiovaskulären Tod. Obwohl die degenerative Aortenklappenstenose dem Aufbau von arteriosklerotischen Plaques sehr ähnlich ist sind die genauen Mechanismen, die diesem dystrophierenden, kalzifizierenden Prozess zugrunde liegen, nicht bekannt. Der degenerative Prozess ist fortschreitend und durch keine medikamentöse Therapie aufzuhalten bzw. rückgängig zu machen und daher ist die Therapie der Wahl derzeit der operative oder interventionelle Aortenklappenersatz. Da es nicht möglich ist die Entwicklung der Aortenklappenstenose im Menschen zu verfolgen und der Zugang zu Gewebeproben limitiert ist, bieten Tierstudien die einzige Möglichkeit diesen Prozess im Detail zu studieren.

Ziel dieser Studie ist es die Rolle der Endothelzellen bei der Entwicklung der Aortenklappenstenose zu untersuchen. Dazu werden ApoE^{-/-} Mäuse auf high-fat diet beginnend im Alter von 12 Wochen bis zum Alter von 52 regelmäßig per Herzultraschall untersucht. Der Herzultraschall erfolgt unter Narkose und ist für die Tiere völlig schmerzfrei. Durch die Verwendung einer milden Inhalationsnarkose kann desweiteren die Belastung der Tiere durch eine sehr kurze Narkosezeit minimal gehalten werden. Die Veränderungen des linken Ventrikels und der Aortenklappe über den gesamten Zeitverlauf wird dokumentiert. Desweiteren verwenden wir einerseits einen unspezifischen VEGF-Rezeptor Blocker und andererseits auch Mäuse welche einen spezifischen Defekt des VEGF Rezeptors KDR in Endothelzellen aufweisen. Da Endothelzellen ohne VEGF-Rezeptoren nicht in der Lage sind sich zu regenerieren, können Schäden die in oder an der Aortenklappe entstehen nicht repariert werden, wodurch die degenerativen Prozesse aggraviert werden. Wir hoffen dadurch ein besseres Verständniss für die frühen Abläufe in der humanen Aortenklappenstenose zu bekommen, und somit auch eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten zu erzielen.

2. Art und Anzahl der verwendeten Tiere

20 weibliche ApoE^{-/-} Mäuse wurden bisher im Rahmen dieser Studie verwendet. Davon waren 10 Tiere leicht belastet, während die 10 Tiere welche zusätzlich zum Ultraschall auch den unspezifischen VEGF-Rezeptor Blocker erhalten haben als mittelgradig belastet zu bewerten sind.

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

Vermeidung: Da es nicht möglich ist die Entwicklung der Aortenklappenstenose im Menschen zu verfolgen und der Zugang zu Gewebeproben limitiert ist, bieten Tierstudien die einzige Möglichkeit diesen Prozess im Detail zu studieren. Aufgrund der Komplexität des Gewebes und des Zusammenspiels zwischen Herzfunktion, Blutdruck und Aortenklappenmorphologie können auch in-vitro Experimente nur sehr limitiert eingesetzt werden.

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen ermöglicht es die Entwicklung der degenerativen Aortenklappenerkrankung sehr genau zu verfolgen. Da wir mit dieser Methode die Herzfunktion an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier erfassen kann die Gesamtzahl der benötigten Versuchstiere gering gehalten werden. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wurde die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere weiter minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere wurden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt. Im Versuchsverlauf wiesen die Tiere keine Auffälligkeiten auf, alle Tiere erholten sich gut von der Narkose und es musste kein Versuch abgebrochen werden.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Virusinfektionen wie das Humane Immunodefizienz Virus (HIV) oder das Influenzavirus stellen eine große Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar. Eine der häufigsten klinische Komplikationen stellt dabei die Schwächung des Immunsystems dar, wodurch es in weiterer Folge zu einer erhöhten Anfälligkeit für sekundäre Superinfektionen kommt. Prominente Beispiele dafür sind das durch HIV verursachte erworbene Immundefizienz Syndrom (AIDS) oder auch bakterielle Superinfektionen bei Patienten mit vorhergehender Influenzavirus Infektion. Die dadurch hervorgerufenen Erkrankungen können einen sehr schweren Verlauf haben und zum Tod führen. Die involvierten molekularen Mechanismen sind jedoch nur bruchstückhaft bekannt und die Therapiemöglichkeiten beschränkt. Das hat nicht zuletzt mit der komplexen und sich gegenseitig beeinflussenden Dynamiken von zwei unterschiedlichen Krankheitserregern sowie dem Immunsystem zu tun und stellt somit eine große Herausforderung für die Forschung dar. Manche eingeschränkte Fragestellungen von Virusinduzierter Immunsuppression können wir mittels Zellkultur in der Petrischale beantworten. Im Hinblick auf systemische und klinisch-relevanten Erkrankungen ist es jedoch unerlässlich, Tiermodelle zu verwenden, die verschiedenen kommunizierenden Organsysteme darzustellen und möglichst viele Ähnlichkeiten zum humanen Erkrankungsbild besitzen. Die bisherigen Arbeiten führten zu einer wichtigen Publikation im international hoch angesehenen Journal. Hierbei konnten wir einen neuartigen Mechanismus beschreiben, wie Influenzaviren über die Induktion der angeborenen Immunantwort einen Entzündungsstatus in der Lunge verursachen, der die Entstehung von bakteriellen Pneumonien und Superinfektionen erleichtert. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Interferon-induzierte Methyltransferase Setdb2, welche die Expression von antibakteriellen NF- κ B gesteuerten Gene reduziert. Diese Ergebnisse wurden unter anderem in einem Artikel hervorgehoben. Die damit gewonnenen neuen Erkenntnisse sollen neue Ziele für Behandlungswege aufzeigen, die zu verbesserten präventiven und Krankheits-reduzierenden Therapieformen für Viruserkrankungen und Superinfektionen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden Virus- und Bakterieninfektionsmodelle in der Maus, die in der Vergangenheit zu wesentlichen human-relevanten Erkenntnissen geführt haben. Durch die Untersuchung von

Mausstämmen, denen definierte Teile des Genoms fehlen, planen wir die Rolle und Funktion einzelner Gene für die virale Immunsuppression aufzudecken. Komplementär dazu planen wir bis zu 1920 Labormäuse einzusetzen, um ein besseres Verständnis zu erlangen, wie primäre virale Infektionen in weiterer Folge zu Immunsuppression führen und damit zu Superinfektionen von Bakterien und Viren prädisponieren. Für diese Versuche im Infektionsmodell wurden bis dato 399 Mäuse verwendet, wobei der höchste dabei aufgetretene Schweregrad mittel war (107 Tiere) und 292 Tiere gering belastet waren.

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

Im Hinblick auf das 3R Konzept (Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung) versuchen wir in diesem Projekt wo möglich Zellkultur Techniken zu verwenden, um die zelluläre Antwort auf Infektionen zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der „3Rs“ verwenden wir international anerkannten etablierte Infektionsmodelle sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen, um die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren, und arbeiten mit erfahrenen Wissenschaftlern aus den jeweiligen Bereichen zusammen. Darüber hinaus arbeiten wir bioinformatisch in silico mit öffentlich zugänglichen publizierten großen Datensätzen von beispielsweise viralen Pneumonien, um unsere Hypothesen zu überprüfen, neue Fragestellungen zu entwickeln sowie Vergleichsanalysen zwischen unseren Krankheitsmodellen und anderen Modellen sowie humanen Erkrankungen zu erstellen. Dadurch erwarten wir das Design unserer eigenen Experimente weiter zu verfeinern und pathophysiologisch-relevante Fragen beantworten zu können.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Projektziel ist es zu untersuchen, ob sich die Anwendung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib gefahrlos als Therapie von entzündlich- demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie der Multiplen Sklerose eignet. Imatinib wird derzeit erfolgreich zur Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie eingesetzt. Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 27 Jahren. 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. Die Behandlung dieser Erkrankung ist leider, obwohl mittlerweile einige immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Medikamente zur Verfügung stehen, schwierig und oftmals nicht zufriedenstellend. Daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Eine kürzlich publizierte Studie konnte zeigen, dass in Versuchsratten mit einer Modellerkrankung der Multiplen Sklerose eine orale Behandlung mit Imatinib die Erkrankung durch periphere Immunsuppression abmildert; die tatsächliche Wirkung und eventuelle Nebenwirkungen der Substanz am Gehirn selbst wurde allerdings bisher noch nicht untersucht. Vor einer eventuellen Versuchsreihe am Menschen ist es daher von äußerster Wichtigkeit diesen Wirkstoff in einem geeigneten Tiermodell systematisch zu überprüfen.

Schaden für die Tiere: Wir erwarten einen variablen Gewichtsverlust in den Versuchstieren und lang andauernde leichte Schmerzen durch die cerebrale Demyelinisierung. Eine kleine Gruppe an Tieren, die für einen Vorversuch zur Dosisfindung gebraucht werden, werden für wenige Tage eine variable Schwäche vorallem der Hinterbeine haben.

Nutzen: Der Versuch soll die Wirkungen, Nebenwirkungen und mögliche Risiken der Anwendung von Imatinib am Gehirn nachweisen und zur Abklärung dienen, ob sich diese Substanz als therapeutische Option für die Multiple Sklerose eignet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 110 Ratten vom DA Stamm für diese Versuche benötigt. **Der Tierversuch wurde nicht durchgeführt, deshalb wurden auch keine Tiere verwendet.**

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

Vermeidung: Leider kann eine Fragestellung, in wie fern sich eine Substanz als sicheres Therapeutikum für eine Erkrankung des Gehirns eignet, nur im Tierversuch beantwortet werden. Unser Versuchsansatz wurde durch verschiedene Vorarbeiten so konzipiert mit einer relativ geringen Tieranzahl gute Aussagen zu den Risiken einer Anwendung von Imatinib treffen zu können. In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet.

Verminderung: Wir legen großen Wert darauf, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Ratten durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. 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.

Verfeinerung: 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): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Rolle von Exosomen und Mikrovesikel nach Stoßwelltherapie: Nach Herzinfarkten kommt es durch Gewebsuntergang zu massiven Einschränkungen der Pumpfunktion des Herzens. Dies geht einher mit einer drastischen Verschlechterung der Lebensqualität und einer erhöhten Sterblichkeit, da das Herz den Körper nicht mehr ausreichend mit Blut versorgen kann. Momentan stellt das Ersetzen des geschädigten Organs mittels einer Herztransplantation die einzige Möglichkeit dar, die Patienten von ihrer Erkrankung zu heilen. Spenderorgane sind jedoch rar und die medikamentöse Vorbeugung der Abstoßung geht einher mit ernsthaften Nebenwirkungen. Stoßwellen sind Schalldruckwellen, die seit den 70er-Jahren zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt werden. Seit einigen Jahren hat sich Stoßwelltherapie (SWT) mit niedriger Energieflussdichte als Standardtherapie oder alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von orthopädischen Pathologien und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes etabliert. Am Herzen konnte gezeigt werden, dass SWT die Bildung neuer Blutgefäße anregt, die Größe des Infarktareals reduziert, Symptome reduziert und die Pumpfunktion nach Herzinfarkten verbessert. Trotz der überzeugenden klinischen Effekten ist der genaue Mechanismus der Gefäßneubildung nach SWT weitgehend unverstanden. Das Verständnis des Mechanismus ist aber essentiell, um eine breite klinische Anwendung zu ermöglichen und damit vielen Patienten, die momentan nicht therapiert werden können, zu helfen. Mikrovesikel sind sehr kleine Abschnürungen aus der Zellmembran, die durch verschiedene Reize – z.B. mechanische Reize – freigesetzt werden können und mit umliegendem Gewebe kommunizieren können. In diesem Projekt soll untersucht werden, ob nach SWT Mikrovesikel frei werden und ob diese für den therapeutischen Effekt der SWT verantwortlich sind. Dies konnte im abgeschlossenen Projekt eindeutig nachgewiesen werden. Die durch die Stoßwellen freigesetzten Mikrovesikel wurden in Mäuse gespritzt und führten dort zu einer Gefäßneubildung. Außerdem konnte die Herzfunktion nach erlittenem Herzinfarkt durch injizierte Mikrovesikel oder deren Inhalt verbessert und das Infarktareal verkleinert werden.

Eine verminderte Pumpfunktion als Folge von Herzinfarkten ist sehr häufig in der westlichen Welt. Nach wie vor existiert außer Organersatz keine heilsame Therapie. Betroffene Patienten haben eine massiv eingeschränkte Lebensqualität als auch Lebenserwartung. Die Stoßwelltherapie stellt eine vielversprechende neue Therapieoption dar, von der betroffene Patienten sehr profitieren könnten. Daher ist dieses Projekt von höchster klinischer Relevanz. Die subkutane Injektion 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

Rückwirkend beurteilt wurden nur 77 verwendet. Davon wurden 2 Tiere mit mittlerem Schweregrad und 75 Tiere mit schwerem Schweregrad belastet, wovon 17 Tiere direkt während der Operation verstarben.

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

Vermeidung: Für alle Detailfragestellungen, die in Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, wurden Tierversuche unterlassen.

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. Es wurden in Summe nur 77 Tiere verwendet. Ein geändertes Studiendesign ermöglichte es uns, in einem Versuch mit deutlich weniger verwendeten Mäusen ein aussagekräftiges Ergebnis zu produzieren.

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

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Laut WHO betrifft Hungersnot weltweit jeden achten Menschen. Im Zustand der Mangelernährung sind diese Personen besonders anfällig für Infektionskrankheiten. Leider gibt es bisher nur wenige Studien, die den Einfluss von Mangelernährung auf Infektionskrankheiten untersucht haben. So empfehlen beispielsweise die internationalen Behandlungsrichtlinien, bei unterernährten an Blutarmut leidenden Kindern, eine Supplementation mit Eisen und Folsäure. Dies hatte zur Folge, dass die Sterblichkeit von Kindern an Malaria und bakteriellen Infektionen dramatisch anstieg. Das ist insofern von Bedeutung, da ein Eisenmangel (aufgrund der reduzierten Proliferation von Immunzellen) als auch ein Eisenüberschuss (aufgrund negativer regulatorischer Effekte auf zelluläre Immuneffektorwege) die Anfälligkeit gegenüber Infektionen verändern können. Dazu kommt, dass die meisten Mikroben Eisen als essentiellen Wachstumsfaktor benötigen. Vor diesem Hintergrund erscheint eine prophylaktische Supplementierung dieser zwei Ionen zur Verhinderung von eventuellen Mangelerscheinungen im Hinblick auf Infektionen unter Umständen problematisch. Diesbezügliche Daten wie Infektionsverlauf, Eisenstoffwechselfparameter und systemische Verteilung von Immunzellen sowie deren Funktionalität gibt es derzeit in Hinblick auf diverse Pathogene weder in klinischen Studien noch im Tiermodell. Im Rahmen dieses Projektes konnten wir zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Eisen, infektiösen Erregern und dem Dopaminhaushalt analysieren. Dies ist insbesondere für Patienten eines septischen Schocks, die sehr häufig Dopamin erhalten um ihren Kreislauf zu stabilisieren, von großem Interesse.

Nutzen: Es ist also von größter Bedeutung, die Problematik der Mangelernährung und die Rolle des Eisenhaushaltes im Hinblick auf das Infektionsrisiko und die Immunfunktion in geeigneten Tiermodellen zu untersuchen, um daraus wichtige Schlüsse für die Optimierung von Prophylaxen und Therapien (Eisensubstitution) in den betroffenen Regionen ziehen zu können. Im Laufe dieses Modells untersuchen wir auch weitere Einflussfaktoren wie die Rolle von Catecholamine während einer Infektion. Zusammenfassend ist dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel und Infektion zu lösen und somit vielen Millionen Menschen helfen zu können. Wir konnten die in diesem Projekt definierten Ziel bereits größtenteils umsetzen und werden die Ergebnisse in einem peer-reviewed Journal mit open access in naher Zukunft veröffentlichen, somit wären generierten Daten auch einer breiten Masse zugänglich.

Schaden für die Tiere: Die Konfrontation mit einem infektiösen Erreger kann im Rahmen der Immunantwort zur Grippe-ähnlichen Symptomen sowie einer kurzfristigen Reduktion der Trinkwasser- und Nahrungsaufnahme der Versuchstiere führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt wurden in diesem Projekt 642 Mäuse genehmigt. Davon wurden 458 Mäuse, welche mit dem Schweregrad „schwer“ definiert wurden, und 108 Mäuse mit einem „geringen“ Schweregrad verwendet. Der definierte Schweregrad wurde in den Experimenten bestätigt und daher nicht verändert. Insgesamt wurden 566 Mäuse verwendet. Die Differenz zwischen genehmigten und verwendeten Mäusen ergibt sich aus Adaptionen innerhalb des Projektes.

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

Vermeidung: Vordaten konnten bereits in Zellkultur gewonnen werden. Die bereits vorhandenen Daten konnten eine wichtige Rolle einer Mangelernährung während einer Infektion feststellen. Des Weiteren konnten wir den Einfluss von Dopamin auf den Eisenmetabolismus der Bakterien gänzlich in Zellkultur untersuchen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage von Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist. Eine weitere Verminderung der Tieranzahl ist aufgrund der Varianz dieses in vivo Modells nicht möglich.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben. Auch wurden die Abbruchkriterien zusammen mit Veterinärmediziner innerhalb des Projektes erweitert und verfeinert. Des Weiteren findet eine genaueste Dokumentation über die Experimente statt, um so möglichst viele Informationen daraus zu gewinnen. Diese Dokumentation wurde im Laufe des Projektes digitalisiert um die Anzahl der Parameter zu vergrößern und eine längere Speicherung der Daten zu gewährleisten. Zukünftig wären „exit strategies“ sinnvoll, um bei einer zu großen Varianz oder einer zu geringen Tieranzahl weiterhin wichtige Informationen zu generieren und so einfacher zwischen Versuchen wechseln zu können.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In unserem Tierversuchsantrag versuchten wir ein tieferes Verständnis von Mangelerkrankung und die Rolle des Eisenhaushaltes im Hinblick auf das Infektionsrisiko und die Immunfunktion in geeigneten Tiermodellen zu erhalten, um daraus wichtige Schlüsse für die Optimierung von Prophylaxe und Therapie (Eisensubstitution) in Regionen mit hoher Exposition gegenüber Infektionserregern ziehen zu können. Diese Ziele konnten wir größtenteils erreichen. Ein Teil unseres Projektes, das sich mit Mangelerkrankung befasste, wurden vorzeitig beendet, da die Belastung für die Tiere zu groß erschien und die Ziele nicht erreicht werden konnten. Im Hinblick auf die verschiedenen prophylaktische Eisentherapien und Infektion konnten wir jedoch entgegen unseren Erwartungen zeigen, dass eisenarme und blutarme Mäuse, welche eine Eisensubstitution erhalten, das größte Risiko für eine schwere Infektion und für einen tödlichen Verlauf der Infektion aufwiesen. Dies ist eine klinisch äußerst wichtige Beobachtung, da die derzeit gängige Empfehlung in Entwicklungsländern Kindern prophylaktisch Eisen zu verabreichen, um Gedeihdefekten vorzubeugen und dabei zuvor nicht auf den Eisenstatus der Kinder zu schauen. Das erscheint nicht sinnvoll im Sinne der Risiko/Nutzen Abwägung. Denn es scheinen genau die Kinder zu sein, die die Eisensubstitution am dringendsten benötigen, da sie schon blutarm sind, die das größte Infektionsrisiko aufweisen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In unserem Projekt wurden insgesamt nur 380 Mäuse verwendet, davon hatten 278 Mäuse den Schweregrad „schwer“ im Rahmen von Infektionen für drei Tage und 102 Mäuse den Schweregrad „gering“.

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

Insgesamt wurden Versuche die wenig aussichtsreich auf Informationsgewinn waren nicht durchgeführt, die Anzahl der Tiere innerhalb der Gruppen so gering wie möglich gehalten und im laufenden Projekt in Absprache mit den Tiermedizinerinnen weitere Verbesserungen insbesondere bei den Abbruchkriterien vorgenommen. Auf eine intensiviertere Beobachtung der Tiere bei Infektionsversuchen wurde größter Wert gelegt und im Verlauf des Projekts diese noch verbessert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Paarungspräferenzen sind im Tierreich weit verbreitet. Neben direkten Vorteilen solcher Präferenzen können dadurch auch indirekte, genetische Vorteile für die Nachkommen entstehen. Einige experimentelle Laborstudien haben bereits Hinweise darauf geliefert, dass solche genetischen Vorteile tatsächlich existieren und es für Fortpflanzungsrate und/oder Fitness (d.h. Lebenszeitfortpflanzungserfolg) der Nachkommen eine Rolle spielt, ob Tiere sich mit ihrem bevorzugten (P) oder einem nicht bevorzugten (NP) Partner verpaaren können. Detaillierte Studien über zwei oder mehr Generationen hinweg existieren jedoch nicht. Hier soll am Organismus des Stichlings untersucht werden, ob Nachkommen aus P versus NP-Verpaarungen sich in ihrer genetischen Qualität, die sich unter anderem in der Immunantwort der Tiere niederschlagen sollte, unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden adulte Fische aus P oder NP-Familien, die bereits auf ihre Überlebensrate, ihre Kondition und ihre Reproduktionsleistung getestet wurden, zusätzlich einem natürlich auftretenden Krankheitserreger ausgesetzt, um zu untersuchen, ob sich P und NP-Familien in ihrer Resistenz unterscheiden.

zu erwartender Nutzen: Es wurde erwartet, dass diese Studie wichtige, neue Erkenntnisse zur Bedeutung von Paarungspräferenzen liefern würde. Insbesondere sollte sie die Frage beantworten, ob die Partnerwahl die Fähigkeit der Nachkommen Krankheiten zu widerstehen erhöht und somit genetische Vorteile bringt.

Tatsächlich beobachteter Schaden für die Tiere: Um die Resistenz zu untersuchen, wurden in einem Vorversuch Fische einem natürlich auftretenden Krankheitserreger ausgesetzt. Die potentiellen Auswirkungen dieser Exponierung wären z.B. Veränderungen des Schwimmverhaltens, Lethargie, Verminderung der Nahrungsaufnahme und Blutungen. Die Fische haben aber keine solchen Auswirkungen gezeigt da sie komplett resistent waren. Nach 7/14/21 Tagen wurde die Fische euthanasiert und einer Sektion unterzogen. Der tatsächlich beobachtete Schweregrad der 12 Fische wird daher als geringgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Dreistacheliger Stichling (*Gasterosteus aculeatus*): 12

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über unterschiedliche Ausprägungen des Immunsystems zwischen verschiedenen Gruppen von Nachkommen zu gewinnen, müssen lebende Tiere beobachtet werden.

Verminderung: Durch eine Optimierung der Versuchsplanung ausgehend von bestehendem Wissen über den angewendeten Krankheitserreger bei Fischen, wurde ein Vorversuch durchgeführt. Der Vorversuch hat gezeigt, dass Stichlinsen sehr robust sind und nicht infiziert wurden. Der Hauptversuch wurde deshalb nicht durchgeführt.

Verfeinerung: Ein exaktes Monitoring der Fische, die zur Erhöhung des Wohlbefindens während des Vorversuches, hat sowohl auf Stressanzeichen als auch Krankheitssymptome hin mehrmals täglich durch fachkundige Personen stattgefunden, um sicher zu stellen, dass jegliches unnötige Leid erkannt und daher vermieden bzw. ein weiteres Fortschreiten durch vorzeitige humane Beendigung verhindert werden konnte.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Projektziel: Die Infektion mit dem „Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV)“ ist die weltweit wichtigste Erkrankung bei Schweinen; sie kann zu schweren Krankheitssymptomen führen. In vitro Versuche mit Zellkulturen haben eine deutliche antivirale Aktivität von Acetylsalicylsäure gegen verschiedene RNA-Viren, unter anderem auch gegen PRRSV, gezeigt. Ziel dieses Projektes war es PRRSV-infizierte Tiere mit Acetylsalicylsäure zu behandeln, um die Vermehrung der Viren im Organismus zu inhibieren.

Nutzen der Studie: In dem durchgeführten Pilotprojekt konnte die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure gegen eine PRRSV-Infektion gezeigt werden. Neben einer deutlichen Senkung des durch die PRRSV-Infektion induzierten Fiebers konnte auch die Menge von Viren (PRRSV-Virämie) im Blut der infizierten Tiere sowie die Schäden im Lungengewebe durch die Behandlung mit Acetylsalicylsäure deutlich reduziert werden. Die Behandlung mit Acetylsalicylsäure könnte daher dazu genutzt werden, um PRRSV-infizierte Tiere vor einem schweren Infektionsverlauf zu schützen.

Schaden für die Tiere: Durch die Infektion mit PRRSV traten die zu erwartenden Symptome wie Fieber und Husten auf. Diese Symptome waren bei den mit Acetylsalicylsäure behandelten Tieren reduziert. Drei Tiere dieser Gruppe mussten allerdings aufgrund der Abbruchkriterien vorzeitig euthanasiert werden. Am Versuchsende nach 21 Tagen wurden die überlebenden Tiere euthanasiert, um die Lungen auf PRRSV-bedingte Symptome zu untersuchen. Drei Tiere der unbehandelten Gruppe zeigten einen schweren Belastungsgrad, drei Tiere einen mittleren. Auch hier zeigten die mit Acetylsalicylsäure behandelten Tiere eine deutliche Reduktion der Symptome. Zwei Tiere dieser Gruppe zeigten einen mittleren und ein Tier einen geringen Belastungsgrad. Die beiden Kontrolltiere zeigten nur eine geringe Belastung.

2. Art und Anzahl der Tiere

14 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Vorversuche mit Zellkulturen haben eine deutliche antivirale Wirkung von Acetylsalicylsäure gegen PRRSV gezeigt. In dem durchgeführten Tierversuch konnte die Wirkung der Substanz im Gesamtorganismus gezeigt werden. Die Verwendung lebender Tiere war daher unvermeidbar.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde in diesem Pilotversuch auf ein statistisch berechnetes Minimum reduziert.

Verfeinerung: Es wurden alle erforderlichen Maßnahmen durchgeführt, um den Tieren unnötige Schmerzen und Leiden zu ersparen. Durch eine Eingewöhnungsphase von einer Woche vor dem Versuchsbeginn wurde den Tieren die Möglichkeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die Tiere wurden so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und ethologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt wurden. Die Haltung der Tiere erfolgte in Gruppen. Die Fütterung erfolgte ad libitum, sauberes Trinkwasser stand ständig zur Verfügung. Ebenso wurde für adäquates Beschäftigungsmaterial (Kauhölzer, Jutesäcke, Kaustricke) für die Tiere gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgten durch qualifiziertes Personal.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel des beantragten Projekts ist es, ein umfangreiches Verständnis der Immunantwort (Zytokinproduktion von T-Zell-Subtypen) nach protektiver Vakzinierung bzw. Infektion mit *H. meleagridis* bei Hühnern und Puten zu gewinnen.

Nutzen der Studie: Die Identifizierung der Zusammenhänge des Immunschutzes stellt neben dem allgemeinen Erkenntnisgewinn über Mechanismen und Funktionen des Immunsystems einen bedeutenden Nutzen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Vakzinen gegen parasitäre Erkrankungen dar.

Schaden für die Tiere: Hühner und Puten wurden mit attenuierten bzw. virulenten Histomonaden geimpft und/oder infiziert. Da dabei keine klinischen Symptome aufgetreten sind, wurde bei allen verwendeten 12 Hühnern und 12 Puten der Belastungsgrad gering nicht überschritten.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Hühner und 12 Puten wurden untersucht. 24 Hühnern werden aktuell untersucht.

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

Vermeidung: Ein detailliertes Verständnis der durch *H. meleagridis* ausgelösten T-Zell gesteuerten Immunantwort beim Geflügel konnte nur durch Verwendung von lebenden Tieren der Zielspezies erreicht werden, Ein Ersatz des Tierversuchs war daher nicht möglich.

Verminderung: Die Tierzahl wurde aufgrund statistischer Berechnungen so weit wie möglich vermindert, ohne den angestrebten Erfolg des Tierversuchs zu gefährden.

Verfeinerung: In den bisher durchgeführten Versuchen war es nicht notwendig, die Abbruchkriterien anzuwenden, da keines der Tiere klinische Symptome zeigte.