

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

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

Die Hygiene Hypothese besagt, dass Kinder, welche auf einem Bauernhof aufwachsen, weniger an Asthma und Allergien leiden. Wir vermuten, dass nicht nur bakterielle Moleküle, sondern auch spezifische Proteine eine Rolle spielen könnten. Im Besonderen konnten wir für unterschiedliche Proteine der Lipocalin-Familie in unserer Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass sie eher im nichtbeladenen Zustand eine Allergie auslösen können. Unter diesen Lipocalinen findet sich auch das Beta-Lactoglobulin BLG, ein Haupt-Molkenprotein der Milch. In ersten unpublizierten Untersuchungen fanden wir tatsächlich dieses Lipocalin auch in der Stallumgebung (Staub, Rinderurin), und konnten zeigen, dass es mit Zink assoziiert war. Unsere Hypothese ist daher, dass BLG im Stallstaub im beladenen Zustand einen Beitrag zum Allergie-Schutzeffekt der Bauernhöfe leistet. Dies soll nun in vivo im Mausmodell getestet werden, indem verschiedene Staubstaub Extrakte (Kuh, Schaf, Kaninchen) mit und ohne BLG-Gehalt (Versuch A) jeweils mit oder ohne Zink-Assoziation (Versuch B) intranasal als Prävention verabreicht werden, und danach eine Allergisierung der Tiere unternommen wird. Im dritten Versuch (Versuch C) soll überprüft werden, ob Stallstaubextrakt mit BLG-Zink auch einen therapeutischen Effekt in zuvor allergisierten Mäusen hat. Wir erwarten, dass jene Stäube, in denen ausreichend BLG im Zink-beladenen Zustand vorhanden ist, die Entstehung bzw. Intensität einer Allergie reduzieren können.

zu erwartender Nutzen: Erfassung eines protektiven Faktors für Allergieentstehung, sowie mögliche Etablierung verbesserter Präventions- und Behandlungsstrategien, relevant für allergische Human- und Veterinär-Patienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: geringe Schmerzen durch Blutabnahme; geringe Belastung durch intranasale/orale/subkutane/intraperitoneale Verabreichungen; kurzzeitig mittelgradige Belastung der positiven Gruppen (allergische Tiere) nach intraperitonealer Allergen-Challenge zur Messung der Rektaltemperatur per Hand-Thermometer sowie der Lungen-Hyperreaktivität per Gesamtkörper-Plethysmographie nach Methacholin- oder Allergen-Stimulation.

2. Art und Anzahl der Tiere

910 weibliche BALB/c-Mäuse, 6 Wochen

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

Vermeidung: Für die gegenwärtige Fragestellung der Entwicklung einer allergischen Immunantwort kann leider nicht völlig auf den Einsatz des gesamten Organismus der Tiere verzichtet werden, es wird aber selbstverständlich nur die minimalst notwendige Anzahl der Tiere für statistisch signifikante Aussagen gewählt. Alle möglichen in vitro-Untersuchungen für die gegenwärtigen Fragestellungen wurden bereits ausgeschöpft.

Verminderung: Selbstverständlich wird nur die minimalst notwendige Anzahl der Tiere für statistisch signifikante Aussagen gewählt. Es liegen standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen vor, und es wird nur 1 Tier-Genotyp eingesetzt, um eine möglichst geringe Streuung der Ergebnisse zu erzielen. Zusätzlich wird innerhalb des Versuches nur die minimalste Anzahl an invasiven Read-Out Parametern (kein Hauttest; möglichst seltene Blutabnahmen mit minimalstem Volumen <10% zirkulierendem Körpervolumen der Maus = max. 150 µl in langem Zeitabstand = 2-3 Wochen; 1 inhalative Provokation nur am Ende des TV) eingesetzt.

Verfeinerung: Es werden etablierte Immunisierungs- und Auswerte-Modelle eingesetzt. Die BALB/c Mäuse werden in angereicherter Käfig-Umgebung gehalten. Im Rahmen dieses Tierversuches ist es auch nicht notwendig, die Tiere zu isolieren (soziale Partner jederzeit anwesend). Selbstverständlich wird bei der Handhabung auf fachgerechten Umgang mit den Tieren geachtet.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die mit dem Zucker-ähnlichen Radiopharmakon (Tracer) FDG durchgeführt wird, ist eine in der Nuklearmedizin etablierte, bildgebende Methode. Ein relativ wenig erforschtes Gebiet ist das komplexe Verhalten von FDG in der Niere, wobei speziell der Anteil von sogenannten Natrium-Glukose-Transportern (SGLTs) zur Rückresorption von FDG (also die Rückführung von FDG in den Körper, die in der Nierenrinde stattfindet) nicht vollständig geklärt ist. Im Gegensatz dazu wird ein anderes, auch Zuckerähnliches Radiopharmakon, Me4FDG, hauptsächlich über SGLTs resorbiert. Ein genaues Verständnis, d. h. eine Quantifizierung, von Zuckerprozessen in der Niere hat viele Vorteile: Allgemeine Nierenfunktionsparameter können dann mit bildgebenden und etablierten Tracern bestimmt werden. Der Beitrag von SGLTs zur Rückführung von Zucker in den Körper kann geklärt werden, speziell durch den direkten Vergleich der beiden Tracer FDG und Me4FDG. Die Veränderungen in den Niere bei Diabetes-Typ-2 können bestimmt werden, besonders im Hinblick auf eine neue Therapieform, die die SGLT Funktion unterdrückt. Für die Quantifizierung von Tracer-Prozessen werden sogenannte kinetische Modelle benötigt, also mathematische Beschreibungen von biologischen Vorgängen in einem Organ, in diesem Fall der Niere. Die einzelnen Prozesse, also etwa Filtration, Durchfluss, Ausscheidung oder Resorption, können auf diese Weise mit Prozessraten quantifiziert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um so ein kinetisches Modell zu entwickeln, bedarf es konkreter experimenteller Versuche. Die Nieren von Mäusen sollen daher entsprechend dieser Prozesse gezielt manipuliert werden, um sie dann einerseits mit bildgebenden Methoden (also PET Scans), andererseits mit entsprechenden Referenzmethoden zu untersuchen. Vier Gruppen sollen hierfür studiert werden: eine Gruppe, bei welcher der Blutfluss zur Niere, sowie eine, bei welcher die Ausscheidung aus der Niere operativ unterbunden wird, sowie eine Gruppe mit Diabetes vor und nach SGLT-Therapie. Außerdem wird noch eine gesunde Kontrollgruppe benötigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 64 männliche Mäuse, zwischen 10 und 12 Wochen alt, sollen untersucht werden.

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

Durch die Verwendung modernster bildgebender Technologie wird sowohl die Anzahl der Tiere, als auch deren Belastung minimiert. Alle verwendeten Methoden stellen Standardverfahren im Bereich der Tierversuche da und sind daher umfassend evaluiert und etabliert. Der strukturierte experimentelle Aufbau verhindert, dass weitere Experimente notwendig sein werden. Durch die Verwendung zweier Radiopharmaka kann zudem noch Information über eine vergleichende Analyse gewonnen werden, ohne die Tiere zusätzlich zu schädigen. Die verwendeten Tracer sind bewilligt, werden in der Routine verwendet und es sind keine Nebenwirkungen bekannt. Die Tiere erhalten während und nach den Operationen, sowie während der Scans entsprechende anästhesierende und analgesierende Präparate.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 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

Prostatakrebs (PCa) stellt mit weltweit mehr als 1,11 Millionen Neuerkrankungen jährlich die bei männlichen Erwachsenen am häufigsten diagnostizierte Malignität und die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Die routinemäßige Entdeckung von PCa-Metastasen stützt sich immer noch auf Knochenszintigraphie und einfaches Röntgen. In vorhergehenden Studien konnte gezeigt werden, dass Metformin oder Methimazole (oral oder intraperitoneal appliziert) eine antineoplastische Wirkung in xenotransplantierten Prostatatumoren in der Progression und Metastasierung von Prostatakarzinomen spielen. Hierbei soll geklärt werden ob Metformin oder Methimazole und CDK4/CDK6-Inhibitoren bei metastasiertem PCa sowie Knochen- und Lymphknotenmetastasen eine Behandlungsstrategie für PCa darstellt.

zu erwartender Nutzen: Falls sich unsere Hypothese, dass die Applikation von Metformin oder Methimazole und CDK4/CDK6-Inhibitoren zu einer Reduktion des Tumorwachstums führen als zutreffend herausstellt, wäre dies ein vielversprechender Therapieansatz für humane Prostatakarzinompatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle verwendeten Substanzen zur Tumorbehandlung sind von der FDA zugelassen und es sind keine schweren Nebenwirkungen zu erwarten. Die für die Bildgebung verwendeten Biomarker werden in einer so geringen Dosis appliziert, dass keine pharmakologischen Effekte ausgelöst werden. Die Versuchstiere werden unter Narkose dem jeweiligen bildgebenden Verfahren unterzogen und unter Beibehaltung der Narkose schmerzfrei getötet. Da jedoch einige der Substanzen zur Tumorbehandlung mittels oraler Gavage appliziert werden müssen, liegt ein schwerer Schweregrad vor.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 665 Mäuse.

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

Vermeidung: Durch vorherige in vitro Arbeiten in Zellkulturen und in vivo Arbeiten in xenotransplantierten Prostatatumoren konnte ein Effekt von Metformin und Methimazole auf den Prostatakrebs bereits nachgewiesen werden. Um nun zu erforschen welche Effekte eine Kombinationstherapie von Metformin oder Methimazole mit CDK4/CDK6-Inhibitoren haben, werden nun Messungen mittels μ PET/SPECT/CT durchgeführt.

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

Verfeinerung: Die Analyse der xenotransplantierten Prostatatumoren in Mäusen wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben. Weiters wird streng darauf geachtet, dass jene Tiere, die nicht vollkommen gesund sind, von jeglichen Experimenten ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang werden die Mäuse vor Experimenten genau auf Hinweise etwaiger gesundheitlicher Probleme untersucht (Körpergewicht, Porphyrinflecken im Augen-, Mund- und Nasenbereich, Zeichen von Diarrhoe). Nur augenscheinlich vollkommen gesunde Tiere werden für die Experimente herangezogen. Des Weiteren werden Mäuse aus der Studie ausgeschlossen und euthanasiert, wenn das Tumolvolumen 900 mm^3 überschreitet.

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

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

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

Ziel der 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 sowie Narkose für MRT-, Echokardiographie- und Clamp-Untersuchungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

140 Mäuse

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 und korrekte OP- Technik 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.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Frühträchtigkeitsverluste spielen bei Stuten eine große Rolle, wobei eine unzureichende Plasmagestagenkonzentration als eine wesentliche Ursache diskutiert wird. In der geplanten Studie soll bei Stuten in der Frühträchtigkeit der Einfluss einer erniedrigten Plasmagestagenkonzentration auf die Entwicklung der Frucht (Konzeptus) und ihrer Eihäute bis zur Plazentation untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Es sollen die Voraussetzungen für eine therapeutische Beeinflussung der Endometriumsfunktion durch Erhöhung der Plasmagestagenkonzentration bei tragenden Stuten geschaffen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach medikamenteller Induktion einer niedrigen Plasmagestagenkonzentration bei tragenden Stuten werden Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Vor Beginn der Plazentation wird durch Punktion Fruchtwasser entnommen und die Frucht sowie die Eihäute unblutig aus der Gebärmutter gespült. Weiters werden ein Biopat aus dem Endometrium und Blutproben entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

12 Pferde

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Entwicklung von Frucht und Eihäuten in der Trächtigkeit ist nur an lebenden Tieren möglich.

Verminderung: Durch die Verwendung derselben Pferde für Kontrolle und Behandlung kann eine interindividuelle Variabilität herausgerechnet werden und die Anzahl der Pferde reduziert werden. Außerdem werden nur Pferde einer Rasse verwendet (Haflinger), 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.

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

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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad mittel zuzuordnen. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden. Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend geringgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die zu untersuchenden Tiere sind insgesamt max. 451 Ratten für die Dauer von 5 Jahren.

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

Die Erfüllung der „3R“ ist im Sinne der Vermeidung: nicht möglich, der Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren und die Vorauswahl der Agentien in in vitro Methoden der Verfeinerung: Die Tiere werden nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden und engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend zu reagieren (potente, wirksame Analgesie - Abbruch).

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2023) vorgesehen.

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

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

Ziel des Projekts ist es, die molekularen Mechanismen der Chromosomenverteilung während der Zellteilung zu untersuchen. Ein genaues Verständnis der Zellteilung ist sowohl für die zellbiologische Grundlagenforschung als auch im Hinblick auf medizinische Anwendungen von großer Bedeutung, da alle Krebserkrankungen durch unkontrollierte Zellteilungen entstehen. Die Fehlverteilung von Chromosomen bei der Bildung von Keimzellen (Meiose) kann weiters zu Aneuploidien wie Trisomie 21 führen und ist nach heutigem Wissenstand die häufigste Ursache spontaner Fehlgeburten. Zahlreiche frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Mechanismen der Zellteilung bei Froscheiern und menschlichen Zellen sehr ähnlich sind. An Untersuchungen an Froscheiern lassen sich daher unmittelbar Erkenntnisse gewinnen, die zum Verständnis der menschlichen Zellteilung und möglicher pathologischer Abweichungen beitragen. Der Tierversuch im Rahmen des Projekts beinhaltet daher die Gewinnung der für das Projekt notwendigen Froscheier sowie von Froschspermien. Zur Gewinnung dieser Zellen werden Frösche mit natürlichen Hormonen behandelt, um die Eiablage bzw. Spermienproduktion zu stimulieren und anschließend Keimzellen zu gewinnen.

zu erwartender Nutzen: Weitere Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen der Zellteilung.

zu erwartender Schaden: geringe Belastung durch Injektionen (Hormonverabreichung)

2. Art und Anzahl der Tiere:

153 adulte Krallenfrösche für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der am Projekt beteiligten Personen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Frösche 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 gegebenenfalls behandelt.

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

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

Ein 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 Gebärmutter Schleimhaut.

2. Art und Anzahl der Tiere:

24 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): Grundlagenforschung

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

Ziel des Projektes ist es eine Färbemethode für Spermien zu entwickeln, die es ermöglicht, den Befruchtungserfolg von konkurrierenden Spermien bei einer in vitro Fertilisation zu bestimmen. Des Weiteren soll bestimmt werden, inwieweit eine solche Färbung die Spermienqualität und den Befruchtungserfolg der Spermien beeinflusst.

zu erwartender Nutzen: Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Informationen können dafür verwendet werden, um den Einfluss von verschiedensten Faktoren, wie zum Beispiel Ernährung, Umwelt und Gesundheit, auf die Wettbewerbs- und Befruchtungsfähigkeit von Spermien zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Befruchtungsfähigkeit zu bestimmen, werden in vitro Befruchtungen vorgenommen. Die dafür benötigten Oozyten werden aus hormonell stimulierten Versuchsmäusen gewonnen. Hierfür wird das Hormonpräparat intraperitoneal verabreicht. Nach 15 Stunden werden die Mäuse getötet und die Oozyten gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

124 Mäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Da zur Durchführung der Untersuchungen Oozyten und Spermien von lebenden Tieren benötigt werden, ist es nicht möglich, den Tierversuch durch Alternativmethoden zu ersetzen.

Verminderung: Mittels hormoneller Stimulation wird die Anzahl der ovulierten Eizellen pro Spenderweibchen erhöht und reduzieren dadurch die Anzahl benötigter Tiere. Durch die statistische Planung der Versuche wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Die notwendigen Injektionen bei den weiblichen Versuchstieren sind minimalinvasive Eingriffe, die nur von geschultem Personal durchgeführt werden. Eine 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 zu erwartender Nutzen: Als allgemein gültiges Konzept bei herzchirurgischen Eingriffen haben sich als Herzstillstandslösung die Kombination von Kälte und kaliumreichen Lösungen etabliert. Trotz der langjährigen Praxis zeigt sich nach Herzstillstand durch diese Lösungen aber selbst unter optimalen Bedingungen ein ausgeprägter Herzmuskelschaden. Dabei könnten Substanzen helfen, die Herzmuskelzellen bei Herzoperationen zu schützen. MicroRNAs sind somit Regulatoren von verschiedenen Zellfunktionen, die eine Rolle bei der Entwicklung Herzerkrankungen spielen, wie z. B. Herzinfarkt und Herzschwäche. Im Rahmen dieses Tierversuchs soll eine detaillierte Beschreibung des Effekts von warmer versus kalter Stillstandslösung auf die microRNA erfolgen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hierfür werden die Tiere wie bei einer Herzoperation an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Die Tiere sind während des gesamten Versuches in tiefer Narkose und es kommt zu keiner Wiederherstellung der Lebensfunktion. Die erhobenen Daten leisten einen wichtigen Beitrag in der bis heute geführten Diskussion über die geeignete Temperatur der Herzstillstandslösung.

2. Art und Anzahl der Tiere

63 Edelschweine und 69 Ratten

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

Vermeidung: Die Beantwortung dieser Fragestellung kann nur am lebenden Tier untersucht werden, deshalb sind keine alternativen Methoden möglich.

Verminderung: Das Versuchsssetup sowie das Protokoll mit sind jahrelang international etabliert und erlauben eine standardisierte Untersuchung der Fragestellung. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gehalten und bekommen freien Zugang zu Futter und Trinkwasser. 14 Tage vor Versuchsbeginn werden die Tiere an die Tierhaltungsbedingungen am Institut gewöhnt. Die Betreuung der Tiere erfolgt durch erfahrene Tierpfleger.

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 eines derzeit durchgeführten Projekts an der Donau wird unter Einsatz verschiedener Maßnahmen versucht, den Wildbestand des vom Aussterben bedrohten Sterlets (*Acipenser ruthen-us*) in der Donau wieder zu stärken und gesunde, selbsterhaltende Populationen in mehreren Donau-abschnitten zu etablieren. Eine Maßnahme besteht darin, in Freilandstudien die Habitatansprüche juveniler Sterlets zu identifizieren und mit dem neu gewonnen Wissen zur Ökologie der Art, zielgerichtet Maßnahmen zum Schutz und Erhalt umsetzen zu können.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden dazu beitragen, Sterletpopulationen an österreichischen und internationalen Gewässern, insbesondere der Donau, wieder zu etablieren und durch die Erforschung der Lebensraumansprüche nachhaltig zu schützen. Es werden wertvolle Einblicke in die wissenschaftlich noch unzureichend untersuchte Ökologie dieser vom Aussterben bedrohten Art gewonnen, die eine wichtige Voraussetzung für den Schutz und Erhalt darstellen.

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 operativen Eingriffs. Die Fische werden vor dem Eingriff, der selbst nur wenige Minuten dauert, betäubt und anschließend in ein Erholungsbecken gesetzt. Am Tag nach dem Eingriff 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 insgesamt 100 juvenile Sterlets besendert werden, wovon 30 Individuen im Rahmen der Vorstudie und 70 Individuen im Zuge der Hauptstudie beobachtet 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 wurde 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

In diesem Projekt zur Erforschung neuer Mechanismen bei der Befruchtung und während der Embryonalentwicklung werden der Reiskärpfling (Medaka) und Bärblingsarten als Modellorganismen verwendet. Neben dem Haupt-Modellsystem, dem Zebrafisch, stellen sie ideale Organismen für evolutionäre Studien dar. Es geht vor allem darum, bisher unbekannte, essenzielle Gene während der Befruchtung und Embryonalentwicklung zu identifizieren, funktional zu charakterisieren und deren Wirkungsmechanismen zu erforschen. Die Existenz derartiger essentieller Faktoren, die noch nicht bereits in früheren Mutagenese-Projekten identifiziert wurden, haben frühere Forschungen der Projektbetreiberin bewiesen. Ziel ist es daher, weitere essenzielle Peptide zu identifizieren, die biologisch aktiv sind und sich daher für weitreichende biomedizinische Anwendungen eignen könnten. Die komplexen Interaktionen während der Embryogenese sind in einem Zellkultur-System nur unzureichend rekonstruierbar und können in Computer-Simulationen nicht mit der nötigen Präzision modelliert werden. Reiskärpflinge und Bärblingsarten sind ideale Modellorganismen für evolutionäre Fragestellungen, zum Beispiel zur Konservierung von Reproduktionsgenen in Wirbeltieren, da Signalwege und Embryonale Mechanismen, die für die Reproduktion und die Etablierung des Wirbeltier-Körperplans verantwortlich sind, bei Fisch und Mensch weitgehend übereinstimmen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Max. 3000 Reiskärpflinge und 1000 Bärblinge für die Dauer von 5 Jahren.

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

Wann immer möglich, werden abiotische Modelle bzw. Zell- oder Gewebekulturen eingesetzt, um Tierversuche zu reduzieren und zu vermeiden. Die komplexen Mechanismen, die der Embryonalentwicklung zugrunde liegen, können jedoch nur im lebenden Organismus ausreichend studiert werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der am Projekt beteiligten Personen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Fische 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 gegebenenfalls behandelt.

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

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

Der Lungenhochdruck oder pulmonale Hypertension (PH) ist eine schwere progressive Erkrankung, die ohne adäquate Therapie innerhalb von wenigen Jahren zum Tod führt. Eine schwere Form dieser Erkrankung ist die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH). Aufgrund der komplexen Erkrankung und der unspezifischen Symptome wie Müdigkeit ist die Früherkennung der Erkrankung sehr schwierig. Bis heute ist unbekannt warum es zum Auftreten dieser Erkrankung kommt. Ziel des Projektes soll es sein die Erkrankung an Hand von transgenen Mausmodellen zu verstehen und so eine mögliche Therapie zu finden.

zu erwartender Nutzen: Die aus diesem Versuch gewonnen Erkenntnisse sollen helfen eine Therapie für diese Erkrankung zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Vollnarkose operiert um eine dem Menschen ähnliche pathologische Veränderung (Thrombose) zu induzieren. Anschließend erfolgen mehrere Ultraschalluntersuchungen in Vollnarkose um die Thrombusgröße zu dokumentieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Mäuse

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

Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt sowie angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt. Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden. Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

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

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

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

Um die Ursachen verschiedener komplexer menschlicher Erkrankungen wie z. B. Tumor-, kardiovaskuläre-, entzündliche- und Stoffwechselerkrankungen herauszufinden ist es heutzutage möglich im Modellorganismus Maus verschiedene Gene, die möglicherweise für diese Krankheiten verantwortlich sind, entweder auszuschalten oder vermehrt zu produzieren. Wachstums- und Transkriptions-faktoren oder Wachstumsfaktorrezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumoren. Die Tumorzellen sind jedoch nicht alleine für die Tumorentstehung verantwortlich. Immunzellen und Stromazellen können je nach Tumortyp und Zelltyp das Wachstum fördern oder bekämpfen. Diese komplizierten Interaktionen, die den Ausgang einer Tumorerkrankung entscheidend beeinflussen, können nicht in der Zellkultur sondern nur in einem lebenden Organismus erforscht werden.

zu erwartender Nutzen: Potentiell neue Medikamente gegen entzündliche Erkrankungen sowie Krebs.

zu erwartender Schaden für die Tiere: in meisten Fällen handelt es sich nur um einen geringen Schaden für die Mäuse (z. B. die Zuchttiere); wenige Tiere haben einen milden Schaden (z. B. Tumorentstehung mit Entzündungen an der Haut) und ganz wenige Tiere haben eine mittlere Belastung; diese Tiere werden sofort schmerzfrei getötet oder mit Schmerzmitteln behandelt (nach EU- und nationalen ethischen Richtlinien).

2. Art und Anzahl der Tiere

Zucht von 12.500 Mäusen unterschiedlichen Genotyps für 5 Jahre.

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

Vermeidung: Neben den in vivo Versuchen, werden die Substanzen auch in vitro getestet, wodurch die Zahl der Versuchstiere reduziert werden kann.

Verminderung: Für das Projekt wird basierend auf bisherigen Erkenntnissen und einer Fallzahlberechnung die kleinstmögliche Anzahl an Tieren beantragt, um eine wissenschaftlich signifikante Aussage treffen zu können. Weiters, werden multiple Datenwerte erhoben, um bei gleicher Tierzahl mehr Informationen durch dieses Projekt gewinnen zu können.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methodiken angewendet, die Experimente von sachkundigen und

erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt und die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

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

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

Als Ziel dieses Projektes wurde definiert, durch die Applikation von Stammzellen unter klinischen Bedingungen (Exzision unter Narkose mit anschließender lokaler Applikation von MSC) eine beschleunigte Wundheilung mit geringerer Tendenz zu Infektionen und/oder gestörter Wundheilung nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Verbesserung der Wundheilung und des Wundmanagements nach Verletzungen oder chronischen Wunden, verbesserte Neogenese im Wundbereich, Verwendung im klinischen Alltag

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es erfolgen zwei Biopsien am Rücken der Tiere unter Vollnarkose, hierbei ist mit einem Schmerzausmaß wie beim Menschen zu rechnen, weshalb die Nachbehandlung dem des Menschen entspricht. Die Tiere bekommen post operativ eine single-shot Antibiotikatherapie und werden eine Woche analgetisch abgedeckt.

2. Art und Anzahl der Tiere

129 Mäuse

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

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo abgehandelt werden, da es nötig ist diese an einem vitalen Wundbett durchzuführen um zu sehen, wie sich die Wundregeneration unter Einfluss von Stammzellen verhält.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde auf das Nötigste vermindert, jedoch werden so viele Tiere herangezogen wie für eine adäquate statistische Auswertung notwendig sind.

Verfeinerung: Nach Anlieferung der Tiere haben diese zumindest eine Woche Zeit sich von transportbedingtem Stress zu erholen und sich an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor der Versuch gestartet wird. Für das Wohl der Tiere wird neben der Standardtierhaltung zusätzliches Enrichment, wie Nestbaumaterial in Form von Nestpaks und Zellstoff bereitgestellt. 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 Mäuse an Berührungen und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezügliche empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Vom zuständigen

veterinärmedizinischen Team werden die Tiere in regelmäßigen Abständen auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Durch Faktoren, sowohl von extrinsischer als auch intrinsischer Natur kann die Neurogeneserate im Organismus beeinflusst werden. So können physische Aktivität, kognitives Training und genetische Faktoren zu einer höheren adulten Neurogenese führen, wohingegen Stress, neurodegenerative Erkrankungen und Alter die Neurogeneserate erniedrigen. Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, welche Rolle das Galaninsystem in der adulten Neurogenese spielt und ob sich das Fehlen der Galaninsignalübertragung auf das Verhalten und auf Lern und Gedächtnisleistung auswirkt. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich die beobachtete Effekte in beiden Geschlechtern gleichermaßen zeigen.

zu erwartender Nutzen: Es ist zu erwarten, ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen Galanin und Neurogenese zu erhalten, welches zur Entwicklung neuer Therapieansätze im Bereich von neurodegenerativen Erkrankungen genutzt werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Schaden für die Tiere ist, abgesehen von einer Injektion, keiner zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Mäuse

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

Vermeidung: Da es sich bei diesen Versuchen um Verhaltensanalysen und Lernen der Mäuse in Bezug auf adulte Neurogenese handelt, kann dies nur in vivo untersucht werden.

Verminderung: Um eine ausreichende statistische Analyse im Anschluss an die Experimente durchführen zu können, darf eine gewisse Anzahl an Versuchstieren nicht unterschritten werden. Nur dann kann aus den Versuchsergebnissen eine fundierte Aussage über die erhobenen Daten getroffen werden. Da alle im Projekt beantragten Verhaltensversuche gut etabliert sind und die Experimente von erfahrenen Personen durchgeführt werden, kann die Anzahl der benötigten Tiere auf ein Minimum von 10 Mäusen pro Gruppe reduziert werden.

Verfeinerung: Alle beantragten Experimenteile werden von fach kundigem Personal durchgeführt, sodass Stress für die Tiere vermieden werden kann. Die Mäuse werden

in Gruppen von bis zu 5 Tieren gehalten und haben jederzeit Nahrung und Wasser zur Verfügung.

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

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

Die Kryokonservierung von Gameten (Spermien und Eizellen) wird zur bedarfsgerechten Zucht von Labortieren und damit zur Reduzierung der gezüchteten Tiere eingesetzt. Während Spermien in großer Menge von wenigen Tieren gewonnen werden können, werden zur Gewinnung einer ausreichenden Anzahl von Eizellen viele Spendertiere benötigt. Eine Alternative zur Konservierung einzelner Eizellen besteht darin, das gesamte Ovar einzufrieren. Dabei werden die Mausovarien geteilt, da die spätere Transplantation von kleineren Stücken einfacher ist und das Risiko eines Misserfolges reduziert wird. Ziel dieses Projekts ist es, die Auswirkung einer Größenreduzierung von Ovar-Gewebestücken, die in Empfängertiere implantiert werden, auf die Wurfgröße und ihre Tauglichkeit zur Kryokonservierung zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Sollte eine über die Teilung in Hälften hinausgehende Verkleinerung des Ovargewebes ohne Verringerung der Anzahl an Nachkommen möglich sein, so würde die Effizienz der Ovargewebstransplantation deutlich erhöht und es wären künftig weniger Tiere als Ovarspender erforderlich. Die erfolgreiche Kryokonservierung kleinerer Ovarstücke würde zu einer weiteren Optimierung der Methode beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Vollnarkose werden bei den Transplant-Empfängern die ursprünglichen Ovarien entfernt und Ovarstücke der Spender übertragen. Nach 10 Tagen werden die Empfänger gemeinsam mit fortpflanzungsfähigen Männchen untergebracht.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung (Replacement) des Tierversuches ist nicht möglich, da die Transplantation von Ovargewebe sowie die nachfolgende Reproduktion die Verwendung lebender Tiere voraussetzt.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde statistisch berechnet und auf jene Anzahl beschränkt, die zur Erreichung aussagekräftiger Ergebnisse unabdingbar ist. Eine erfolgreiche Durchführung der geplanten Versuche könnte künftig zu einer Verminderung der Zahl verwendeter Spendertiere beitragen.

Verfeinerung: Alle schmerzhaften Eingriffe erfolgen in Narkose und werden von einschlägig qualifizierten und praktisch erfahrenen Personen durchgeführt. Alle Tiere werden täglich kontrolliert. Nach dem Eingriff erfolgt eine Kontrolle 2x täglich für mehrere Tage. Die Tiere bekommen in der Käfighaltung nicht nur Nestbaumaterial zur Verfügung gestellt, sondern auch als weiteres Enrichment Papphäuser als Rückzugsmöglichkeit.

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

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

Unter den endodermalen Geweben erwachsener Säugetiere weist das gastrointestinale Epithel die höchste Fluktuationsrate auf. Da sich die aufgenommene Nahrung entlang des Magen-Darm-Trakts bewegt, unterstützen Magensäure, Verdauungsenzyme und im Darm lebende Mikroben die Verdauung sowie die Aufnahme von Nährstoffen und Mineralien. Aufgrund der rauen Umgebung ist die Auffüllung neuer Epithelzellen wesentlich, um die Organstruktur und Organfunktion während der Routineumstellung und der Reparatur von Verletzungen aufrechtzuerhalten. Bei der Homöostase wird der temporale Gewebeschaden rasch durch eine ausgewogene Geweberegeneration wiederhergestellt, während ein längeres Ungleichgewicht zu verschiedenen Pathologien der Homöostase und der Reparatur von Verletzungen führen kann. Ausgehend von einer Zusammenfassung des aktuellen Wissens über die Homöostase des Gastrointestinaltrakts werden Modelle von akuten Verletzungen und chronischen Erkrankungen verwendet.

zu erwartender Nutzen: Es wird unser Wissen darüber, wie molekulare Prozesse im normalen Gewebe reguliert werden, voranbringen und Erkenntnisse darüber liefern, ob diese Mechanismen bei Krebs konserviert sind. Diese könnten zur Entdeckung neuer Ziele und therapeutischer Strategien zur Behandlung von Magen-Darm-Epithelkrebs führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden durch die Nahrung Entzündungsprozesse des Darmes in den Tieren induziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2100 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nur im ganzen Organismus analysiert werden. Durch sorgfältige Literaturrecherche und Experimentalplanung werden nur medizinisch relevante Versuche durchgeführt. Die in diesem Antrag beschriebenen Mausmodelle werden ausschließlich zur Erforschung komplexer Erkrankungen verwendet, die nicht durch Zellkulturexperimente beantwortet werden können.

Verminderung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Ergebnissen vorangegangener Tierversuche und mittels gewissenhafter Planung der Experimente wird versucht, mit so wenig Tieren wie möglich auszukommen Die Verwendung von Tieren erfolgt unter

den höchsten ethischen Standards und unser Antrag entspricht seinen wissenschaftlichen Zielen. Für alle Projekte werden auf Basis von statistischen Verfahren die geringst mögliche Anzahl von Tieren verwendet.

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 Erfahrung und fortlaufende Fortbildung, das ausgezeichnet geschulte Personal sowie die Fachkompetenz der wissenschaftlichen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, ist eine Grundvoraussetzung, dass die Anzahl der Tiere sowie Schmerzen, Leiden und Ängste für die Tiere so gering wie möglich gehalten werden.

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

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

Adhäsionen stellen schwerwiegende Komplikationen nach operativen Eingriffen dar. Sie bestehen aus fibrotischen Gewebefasern und verkleben Gewebe miteinander, die normalerweise nicht miteinander verbunden sind. Insbesondere Nerven sind aufgrund ihrer sensitiven Natur funktionseingeschränkt bei Narbenadhäsionen und somit kann es zu chronischen Schmerzen und Funktionsverlust kommen. Obwohl die Verwendung verschiedener Materialien bereits getestet wurde, um solche Fibrosen und Verwachsungen am Nerv zu verhindern, gibt es bisher keine effektive Behandlung, die bereits routinemäßig in der Klinik verwendet wird. Somit gilt es als primäres Ziel dieser Studie die Effektivität von humanem Amnion in Bezug auf die Verhinderung von Verwachsungen und Fibrosen am peripheren Nerv zu ermitteln. Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad mittel lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen. Die zu untersuchenden Tiere sind Sprague Dawley Ratten. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass unter Narkose und Schmerzbehandlung, der täglichen Inspektion aller operierten Tiere und der täglichen Betreuung und Konditionierung aller Tiere, Schmerzen, Leiden und Ängste möglichst verhindert werden. Es werden höchstens 171 Sprague-Dawley Ratten für die zwei unterschiedlichen Projektziele dieser Studie verwendet werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird eine neue, vielversprechende Behandlungsmethode untersucht, um Nervenverwachsungen effektiv zu verhindern. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können von klinischer Bedeutung sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Voraussichtlich werden die Tiere geringe bis mittelgradige Schmerzen aufgrund der Fibroseinduktion am peripheren Nerv erleiden, die jedoch durch Narkose und Schmerzbehandlung, die tägliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche Betreuung und Konditionierung aller Tiere möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

171 Ratten

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

Vermeidung: Die Ratte ist das häufigste Tiermodell, das für translationale Versuche am peripheren Nerv verwendet wird. Eine Vermeidung ist nicht möglich, da die

Entstehung und Wiederkehr von Verwachsungen um periphere Nerven nicht in vitro erzeugt werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf das mindeste Maß beschränkt, indem die Zahl der untersuchten Tiere die statistische Mindestgröße für die Auswertung der Ergebnisse umfasst.

Verfeinerung: Wirksame Narkose, Schmerzbehandlung, tägliche Inspektion aller Tiere durch Projektbeteiligte, Konditionierung aller Tiere vor Projektbeginn, standardisierte Haltung und standardisierte OP-Verfahren. Um Schmerzen und Leiden der Tiere auf das Minimum zu beschränken, werden Abbruchkriterien festgelegt, bei denen bei Auftreten die betroffenen Tiere schmerzfrei getötet 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 das neuroprotektive Potential eines Leukotriene Rezeptor Antagonisten in einem Mausmodel für POAG zu untersuchen. Dafür werden transgene $\beta\text{B1-CTGF}$ Tiere, die ab dem 2. Lebensmonat ein Glaukom entwickeln, verwendet. Dies stellt ein chronisches Glaukommodell mit moderater Druckerhöhung dar. Den Tieren wird über einen definierten Zeitraum ein Leukotriene Rezeptor Antagonist verabreicht und die Wirkung dessen auf das Überleben der retinalen Ganglienzellen und den Verlust der Axone untersucht. Alle molekularbiologischen und immunhistochemischen Analysen der Retina und des Sehnerv erfolgen nach dem Ableben der Tiere und stellen keine Belastung für das Tier dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Untersuchungen werden transgene $\beta\text{B1-CTGF}$ Tiere verwendet. Die Fragestellungen des Projektes werden sequentiell bearbeitet und innerhalb von 1,5 Jahr sollen 96 Mäuse untersucht werden.

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

Mit Hilfe des experimentellen Glaukom-Modells in der Maus wird geklärt, ob sich die Einnahme eines Leukotriene Rezeptor Antagonisten positiv auf das Überleben der retinalen Ganglienzellen und den Verlust der Axone auswirkt. Mit Hilfe dieses Projektes soll die Wirksamkeit der Substanz überprüft werden und diese Daten als Grundlage für zukünftigen klinische Studien dienen. Die im Projekt beschriebenen Isolierungen (RNA und Protein) können in einem Schritt im gleichen Tier erfolgen und damit ist die Anzahl der Tiere minimiert. Die Untersuchung der Tiere erfolgt sequentiell und im Falle aussagekräftiger Daten zum ersten Zeitpunkt, wird auf die Analyse der zweiten Gruppe verzichtet und die Anzahl der Tiere reduziert. Die Bedingungen für die Zucht, Unterbringung und Pflege sind in unserem Tierstall auf höchstem Niveau und die Tiere bestens betreut und nachversorgt. Der Stress der Tiere wird zu jeder Zeit auf ein Minimum reduziert. Um die Belastung der Tiere während des Versuchs einzuschränken wurden im Vorhinein Abbruchkriterien festgelegt.

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: Das Ziel besteht darin, die Wirkung eines antimikrobiellen Futterergänzungsmittels zu untersuchen, um *Oncorhynchus mykiss* vor bakteriellen Infektionen zu schützen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt zielt darauf ab, die Eignung einer umweltfreundlichen Alternative zu Antibiotika zu demonstrieren und Anreize für deren Verwendung zu beseitigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere besteht in dem Stress, dem die Fische während des Infektionsprozesses ausgesetzt sind. Die für die Flavobakteriose typischen Krankheitsanzeichen sind: Hämorrhagien an den Flossen, Exophthalmus, Umfangsvermehrungen im Bauchbereich bedingt durch Aszites, Peritonitis, sowie Hypertrophie von Milz und Niere.

2. Art und Anzahl der Tiere

300 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*)

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

Vermeidung: Da die Studie die Auswirkungen von Futterimmunostimulantien auf das Immunsystem der Fische untersucht, müssen lebende Tiere herangezogen werden. Eine Substitution durch Alternativmethoden ist nicht möglich. Allerdings können die Ergebnisse dieses Experiments auf andere Fischarten angewendet werden, was eine zukünftige Replikation der Studie vermeiden sollte.

Verminderung: Der Versuch ist auf Grundlage der Erfahrungen mit anderen Futterzusätzen konzipiert. Die Anzahl der Versuchstiere wird so gering gehalten, dass die Ergebnisse noch statistisch aussagekräftig sind. Eine weitere Verringerung dieser Zahl ist nicht möglich, ohne die Aussagekraft der Ergebnisse zu beeinträchtigen.

Verfeinerung: Um die Wasserqualität zu sichern, werden die Fische in einem Durchflusssystem mit adäquater Sauerstoffversorgung gehalten und Futterreste sowie Fäkalien einmal täglich entfernt. Eine Kontrolle der Tiere erfolgt mindestens zweimal täglich. Um Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wird jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Sollten klinische Anzeichen für Schäden, eine Erkrankung oder beeinträchtigtes Wohlbefinden (z. B. Hämorrhagien, Lethargie, abnormes

Schwimmverhalten) auftreten, werden die betroffenen Tiere unverzüglich fachgerecht euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2019 vorgesehen.

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

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

Die isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR) zeigt eine hohe postoperative Sterblichkeit. Oft wird die deutliche TR nur operiert, wenn ohnehin ein Klappeneingriff an den linksseitigen Herzklappen stattfindet. Es bedarf hier neuer, schonender, minimalinvasiver Verfahren um die isolierte TR behandeln zu können. Getestet soll nun ein neu entwickeltes Verfahren werden, welches sich in den vergangenen Jahren als schonende Operation zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz entwickelt hat. Entscheidend ist dabei die Einbindung moderner Bildgebung. Das Ziel unseres Tierversuches ist die Integration der Bildgebung in den minimal-invasiven Operationszugang in der TK-Chirurgie.

zu erwartender Nutzen: Die Etablierung eines operativen Procedere zur Operation der Trikuspidalklappe durch einen minimal invasiven Eingriff und mit einer Reduktion der Sterblichkeit durch diese Klappenerkrankung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Tieren wird operativ in Vollnarkose, mit anschließender Schmerzausschaltung, zuerst eine kleine Punktion am Herzen durchgeführt und im Anschluss werden Stabilisationsnähte auf dem Herz angebracht. In der Gruppe der kranken Tiere, wird zusätzlich ein Lungenhochdruck ausgelöst.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 Schweine

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

Vermeidung: Die Möglichkeit einer minimalinvasiven Trikuspidalklappenrekonstruktion würde für viele Patienten einen großen Vorteil bedeuten. Aufgrund der unterschiedlichen Beschaffenheit und Lage der Trikuspidalklappe sind die Ergebnisse über den Standardzugang nach Trikuspidal-Clipping nicht zufriedenstellend. Der hier vorgeschlagene Zugang über eine seitliche Eröffnung des Brustkorbs ist in der Herzchirurgie gut etabliert, mit dieser Fragestellung wurde diese Techniken aber noch nicht angewendet. Daher gibt es derzeit keine Alternative zum Tiermodell.

Verminderung: Das durchführende Zentrum hat langjährige Erfahrung mit operativen Experimenten am Schwein. Die durchführenden Projektmitarbeiter und der Projektleiter besitzen klinische Erfahrungen bzw. mehrjährige Erfahrung mit Tierversuchen. Ergänzt wird das Team, durch Spezialisten auf dem Gebiet der

Klappenchirurgie inkl. minimal-invasiver Eingriffe. Somit erreicht das Projekt die maximal mögliche Expertise. Das Projekt wird mit der niedrigsten, möglichen Tierzahl durchgeführt.

Verfeinerung: Die Tiere werden vor Versuchsbeginn im sozialen Gefüge gehalten. Der Umgang mit den Tieren geschieht so stressfrei wie möglich und wird von staatlich geprüften Tierpflegern unter Aufsicht von Veterinärmedizinerinnen 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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 110 Meerschweinchen bis zum 30.09.2018

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

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

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

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Eptacog alfa ist für die Behandlung von Hämophilie-Patienten zugelassen. Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung und in vivo Evaluierung einer nasalen Arzneiform für den Blutgerinnungsfaktor 7 (Eptacog alfa). Daher soll die Wirkstoffaufnahme nach nasaler und venöser Applikation des Wirkstoffes als wässrige Lösung im Blut über einen Zeitraum bis maximal 24 Stunden danach untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des beantragten Tierversuchs würden wertvolle Informationen für die Entwicklung einer nasalen Darreichungsform liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach nasaler Verabreichung des Wirkstoffes mittels Nasenspray (bei 3 Tieren nach intravenöser Verabreichung) wird in definierten Abständen Blut bis zu maximal 24 Stunden nach der Applikation der Substanz abgenommen. Die Tiere werden nach der letzten Blutentnahme unter Anästhesie euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Das Schwein wird in der Literatur dem menschlichen Organismus oft als ähnlich beschrieben. Die Aufnahme eines Wirkstoffs kann nur an lebenden Tieren untersucht werden.

Verminderung: Unser Ziel ist erfüllt, wenn bei nasaler Verabreichung mindestens zwei zeitliche Profile der Wirkstoffkonzentration erhalten werden, die vergleichbar mit denen bei einer intravenösen Verabreichung sind. Wir erwarten, dass wir dafür höchstens insgesamt 30 Tiere brauchen werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf Stroh und in Gruppen so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und verhaltensbiologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Auch für adäquates Beschäftigungsmaterial ist gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, vor allem bei milden bis mittelschweren Verläufen, ist man nach wie vor auf der Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten wie die bisher verfügbaren. Aus diesem Grund soll in diesem Projekt der Einfluss von, im Zellversuch entzündungshemmend wirkenden, Pflanzensubstraten auf die Entwicklung einer Colitis (Entzündung im Dickdarm) untersucht werden. Zu diesem Zwecke wird in Mäusen, mittels einer entzündungsauslösenden Chemikalie, eine Colitis ausgelöst. Um den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen werden die Tiere klinisch beobachtet. Am Ende des Versuches werden den Tieren Darm-, Blut-, Leber- sowie Nierenproben entnommen, welche mittels moderner molekularbiologischer, histologischer und laborchemischer Methoden aufgearbeitet werden, um eine potentielle therapeutische Wirkung sowie potentielle unerwünschte Nebenwirkungen der zu untersuchenden Substanzen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Hinweise auf eine neue Behandlungsstrategie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Gabe der Chemikalie wird im Dickdarm der Mäuse eine Entzündung ausgelöst. Der Schaden für die Tiere wird durch einen stufenweisen Aufbau der Experimente und definierte Endkriterien möglichst gering gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis zu 259 Mäuse (mus musculus)

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

Vermeidung: Durch die komplexe Interaktion verschiedener Systeme (Darmepithel, Mikrobiota, Zellen der angeborenen Immunantwort), kann man zum derzeitigen Zeitpunkt nicht auf Tiermodelle verzichten um die Fragestellung zu beantworten.

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

Verfeinerung: Durch den stufenweisen Aufbau der Experimente können bei vermehrt auftretenden Schäden für die Tiere, spätere Versuche dementsprechend angepasst

werden (z. B. Verkürzung). Mit Erfahrungen die in diesem Tierversuch gesammelt werden (Outcome) können zukünftige Tierversuche evtl. kürzer oder anders gestaltet werden, um bei diesen dann effizienter die aufgeworfenen Fragestellung beantworten 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 Einsprossen und die Neubildung von Blutgefäßen in die Hornhaut (korneale Neovaskularisation) begleiten verschiedene Hornhauterkrankungen des Hundes. Obwohl die korneale Neovaskularisation zur Wundheilung beiträgt, sind damit auch Narbenbildung und Pigmentablagerungen verbunden, was zum Transparenzverlust der Hornhaut führt. Die derzeit zur Behandlung der kornealen Neovaskularisation verwendeten Substanzen zeigen variable Effizienz und führen überdies zu weitreichenden Nebenwirkungen. Ziel dieses Projekts ist die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der topischen Anwendung eines humanisierten anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Antikörpers an der Augenoberfläche an Hunden mit erworbener kornealer Neovaskularisation oder chronischer Keratitis.

zu erwartender Nutzen: Bei positivem Versuchsausgang besteht die Möglichkeit zur Entwicklung einer klinischen Anwendung der Studiensubstanz bei Hunden und anderen Tierarten (insbesondere Pferd und Katze).

zu erwartender Schaden: Den Hunden wird über 28 Tage 2 mal täglich jeweils ein Tropfen der Augentropfenlösung in das erkrankte Auge verabreicht. Sicherheit und lokale Verträglichkeit der Anwendung der Studienarznei wurde bereits nachgewiesen. Daher ist das Risiko einer möglicherweise auftretenden negativen Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes der Hunde gering.

2. Art und Anzahl der Tiere:

50 adulte Hunde

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

Vermeidung: Diese Studie kann nur am lebenden Tier durchgeführt werden, da Effizienz und Sicherheit der Anwendung von Augentropfen an der Augenoberfläche von Hunden mit kornealer Neovaskularisation und chronischer Keratitis untersucht werden sollen.

Verminderung: Da Daten zur Effizienz bislang nicht verfügbar sind, ist eine exakte Fallzahlplanung nicht möglich. Die Anzahl der Tiere wurde daher in Anlehnung an die Fallzahl vergleichbarer Studien festgelegt.

Verfeinerung: Während der Versuchsdauer verbleiben die Tiere in ihrem gewohnten Umfeld. Wöchentliche Kontrolluntersuchungen des Heilungsverlaufs erfolgen durch Tierärzte und gewährleisten, dass im Fall des Auftretens von Nebenwirkungen sofort die erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden. Bei Verschlechterung des klinischen Zustands wird der Versuch abgebrochen.

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

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

Diese Pilotstudie dient dazu, eine neue schonende Methode auszutesten, um bildgebende PatientInnen Daten zu erhalten. Derzeit werden Computertomographie-Untersuchungen (CT) durchgeführt, um solche Daten zu erhalten. Dadurch werden die PatientInnen jedoch hohen Strahlenbelastungen ausgesetzt und diese Untersuchungen sind während einer Operation nicht möglich. In dieser Studie wird nun eine neue, berührungslose Scanning-Methode am Schwein untersucht. Dabei handelt es sich um ein Gerät in Form eines Arms, das während einer Operation innerhalb kurzer Zeit 3D-Bilder des geschädigten Knochens aufnehmen kann. Ein Austesten der Methode im lebenden Organismus ist notwendig, um untersuchen zu können, ob eine Unterscheidung von Knochen zu anderem Gewebe möglich ist und ob Körperflüssigkeiten wie z. B. Blut die Aufnahmen beeinflussen. Für diesen Tierversuch werden drei erwachsene, männliche Schweine verwendet.

zu erwartender Nutzen: Wenn im Rahmen dieses Tierversuchs bestätigt werden kann, dass die neue Methode zufriedenstellende 3D-Bilder liefert, könnte sie in naher Zukunft in vielen Fällen die CT-Untersuchungen ersetzen. Die PatientInnen könnten während einer Operation untersucht werden und müssten keiner Strahlenbelastung mehr ausgesetzt werden. Eine Anwendung der Methode für Tiere wäre in solch einem Fall auch möglich und würde dieselben Vorteile bringen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Narkose operiert, um eine Verletzung des Schädelknochens herbeizuführen. Wenn der Versuch beendet ist, werden die in tiefer Narkose befindlichen Tiere euthanasiert. Es erfolgt keine Wiederherstellung der Lebensfunktion, mit Schmerzen während des Versuchs ist nicht zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

3 Schweine

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

Vermeidung: Die Vermeidung des Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellung nur im lebenden Organismus zu beantworten ist. Vorversuche am präparierten Schweineschädel wurden bereits durchgeführt, einige Fragen, wie z. B. der Einfluss von Blut auf die Messungen, konnten damals jedoch nicht beantwortet werden. Nach der erfolgreichen Durchführung des Tierversuchs können weitere Tierversuche vermieden werden, da die Ergebnisse für alle lebenden Organismen anwendbar sind.

Verminderung: Für diesen Tierversuch wird mit einer kleinen Tierzahl von drei Schweinen gearbeitet. Diese Tierzahl ist ausreichend, da nur die Anwendbarkeit einer Methode überprüft wird. Nach der Durchführung des Tierversuchs müssen keine weiteren Tiere mehr benützt werden, da die Ergebnisse für alle lebenden Organismen angewandt werden können.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 7-14 Tagen werden sie standardmäßig durch fachkundiges, geschultes Tierpflegepersonal betreut. In dieser Zeit werden ihnen Bälle, Gummiringe, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Durch vermehrten Kontakt werden die Tiere an die TierpflegerInnen gewöhnt, um Stress zu reduzieren. Während der gesamten Zeit vor dem Versuch werden die Tiere engmaschig überwacht und routinemäßig von TierärztInnen auf ihren Gesundheitszustand überprüft.

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

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

Eine fehlerhafte Regulation von Entzündungsprozessen kann zu verzögerter oder verschlechterter Resolution und in weiterer Folge zu chronischen Entzündungen führen. Chronische Entzündung ist die Grundlage vieler schwerer Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoide Arthritis, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen und auch Krebs. In dieser Studie wird die Rolle bestimmter inflammatorischer Zellen in der Regulation und Resolution von Entzündungsprozessen in der Lunge untersucht. Ein besseres Verständnis von involvierten Zellen und Mechanismen wird zur Entwicklung von neuen besseren Behandlungsformen führen.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Erforschung und Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten chronischer Entzündungskrankheiten.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 504

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

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

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

Verfeinerung: Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der

Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Eingriffe, welche das Wohlbefinden der Tiere beeinträchtigen würden, werden unter Narkose vorgenommen. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Schmerz als eigenständige Krankheit ist ein zunehmendes Problem in unserer Gesellschaft. Nach Hochrechnungen der Österreichischen Schmerzgesellschaft leiden allein in Wien über 350.000 PatientInnen an chronischen Schmerzen. Eine langfristige Verstärkung der Signalübertragung zwischen Nervenzellen im Rückenmark ist eine mögliche Ursache. Man nennt das synaptische Langzeitpotenzierung (englisch: long-term potentiation, LTP). Bisher ging man generell davon aus, dass bei der Auslösung von LTP ausschließlich Nervenzellen involviert sind. Ein weiterer Zelltyp im Zentralnervensystem hat jedoch an Bedeutung gewonnen – die Klasse der Astrozyten. Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass auch Astrozyten diese Signalübertragung zwischen Nervenzellen beeinflussen können. Über die genauen Eigenschaften der Astrozyten und ihrer Rolle in der Signalübertragung auf Rückenmarksebene ist jedoch wenig bekannt.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt sollen spinale Astrozyten charakterisiert werden und ihr Aktivierungsmuster auf verschiedene Reize im Schmerzleitungssystem untersucht werden. Unter Verwendung einer transgenen Mauslinie können Astrozyten spezifisch untersucht werden. Die Studie soll helfen, die Rolle der Astrozyten bei der Schmerzverarbeitung besser verstehen zu können. Die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten könnte dadurch entscheidend gefördert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden ist für den Großteil des Projekts als mittel einzustufen. In einem Teilprojekt werden die Tiere einem kurzen chirurgischen Eingriff unter tiefer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

272 Mäuse

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

Vermeidung: Unsere spezifische Fragestellung zielt darauf aus komplexe Wechselwirkungen verschiedener Zelltypen im Zentralnervensystem unter möglichst physiologischen Umständen zu untersuchen und verlangt daher die Arbeit mit transgenen Tieren. Durch eingängige Versuchsplanung werden nicht zielführende Experimente vermieden. Weitere Untersuchungen finden nach Organentnahme im Schnittpräparat in vitro statt. Das Leiden der Tiere wird dadurch auf ein Minimum beschränkt.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert. Außerdem werden die Untersuchungen in einem klar begrenzten Segment und definierten Region des Rückenmarks durchgeführt, der erwiesenermaßen eine wichtige Rolle bei LTP spielt. Dadurch wird die Varianz der Daten auf Grund homogener Untersuchungsbedingungen vermindert, was zu einer Reduzierung der Versuchszahl führt.

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

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

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

Entwicklung eines neuartigen Humanimpfstoffes mit hohem klinischem Bedarf zur Modifizierung von bislang unheilbaren und lediglich symptomatisch behandelbaren chronischen Krankheiten. Dies hätte die Verminderung eines enormen Leidensdruckes bei Betroffenen wie auch bei Pflegenden zur Folge, da die Belastungen dieser sich über viele Jahre erstreckenden Krankheiten bei stetiger Verschlechterung ohne Aussicht auf Besserung erheblich sind. Des Weiteren steht eine Entlastung des Gesundheitssystems in Aussicht, da diese Erkrankungen erstens viele Menschen betreffen und zweitens einen prolongierten Verlauf haben und daher mit hohen Behandlungs- und Pflegekosten einhergehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Impfung kann es erfahrungsgemäß zu leichten temporären Entzündungen an der Injektionsstelle kommen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen. In den seltenen Fällen, in denen es sich anders verhält, wird der Versuch sofort abgebrochen. Sowohl das verwendete Carrierprotein (Protein, welches an den eigentlichen Impfstoff gekoppelt ist und die spezifische Immunantwort verstärkt) als auch das Adjuvans (Hilfsstoff, der die allgemeine Immunreaktion unterstützt; ein üblicher Bestandteil bei Impfstoffen) finden bereits in Humanimpfstoffen Anwendung. Ihre Unschädlichkeit ist daher weitläufig dokumentiert. Die Versuche enthalten keine operativen Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.903 Mäuse für die Dauer von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Es wird eine möglichst geringe Menge an Tieren gewählt, um die Versuche sinnvoll durchführen zu können.

Verminderung: Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Reduktion der benötigten Tiere.

Verfeinerung: Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter (Nestbaumaterial, Spielzeug) Umgebung gehalten, um geistiger, körperlicher und sozialer Verkümmern vorzubeugen. Die Tiere werden früh gekauft, um eine mehrwöchige Gewöhnung an den/die TierpflegerIn und den/die

ExperimentatorIn im Vorfeld zu ermöglichen, was wiederum den Stress für die Tiere während des Versuches deutlich senkt.

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

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

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

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

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

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

Die (Nicht-)alkoholische Lebererkrankung (NAFLD/AFLD) sind die häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose in den westlichen Industrieländern. Das Spektrum der NAFLD und AFLD reicht dabei von der reinen Verfettung der Leber (Steatose) über zunehmende Fibrosierung bis zum Endstadium der Zirrhose und der möglichen Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine besondere klinische Herausforderung ist die akute Steatohepatitis, die häufig einen letalen Verlauf (ca 50%) nimmt und prinzipiell in allen Stadien der Erkrankung auftreten kann. Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigten die Bedeutung des Verdauungstraktes, insbesondere der Darmbarriere, für die Entstehung der alkoholischen Lebererkrankung. In diesem Zusammenhang spricht man heute auch von der Darm-Leber-Achse. So gelangen entzündliche Bakterienbestandteile aus dem Darm in die Leber und tragen dort maßgeblich zur Krankheitsentstehung bei. In diesem Zusammenhang spielt die Darmbarriere eine wichtige Rolle. Diese Barriere setzt sich jedoch nicht nur aus Darmzellen (Epithelien) sondern auch aus Zellen des Gefäßsystems (Endothelien) zusammen. Das Ziel unserer Studie ist es, mehr Wissen über die Barriere-Eigenschaften des Gefäßsystems im Rahmen der Alkoholischen Lebererkrankung zu erlangen.

zu erwartender Nutzen: In Anbetracht von steigender Morbidität und Mortalität in der westlichen Bevölkerung durch die (Nicht-)alkoholische Lebererkrankung und daraus resultierende Folgeerkrankung ist die von uns geplante Versuchsreihe zum Erkenntnisgewinn der Pathogenese und möglicher Therapieoptionen gewinnbringend.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verwendung spezieller Diäten wird eine NAFLD oder AFLD ausgelöst. Bei diesen Lebererkrankungen ist davon auszugehen, dass die verwendeten Mäuse durch die Diät keine Schmerzen erleiden. Lediglich durch die von uns gesetzten Eingriffe (Blutabnahme bzw. Gavagen), muss mit milden Schmerzen gerechnet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

300 Mäuse

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

Vermeidung: Die Entstehung einer NAFLD/AFLD setzt eine komplexe Interaktion zwischen Mikrobiota, Darmepithel und leberspezifischen Zellen voraus. Es ist zum

derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich, dieses verflochtene System durch ein in vitro System zu ersetzen.

Verminderung: Es erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Experimente, d. h. sollten erste Versuche keinen Erkenntnisgewinn liefern, wird die Versuchsreihe abgebrochen. Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.

Verfeinerung: Der Krankheitsverlauf wird beobachtet und klare Abbruchkriterien sind definiert, bei Eingriffen werden die Tiere entsprechend narkotisiert und analgisiert und die Versuche werden zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet. Die Mäuse werden in sozialen Gruppen gehalten, ebenso wird zur Verbesserung der Käfig-Ausstattung, neben Häuschen, und Nistmaterial auch Nagehölzer zur Verfügung gestellt.

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

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

In dieser Studie wird die Freisetzungsrates von „Naltrexon“ von zwei neuen Formulierungen im Vergleich zu dem bereits zugelassenen Original untersucht. Naltrexon wird zur medikamentösen Unterstützung in der Entwöhnungsbehandlung von Opioid-Abhängigen eingesetzt.

zu erwartender Nutzen: Eine gleiche Freisetzungsrates von den neuen Formulierungen und dem Original ist Voraussetzung um Bioäquivalenz zu erreichen. Der Nachweis der Bioäquivalenz ist in weiterer Folge Voraussetzung für die Markteinführung eines neuen, sicheren österreichischen Arzneimittels. Ist das generische Arzneimittel nicht bioäquivalent, dann verhindert diese Studie, dass Patienten zu Schaden kommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden an den Pfleger gewöhnt, sodass die Studienprozeduren möglichst stressfrei in ihrer gewohnten Umgebung stattfinden können. Die Injektion des Medikaments ist für das Tier schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

33 Kaninchen

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 in vivo getestet werden können und weil eine Zellkultur oder andere in vitro Experimente die zeitliche und mengenmäßige Ausbreitung des Wirkstoffes im Körper (Kinetik) nicht widerspiegeln kann.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von mindestens zwei Wochen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Hartholzstückchen zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die

TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress bei den Blutentnahmen so gering als möglich zu halten. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Ziel: Ziel dieser Studie ist, die Wirksamkeitsanalyse eines Proteinaseinhibitors in einem induzierten Mausmodell der Gaucherkrankheit.

Schaden und Nutzenabklärung: Die wiederholte intraperitoneale Injektion der Tiere führt nur zu geringem Stress oder Schmerz, da sich die Tiere an die Behandlungsprozedur gewöhnen. Die chronische Behandlung mit CBE kann zu Stress oder Schmerz führen. Die Implantation der Minipumpen stellt für die Tiere nur geringen Stress und Schmerz dar, da die Tiere nur für wenige Minuten unter Narkose gehalten werden und bereits vor dem Start der Operation mit einem Schmerzmittel versorgt werden. Die Behandlung mit den Testsubstanzen stellt für die Tiere nur geringen Stress, aber keinen Schmerz dar, da die Substanzen bereits in einer früheren Studie keine Nebenwirkungen zeigten. Die Blutentnahme kann in dieser Studie physiologischen Stress in den Tieren auslösen. Durch diese Studie wird es möglich sein, die Wirkung der Proteinaseinhibitoren auf Proteinaggregation und Neuroinflammation zu untersuchen und die Entwicklung der Substanzen gegen Symptome verschiedener neurodegenerativer Krankheiten voranzutreiben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 120 männliche C57Bl/6 Mäuse im Alter von 3 Monaten verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind notwendig, da sehr viele Untersuchungen mit den Gehirnen durchgeführt werden sollen.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress,

z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012):): 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 Kokzidiose ist eine parasitäre Erkrankung des Verdauungssystems beim Geflügel, welche vor allem bei juvenilen Tieren klinische Symptome verursacht. Eine wiederholte Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff könnte Hühner vor der Infektion schützen, ohne dem Futter Kokzidiostatika beizumengen, wodurch das Risiko der Entstehung von Resistenzen zu reduzieren. Da bislang wenig darüber bekannt ist, inwieweit eine Impfung gegen Kokzidiose die Darmmikrobiota beeinflusst bzw. die Darmmikrobiota den Impferfolg modifiziert, besteht das Ziel dieses Projektes darin, den Einfluss einer Impfung gegen Kokzidiose auf die Zusammensetzung und Diversität des Darmmikrobioms sowie auf die Darmgesundheit im Vergleich zu einem Kokzidiostatikum im Futter zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des vorliegenden Versuchs können dazu beitragen, das Wissen darüber zu erweitern, welche Auswirkungen eine Impfung auf das Darmmikrobiom hat und wie die Darmmikroben den Impferfolg beeinflussen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Masthühner werden in Bodenhaltung unter Feldbedingungen gehalten. Das Futter entspricht einem normalen Geflügelmastfutter. Der Impfstoff wird als Spray auf das Futter aufgetragen bzw. über die Tränke verabreicht. Die Masthühner werden am Ende der Studie vor der Probennahme gewogen, die Fußballen auf Läsionen überprüft und anschließend zur Probennahme von Darmproben fachgerecht euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Masthühner

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

Vermeidung: Der Effekt der Impfung auf Darmparameter lässt sich nur am lebenden Organismus untersuchen; der Einsatz alternativer Methoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf jenes Minimum begrenzt, die notwendig ist, um eine statistisch abgesicherte Aussage zu treffen.

Verfeinerung: Die Betreuung und Überwachung der Tiere erfolgen durch qualifiziertes Personal. Der Versuch wird in einem klimatisierten und modern ausgestatteten Tierstall durchgeführt. Futter und sauberes Trinkwasser stehen zur freien Verfügung.

Die Masthühner können sich frei bewegen und werden so wenig wie möglich in ihrem normalen Verhalten gestört.

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

Entwicklung eines neuartigen Humanimpfstoffes mit hohem klinischen Bedarf zur Modifizierung einer bislang unheilbaren und lediglich symptomatisch behandelbaren sehr schweren chronischen Krankheit. Dies hätte die Verminderung eines enormen Leidensdruckes bei Betroffenen wie auch bei Pflegenden zur Folge, da die Belastungen dieser bereits in relativ jungen Jahren und sich über viele Jahre erstreckenden Krankheit bei stetiger Verschlechterung ohne Aussicht auf Besserung für alle Beteiligten erheblich und zermürend sind. Die Symptome dieser Krankheit sind äußerst quälend für die betroffenen PatientInnen, da sie bei vollem Bewusstsein erlebt werden und führen von anfänglichen Bewegungsstörungen letztlich zu vollständigen Unfähigkeit, für sich selbst zu sorgen und damit in eine komplette Abhängigkeit. Des Weiteren steht eine Entlastung des Gesundheitssystems in Aussicht, da diese Erkrankungen einen sehr hohen Pflegebedarf haben und zweitens einen prolongierten Verlauf haben und daher mit hohen Behandlungs- und Pflegekosten einhergehen. Bei der Impfung kann es erfahrungsgemäß zu leichten temporären Entzündungen an der Injektionsstelle kommen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen. In den seltenen Fällen, in denen es sich anders verhält, wird der Versuch sofort abgebrochen. Sowohl das verwendete Carrierprotein als auch das Adjuvans finden bereits in sogar für Kleinkinder zugelassenen Humanimpfstoffen Anwendung. Ihre Unschädlichkeit ist daher weitläufig dokumentiert. Die Versuche enthalten keine operativen Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

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

Vermeidung: Es wird eine möglichst geringe Menge an Tieren gewählt, um die Versuch sinnvoll durchführen zu können.

Verminderung: Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Berechnung der mindestmöglichen Zahl an Tieren, die für eine sinnvolle Durchführung der Versuche benötigt werden.

Verfeinerung: Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten, um geistiger, körperlicher und sozialer Verkümmern vorzubeugen. Die Tiere werden früh gekauft, um eine mehrwöchige Gewöhnung an die Tierpfleger und Experimentatoren im Vorfeld zu ermöglichen, was wiederum den Stress für die Tiere während des Versuch deutlich senkt.

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

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

Chronische virale Infektionen und metabolische Lebererkrankungen wie entzündliche Fettleber (Steatohepatitis) sind die Hauptursachen für chronische Leberschäden in der westlichen Welt. Sie können bei einer maßgeblichen Zahl der Patienten in der Folge zu Leberzirrhose und später zu Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) führen. Die morphologischen Veränderungen bei Steatohepatitis betreffen insbesondere das Keratin-Zytoskelett. Keratin-Knockout Mäuse erlauben daher die Rolle der Keratine bei der Entstehung von Steatohepatitis zu untersuchen. Diese speziellen Mauslinien zeigen ohne weitere Intervention nach etwa einem Jahr spontan Leberschäden bzw. eine Fettleber, die sich in der Folge zu Leberkrebs weiterentwickelt, was dem Ablauf der menschlichen Erkrankung sehr nahe kommt. Ziel ist es mit diesen Tieren den Einfluss der Keratine auf unterschiedliche wichtige Auslöse-Faktoren der Steatohepatitis zu untersuchen um zukünftig den dahinterliegenden Mechanismus besser zu verstehen und mögliche Therapiewege zu finden.

zu erwartender Nutzen: Chronische, stressbedingte Erkrankungen der Leber sind unter anderem mit Veränderungen des Gleichgewichts der Keratine verbunden. Ein verbessertes Verständnis der Mechanismen dieser Erkrankungen kann unter anderem helfen, die derzeit wenig effiziente Diagnostik und Therapie zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Abwesenheit der jeweiligen Keratine führt bei den Tieren zu chronischem Stress in der Leber, der letztlich zu Steatohepatitis, bzw. hepatozellulärem Karzinom führt. Da die Leber ein schmerzunempfindliches Organ ist, stellt dies dennoch nur leichte Belastung dar, auch, weil diese Manifestationen erst im Alter auftreten

2. Art und Anzahl der Tiere

1400 Mäuse insgesamt (davon 1200 für Zucht).

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

Vermeidung: Ersatzmethoden für diese Studien sind nicht verfügbar, da es sich um Experimente handelt, die die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch simple Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen. Kultivierte immortalisierte Zellen können für diese Experimente nicht verwendet werden, da die phänotypischen Veränderungen der Steatohepatitis in keiner uns bekannten Leberzelllinie auftreten. Ebenso werden in solchen Linien viele charakteristische Gene nicht exprimiert, oder der Metabolismus der Zellen

unterscheidet sich wesentlich von Hepatozyten in situ. Auch ist in reinen Zellkulturexperimenten der Kontext der Funktionsänderung im Gesamtorganismus nicht gegeben.

Verminderung: Die Tieranzahl im Experiment ist minimal bemessen, doch so dass bei den Ergebnissen statistische Signifikanz gegeben ist.

Verfeinerung: Für das Wohl der Tiere wird durch veterinärmedizinische Überwachung und erfahrenes Tierpflegepersonal Sorge getragen.

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

Cochlea-Implantate werden immer häufiger auch zur Versorgung von schwerhörigen Patienten mit einem gewissen Restgehör — meist im Tieftonbereich — eingesetzt. Ziel bei diesen Operationen ist der Erhalt des Restgehörs, um elektro-akustisches Hören zu ermöglichen. Dieses ermöglicht vor allem besseres Richtungshören und Spracherkennung bei lauter Geräuschkulisse. Durch die Entwicklung atraumatischer Elektroden und Operationstechniken, aber auch Verwendung von Medikamenten (insbesondere Glukokortikoide) wird versucht, die postoperativen Ergebnisse bei Cochlea-Implantat-Versorgung zu verbessern. Deshalb setzt sich diese Studie zum Ziel, den Effekt von Glukokortikoiden auf die Hörergebnisse sowie die Leitungseigenschaften der Elektroden zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der Studie liegt in Erkenntnissen über eine potentielle Verbesserung des Restgehörerhalts und der Impedanzen nach Cochlea-Implantat-Versorgung. Dies könnte die medizinische Versorgung der betroffenen Patientengruppe entscheidend verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Operation (einseitige Cochlea-Implantation mit bzw. ohne intra-tympanaler Verabreichung eines Glukokortikoid-haltigen Hydrogels) unter Vollnarkose. Außerdem werden wiederholte Narkosen zur Durchführung von Hörmessungen über einen Zeitraum eines Monats erfolgen.

2. Art und Anzahl der Tiere

46 mongolische Wüstenrennmäuse (*Meriones unguiculatus*)

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

Vermeidung: Es gibt für die Testung von Hörergebnissen und Elektroden-Impedanzen derzeit keine adäquaten *in vitro* Modelle. Daher ist die Verwendung von Tiermodellen notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird durch Power-Analysen im Rahmen der Studienplanung möglichst gering gehalten. Zusätzlich sind wir stets um die Verfeinerung unserer Methoden bemüht, um die statistische Streuung der Ergebnisse und die damit benötigte Tierzahl weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Der chirurgische Eingriff, die Narkose und das intra- sowie postoperative Management werden ständig auf mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

Der vorgelegte Tierversuchsantrag befasst sich mit der Durchführung der renalen Ischämie und Reperfusion (IRI) in Mäusen. Dieses Modell reflektiert sehr gut das akute Nierenversagen im Menschen sowie die warme Ischämie, die im Zuge einer Nierentransplantation auftritt, sehr gut. Mit Hilfe der geplanten Versuche soll die Pathogenese der renalen IRI besser verstanden werden und neue Therapiemöglichkeiten evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie dient dazu die Pathogenese und Therapie der renalen IRI besser zu verstehen bzw. zu evaluieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des operativen Eingriffs und im postoperativen Verlauf kann es wie beim Menschen zu Schmerzen kommen. Hier wird eine entsprechende Analgesie durchgeführt. Sollte während der Versuchsreihe eine Maus Zeichen von schwerem Stress zeigen bzw. leiden, wird das Tier dem Tierarzt vorgestellt. Dieser entscheidet ob die Abbruchkriterien zutreffen und leitet wenn erforderlich die fachgerechte Euthanasie, in einem separaten Raum, ein. Wir versuchen durch tiergerechte Haltung und Umgang mit den Tieren den Stress für die Mäuse jedoch so gering wie möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieses Projektes werden 800 Mäuse untersucht.

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

Vermeidung: Da es sich beim akuten Nierenversagen bzw. der warmen Ischämie im Rahmen einer Nierentransplantation um ein äußerst komplexes Krankheitsbild, welches verschiedenste Zellpopulationen der angeborenen und erworbenen Immunität sowie verschiedene Organsysteme (Niere, Lunge, Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Thymus) beeinflusst, handelt, ist es nicht möglich gleichwertige Erkenntnisse mit anderen Methoden zu erlangen.

Verminderung: Bei unseren Versuchen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen durch sorgfältige Planung der Versuche möglichst gering gehalten. Wir wissen jedoch, dass der zeitliche Ablauf der IRI durch das Auftreten verschiedener Mechanismen in verschiedenen Geweben zu verschiedenen Zeitpunkten geprägt ist, wodurch die Untersuchung der unterschiedlichen Zeitpunkte bedingt wird. Zur Erlangung von

statistischer und biologischer Signifikanz benötigen wir zudem eine unabhängige Bestätigung von einmal beobachteten Unterschieden.

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

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

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

In den ersten drei Lebensmonaten kommt es bei Kälbern am häufigsten zu hämatogen bedingter Arthritis und Osteomyelitis der angrenzenden Wachstumsfugen. Das Ziel dieser Studie ist es, eine standardisierte Methodik der nicht-invasiven Ultraschalluntersuchung der Wachstumsfugen langer Röhrenknochen und der Apophysenfugen bei Kälbern zu etablieren. Im weiteren soll eine vergleichende röntgenologische Darstellung der Wachstumsfugen / Apophysen erfolgen sowie die Schichtdicke der knorpeligen Wachstumsfugen anhand der Röntgenbilder gemessen werden, um sie mit den sonographischen Messwerten zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Etablierung von Referenzwerten für die sonographische Untersuchung der Wachstums- und Apophysenfugen an Vorder- und Hintergliedmaßen sind neue Möglichkeiten für die Diagnose von Erkrankungen dieser Strukturen (z. B. Ostitis, Osteomyelitis, Fraktur) bei Kälbern zu erwarten, die v.a. in der Praxis zum Einsatz kommen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Durchführung der röntgenologischen Untersuchungen ist eine Sedierung mittels intramuskulärer Injektion erforderlich. Für die sonographischen Untersuchungen werden die Tiere kurzfristig fixiert, eine Sedierung hierfür ist nicht erforderlich.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Kälber

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

Vermeidung: Da die wachstumsbedingte Veränderung des sonographischen bzw. röntgenologischen Erscheinungsbildes der Wachstumsfugen langer Röhrenknochen und der Apophysen bei gesunden Kälbern innerhalb der ersten 14 Lebenswochen untersucht werden soll, ist die Verwendung lebender Tiere erforderlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Es wird jene Tierzahl herangezogen, die erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erwarten.

Verfeinerung: Alle Untersuchungen an den Kälbern werden von fachlich qualifizierten Personen durchgeführt, um unnötige Belastungen bzw. Komplikationen zu vermeiden und um das Prozedere möglichst kurz zu halten. Die Sedierung für die

Röntgenuntersuchung ermöglicht es, die Kälber stressfrei zu lagern und die Maßnahme ohne weitere Belastung der Tiere durchzuführen. Die Kälber verbleiben in ihrer vertrauten Umgebung.

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: Entwicklung eines neuartigen Humanimpfstoffes mit hohem klinischen Bedarf zur Modifizierung einer häufig auftretenden, bislang unheilbaren und lediglich symptomatisch behandelbaren chronischen Krankheit. Dies hätte die Verminderung eines enormen Leidensdruckes bei Betroffenen wie auch bei Pflegenden zur Folge, da die Belastungen dieser sich über viele Jahre erstreckenden Krankheit bei stetiger Verschlechterung ohne Aussicht auf Besserung für alle Beteiligten erheblich und zermürbend sind. Des Weiteren steht eine Entlastung des Gesundheitssystems in Aussicht, da diese Erkrankungen erstens viele Menschen betreffen, zweitens einen prolongierten Verlauf haben und daher mit hohen Behandlungs- und Pflegekosten einhergehen und drittens sich die Anzahl der Erkrankten laut Vorhersagen und Rechenmodellen in Zukunft alle 20 Jahre verdoppeln wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Impfung kann es erfahrungsgemäß zu leichten temporären Entzündungen an der Injektionsstelle kommen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen. In den seltenen Fällen, in denen es sich anders verhält, wird der Versuch sofort abgebrochen. Sowohl das verwendete Carrierprotein (Protein, welches an den eigentlichen Impfstoff gekoppelt ist und die spezifische Immunantwort verstärkt) als auch das Adjuvans (Hilfsstoff, der die allgemeine Immunreaktion unterstützt; ein üblicher Bestandteil bei Impfstoffen) finden bereits in sogar für Kleinkinder zugelassenen Humanimpfstoffen Anwendung. Ihre Unschädlichkeit ist daher weitläufig dokumentiert. Die Versuche enthalten keine operativen Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

539 Wildtyp-Mäuse für die Dauer von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Es wird eine möglichst geringe Menge an Tieren gewählt, um die Versuche sinnvoll durchführen zu können.

Verminderung: Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Reduktion der benötigten Tiere.

Verfeinerung: Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter (Nestbaumaterial, Spielzeug, Versteckmöglichkeiten) Umgebung gehalten, um geistiger, körperlicher und sozialer Verkümmern vorzubeugen. Die

Tiere werden früh gekauft, um eine mehrwöchige Gewöhnung an den/die TierpflegerIn und den/die ExperimentatorIn im Vorfeld zu ermöglichen, was wiederum den Stress für die Tiere während des Versuches deutlich senkt.

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

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

In der Amnionhöhle eines Fetus finden sich frei schwimmende fetale Zellen, die stammzellspezifische Marker besitzen und in vitro in die verschiedensten Zelltypen ausdifferenziert werden können. Im Blut schwangerer Frauen lassen sich sowohl intakte fetale Zellen als auch DNA von Zellen des Fetus nachweisen. Derartige Zellen können im mütterlichen Organismus beschädigtes Gewebe besiedeln, ebenso wie Stammzellen zu den verschiedensten Zelltypen ausdifferenzieren und beschädigte Zellen ersetzen. Es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Zellen aus der Amnionhöhle identisch mit jenen sind, die später im Körper der Mutter nachgewiesen werden. In diesem Projekt soll nun im Mausmodell untersucht werden, ob der Ursprung dieser später im Körper der Mutter nachweisbaren pluripotenten Zellen die Amnionhöhle ist, in welchem Trächtigkeitsstadium eine Durchlässigkeit dieser Zellen durch die feto-maternale Barriere möglich ist, welche Zellmenge in welchem Volumen dafür geeignet ist und welchen Einfluss Markierung und Herkunft der Zellen spielen, weiters soll untersucht werden, wie sich die Zellen im Körper der Mutter verteilen und ausdifferenzieren. Da Nagetiere denselben placentaren Aufbau wie der Mensch (Placenta hemochorialis) haben, ist die Maus für einen solchen Nachweis ein gut geeignetes Modell.

zu erwartender Nutzen: Der Nachweis, dass diese Zellen in der Amnionhöhle dieselben fetalen Zellen sind, die im mütterlichen Organismus zu den unterschiedlichsten Zelltypen ausdifferenzieren können, würde es ermöglichen, eine Erbfehlerdiagnostik über eine Blutprobe der Mutter durchzuführen und die Punktion zur Entnahme von Fruchtwasser zu ersetzen. Auch würden sich die Zellen für Gewebereparaturen sowohl bei Ungeborenen als auch bei Erwachsenen einsetzen lassen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden Weibchen natürlich verpaart, Deckkontrollen durchgeführt und trächtige Weibchen vom Trächtigkeitstag 12,5 bis Tag 14,5 eingesetzt. Unter Vollnarkose (Inhalationsnarkose) erfolgen Injektionen von Suspensionen humaner oder muriner, aus Amnionflüssigkeit gewonnener Zellen in die Amnionhöhle von Maus-Feten verschiedener Entwicklungsstadien. Die Mütter und die Feten werden zu unterschiedlichen Zeitintervallen tierschutzkonform getötet und auf Vorhandensein der injizierten Zellen analysiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

3724 Labormäuse

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

Vermeidung: Da eine Wanderung von Zellen aus der Umgebung von Feten in Gewebe und Organe der Mutter ohne Einsatz trächtiger Mäuse nicht möglich ist, kann nicht auf Ersatzmethoden zurückgegriffen werden.

Verminderung: Die für aussagekräftige Ergebnisse grundsätzlich erforderliche Tierzahl wurde statistisch berechnet. Eine weitere Reduzierung der Tierzahl ist durch die gestaffelte Durchführung und die laufende Auswertung der Zwischenergebnisse wird zu erwarten.

Verfeinerung: Eine Verminderung der Belastung ist durch die Anwendung eines für Mäuse erprobten Anästhesie und Analgesieregimes gegeben (Refinement). Es wird eine Reihe von Maßnahmen ergriffen, die die Belastung durch den Eingriff reduzieren (Augensalbe, beheizte Arbeitsfläche). In der Haltung wird den Tieren diverses Enrichment zur Verfügung gestellt (Nestbaumaterial, Röhren), um natürliche Verhaltensweisen zu ermöglichen.

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

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

Viele Tiere sind in der Lage, auf das Magnetfeld der Erde zu reagieren und es zum Navigieren zu nutzen. Diese Fähigkeit wird als Magnetorezeption bezeichnet. Auch Tauben besitzen diese Fähigkeit. Der zugrundeliegende zelluläre und molekulare Mechanismus ist jedoch noch weitgehendst unbekannt. Die im Rahmen dieses Projekts geplanten Experimente mit Tauben sollen jene Neuronen bzw. Gehirnareale identifizieren, die für die neuronale Signalübertragung und Signaldecodierung – ausgelöst durch Magnetfeldsimulation – verantwortlich sind. In-Vivo-Calcium-Imaging in Kombination mit 2-Photonen-Mikroskopie ist eine bildgebende Methode, um neuronale Aktivierung im lebenden Tier mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen darzustellen. Dadurch wird eine detaillierte Analyse der durch Magnetfelder ausgelösten neuronalen Signaltransduktion und Signaldecodierung möglich. Die Identifizierung dieser Mechanismen könnte auch für die translationale und angewandte Forschung wichtige Erkenntnisse darüber liefern, wie Nervenzellen durch ein magnetisches Feld räumlich und zeitlich spezifisch aktiviert werden. Dies könnte in der Folge auch dazu genutzt werden, Erkrankungen des Zentralnervensystems beim Menschen mittels elektromagnetischer Felder therapeutisch zu beeinflussen.

zu erwartender Nutzen: Weitere Erkenntnisse über die neuronale Signaltransduktion und Signaldecodierung.

zu erwartender Schaden: mittlere Belastung durch operative Eingriffe und im Zuge der vorgesehenen Untersuchungen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

98 Tauben für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der am Projekt beteiligten Personen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Tauben 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 gegebenenfalls behandelt.

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

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

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

Kombinationstherapien verschiedenster Immuntherapien erweisen sich als sehr effiziente Strategien, um TumorpatientInnen zu behandeln. Das Ziel dieses Projekts ist es zu untersuchen ob eine Kombination einer Laser-unterstützten Immunisierungsmethode mit einer „checkpoint blockade“-Therapie wirkungsvoll gegen Hautkrebs ist. Dabei sollen Mäusen Tumorantigen-beladene Nanopartikel verabreicht werden um eine möglichst effektive Immunantwort gegen den Tumor auszulösen. Das Ziel ist, zu erfassen ob eine derartige kombinierte Immuntherapie ein möglicher Therapieansatz wäre um KrebspatientInnen zu behandeln.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Mechanismen der Antigenpräsentation und Induktion von T-Zellantworten gegen Hautkrebs sind für die Entwicklung von effektiven Immuntherapien unerlässlich. Die Erkenntnisse, die wir aus diesem Projekt erzielen werden, helfen uns kombinierte Immuntherapien weiter zu entwickeln, sodass in Zukunft KrebspatientInnen behandelt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird in den geplanten Versuchen ein gewisses Maß an Leid zugefügt da versucht wird entstandene Tumore zu therapieren. Eine umfassende Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 1190 Tiere für einen Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die immunologischen Auswirkungen einer Vakzinierung gegen Tumorantigene untersucht werden. Dazu wurden möglichst relevante Tumormodelle ausgewählt. Die hier untersuchten immunologischen Funktionen können nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Diese Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von verschiedenen Zelltypen und Organen ab und können nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden.

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

erreichen. 3) Die Zucht der benötigten Tiere wird so angelegt, dass so wenige Tiere wie möglich geboren werden die man nicht für die Versuche benötigen würde.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem Bewertungssystem entsprechende Maßnahmen definiert um übermäßiges Leid der Tiere zu vermindern. Diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung.

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

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

In diesem Projekt sollen Lebererkrankungen erforscht werden. Im speziellen die Leberfibrose sowie der Gallenstau. Es wird ein Schwerpunkt auf die gewebespezifische Beteiligung diverser Rezeptoren an der Regulation von Entgiftungsprozessen sowie des Gallenabflusses erforscht werden. Mit dem dabei entstehenden Wissen können sowohl physiologische und pathophysiologische Prozesse besser verstanden werden, aber auch neue Therapieansätze entstehen bzw. bereits vorhandene optimiert werden. Zudem wollen wir die genaueren Abläufe während der Leberfibrose erkunden und auch mögliche neue Therapieansätze finden. Transgene Mäuse, 2600 Tiere (inklusive Zucht, davon 454 für Experiment), Wildtyp Mäuse, 20 Tiere.

zu erwartender Nutzen: Die Gewinnung von Wissen über die Entstehung der Leberfibrose und mögliche neue Heilansätze sowie genaueren Einblick über den Transport und das Erkennen von sowohl körpereigenen, als auch Umweltschadstoffen mit Auswirkungen an der Leber und Gallenwegen. Das Ziel ist neue therapeutische Ansätze in der Medizin zu finden bzw. auch bereits bestehende besser anwendbar zu machen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere werden an einer wissenschaftlich zugeführten Leberfibrose erkranken. Dabei können Schmerzen entstehen, welche jedoch mit gut etablierten Schmerztherapeutika behandelt werden. Falls dies nicht möglich ist, werden humane Endpunkte angewendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

2620 Mäuse

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

Vermeidung: Bereits eine große Vorarbeit wurde mittels Zellkultur-Experimenten geleistet. Im Rahmen der Tierexperimente werden auch primäre Zellen aus den Tieren isoliert umso neuerliche Tierexperimente zu vermeiden.

Verminderung: Neben einer genau vorab kalkulierten Tierzahl, werden Experimente so angesetzt, dass zuerst eine kleinere Zahl an Tieren verwendet wird und danach abgewogen, ob die Hypothese zutrifft und weiter verfolgt werden muss oder nicht. Zudem werden alle Standardisierungen angewendet, die zurzeit technisch als auch

menschlich zur Verfügungen stehen. Eine fortlaufende Literatursuche sowie Kongressbesuche sollen dazu beitragen, etwaige Doppelversuche zu verhindern, falls geplante Experimente bereits in einem anderen Labor weltweit durchgeführt wurden. Zudem sollen die Zellisolierungen weitere möglicherweise notwendige Versuche reduzieren.

Verfeinerung: Die Experimente werden von gut geschulten Experten durchgeführt, ständige kritische Evaluationen sollen dabei helfen, sowohl die geplanten als auch zukünftige Experimente zu optimieren als auch zu reduzieren. Es wird auch ein Pilotversuch durchgeführt, indem ein neues Schema zur Beurteilung des Gesundheitszustandes des Tieres angewendet und eine kürzere Dauer der Erkrankung ausgetestet wird.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 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 dieser Studie ist es, erstmals im Blut zirkulierende Nukleinsäuren (CNA) zum Nachweis einer *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-Infektion (Paratuberkulose) beim Rind zu evaluieren. Zu diesem Zweck sollen die Sensitivität und Spezifität des CNA-Nachweises den derzeit etablierten Methoden zur Diagnose einer MAP-Infektion beim Rind gegenüber gestellt werden. Die der Fragestellung zugrunde liegende Hypothese lautet, dass der Nachweis von spezifischen CNA Mustern im Blut von mit MAP infizierten Rindern bei vergleichbarer Spezifität eine höhere Sensitivität als der Erregernachweis im Kot und der Nachweis spezifischer Antikörper im Blut aufweist.

zu erwartender Nutzen: Sollte der im Rahmen des Antrages evaluierte neue Diagnoseansatz erfolgreich sein, würde eine verbesserte Methode zur schwierigen Diagnose der Paratuberkulose beim Rind zur Verfügung stehen. Dies würde eine erhebliche Verbesserung der Paratuberkulosedagnostik im frühen Stadium der Infektion beim Rind bedeuten. Die Ergebnisse würden damit sowohl den Rindern, die vor einer Infektion geschützt werden, den Tierhaltern, sowie den Konsumenten durch eine erhöhte Lebensmittelsicherheit zugutekommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den geplanten Maßnahmen handelt es sich um die Entnahme von Blutproben aus der Schwanzvene sowie die rektale Entnahme von Kotproben. Hierfür werden die Tiere kurzfristig im Fressgitter fixiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

300 Rinder

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

Vermeidung: Aufgrund der komplexen Abläufe im Zuge einer MAP-Infektion im Organismus ist der Einsatz von Alternativmethoden nicht geeignet das Sammeln von Proben im Rahmen eines Feldversuches zu vermeiden.

Verminderung: Da keinerlei Daten zu dieser gänzlich neuen Nachweismethode vorliegen, muss eine relativ große Anzahl von Tieren beprobt werden. In weiteren Untersuchungen kann diese, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie, voraussichtlich reduziert werden.

Verfeinerung: Sämtliche Manipulationen und Probenahmen im Rahmen der Untersuchung werden von erfahrenen Personen in der gewohnten Umgebung der Tiere durchgeführt. Sowohl die Blutentnahme aus der Schwanzvene als auch die rektale Entnahme einer Kotprobe kann ohne Sedierung in wenigen Minuten durchgeführt werden und wird von den Tieren im Allgemeinen gut toleriert. Der Blutverlust durch die 4-malige, über einen Zeitraum von einem Jahr verteilte Entnahme von jeweils 9 ml Blut ist für das Rind vernachlässigbar. Die Durchführung eines Feldversuches ist im Vergleich zu einem Infektionsversuch mit erheblich geringeren Einschränkungen und Leiden für die beteiligten Tiere verbunden.

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 in vivo Austestung mehrerer Small Molecules gegen pE3-Abeta. Dafür wird ein Tiermodell verwendet, das genau diese Abeta Form exprimiert und somit ideal für diesen Test geeignet ist. Es wird erwartet, dass die Substanzen die pE3-Abeta Konzentrationen und die damit verbunden phänotypischen Symptome der Mäuse verringern und somit die Krankheitssymptome abgemildert werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Durch das Transgen entwickeln homozygote TBA2.1 Tiere innerhalb weniger Monate motorische Defizite. Die Verhaltenstests stellen für die Tiere grundsätzlich nur geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid dar. Für Tiere mit starker motorischer Einschränkung können diese Tests jedoch eine hohe Herausforderung darstellen. Die wiederholte intraperitoneale Behandlung stellt für die Tiere nur gering Stress und Schmerz dar, da sie sich mit der Zeit an die Prozedur gewöhnen. Die Testsubstanzen sollten grundsätzlich eine positive Wirkung auf den Phänotyp der Tiere haben, jedoch können Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden, da die Substanzen noch nie für einen so langen Zeitraum gegeben wurden. Die zweimalige Behandlung mit BrdU stellt für die Tiere nur geringen Stress und evtl. Schmerz dar. Für die Austestung von Small Molecules die gegen das pE3-Abeta gerichtet sind, stellen die TBA2.1 Mäuse das ideale Mausmodell dar und sollen daher hier Anwendung finden. Durch diese Studie wird es möglich sein die Wirksamkeit dieser spezifischen Substanzen in vivo zu untersuchen und die Substanzen nach erfolgreicher Austestung in klinische Studien zu überführen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 150 homozygote und 15 nicht-transgene TBA2.1 Mäuse verwendet. Die Tiere sind bei Start der Studie 2 Monate alt und Tiere beiden Geschlechts werden verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind auf Grund der Verhaltensexperimente und der Behandlung die oft eine große Varianz aufweisen notwendig.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor den Behandlungen durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden.

Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

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

Durch die rezente Entdeckung von aktivem braunen Fett im Menschen wird Kälteexposition, als Aktivator für das BAT, als neue Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen, um einer Gewichtszunahme entgegenzuwirken. Allerdings können auch andere Organe, wie z. B. der Knochen, auf diesen Stimulus reagieren. Diese Effekte sind jedoch noch nicht untersucht. Da Adipozyten und Osteoblasten von den gleichen Progenitor Zellen abstammen, wird eine enge Beziehung dieser beiden Zelllinien vermutet. Da beide Organe, BAT und Knochen, β -adrenerge Rezeptoren exprimieren, könnten sie durch die gleichen zentralen Faktoren aktiviert werden. Daher stellen wir die Hypothese auf, dass die Aktivierung des β -adrenergen Systems durch Kälte oder chemische Substanzen nicht nur Effekte auf das Fettgewebe, sondern auch auf den Knochenumbau bzw. die Knochendichte hat.

zu erwartender Nutzen: Immer häufiger wird insbesondere im Wellness Bereich Kälteanwendung als therapeutische Option zur Erhöhung des Energieverbrauchs propagiert ohne dass die Folgen auf unterschiedliche Organsystem untersucht sind. So sind beispielsweise die Effekte chronischer adrenerger Aktivierung auf den Knochenstoffwechsel kaum bekannt. Diese Studie könnte somit neue Kälte-assoziierte Mechanismen aufdecken, die einen wichtigen Einfluss auf Knochendichte und folglich auch auf die Entstehung von Osteoporose haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Hypothesen zu erforschen werden verschiedene standardisierte chirurgische Eingriffe (Ovarektomie, Implantation von Temperatursonden, Denervierung des Fettgewebes, Verabreichung von β -Blockern) in Kombination mit Kälteexposition durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

324 Mäuse

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

In dem Projekt werden sehr gut etablierte und international akzeptierte Mausmodelle verwendet und es werden alle Anforderungen zu Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen berücksichtigt.

Vermeidung: Dieses Projekt betreffend, sind keine relativen Replacement Strategien möglich.

Verminderung: Durch ein adäquates Studiendesign wurde die minimale Anzahl an Versuchstieren zur Testung der jeweiligen Hypothesen mit statistisch signifikanter Aussagekraft berechnet. Des Weiteren wird großer Wert auf standardisierte Haltung- und Versuchsbedingungen gelegt um eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Durch die Verwendung von geeigneten Anästhetika und Analgetika werden Schmerzen und Leid der Versuchstiere vermindert.

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

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

In diesem Tierversuch wird die Verträglichkeit einer Prüfsubstanz sowie deren Wirksamkeit auf die Wundheilung und Wundinfektionen getestet. Da Schweinehaut der menschlichen Haut am ähnlichsten ist, können die aus diesem Versuch entstandenen Erkenntnisse gut auf den Menschen übertragen werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie kann die Wirksamkeit einer Prüfsubstanz untersucht werden. Der Versuch unterstützt die Entwicklung von Therapien zur Heilung infizierter Wunden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden unter Betäubung oberflächliche Wunden gesetzt, die in einem Teil der Studie mit Bakterienkulturen behandelt werden, sodass sie sich infizieren. 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

Maximal 22 Hausschweine

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 Wunde nicht ausreichend beschreibt; in vitro Experimente nicht die Reaktion des lebenden Gewebes nachstellen können; nur in vivo das komplexe Gefüge einer Wunde nachgestellt werden kann. Eine detaillierte Untersuchung akuter Wunden und Wundinfektionen wie sie in diesem Versuchsantrag angestrebt ist, kann nicht an menschlichen Wunden durchgeführt werden, da große aber trotzdem kontrollierbare Wunden sowie mehrere Biopsien notwendig sind.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit einer geringen Anzahl von Tieren. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Aussagekraft, die eine eindeutige Aussage

zulässt. Durch direkte Parallelvergleiche von Wunden in jedem Tier wird die Anzahl der benötigten Tiere geringgehalten. Sollten sich eindeutige Aussagen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der Tiere entsprechend reduziert. Auch wenn frühzeitig erkannt werden sollte, dass die zu prüfende Therapie 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): 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

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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): Grundlagenforschung

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

Lichttherapie wird bei Patienten verwendet für einige psychiatrische Erkrankungen. Um das volle Potenzial der Lichttherapie ausschöpfen zu können, müssen wir verstehen welche Komponenten des Lichtspektrums (welche Farben) einen vorteilhaften Effekt auf das Verhalten haben. Um dieses Ziel zu erreichen, werden wir Mäuse unterschiedlichen Lichtfarben aussetzen und den Einfluss auf das Verhalten in einer Reihe von standardisierten Verhaltenstests und Ruhezustands-Magnetresonanzmessungen (rsfMRI) untersuchen. Ruhezustands-Magnetresonanzmessungen werden verwendet, um die Aktivität verschiedener Gehirnregionen im Ruhezustand zu untersuchen. Wir werden die Unterschiede bei unterschiedlicher Lichtexposition untersuchen. Als möglicher zusätzlicher Nutzen der Lichttherapie werden wir wasserlösliche Nanopartikel untersuchen, die zurzeit im Fokus der Nano-Medizin stehen, da sie freie Radikale neutralisieren können. Unseres Wissens nach wurde der Effekt dieser Nanopartikel auf das Verhalten noch nie untersucht. Um zu bestimmen, ob diese Nanopartikel einen vorteilhaften Effekt auf das Verhalten haben, werden wir eine Reihe von Verhaltenstests und rsfMRI-Messungen durchführen. Da wir verschiedene Lichtbedingungen und den Effekt von Nanopartikeln testen wollen, benötigen wir mehrere experimentelle Gruppen und Vergleichsgruppen ohne Behandlung mit insgesamt 144 Mäusen.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten eine Antwort auf die Frage welche Lichtfarben einen positiven Beitrag zum Gesundheitszustand beitragen können und dadurch eine mögliche Erhöhung der Effizienz der Lichttherapie bei Patienten, sowie eine Antwort auf die Frage, ob spezielle Nanopartikel einen positiven Einfluss auf das Verhalten haben können oder im Gegenteil schädlich sind. Zusätzlich können auch die Haltungsbedingungen der Labormäuse durch geeignetes Licht verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir gehen davon aus, dass die Mäuse bei den meisten Verhaltenstests und den MRI-Messungen (die unter Narkose stattfinden) geringe bis keine Stresserfahrung machen. Allerdings stellen die Depressionstests eine moderate Belastung dar, da die Mäuse bei diesen Tests kurzzeitig einem Stressor nicht entkommen können. Des weitern ist noch nicht bekannt inwiefern Lichttherapie und Nanopartikel-Behandlung auch eine Belastung für die Mäuse darstellen könnte. Dies wird in diesem Tierversuch ermittelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

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

Vermeidung: In vivo Forschung ist für die Untersuchung von Mechanismen der physiologischen Funktion, Pathophysiologie und die Ätiologie der Erkrankung unerlässlich. Alternative Methoden, wie in vitro Präparationen sind immer vorzuziehen, wenn sie die gleichen Informationen bieten kann, aber der Kontext des gesamten Organismus kann nicht ohne Rückgriff auf die Arbeit mit lebenden Tieren modelliert werden. Um Effekte der Lichttherapie und Nanopartikel auf den gesamten Körper zu untersuchen, sind Tiermodelle unerlässlich.

Verminderung: Die experimentellen Protokolle, welche verwendet werden, sind hoch standardisiert und von uns in der letzten Versuchsperiode verfeinert worden. Durch diese Expertise wird ebenso die Zahl der Tiere verringert. Durch das Verwenden von Labormäusen mit genau definiertem genetischen Hintergrund wird die Test- sowie die Kontrollgruppe ebenfalls reduziert.

Verfeinerung: Die Tiere werden auf einer täglichen Basis durch Fachpersonal (Tierpfleger, Tierarzt) für allgemeines Verhalten überwacht und behandelt. Die Versuche werden ausschließlich von gut geschultem Personal durchgeführt, so dass der Stresslevel minimiert wird. Die Versuchsprotokolle sind hoch standardisiert und verfeinert, so dass ein Minimum der Belastung der Tiere erzielt wird. Die MRI-Messungen finden unter Narkose statt, so dass hier keine nennenswerte Belastung besteht.

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: In der wissenschaftlichen Literatur wird seit einigen Jahren eine mögliche klinische Anwendung genetisch veränderter Viren der Vesikulären Stomatitis als Krebstherapie beschrieben (Onkolytische Virotherapie). Die Anwendung von Viren, welche selektiv Tumore infizieren und dadurch abtöten, hat sich sowohl in Laborversuchen als auch in einer Anzahl klinischer Studien als sehr vielversprechend erwiesen. Unsere Arbeitsgruppe hatte in den letzten Jahren ein verbessertes Virus entwickelt, welches im Vergleich zum ursprünglichen wildtyp-basierenden onkolytischen Virus keine Neurotoxizität zeigt. Unser Bestreben, diese Therapie noch effektiver zu gestalten — sowohl durch Optimierung der Virusoberfläche zur Reduzierung einer neutralisierenden Antikörperreaktion als auch durch Einbau zusätzlicher Effektorgene — kann jedoch nur unter Bestätigung einer weiterhin ausbleibenden Neurotoxizität verfolgt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Daher ist das zentrale Ziel dieses Antrages, Varianten mit veränderter Oberfläche oder spezielle Wirkstoffe-tragende Varianten auf mögliche neurotoxische Nebenwirkungen hin zu testen. Eine mögliche Neurotoxizität der genetisch veränderten Viren lässt sich verlässlich nur durch die Vermehrung der Viren (Replikation) im Gehirn infizierter Versuchstiere nachweisen. Daher ist eine Infektion des Gehirns von Mäusen für den Nachweis fehlender Neurotoxizität unerlässlich. Die Infektion der Gehirne erfolgt minimal-invasiv und sehr gezielt mit der sogenannten stereotaktischen Injektion durch ein kleines Loch in der Schädeldecke des Versuchstieres. Dabei wird eine nur sehr geringe Anzahl von Viren unter vollständiger Narkose (Anästhesie) und unter Ausschaltung des Schmerzempfindens (Analgesie) appliziert. Eine post-operative Analgesie wird durchgeführt. Weiterhin werden die Tiere 2 mal täglich post-operativ beobachtet. Durch die gleichzeitige Erfassung mehrerer Beobachtungsparameter (allgemeine Körperkondition und - Körpergewicht, Reflexe, Motorik, Verhalten und spezielle neurologische Tests) kann eine Neurotoxizität in einem frühen Stadium erkannt werden. Bei ersten Anzeichen einer neurotoxischen Reaktion können die Tiere aus dem Experiment genommen, die Belastung somit begrenzt und die Virusvermehrung im Gehirn durch geeignete Verfahren nachgewiesen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 500 Mäuse verwendet werden.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Parallel zu den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um die Mauszahlen so gering wie möglich zu halten. Allerdings ist das Modellieren von Neurotoxizitätsexperimenten ohne Organismus sehr limitiert. Sollten sich jedoch in in vitro Studien an anderen - auch nicht-neuronalen - Zellen bereits deutliche Anzeichen für eine mögliche Toxizität zeigen, werden wir diese Varianten nicht weiter verfolgen und daher auch nicht in vivo testen. Alle Varianten werden vor ihrer Anwendung im Tiermodell hinsichtlich ihrer Infizierbarkeit von und Replikationsfähigkeit in normalen Zellkulturen untersucht. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Durch klar definierte frühe Abbruchkriterien, wird sichergestellt, dass das Leiden der Tiere minimiert wird. Weiterhin kann die Anzahl der Versuchstiere, die für die Kontrollgruppen benötigt werden, durch eine parallele Testung mehrerer Virus-Varianten reduziert werden. Alle Personen, die 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. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 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

In vorangegangenen Publikationen wurde festgestellt, dass ein wichtiges Enzym in der Fettsäure Biogenese in der Leber durch verschiedenen Lipide reguliert wird. Jedoch ist nicht bekannt von welchem Organ diese regulativ wirkenden Lipide synthetisiert bzw. freigesetzt werden. Deshalb soll nun untersucht werden, inwiefern das Fehlen von einem weiteren metabolischen Enzym das Vorhandensein der regulatorisch wirkenden Lipide, und somit in Folge die Fettsäure Biogenese in der Leber beeinflusst. Insgesamt werden maximal 6096 Mäuse (Mus Musculus) benötigt, wobei die Untersuchungen als maximal „mittel“ belastet eingestuft werden. 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 und daher weniger Tiere verwendet. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es zu verstehen, wie sich ein kataboles Enzym auf die Regulation des anabolen Fettstoffwechsels in der Leber auswirkt. Die aus dem geplanten Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse sollen helfen, die biochemisch-medizinische Forschung im Bereich der Stoffwechsel- und Gefäßerkrankungen voranzutreiben und können dadurch langfristig zu verbesserten Behandlungs- und Vorsorgestrategien für Patienten führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Experimente, die in diesem Projekt beantragt werden, gehen nicht über den Schweregrad mittel hinaus. Die Tiere werden maximal für 12 Stunden gefastet. Die Tiere werden über die Dauer des Versuchs genau beobachtet um sie gegebenenfalls zu euthanasieren, falls der angegebene Schweregrad überschritten wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 6096 Mäuse (Mus Musculus) benötigt.

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

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

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

Verfeinerung: Wenn möglich sollen finale oder invasive Methoden durch wenig- bzw. nicht-invasive Methoden ersetzt werden. Zudem soll durch Mitarbeiterschulungen die Verwendung von neuen, weniger invasiven Methoden gefördert werden.

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

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

Der Tierversuch dient zur Erforschung der Pathogenese der menschlichen Krankheit der rheumatoiden Arthritis. Unter den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises stellt die rheumatoide Arthritis den Prototyp einer chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung dar. Aufgrund ungeklärter Mechanismen kommt es in der Initiation der Erkrankung zu einem Verlust der Selbsttoleranz und zum Ausbruch einer Autoimmunreaktion. Im Verlauf von Jahren entwickeln sich schwere funktionelle Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates. Kennzeichnend sind eine Wucherung der Synovia (Gelenkinnenhaut), verursacht durch eine Infiltration mit Zellen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems. Die entzündliche Reaktion bewirkt eine Zerstörung des benachbarten Gelenkknorpels sowie eine Resorption des gelenknahen Knochens. Eine zentrale Rolle in der Entstehung des Entzündungsprozesses kommt den T-Zellen zu. Die genaue Rolle der T-Zellen ist in vielen Belangen noch ungeklärt

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis der Zellbiologie ist wichtig, um weitere therapeutische Ansatzpunkte für diese in vielen Fällen immer noch nicht ausreichend behandelbaren, Krankheit zu finden. Im folgenden Antrag soll mit Hilfe spezieller Methoden der Beitrag der T-Zellen und deren Einfluss auf andere Zellen des Immunsystems untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden bei der Induktion der Krankheit lokale entzündliche Reize gesetzt. Im Verlauf entwickeln die Mäuse eine Gelenkentzündung, die der menschlichen rheumatoiden Arthritis sehr ähnlich ist. Die Belastung der Tiere wird als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamt 1220 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Unsere Studien haben sich 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. Wir wollen herausfinden, wie die T-Zellentwicklung (aber auch die Immunzellentwicklung im Allgemeinen) reguliert wird und welchen Einfluss die von uns untersuchten Moleküle auf die Immunantwort in Erkrankungsfällen haben. 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 untersucht werden.

Verminderung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gehalten Ebenfalls werden die Versuche unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen durchgeführt, um die Variabilität der Messergebnisse zu reduzieren. 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. Die Zahl der notwendigen Tiere wurde durch eine Fallzahlberechnung ermittelt. Zudem sollen geeignete Vorversuche zur Überprüfung der Methodik die Anzahl der benötigten Tiere so klein wie möglich halten.

Verbesserung: 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. Papierrollen im Käfig) um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen. 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.

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

Mykotoxine, sekundäre Metabolite von Schimmelpilzen, weisen eine Vielzahl gesundheitsgefährdender Eigenschaften für Menschen und Tiere auf. Für Schweine sind vor allem die Mykotoxine Deoxynivalenol (DON) und Zearalenon (ZEN) von Bedeutung, da diese häufig in Futtermitteln auftreten und Schweine auf diese Toxine besonders empfindlich reagieren. Während DON die Futteraufnahme reduziert und das Immunsystem negativ beeinflusst, besitzt ZEN eine östrogene Wirkung und beeinträchtigt die Fortpflanzungsorgane von Schweinen. Obwohl die Wirkmechanismen dieser Mykotoxine relativ gut erforscht sind, stellt die Diagnose von Mykotoxin-induzierten Krankheitsbildern in der Praxis noch immer eine große Herausforderung dar. Um diesbezüglich Fortschritte zu erzielen, sollen im vorliegenden Projekt anhand innovativer Analyseverfahren neue Biomarker zum Nachweis einer Mykotoxin-Exposition gefunden werden.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass neuartige Erkenntnisse zur Beeinflussung der Genexpression durch DON und ZEN gewonnen werden. Diese bilden die Basis für die Etablierung von spezifischen Mykotoxin-Biomarkern, die in der Schweinemedizin ein wichtiges Hilfsmittel für die Abklärung von Verdachtsfällen darstellen. Durch eine schnelle und akkurate Diagnose können im Krankheitsfall geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet bzw. Präventivmaßnahmen ausgearbeitet werden. Langfristig soll das vorliegende Projekt somit zu einer Erhöhung der Gesundheit der Tiere beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Schweine erhalten Mykotoxin-belastetes Futter, das bei einem kleinen Teil der Tiere zu einer Vergrößerung der Geschlechtsorgane führen kann. Je nach Behandlungsgruppe erfolgen fünf bis sieben Blutabnahmen, um mögliche Biomarker im Blut zu analysieren. Am Ende des Projekts werden die Tiere schmerzlos getötet und Gewebeproben entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Die Identifizierung von geeigneten Mykotoxin-Biomarkern ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur durch Untersuchungen am lebenden Gesamtorganismus möglich. Der Tierversuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf das statistisch erforderliche Minimum reduziert; dieses wurde spezifisch für die Erfassung von Unterschieden in der Genexpression berechnet.

Verfeinerung: Durch eine Eingewöhnungsphase von sieben Tagen vor dem Versuchsbeginn wird den Tieren die Möglichkeit zur Adaption an die neue Umgebung gegeben. Die Tiere werden so untergebracht und betreut, dass ihre physiologischen und ethologischen Bedürfnisse angemessen berücksichtigt werden. Die Haltung der Tiere in diesem Projekt erfolgt in Gruppen. Die Fütterung erfolgt ad libitum, Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Ebenso ist für adäquates Beschäftigungsmaterial gesorgt. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Gefäßverkalkungen (Atherosklerose) und deren klinische Komplikationen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen hohe Cholesterinwerte 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 molekularen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail soll hierbei einerseits das Knochenmark genetisch veränderter Mäuse in Mäuse mit erhöhter Atheroskleroseeignung transplantiert werden. Andererseits sollen neue Mausmodelle etabliert werden, die neben genetisch bedingter Atheroskleroseanfälligkeit auch eine Defizienz eines bestimmten antiviralen Proteins haben. Diese Modelle ermöglichen es, den Effekt dieses Proteins auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu untersuchen. 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 Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen, mit denen körpereigene Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. 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

140 männliche 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): Grundlagenforschung

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

Das Projektziel besteht in der Erforschung der Wirkungsweise von pharmakologischen Arzneimitteln auf LPS induzierte Entzündung in Wildtyp -Mäusen (C57BL/6) und MPO KO Mäusen (B6.129X1-Mpotm1Lus/J), welche zu diesem Zweck gezüchtet werden.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Erkenntnisse über die Wirkung von pharmakologischen Arzneimitteln auf LPS induzierte Entzündung zu gewinnen, um Informationen zur Entwicklung therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Sepsis zu generieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die LPS Injektion wird eine akute Entzündung bzw. weitergehend (Überlebensstudie) eine Sepsis die bis zum Tode führt generiert. Die Narkotisierung sowie die Tötung der Tiere und die sich daran anschließende Entnahme der Organe zur weiteren Präparation stellen weitestgehend schmerzfreie Eingriffe dar. Durch das starke Leiden der Tiere bei der Überlebensstudie, fällt diese unter den Schweregrad „schwer“.

2. Art und Anzahl der Tiere

560 Mäuse

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

Vermeidung: Für die Abklärung der Wirkung von diesen pharmakologischen Arzneimitteln ist es unabdingbar, diese in einem Lebewesen durchzuführen, da weder Zelllinien noch Herzen von Nicht-Säugetieren die erforderlichen Kriterien erfüllen. Um den Mechanismus dieser pharmakologischen Arzneimittel zu verstehen, werden Zellversuche durchgeführt.

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 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.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 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

Getreide, das als Tierfutter verwendet wird, ist häufig von Pilzen befallen, die Pilzgifte (sog. Mykotoxine) bilden. Eines dieser Pilzgifte (Deoxynivalenol, DON) kann in niedrigen Dosen das Immunsystem schwächen. Da Schweine hohe Mengen an getreide- und maishaltigem Futter erhalten, sind sie häufig einer Belastung durch DON ausgesetzt. Ziel des Projekts ist es zu untersuchen, ob DON-belastetes Getreide die Schutzwirkung der Impfung gegen das sog. porcine reproduktive und respiratorische Syndrom Virus (PRRSV) verringert oder sogar aufhebt.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die gegen PRRSV geimpften Schweine erhalten DON-belastetes Futter, dessen Schmackhaftigkeit gemindert ist. Zur Überprüfung des Impferfolgs wird ein Teil der Tiere mit dem PRRS-Virus infiziert. Durch beide Maßnahmen wird für einen Zeitraum von einigen Tagen (jeweils nach Futterumstellung bzw. Infektion) eine Reduzierung der Futteraufnahme und in Folge der Gewichtszunahme erwartet. Die Infektion führt außerdem für wenige Tage zu klinischen Symptomen wie Kurzatmigkeit, Nasenausfluss und Anstieg der Körpertemperatur. Zur Überprüfung der Immunantwort werden den Tieren im ein- bis zweiwöchigem Abstand geringe Mengen Blut abgenommen. Am Ende des Projektes werden die Tiere tierschutzkonform getötet um eine Untersuchung des Immunsystems in Lunge und Lymphknoten durchzuführen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

42 Schweine (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

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

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

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 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

Im Rahmen des beantragten Projekts soll untersucht werden, ob sich Interferon alpha (IFN α) mRNA als mögliches Therapeutikum des hellen Hautkrebses des Menschen eignet. Die Schweinehaut gilt aufgrund ihres Aufbaus als bestmögliches tierisches Modell für die Haut des Menschen. Im beantragten Projekt soll erstmals humane IFN α mRNA im Schwein in vivo getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Das langfristige Ziel ist die Entwicklung von Therapeutika für den hellen Hautkrebs des Menschen. Die Ergebnisse des geplanten Versuches sollen wichtige Informationen zur Formulierung und Applikationsart von humanem IFN α liefern. Es sollen im Speziellen die Expressionsstärke und –dauer von humanem IFN α in der Schweinehaut, die Kinetik der IFN α Expression sowie die Effizienz einer 2. Applikation untersucht werden. Die Erkenntnisse sind für die weitere Entwicklung der Therapeutika unerlässlich.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

69 Schweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Vermeidung: Dem hier beantragten Tierversuch gingen Zellkulturexperimente und Studien an Hautexplantaten voraus, um die für diesen Tierversuch geeigneten mRNA-Varianten zu identifizieren. Für diesen Versuch ist die Verwendung lebender Tiere nicht durch Alternativmethoden ersetzbar.

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

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

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

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

Versuchstiere mit gezielten genetischen Veränderungen stellen wertvolle Instrumente für die biomedizinische Grundlagenforschung dar. Allerdings können manche genetische Veränderungen bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt wird daher die Genehmigung für die Erhaltungszucht von sechs genetisch veränderten Mausstämmen beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der Krebsforschung Anwendung finden. Ziel des vorliegenden Projektes ist zum einen die Erhaltung der Mausstämme über die Projektdauer von 5 Jahren, sowie zum anderen deren Bereitstellung für die Weiterverwendung in Forschungsprojekten der lokalen Arbeitsgruppen. Für Stämme, zu denen noch keine ausreichenden Informationen über mögliche Belastungen durch die jeweiligen gentechnischen Veränderungen vorliegen werden diese durch systematische Analysen (allgemeines Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten) erarbeitet. Die dazu erforderlichen Untersuchungen finden ausschließlich im Rahmen von nicht-invasiven Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten statt und stellen daher keinerlei zusätzliche Belastung für die Tiere dar.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen besteht in der Bereitstellung von Versuchstieren mit ausgewählten genetischen Veränderungen für Projekte auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung, sowie die Erhaltung dieser Linien an der lokalen Einrichtung. Ein weiterer Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematisch erhobenen und dokumentierten Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zwei der sechs beantragten Linien tragen genetische Veränderungen, die zwar per se vermutlich keine Belastung für die Tiere bewirken, jedoch Defekte im Immunsystem verursachen. Diese Tiere sind daher einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt, das aber durch spezifisch pathogenfreie (SPF) Haltungsbedingungen weitgehend minimiert wird. Für vier der sechs beantragten Linien liegen keine ausreichenden Informationen über genetisch bedingte Belastungen vor. Diese sollen im Rahmen des Projekts erarbeitet werden. Aus der Art der genetischen Veränderung sowie den bisherigen Erfahrungen lässt sich für diese Tiere keine das Wohlbefinden erkennbar beeinträchtigende Wirkung erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erhaltung von sechs Mausstämmen über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von insgesamt 2520 Mäusen benötigt.

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

Vermeidung: Die Nutzer der Einrichtung werden durch das lokale Tierschutzgremium dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht benötigt werden. Solche Stämme sollen im Bedarfsfall neu angeschafft oder kryokonserviert werden.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten sollen auf das nötige Minimum an Individuen beiderlei Geschlechts beschränkt werden, und Nachfolgenerationen sollen in möglichst großen Zeitabständen gezüchtet werden, ohne jedoch den Verlust eines Stammes durch Überalterung zu riskieren. Tiere, die aus der Erhaltungszucht entstehen und zur weiteren Zucht nicht benötigt werden sollen, soweit möglich, in anderen Projekten weiter verwendet werden.

Verfeinerung: Die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen sind ausnahmslos nicht invasiv bzw. post mortem Untersuchungen. Die Gentoypisierung soll, soweit praktikabel, an den Gewebsbiopsien durchgeführt werden, die im Zuge der Kennzeichnung durch Ohrlochung ohnehin anfallen.

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

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

Eine Reihe unverzichtbarer Medikamente wie Antibiotika und Zytostatika weisen ein Gehörschädigendes (ototoxisches) Potential auf. So verursacht das Zytostatikum Cisplatin, welches als Chemotherapie bei zahlreichen Krebserkrankungen Verwendung findet, bei bis zu 70% aller Patienten einen leichten bis mittelgradigen Hörschaden. Daher ist die Suche nach Medikamenten, welche das ototoxische Potential dieser Medikamente lindern, ein bedeutendes Anliegen der Forschung. Mit unterschiedlichem Erfolg wurden bisher Glukokortikoide, Antioxidantien und andere Substanzgruppen untersucht. Während sich vor allem Antioxidantien als wirksam gegen den medikamentös-ototoxischen Hörverlust erwiesen, besteht weiterhin Unklarheit über die Effektivität verschiedener Darreichungsformen. Durch die Entwicklung möglichst lokaler und lang-wirksamer Darreichungsformen soll am Zielort eine hohe Wirkkonzentration erzielt werden, ohne mit den (gewollten) systemischen Wirkungen z. B. von Zytostatika zu interferieren. Daher setzt sich diese Studie zum Ziel, eine lokale Anwendungsform eines mit einem Antioxidans geladenen Hydrogels auf den Nutzen hinsichtlich lang-anhaltender Konzentrationen im Innenohr zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der Studie liegt in Erkenntnissen über die Konzentrationen von Vitamin E im Innenohr nach lokaler Gabe. Ziel ist es, über einen relativ langen Zeitraum wirksame Konzentrationen von Vitamin E zu erzielen. Dies könnte ein vielversprechender Ansatz zum Gehörerhalt bei medikamentös-ototoxischen Medikamententherapien wie z. B. bei Cisplatin sein. Somit könnte die medizinische Versorgung von Krebspatienten unter Zytostatika-Therapie entscheidend verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Narkose zur Hörmessung und Applikation des Hydrogels durch das Trommelfell in das Mittelohr. Zur Messung der Konzentrationen im Innenohr werden die Tiere ein weiteres Mal in Narkose versetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Albino Meerschweinchen (Hartley Guinea Pig)

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Innenohrs gibt es für oben beschriebenes Modell derzeit keine adäquaten in-vitro Modelle. Daher ist die Verwendung von Tiermodellen notwendig.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird durch Pilot-Studien und Power-Analysen im Rahmen der Studienplanung möglichst gering gehalten. Zusätzlich sind wir stets um die Verfeinerung unserer Methoden bemüht, um die statistische Streuung der Ergebnisse und die damit benötigte Tierzahl weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Der chirurgische Eingriff, die Narkose sowie das peri- und postoperative Management werden ständig auf mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

Ziel: Ziel dieser Studie ist die Erstellung eines pharmakokinetischen Profils der sechs Substanzen. Dafür werden in Mäusen in denen mitochondriale Veränderungen optisch dargestellt werden können die pharmakokinetischen Eigenschaften von sechs Substanzen untersucht. Es werden 8-12 Wochen alten Tiere einmalig mit der Testsubstanz intravenös behandelt und die Tiere im Anschluss zu fünf verschiedenen Zeitpunkten euthanasiert. Verschiedene Gewebe werden auf Substanzkonzentrationen, Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität und den Effekt auf Mitochondrien untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Das Transgen führt in den Mito-QC Mäusen zu keinem einschränkenden Phänotyp. Durch die Gewebegewinnung für die Markierung und Genotypisierung wird den Tieren kurzzeitig leichter Stress und Schmerz aber kein Leid zugefügt. Die 1-malige intravenöse und intraperitoneale Behandlung stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar. Neue Studien zeigen eine starke mitochondriale Pathologie in Parkinsonpatienten. Daher wird derzeit in der Substanzentwicklung gegen PD dieser neue Ansatz verwendet um ein wirksames Medikament gegen die Krankheit zu entwickeln. Mit dieser Studie wird es möglich sein mehrere Aspekte der Substanzentwicklung abzudecken. Im Zuge der Studie wird das pharmakokinetische Profil der Substanzen sowie deren Blut-Hirn-Schranken Permeabilität untersucht. Zusätzlich können durch die Verwendung der genetisch veränderten Mäuse erste Effekte der Substanzen auf die Mitochondrien mittels Darstellung der mitochondrialen Veränderungen untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 380 Mäuse beantragt. 120 hemizygote, 120 homozygote und 140 nicht transgene Tiere beiden Geschlechts im Alter von 8-12 Wochen werden verwendet.

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

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

die den Angriffspunkt des neuen Medikaments der Krankheit entsprechend widerspiegeln.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 5 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie ausreichend da die Tiere nur einmal behandelt und im Anschluss euthanasiert werden.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt soll ein Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit spätem Phänotyp ab einem Alter von 20 Wochen täglich oral mit einer Testsubstanz behandelt werden und während der gesamten Behandlungszeit von 12 Wochen zwei Mal wöchentlich mittels Gewichtskontrolle und motorischen Tests auf ihren Phänotyp untersucht werden. Es wird eine Analyse der Überlebensrate der Tiere durchgeführt und das Tier bei Erreichen eines Abbruchkriteriums umgehend euthanasiert. Mit dieser Studie wird es möglich sein die Wirkung neuer Testsubstanzen in diesem späten ALS Modell auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die hier zu testenden Substanzen wurde bereits erfolgreich in präklinischen Studien der Alzheimer Krankheit getestet und sollen nun in ähnlichen Krankheiten wie ALS auf ihre Wirkung untersucht werden. Da die Substanzen bereits in anderen Mausmodellen getestet wurden, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Substanzen die gewünschte Wirkung haben und gleichzeitig kann davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen gering sind. Durch die Verwendung eines ALS Mausmodells mit spätem Symptomstart soll insbesondere die präventive Wirkung der Substanzen untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch das SOD1 Transgen entwickeln die Tiere einen späten, dann jedoch einen schweren motorischen Phänotyp. Die Tiere werden bis zum Erreichen eines humanen Endpunkts gehalten. Bei den nicht-transgenen Gruppen entfällt der Phänotyp. Durch die Testung aller Tiere im Claspings Test und Wire Suspension Test sowie der Gewichtskontrolle werden die Tiere nur geringem Stress, aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Bei transgenen Tieren kann der Stress etwas höher ausfallen, da sie durch den Phänotyp Probleme haben könnten die motorischen Tests durchzuführen. Die tägliche orale Behandlung mittels Schlundsonde wird bei den Tieren schwachen Stress und durch die lange Behandlungsdauer auch evtl. leichten Schmerz auslösen. Der Stress sollte für die Tiere über die Wochen weniger werden, da die Tiere sich an die Behandlung gewöhnen. Durch die Testsubstanzen sind keine starken Nebenwirkungen zu erwarten, da die Positivsubstanz bereits für den Menschen zugelassen ist und die Testsubstanzen bereits in Tiermodellen anderer Krankheiten keine Nebenwirkungen zeigten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 200 transgene Mäuse und 25 nicht transgene Geschwistertiere verwendet.

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

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

Verminderung-Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 25 Tiere verwendet werden, da Tiere beider Geschlechter verwendet werden und eine Analyse der Überlebensrate durchgeführt wird die meist eine hohe Variabilität aufweist.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte bzw. verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich auf Ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2021 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 die bisher nur parenteral verabreichbaren Peptide Insulin und Leuprolide 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. Die neu entwickelte Darreichungsform soll auf selbstemulgierenden Systemen, sogenannten SEDDS, basieren und dadurch eine klinisch-signifikante Bioverfügbarkeit aufgrund der besseren Absorption zeigen. Für den Versuch werden 96 männliche Ratten (Sprague-Dawley) benötigt, die in 12 Gruppen mit jeweils 8 Tieren unterteilt werden.

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 zusätzlich durch spezielle Komponenten der Formulierung erreicht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsdurchführung ist auf 8 h inklusive Fasten begrenzt und so geplant, dass die Tiere minimalstem Stress ausgeliefert sind. Um die orale Bioverfügbarkeit zu berechnen, werden einer Tiergruppe Insulin und Leuprolide intravenös verabreicht. Die neu entwickelten Formulierungen basierend auf SEDDS mit und ohne Caprylocaproyl Polyoxyl-8 Glyzeride werden oral verabreicht. Als Vergleich dienen die Peptide gelöst in Puffer. Es erfolgen keine operativen Eingriffe; durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten. Nach 6 h nach Applikation werden die Tiere getötet und der Gastrointestinaltrakt für histologische Zwecke entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Ratten

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

Die Entwicklung einer oralen Applikationsform für die Peptide Insulin und Leuprolide, 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Erkrankungen oder Verletzungen von Sehnen stellen häufige Verletzungen in der Orthopädie dar. Diese sind für die Patienten sehr schmerzhaft und können zumeist nicht mit befriedigenden Ergebnissen geheilt werden. Bis heute sind die Mechanismen, die hinter dem komplexen Prozess der Sehnenheilung stehen nicht ausreichend bekannt. Im vorliegenden Projekt möchten wir die Sehnenheilung (nach induzierter Achillessehnen- bzw. Kniescheibensehnenverletzung) mithilfe physikalischer Therapiemethoden studieren. Es sollen maximal 308 Ratten verwendet werden. Da wir zwei verschiedene Geräte bei zwei verschiedenen Sehnerkrankungen einsetzen möchten, kommen wir auf diese zunächst hoch erscheinende Anzahl an Tieren. Es wird allerdings immer nur ein Tier für ein Gerät und eine Sehnerkrankung verwendet.

zu erwartender Nutzen: Durch die Ergebnisse unseres Versuches erwarten wir die Sehnenheilung, die sich bisher sehr kompliziert und mit unbefriedigendem Ausgang für die Patienten gestaltet, maßgeblich verbessern zu können. Wir streben eine baldige Anwendung der therapeutisch eingesetzten Geräte beim Menschen an.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erwartungsgemäß in Ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt und in der Lage das operierte Bein sofort voll zu belasten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering- bis mittelbelastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 4 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

308 Ratten

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

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

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

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

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

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

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

Die Adipositas, umgangssprachlich auch als Fettleibigkeit oder Fettsucht bezeichnet, ist eine chronische Ernährungs- und Stoffwechselkrankheit, die mit einer übermäßigen Ansammlung von Fettgewebe im Körper und somit mit starkem Übergewicht einhergeht. Dadurch ergeben sich krankhafte Folgeerscheinungen (z. B. Diabetes, Lebererkrankungen, metabolisches Syndrom) mit eingeschränkter Lebensqualität und erhöhter Morbidität und Mortalität. Eine erwartete stetige Zunahme in der Häufigkeit der Adipositas wird zu Versorgungsengpässen und weiteren Kostenanstiegen im Gesundheitssystem führen. Die steigende Adipositasprävalenz und die geringe Therapiefähigkeit dieser Erkrankung zeigen deutlich, dass neue Alternativen für die medikamentöse Behandlung der Adipositas benötigt werden. Neue mögliche Therapeutika kommen aus der Gruppe der Neuropeptide. Für das Neuropeptid Spexin konnten bereits positive Effekte auf die Adipositas und auf mit Adipositas-assoziierte nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) nachgewiesen werden. Da Spexin an zwei verschiedene endogene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren binden kann (GAL2-R und GAL3-R), soll in diesem Projekt an Rezeptor-Knockout Mäusen mit einer Diät-induzierten Adipositas untersucht werden, welcher dieser beiden Rezeptoren an der Übermittlung der Spexin-Effekte in der Adipositas beteiligt ist. Für das Neuropeptid Alarin konnte bereits gezeigt werden, dass es nach intracerebroventrikulärer und intranasaler Applikation die Menge an aufgenommener Nahrung senkt. In diesem Projekt soll an Mäusen mit Diät-induzierter Adipositas untersucht werden, ob sich eine Behandlung mit Alarin positiv auf die Adipositas auswirken kann.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns wichtige Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus von Spexin auf die Adipositas. Dies ist wichtig um die Entwicklung neuer Therapeutika für die Adipositasbehandlung voranzutreiben. Des Weiteren erwarten wir positive Effekte der Behandlung einer Adipositas mit Alarin und hoffen somit einen weiteren möglichen Wirkstoff für die Adipositastherapie identifizieren zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Fütterung einer fettreichen Diät bilden die Tiere eine Adipositas aus, deren Belastung aber als gering eingestuft werden kann. Es besteht die Möglichkeit, dass die Tiere im Zuge der Adipositas eine Diabetes oder NASH entwickeln. Sollten die Tiere Symptome zeigen, werden sie engmaschig beobachtet und Maßnahmen ergriffen, um Leiden und Ängste zu vermeiden. Die

weiteren geplanten Eingriffe (i.p. Applikationen, Blutabnahmen, Aktivitätsmessung) sind maximal mit einer mittleren Belastung zu bewerten.

2. Art und Anzahl der Tiere

325 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Da die Entstehung einer Adipositas und die Wirkung einer Behandlung mit regulatorischen Peptiden auf komplexen Vorgängen und dem Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren im Organismus basiert, ist eine *in vitro* Analyse dieser Vorgänge nicht realisierbar. Um hier genauere Effekte und Vorgänge studieren zu können, muss ein *in vivo* Modell herangezogen werden.

Verminderung: Um die Zahl an gezüchteten Mäusen zu reduzieren, werden für die Zucht von KO und Wildtyp Mäusen nur homozygote Elternpaare verwendet. Dadurch wird die Zucht von heterozygoten Tieren, welche nicht für Experimente gebraucht werden würden, vermieden. Um die Gesamtzahl der im vorliegenden Projekt verwendeten Mäuse möglichst gering zu halten, dabei aber trotzdem statistisch fundierte Aussagen erhalten zu können, wurden statistische Methoden angewandt, um die optimale Gruppengröße zu berechnen.

Verfeinerung: Das Modell der Diät-induzierten Adipositas (DIO) in der Maus ist ein gut beschriebenes und häufig angewendetes Mausmodell. So finden sich zu diesem Modell in der Literatur viele Berichte, die wichtige Hinweise und Informationen im Umgang mit adipösen Mäusen geben (z. B. besondere Haltungsbedingungen, mögliche Symptome und assoziierte Krankheiten). Durch aufmerksame Literatursuche ist es möglich, die am Versuch beteiligten Personen auf die Bedürfnisse von adipösen Mäusen aufmerksam zu machen, um somit die Versuchsdurchführung für die Tiere so angst- und schmerzfrei wie möglich gestalten 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 Projektziel des vorliegenden Tierversuchs ist die Erforschung, Entwicklung und Evaluierung von neuartigen Impfstoffkandidaten zur verbesserten Behandlung bakterieller, Gram-negativer Infektionskrankheiten. Derzeitig verfügbare beziehungsweise sich in Entwicklung befindliche Impfstoffe weisen im Vergleich zu den zu evaluierenden Impfstoffkandidaten signifikante Nachteile als auch eine mäßige Wirksamkeit auf. Die extrem hohe assoziierte Sterblichkeit im Kontext dieser bakteriellen Erkrankungen als auch die limitierten Behandlungsmöglichkeiten bedeuten eine signifikante Belastung für das bestehende Gesundheitssystem. Das humane, klinische Bild dieser Erkrankungen kann wesentlich durch die Verwendung vernünftig aufgesetzter Tiermodelle, welche die Impfstoffentwicklung erst ermöglichen, repliziert werden. Aus diesem Grund liegt der zu bemessende Schaden der Tiere wesentlich unter dem zu erwartenden Nutzen der zu ermittelnden Versuchsergebnisse, sowie dem Wohl der Patienten. Die zur Anwendung kommenden Tiermodelle repräsentieren sehr gut etablierte Testsysteme, die weltweit für Wirksamkeitsstudien herangezogen werden. Bei den geplanten Experimenten ist die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere als „gering“ (~10% der beantragten Versuchstiere), „mittel“ (~20% der beantragten Versuchstiere) bis „schwer“ (~70% der beantragten Versuchstiere) zu bemessen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der beantragten Studienzeit von 5 Jahren werden maximal 56835 Mäuse (*Mus musculus*) eingesetzt. Alle Versuche werden in Wildtyp-Tieren, aus akkreditierten Zuchteinrichtungen durchgeführt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens der 5. Lebenswoche entspricht.

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

Die geplanten Versuche konnten aufgrund, international anerkannter Methoden und hoch-moderner Optimierungen (in vitro als auch in vivo) sowie Ergebnissen aus vorangegangenen Tierversuchen (Erkenntnisse zur statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Versuche) auf ein notwendiges Minimum an einzusetzenden Versuchstieren, reduziert werden. Im Rahmen dieser Versuche wird allen

Anforderungen Rechnung getragen, die zur Vermeidung, Verminderung sowie Verfeinerung der Tiermodelle beitragen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2023) 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

Ziel der Studie: In diesem Projekt werden praktische Arbeiten an Übungstieren trainiert. In Übungseinheiten sollen unter Aufsicht erfahrener Mitarbeiter unterschiedliche Applikationsformen, Blutentnahmetechniken, Verhaltensversuche sowie Narkoseformen durchgeführt und geübt werden. Nur durch dieses Training ist es möglich zu gewährleisten, dass unterschiedliche Techniken gekonnt durchgeführt werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Die meisten Verhaltenstests, wie z. B. Open Field und Elevated Plus Maze Test stellen für die Tiere keinen Stress, Scherz oder Leid dar. Verhaltenstests die im Versuch mit einem elektrischen Stoß durchgeführt werden, werden in Schulungen ohne diesen trainiert, daher stellen auch diese Tests für die Tiere keinen Stress, Schmerz oder Leid dar. Andere Verhaltenstests wie der Forced Swim Test, Morris Water Maze oder Two Choice Swim Test können für die Tiere jedoch geringen bis mittelgradigen Stress aber keinen Schmerz bedeuten. Die verschiedenen Injektionsmethoden, Blutentnahmen und Narkosen stellen für die Tiere leichten bis mittelgradigen Scherz und Leid dar. Methoden die, wenn sie von gut geschultem Personal durchgeführt werden, nur geringen Stress oder Leid für das Tier bedeuten könnten hier auch mittelgradigen Stress oder Leid verursachen, da der Schüler die Methode erst erlernt und es zu Fehlern in der Behandlung kommen kann. Durch die gesetzlichen Änderungen der letzten Jahre, wird dem Tierwohl in Tierversuchen mehr und mehr Bedeutung geschenkt. Einen großen Anteil dabei haben die 3Rs. Reduce, Replace and Refine. Durch die intensive Schulung unserer Mitarbeiter wird sichergestellt, dass in vivo Methoden präzise und mit möglichst wenig Stress, Schmerz und Leid für das Tier durchgeführt werden. Dadurch wird die Variabilität von Tierversuchen so weit als möglich reduziert, so dass die benötigten Tierzahlen für eine Studie gering gehalten werden können. Gut geschultes Personal verringert somit das Leid der Tiere und auch die Anzahl der benötigten Tiere um statistisch signifikante Aussagen aus einer Studie ziehen zu können. In diesem Projekt werden Mäuse und Ratten aus eigener Zucht verwendet. Es werden ausschließlich Tiere verwendet die bei der Zucht von transgenen Tieren überschüssig entstanden sind. Dabei kann es sich um nicht-transgenen aber auch transgene Tiere handeln, jedoch ausschließlich um Tiere ohne transgen-bedingten Phänotyp. Es werden sowohl weibliche wie männliche Tiere ab einem Alter von mindestens 6 Wochen verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 400 Mäuse und 100 Ratten beantragt.

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

Vermeidung: Das Einsetzen von Übungstieren ist erforderlich um einzelne Techniken zu erlernen und sie später in Studien umzusetzen. Nur so kann gute Qualität und eine gute praktische Durchführung erreicht werden. Theoretische Schulungen der Techniken werden vor der praktischen Durchführung abgehalten, damit der Schüler bereits zu Beginn der praktischen Übung mit der Technik vertraut ist.

Verminderung: Durch die intensive Schulung des Personals kann der Stress, Schmerz und das Leid von Tieren durch in vivo Methoden so weit wie möglich reduziert werden. Durch diesen verringerten Stress können validere Daten mit geringer Streuung gewonnen werden, so dass die nötigen Tierzahlen pro Versuchsgruppe gering gehalten werden können.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es der Versuchsaufbau, die Tierzahl und die Aggressivität von männlichen Tieren erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Gruppenverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. **Gesundheitszustand:** Generell gilt, dass zur Durchführung der Schulungen nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden umgehend euthanasiert.

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

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

Ziel: In dieser Studie soll der Effekt verschiedener Small Molecules, die gegen Deubiquitinasen gerichtet sind, auf die Läsion mit MPTP im Mausmodell untersucht werden. Durch diese Studie wird es daher möglich sein, die Wirkung dieser Substanzen gegen die mitochondrial-bedingten Pathologien der Parkinsonkrankheit zu testen.

Schaden und Nutzenabklärung: Da die Operation zur Implantation der Minipumpe mit angeschlossenem Brain Infusion Kit unter Vollnarkose mit Schmerzbehandlung durchgeführt wird, stellt diese Prozedur zwar keinen Schmerz, jedoch evtl. Stress und Leid für die Tiere dar. Durch die 14-tägige intraperitoneale Behandlung mit dem MAO-B Inhibitor Rasagilin entsteht für die Tiere nur leichter Schmerz und Stress durch den Mausgriff und die Injektion. Da die Tiere mit MPTP behandelt werden und dadurch für einige Stunden lethargisch reagieren können, stellt diese Behandlung für die Tiere mittleren Stress und evtl. auch Schmerz dar. Neue Untersuchungen zeigen, dass neurodegenerative Erkrankungen häufig mit einer veränderten mitochondrialen Aktivität einhergehen, die durch eine verstärkte Deubiquitinaseaktivität gesteuert ist. Diese Veränderungen können durch die Gabe von MPTP sehr gut simuliert werden. Deubiquitinasen hemmen Mitophagie und damit den Abbau von beschädigten Mitochondrien. Durch die Behandlung mit einem Deubiquitinase Inhibitor soll dieser Effekt gehemmt werden, so dass der physiologische Zustand der Mitophagie erreicht werden kann. Durch diese Substanzaustestungen sollen daher erstmals Deubiquitinase-Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit im Tiermodell der Parkinsonkrankheit untersucht werden. Nach erfolgreicher Austestung sollen die Deubiquitinase-Inhibitoren auch in anderen neurodegenerativen Erkrankungen auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 420 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche wildtyp C57BL/6 Mäuse im Alter von 10 Wochen.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Parkinson Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen

können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich da die Tiere nicht nur läsiert sondern auch behandelt werden wodurch sich die Variabilität der Daten erhöhen wird.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden.

Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der

Vereinzelung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren

Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Ziel: In dieser Studie soll in Mäuse die Parkinson Krankheit chemisch mit einem Marker für mitochondriale Veränderungen induziert werden. Dafür werden die 8 Monate alten Tiere an einem Tag 4 Mal intraperitoneal mit MPTP behandelt und 4 oder 7 Tage später euthanasiert. Die Gewebe werden auf mitochondriale Veränderungen untersucht. Dadurch soll ein induzierbares Mausmodell der Parkinsonkrankheit entwickelt werden, bei dem die mitochondrialen Veränderungen präzise analysierbar sind.

Schaden und Nutzenabklärung: Das Transgen führt in den Mito-QC Mäusen zu keinem einschränkenden Phänotyp. Die 5-malige intraperitoneale Behandlung (inkl. finale Narkose) stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar. Da die Tiere 4 Mal innerhalb von 6 Stunden mit MPTP behandelt werden reagieren die Tiere für einige Stunden lethargisch. Die Tiere der Vehikelgruppen werden mit Saline behandelt, was zu keinerlei Ausfällen in den Tieren führen sollte.

Hier soll durch die Verwendung einer transgenen Maus, die mitochondriale Veränderungen durch ein Fluoreszenzsignal anzeigt, ein verbessertes induziertes PD Mausmodell im Vergleich zur MPTP Injektion in wildtyp Tieren etabliert werden. Dadurch wird es in zukünftigen Substanztestungen besser möglich sein Effekte auf das mitochondriale System zu beobachten. Dadurch wird die Entwicklung eines PD Medikaments gefördert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 36 Mäuse beantragt. Die Hälfte der Tiere sind transgene MitoQC Mäuse und die andere Hälfte nicht-transgene Geschwistertiere. Tiere im Alter von 7-8 Monaten und beiden Geschlechts werden verwendet.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Parkinson Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Für die Austestung neuer Medikamente müssen daher Tiermodelle zur Verfügung stehen die den Angriffspunkt des neuen Medikaments der Krankheit entsprechend widerspiegeln. Die Entwicklung neuer Modelle ist dadurch unverzichtbar.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 6 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie ausreichend, da die Tiere nur läsioniert werden.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Für den Versuch werden Sprague-Dawley Ratten (Geschlecht: männlich, Gewicht: ca. 400g) benötigt, an welchen die Effekte einer pharmakologischen Intervention nach chirurgischer Haut- und Stimmbandverletzung getestet werden sollen. Ratten-Stimmklappen sind ein verbreitetes Modell in der laryngologischen Forschung, da insbesondere der Aufbau der Stimmlippe selbst, der des Menschen ähnelt. Unmittelbar nach einer Haut- bzw. Stimmlippenverletzung soll ein Gel mit einem Wirkstoff lokal aufgetragen werden, das die inflammatorische und darauf aufbauend fibröse Kaskade abblenden soll. Die Ergebnisse sollen in die humane Forschung übertragen werden und Stimmstörungen bzw. Narbenbildungen, welche in Folge einer Stimmlippenoperation bzw. nach einer Hautläsion auftreten können, verhindern.

zu erwartender Nutzen: Die Versuche stellen die einzigartige Gelegenheit dar, einen lebenden Organismus bzgl. Heilungsverläufen und positiver Beeinflussung derselben zu untersuchen. Dies ist auch wissenschaftlich von großer Bedeutung, da hierbei auch Erkenntnisse über den Wundheilungsprozess eines sehr sensiblen Organs (Stimmklappe) und der Haut getroffen werden können. Aufbauend auf unseren Versuchen und Ergebnissen sollen neue therapeutische Ansätze entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vergleichbare Versuche zeigen keine Beeinträchtigung der Tiere in puncto Vitalität. Die während der Lebenszeit der Tiere geplanten Prozeduren erfolgen mit etablierten Methoden (Operationen unter Narkose), die das Tierleid auf ein Minimum begrenzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 42 Sprague-Dawley Ratten herangezogen werden.

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

Vermeidung: Der Ansatz einer in-vivo Untersuchung ist die einzige Möglichkeit dynamische Veränderungen der Stimmlippen Schleimhaut bzw. der Haut zu explorieren und zu evaluieren.

Verminderung: Aufbauend auf Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische

Signifikanz erlaubt, zu halten. Dem zugutekommt, dass es sich bei den Stimmlippen um eine paarige Struktur handelt. Da wir eine einseitige Intervention planen, wird in weiterer Folge ein Vergleich mit der unverletzten Gegenseite durchgeführt werden, was die Anzahl der Versuchstiere weiter reduziert. Weiters vermeidet die im selben Versuch durchgeführte Intervention an der Rückenhaut die Durchführung entsprechender Experimente an weiteren Tieren. In allen Versuchen sollen mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Nach der Anlieferung bekommen die Versuchstiere zumindest eine Woche Zeit, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und sich von etwaigen transportbedingten Stresszuständen zu erholen. Während dieser Eingewöhnungszeit wird den Ratten neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Nestpaks und Zellstoff zur Verfügung gestellt. Zusätzlich werden die Tiere in regelmäßigen Abständen tierärztlich untersucht.

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

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

Ziel: Diese Studie ist in zwei Unterprojekte unterteilt. Im ersten Projekt sollen wildtyp Mäuse chronisch mit MPTP behandelt werden und die Wirkung des MPTPs durch 2 Substanzen verhindert werden. Im zweiten Projekt sollen wildtyp Ratten chronisch mit LPS behandelt werden. In beiden Projekten wird der Effekt der Substanzen durch Verhaltenstests evaluiert. Am Ende der Projekte werden die Gehirne der Tiere entnommen und auf Zelltod, Neuroinflammation und oxidativen Stress untersucht. Durch diese Studie werden 2 neue Tiermodelle der Parkinsonkrankheit etabliert, so dass diese im Anschluss für die Austestung neuer protektiver Substanzen gegen Neurodegeneration, Neuroinflammation und allgemein der Parkinsonkrankheit verwendet werden können.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Verhaltenstests stellen für die wildtyp Mäuse nur geringen Stress dar. Die wiederholte intraperitoneale Behandlung stellt für die Mäuse nur geringen Stress und Schmerz dar. Die chronische MPTP Behandlung wird für die Mäuse einen physiologischen Stress darstellen und ggf. auch Schmerz auslösen. Die Verhaltenstests stellen für die wildtyp Ratten nur geringen Stress dar. Für die beiden Operationen müssen die Ratten unter Narkose gesetzt und mit Schmerzmitteln behandelt werden. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Tiere kurzzeitig Stress oder Schmerz empfinden. Hier soll durch die chronische Gabe von MPTP ein Parkinson-Mausmodell etabliert und Positivsubstanzen auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Zusätzlich soll durch die chronische Gabe von LPS ein allgemeineres Modell für neurodegenerative Erkrankungen etabliert werden, das im Anschluss ebenfalls für die Austestung neuer Substanzen eingesetzt werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 108 C57Bl/6 Mäuse und 36 Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

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

die den Angriffspunkt des neuen Medikaments der Krankheit entsprechend widerspiegeln. Die Entwicklung neuer Modelle ist dadurch unverzichtbar.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 18 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie notwendig da die Tiere in Verhaltenstests untersucht werden die grundsätzlich eine hohe Variabilität aufweisen.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

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

Im Rahmen dieses Antrages wird für die Herstellung des Kaninchen anti-Maus glomeruläre Basalmembran Serums für 5 Jahre angesucht, welches für die Induktion des Modells der nephrotoxischen Serumnephritis benötigt wird. Das Primäre Projektziel dieses Antrags dient der Herstellung des anti-Maus GBM Serums zur Induktion der nephrotoxischen Serumnephritis.

zu erwartender Nutzen: Die Glomerulonephritis (GN) ist ein heterogenes Krankheitsbild, welches mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Gerade die rapid progressive GN, zu welcher ANCA-Vaskulitis, Goodpasture's disease und Nephritis bei Systemischem Lupus erythematodes zählen, führen sehr häufig und schnell zur terminalen Niereninsuffizienz. Diese 3 Formen stellen Autoimmunerkrankungen dar, wobei Autoantikörper einen Entzündungsprozess initiieren und schließlich zur Zerstörung des Nierenparenchyms führen. Unser experimentelles Modell der Immunkomplexglomerulonephritis (nephrotoxische Serumnephritis, NTS) in der Maus ist optimal, um diese 3 rasch progressiven Formen der GN näher zu untersuchen und dabei außerdem neue Behandlungsmethoden zu testen. Der Projektvorschlag enthält Literaturangaben zu rezent durch uns publizierte wissenschaftliche Beiträge, welche durch das Modell der nephrotoxischen Serumnephritis ermöglicht wurden. Mehrfach konnte durch dieses in-vivo Modell bereits ein tieferes Verständnis für immunologische Vorgänge in Patienten mit rapid progressiver GN, aber auch ein therapeutischer Benefit für dieses Patientengut erlangt werden. Dies ist auch das Ziel zukünftiger Studien, für welche das Kaninchen anti-Maus GBM Serum im Rahmen der Induktion der Erkrankung im murinen Modell benötigt wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Jede Art von Schaden für die Kaninchen soll in diesem Projekt vermieden werden. Am Ende der Immunisierung und Gewinnung des Kaninchen anti-Maus GBM Antiserums sollen die Kaninchen keine Schmerzen, Leid oder Stress erfahren und werden deshalb zu allen Zeiten durch geschultes Personal in der Tierhaltungseinrichtung sowie durch die Projektbetreuung observiert. Aufgrund unserer Erfahrung mit dieser Methode gehen wir bei einer Stichprobengröße von 3 benötigten Kaninchen zu zwei Zeitpunkten (insgesamt 6 Kaninchen) aus, um eine ausreichende Menge Serum für die nächsten 5 Jahre zu erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 6 Kaninchen

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

Vermeidung: Im Rahmen der Glomerulonephritis Forschung werden vermehrt in-vitro Versuche durchgeführt, um die Anzahl an Versuchstieren so gering wie möglich zu halten. Prinzipiell kann daher nicht nur von einer verringerten Anzahl an Mäusen für die Versuche im Modell der nephrotoxischen Serumnephritis, sondern weitreichender auch von einem geringeren Bedarf an Kaninchen anti-GBM Antiserum ausgegangen werden. Trotzdem ist die Durchführung von in-vivo Glomerulonephritis Versuchen, für die das Antiserum benötigt wird, aufgrund der komplexen Interaktion von Entzündungszellen und auch residenten Zellen in Niere und Lymphknoten unvermeidlich. Eine alternative Herstellung des Antiserums in der Zellkultur ist aufgrund der Größe und Zusammensetzung der glomerulären Basalmembran nicht möglich.

Verminderung: Aufgrund der langjährigen Erfahrung unserer Gruppe in diesem Modell und bestehenden, gut funktionierenden Protokollen, ist keine Etablierung der Methodik notwendig. Deshalb kann die Anzahl der notwendigen Kaninchen als äußerst gering angemessen werden (insgesamt 6 Kaninchen). Die Anzahl der benötigten Tiere kann somit so gering wie möglich betrachtet werden.

Verfeinerung: Nach Anlieferung der Kaninchen bekommen diese eine Eingewöhnungszeit von zumindest einer Woche, um sich von transportbedingtem Stress zu erholen und sich an die neue Umgebung zu gewöhnen. Während der gesamten Zeit, werden die Tiere täglich von erfahrenem Tierpflegepersonal betreut und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Durch vermehrten Kontakt mit dem Tierpflegeteam und dem versuchsdurchführenden Personal werden die Kaninchen an den Kontakt zum Menschen gewöhnt und zusätzlich Stress reduziert. Als Enrichment steht den Tieren Nagematerial in Form von Holzstücken zur Verfügung.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt soll ein Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ab einem Alter von 9 Wochen auf Krankheitssymptome untersucht werden und sobald erste Symptome auftreten, die Tiere täglich mittels Schlundsonde mit einer von vier Testsubstanzen behandelt werden. Vor dem Start der Behandlung und nach weiteren 4 und 8 Wochen werden die Tiere in einer Verhaltenstestbatterie auf motorische Defizite untersucht. Vor dem Start der Behandlung, nach 8 Wochen und direkt vor der Euthanasie wird den Tieren Blut zur Analyse von Zytokinen entnommen. Alle Tiere werden auf ihre Überlebensrate untersucht und euthanasiert sobald der humane Endpunkt erreicht ist. Ziel dieser Studie ist die in vivo Testung von Peptiden gegen die Amyotrophe Lateralsklerose.

zu erwartender Nutzen: Die hier zu testenden Substanzen wurde bereits erfolgreich in präklinischen Studien der Alzheimer Krankheit getestet und sollen nun in ähnlichen Krankheiten wie ALS auf ihre Wirkung untersucht werden. Da die Substanzen bereits in anderen Mausmodellen getestet wurden, ist die Wahrscheinlich hoch, dass die Substanzen die gewünscht Wirkung haben und gleichzeitig kann davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen gering sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch das SOD1 Transgen entwickeln die Tiere einen schweren motorischen Phänotyp. Die Tiere werden bis zum Erreichen eines humanen Endpunkts gehalten. Bei den nicht-transgenen Gruppen entfällt der Phänotyp. Durch die Testung aller Tiere im Splay Test, Pole Test, Wire Suspension Test und SHIRPA Test werden die Tiere nur geringem Stress, aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Bei transgenen Tieren kann der Stress etwas höher ausfallen, da sie durch den Phänotyp Probleme haben könnten, die motorischen Tests durchzuführen. Durch die Blutabnahme erfahren die Tiere leichten und kurzzeitigen Schmerz sowie leichten Stress. Die tägliche orale Behandlung mittels Schlundsonde wird bei den Tieren schwachen Stress und durch die lange Behandlungsdauer auch evtl. leichten Schmerz auslösten. Der Stress sollte für die Tiere über die Wochen weniger werden, da die Tiere sich an die Behandlung gewöhnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 180 transgene Mäuse und 100 nicht transgene Geschwistertiere verwendet.

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

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

Verminderung-Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden, da eine Analyse der Überlebensrate durchgeführt wird, die meist eine hohe Variabilität aufweist.

Verfeinerung-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 Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte bzw. verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich auf Ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

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

Ziel: In dieser Studie sollen C57Bl/6 Mäuse einmalig mit einem NMDA Rezeptor Antagonisten behandelt werden, um ein akutes Modell der neuronalen Degeneration in der Maus zu etablieren.

Schaden und Nutzenabklärung: C57Bl/6 Mäuse sind eine Hintergrund Mauslinie und genetisch nicht verändert. Die Tiere sind somit keinem Stress, Schmerz oder Leid durch eine genetische Veränderung ausgesetzt. Die einmalige intraperitoneale Injektion stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar. Die einmalige Injektion mit MK801 kann bei den Tieren Stress und evtl. auch Schmerz auslösen. Tiere, die Vehikel injiziert bekommen, sind diesem Effekt nicht ausgesetzt. Die Tötung der Tiere mittels zervikaler Dislokation ist eine sehr schnelle Tötungsmethode und stellt für die Tiere nur sehr kurz Stress und Schmerz dar. MK801 als NMDA Rezeptor Antagonisten wurde bisher meist in geringer Dosierung zur Induktion von Schizophrenie-ähnlichen Symptomen in der Maus eingesetzt. Studien zeigen jedoch, dass eine einmalige Dosis MK801 in der Ratte Neurodegeneration auslösen und MK801 somit das entscheidende Symptom von neurodegenerativen Erkrankungen induzieren kann. In dieser Studie soll daher die Wirkung einer einmaligen Dosis MK801 in der Maus getestet werden, um das Modell im Anschluss für die Testung neuer Substanzen gegen Neurodegeneration in vivo verwenden zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 35 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche wildtyp (C57BL/6) Tiere im Alter von ca. 10 Wochen.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen Neurodegeneration zu testen, ist es erforderlich Tiermodelle zu entwickeln um diese im Anschluss zur Austestung neuer Medikamente einsetzen zu können. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 7 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich alle geplanten biochemischen und histologischen Analysen mit einer entsprechend notwendigen Gruppengröße durchführen zu können.

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2019 vorgesehen.

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

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

Eine möglichst detailgenaue Kenntnis des Fettstoffwechsels ist von zentraler Bedeutung für das Verständnis, die Prävention und die Behandlung einer Vielzahl von weit verbreiteten Erkrankungen. Ungleichgewichte im Fettstoffwechsel begünstigen die Entwicklung von Fettleibigkeit, Diabetes, Herz-/Kreislaufkrankungen, Fettleber und bestimmten Krebsformen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte die weltweite Zahl der übergewichtigen Erwachsenen im Jahr 2014 auf 1.9 Milliarden. Selbst die Zahl der übergewichtigen Kinder betrug 41 Millionen. Die von Fettleibigkeit abgeleiteten Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall stellen die Haupttodesursachen in entwickelten Ländern dar. Fette werden im menschlichen Körper bevorzugt in Fettgeweben in Form von Triglyzeriden gespeichert. Diese Triglyzeride können enzymatisch durch sogenannte Lipasen gespalten werden, wodurch Fettsäuren als energiereiche Produkte entstehen. Die Fettsäuren können vom Fettgewebe ins Blut abgegeben werden und stehen dann anderen Organen wie der Muskulatur oder der Leber sowohl als Energielieferanten als auch als Botenstoffe und Bausteine für Zellbestandteile zur Verfügung. Im Rahmen von Fettleibigkeit kann der sonst fein abgestimmte Fettabbau dereguliert sein, sodass die im Übermaß freigesetzten Fettsäuren andere Organe belasten – ein Phänomen namens Lipotoxizität. Mögliche Folgen sind beispielsweise Leberverfettung oder Diabetes. Das durchführende Institut lieferte einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis des Fettabbaus, indem es die dafür wichtigste Lipase, die Adipozyten Triglyzerid Lipase (ATGL), entdeckte. Weiters wurde ein chemischer Hemmstoff der ATGL entwickelt. In vorhergehenden Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass mit diesem Hemmstoff gefütterte Mäuse weniger an Gewicht zunehmen, eine geringer ausgeprägte Leberverfettung aufweisen und weniger anfällig für Diabetes sind. Diese Ergebnisse deuten auf ein großes therapeutisches Potenzial dieses Hemmstoffes zur Verminderung der Lipotoxizität im Rahmen der oben genannten Erkrankungen hin. Ziel der vorliegenden Arbeit wird sein, die Stoffwechselfolgen von verminderter ATGL Aktivität unter verschiedenen Bedingungen genauer zu charakterisieren. Dies wird sowohl in genetisch veränderten Mausmodellen als auch mittels pharmakologischer Hemmung untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Aus den geplanten Versuchsreihen erwarten wir große Erkenntnisgewinne in Bezug auf die metabolischen Konsequenzen gehemmten

Fettabbau. Die gewonnenen Ergebnisse können die Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten gegen diverse Stoffwechselerkrankungen und Übergewicht bilden. zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden vorübergehend und so kurz als möglich einer leichten bis maximal mittleren Belastung ausgesetzt

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wird die Verwendung von max. 3564 Mäusen (*Mus Musculus*) vorgesehen.

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

Vermeidung: Durch den Einsatz etablierter Techniken wie Zellkultur, in-vitro oder ex-vivo Experimenten werden Tierversuche in unserem Labor auf ein Minimum reduziert.

Verminderung: Die Dauer der Versuchsreihen und die Anzahl der Versuchstiere werden auf ein Minimum reduziert, das notwendig ist, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Wir legen Wert auf den Einsatz von modernsten Analyseverfahren, die geringe Probenmengen ermöglichen, und von nicht-invasiven Methoden. Die Haltung und Pflege der Tiere erfolgt anhand höchster Qualitätsstandards.

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

Telomere sind die Enden der Chromosomen und für die chromosomale Stabilität essentiell. Während des Alterungsprozesses verkürzen sich die Telomere zunehmend bis schlussendlich keine weitere Zellteilung mehr möglich ist. Die altersbedingte Verkürzung der Telomere und die damit einhergehende chromosomale Instabilität werden als wesentlicher Mechanismus für das Auftreten von Erkrankungen des höheren Lebensalters diskutiert. Pilotstudien haben gezeigt, dass Lebensstilfaktoren die Geschwindigkeit der Telomerverkürzung maßgeblich beeinflussen können. Regelmäßige sportliche Aktivität ist bewiesenermaßen lebensverlängernd und reduziert das Risiko für chronische Alterserkrankungen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumoren. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind aber noch größtenteils ungeklärt. Außerdem ist unklar, wie Umfang, Frequenz und Intensität von sportlicher Aktivität individuell gesteuert werden können, um Aufwand und Nutzen für den Patienten zu optimieren. Zur systematischen Untersuchung dieser offenen Fragen sind experimentelle in-vivo Studien unentbehrlich. Tiermodelle sind ein wesentlicher Bestandteil bei der Erforschung des Einflusses von sportlicher Aktivität und Ernährung auf die altersbedingte Verkürzung der Telomere zu. Sie bieten die Möglichkeit, grundlegende pathophysiologische Mechanismen zu klären und neue Ansätze in der Prävention und Therapie altersbedingter Erkrankungen zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Zur Untersuchung der altersbedingten Verkürzung der Telomere sind Versuchsreihen mit Sprague Dawley Ratten, einem international anerkannten Tiermodell für Telomer Studien, geplant. Um den Einfluss von Sport und Ernährung zu untersuchen, werden verschiedene Versuchsgruppen über den Zeitraum von einem Jahr in An- oder Abwesenheit eines Laufrades gehalten und entweder mit einer Standarddiät oder einer hochkalorischen, fettreichen Diät gefüttert. Durch den Aufbau der Experimente soll der langfristige Einfluss von Bewegung und Ernährung auf die altersbedingte Telomerverkürzung umfassend analysiert werden. Im zweiten Schritt sollen die gewonnenen Ergebnisse in humanen Studien verifiziert werden. Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sind somit sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die medizinische Forschung im Bereich der Primär- und Sekundärprävention von Alterserkrankungen von großem Interesse.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in 5 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 — Kontrolle, Gruppe 2 - Standarddiät mit

Laufband, Gruppe 3 - Standarddiät ohne Laufband, Gruppe 4 - hochkalorische Diät mit Laufband, Gruppe 5 - hochkalorische Diät ohne Laufband. Während die Kontrollgruppe unmittelbar zu Beginn der Studie sakrifiziert wird, werden die Gruppen 2-5 ein Jahr lang gehalten und am Ende sakrifiziert. Dabei ist keine physische Beeinträchtigung der Tiere zu erwarten. Die Sakrifizierung erfolgt entsprechend den Bestimmungen des Tierversuchsgesetzes mittels Isofluran-Anästhesie und terminaler Herzpunktion. Dabei ist keine Schmerzbelastung bei den Tieren zu erwarten. Alle Analysen werden im Anschluss ex vivo durchgeführt. zu erwartender Schweregrad: gering

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Sprague Dawley Ratten

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Auswirkungen von Bewegung und Ernährung auf die altersbedingte Verkürzung von Telomeren nicht in Zellkulturen nachgestellt werden können und humane Studien mit ähnlichem Design ethisch nicht vertretbar sind.

Verminderung: Durch den Einsatz neuester, hochempfindlicher Analysemethoden, wie z. B. Real Time RCR und Massenspektrometrie, können aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren bereits valide Ergebnisse generiert werden, die einen größtmöglichen Wissenszuwachs ermöglichen.

Verfeinerung: Die Tiere werden zunächst für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Es findet über den Versuchszeitraum ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch das Tierpflegepersonal und das Experimentatorenteam statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und nicht-invasive Messungen ohne Stress und idealerweise ohne oder mit nur geringer Sedierung durchgeführt werden können. Die Ratten werden in genormten Käfigen den Bestimmungen entsprechend gehalten. Es werden keine invasiven Eingriffe durchgeführt. Das Tierärzteam kontrolliert die Ratten über den gesamten Versuchszeitraum routinemäßig auf ihren Gesundheitszustand. Die Sakrifizierung erfolgt entsprechend den Bestimmungen des Tierversuchsgesetzes mittels Isofluran Anästhesie und terminaler Herzpunktion.

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

Phytogene Futtermittelzusatzstoffe bestehen aus pflanzlichen Substanzen, wie Kräutern, Gewürzen, ätherischen Ölen und Extrakten. Aufgrund antimikrobieller, antiviraler und entzündungshemmender Eigenschaften werden phytogene Futtermittelzusatzstoffe in der Tiernahrung eingesetzt, um die Produktivität zu erhöhen und die Futter- und Lebensmittelqualität zu verbessern. Vorangegangene Studien an Broilern und Mastputen zeigen, dass ein phytogener Futtermittelzusatzstoff zootechnische Leistungsparameter und insbesondere Proteinverdaulichkeit verbessert. Ziel dieses Projektes ist die Wirksamkeit des phytogenen Futtermittelzusatzstoffes auf die Leistungsparameter des Broilers zu untersuchen, und neue Erkenntnisse über die genauen Wirkungsmechanismen zu gewinnen. Dazu werden histologische Untersuchungen des Magen-Darm-Traktes durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Es soll herausgefunden werden, ob die Fütterung eines phytogenen Futtermittelzusatzstoffes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einer gesteigerten Performance und insbesondere einer verbesserten Proteinverdaulichkeit führt. Darüber hinaus wird der Zusammenhang zwischen der verbesserten Proteinverdaulichkeit und einer potentiell vergrößerten Verdauungsoberfläche im Dünndarm untersucht. Die daraus gewonnenen Resultate liefern wertvolles Wissen über die Wirkungsweise von phytogenen Futtermittelzusatzstoffen, dienen der Produktion des Mastgeflügels und 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. Für die histologischen Untersuchung des Magen-Darm-Traktes werden allerdings insgesamt 6,7% der Tiere (insgesamt 32 Tiere) stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Broiler, 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 die Effekte des phytogenen Futtermittelzusatzstoffes

auf die Leistungsparameter und den Magen-Darm-Trakt des Broilers untersucht werden sollen, 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 ($n = 240$ Küken pro Gruppe für die Untersuchung der Leistungsparameter, und $n = 16$ Küken pro Gruppe für die histologischen Untersuchungen des Magen-Darm-Traktes) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (Tag 0 bis 43) in Käfigen zu je 15 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses der RIPK1 Kinase auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit. Dafür werden Alzheimer Mäuse mit RIPK1-D138N knock in Mäusen gekreuzt und den Tieren einmalig in vivo Blut entnommen. Die Tiere werden schließlich euthanasiert, verschiedene Gewebe entnommen und auf Nekroptose spezifische Biomarker untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen von 5xFAD Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Da in dieser Studie Tiere im Alter von 4-6 Monaten verwendet werden, werden die Tiere keinem oder nur sehr geringem Stress durch das Transgen ausgesetzt sein. RIPK1-D138N-KI Mäuse sind lebensfähig und fortpflanzungsfähig. Bisher wurde kein Phänotyp dieser Tiere beobachtet, daher ist es unwahrscheinlich, dass es zu Nebenwirkungen durch das Transgen kommt. Die Kreuzung der beiden Mausmodelle sollte zu einem synergistischem Phänotyp der Ausgangslinien führen so dass auch die neu generierten Kreuzungslinien keine oder nur schwache Nebenwirkungen durch das Transgen entwickeln sollte. Durch die einmalige in vivo Blutentnahme entsteht für die Tiere nur leichter, kurzzeitiger Stress und Schmerz. Im Menschen ist die Alzheimer-Krankheitspathologie stark von neuronalem Zellverlust geprägt, die jedoch im Tiermodell meist nicht wiedergespiegelt werden kann. Durch die Kreuzung zweier genetisch veränderter Mausmodelle der Alzheimerkrankheit und Nekroptose soll hier eine Mausmodell entstehen, das die neuronalen Veränderungen der Krankheit besser als bisherige Mausmodelle darstellt. Nach erfolgreicher Etablierung kann das Modell im Anschluss für die Austestung neuer Substanzen gegen AD eingesetzt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 250 5xFAD RIPK1-D138N-KI Mäuse im Alter von 4 Monaten verwendet. Das 5xFAD Gen ist in den Tieren entweder hemizygot oder nicht-transgen. Das RIPK1-D138N-KI Gen ist in den Tieren homozygot, hemizygot oder nicht-transgen.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Damit die Tiermodelle dem aktuellen Stand der Alzheimerforschung entsprechen können, müssen laufend neue Modelle entwickelt werden.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 50 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich um die geplanten quantitativen und qualitativen Analysen durchführen zu können.

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

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

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

Ziel: In dieser Studie soll der Effekt verschiedener Small Molecules, die gegen Deubiquitinasen gerichtet sind, auf die Läsion mit MPTP in vier verschiedenen Parkinson Mausmodell untersucht werden. Durch diese Studie wird es daher möglich sein, die Wirkung dieser Substanzen gegen die mitochondrial-bedingten Pathologien der Parkinsonkrankheit zu testen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetisch veränderten Mäuse zeigen durch die genetische Veränderung keinen Verhaltensphänotyp, so dass die Tiere keinen Stress, Schmerz oder Leid erfahren. Die alpha-synuclein transgenen Mäuse zeigen im Alter von 3 Monaten bereits erste motorische Defizite, die jedoch nur mit spezifischen Tests nachgewiesen werden können. Schwerere Defizite und eine erhöhte Sterblichkeit treten in dieser Linie erst in höherem Alter auf. Die Lebensqualität der Tiere ist im Alter von 3 Monaten nicht eingeschränkt. Da die Operation zur Implantation der Minipumpe mit angeschlossenem Brain Infusion Kit unter Vollnarkose mit Schmerzbehandlung durchgeführt wird, stellt diese Prozedur zwar keinen Schmerz, jedoch evtl. Stress und Leid für die Tiere dar. Da die Tiere 4-5 Mal mit MPTP behandelt werden und die Tiere dadurch für einige Stunden lethargisch reagieren können muss davon ausgegangen werden, dass die Tiere mindestens kurzzeitig mittelgradigen Schmerz, Stress oder Leid erfahren. Neue Untersuchungen zeigen, dass neurodegenerative Erkrankungen häufig mit einer veränderten mitochondrialen Aktivität einhergehen, die durch eine verstärkte Deubiquitinaseaktivität gesteuert ist. Diese Veränderungen können durch die Gabe von MPTP sehr gut simuliert werden. Deubiquitinasen hemmen Mitophagie und damit den Abbau von beschädigten Mitochondrien. Durch die Behandlung mit einem Deubiquitinase Inhibitor soll dieser Effekt gehemmt werden, so dass der physiologische Zustand der Mitophagie erreicht werden kann. Durch diese Substanzaustestungen sollen daher erstmals Deubiquitinase-Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen der Parkinsonkrankheit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 596 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche. Je nach Genotyp werden die Tiere im Alter von 3-12 Monaten verwendet.

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

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich da die Tiere nicht nur läsiert sondern auch behandelt werden wodurch sich die Variabilität der Daten erhöhen wird.

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

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

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

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

Um ihren hohen Energiebedarf zu decken, werden Milchkühen mit Getreide gefüttert. Nebenprodukte, wie Reste aus der Backindustrie, wären aufgrund ihres hohen Energiegehaltes eine mögliche Alternative zur Getreidefütterung. Da heutzutage eine beträchtliche Menge an überschüssigen Backwaren wie Brot, Brötchen und Frühstückscerealien sowie weitere, nicht mehr vermarktbar Produkte, anfallen, könnten diese Produkte gesammelt, verarbeitet und als Tierfuttermittel eingesetzt werden. Daher soll in diesem Projekt untersucht werden, inwieweit Getreide durch Altbackwaren in der Fütterung von Milchkühen ersetzt werden könnte.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie soll eruiert werden, in welchem Ausmaß Altbackwaren Getreide in der Wiederkäuerfütterung ersetzen können, ohne die Gesundheit und die Leistung des Tieres negativ zu beeinflussen. Durch diese alternative Fütterungsmethode könnte der Nährstoffbedarf hochleistender Milchkühe gedeckt und die Nahrungskonkurrenz zwischen Mensch und Tier gemindert werden, wodurch die Nachhaltigkeit der Landwirtschaft gesteigert wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Jedem Tier wird ein Halfter angelegt, um die Wiederkauaktivität und das Fressverhalten der Kühe zu registrieren. Das natürliche Verhalten der Tiere wird dadurch nicht eingeschränkt. Den Kühen werden regelmäßig Blut- und Kotproben entnommen, um den Gesundheitszustand zu erheben. Weiters sollen bei 9 Kühen Proben von Pansenmaterial über vorhandene Silikonkanülen entnommen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere:

33 Rinder

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

Vermeidung: Der Einfluss von bestimmten Nahrungsmitteln auf die Pansen- und Stoffwechselgesundheit sowie auf die Milchzusammensetzung kann nur an einem lebenden Organismus durchgeführt werden. Der Ersatz durch eine tierversuchsfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die erforderliche Tierzahl ist auf ein Minimum von insgesamt 8 Tieren pro Gruppe definiert, um noch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Kühe werden in Gruppen in einem modernen Laufstall mit ausreichender Belüftung, Beleuchtung und Abschirmung von äußeren Lärmeinflüssen gehalten und kontinuierlich betreut. Die Probeentnahmen werden von einem qualifizierten Personal durchgeführt und finden nach einer kurzen fachgerechten Fixierung in einem Behandlungsraum statt, um Verletzungen zu vermeiden. Den Tieren steht ständig sauberes Trinkwasser zur Verfügung. Sie werden regelmäßig gefüttert, wobei der Getreideanteil je nach Gruppenzuteilung zu 15 — 30 % durch Altbrot ersetzt wird. Die Überwachung der Tiere durch ausgebildete Tierärztinnen/Tierärzte ist gewährleistet.

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

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

Die Blut-ZNS-Schranke stellt eine wichtige Barriere für pathogene, ZNS-reaktive T-Zellen und Antikörper dar. Bislang ging man davon aus, dass erst eine Öffnung dieser Schranke durch aktivierte ZNS-Antigen-spezifische T-Zellen den Eintritt autoreaktiver Antikörper ins ZNS ermöglicht. Jetzt mehrten sich allerdings die Vermutungen, dass bestimmte ZNS-Bereiche auch durch den passiven Übertritt von Antikörpern in die Zerebrospinalflüssigkeit, oder durch Antikörperpassage in Hirnareale ohne Blut-ZNS-Schranke geschädigt werden könnten. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen des ZNS über viele Jahre bis Jahrzehnte hinweg pathogene Antikörper im Serum haben können, ohne eine Schädigung des ZNS davonzutragen. Um diese Sachverhalte näher zu untersuchen, werden wir zum einen durch Immunisierungen ein Tiermodell mit chronischer Antikörperproduktion im Serum herstellen, um die Mechanismen zu klären die zu einem Ausbruch einer ZNS-spezifischen Autoimmunerkrankung führen, und zum anderen durch Supplementation des Immunsystems mit pathogenen ZNS Autoantikörpern die verschiedenen Möglichkeiten der Antikörperpassagen ins ZNS abklären. In einer weiteren experimentellen Gruppe werden wir untersuchen, ob mycobakterielle Proteine, die Sequenzhomologien zu ZNS-Antigenen haben, ebenfalls autoimmune T-Zellen aktivieren und zum Öffnen der Blut-Hirnschranke befähigen können. Für die Experimente werden 568 Ratten benutzt, die eine genetische Veranlagung zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zeigen. Davon werden 48 Tiere ausschließlich zur Gewinnung von T-Zell-Linien verwendet.

zu erwartender Nutzen: Die Experimente bieten zum einen die Möglichkeit zu klären ob und unter welchen Umständen pathogene Antikörper, die gegen ZNS-Antigene gerichtet sind, unter Umgehung der Blut Hirnschranke ins ZNS gelangen können. Zum anderen sollen diese Experimente klären, inwiefern T-Zellen gegen bestimmte bakterielle Proteine die Blut-Hirnschranke ebenso wie ZNS-Antigen spezifische T-Zellen öffnen können. Durch die Auswahl mehrerer für eine humane Autoimmunerkrankung spezifischer Antigene und durch die Simulation eines Antikörper seropositiven Zustandes, wie er auch in betroffenen Patienten beobachtet wird, ist eine höchstmögliche Vergleichbarkeit zur humanen Pathologie gewährleistet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Anästhesie. Am Ende der Experimente werden die Tiere schmerzfrei durch CO₂ Inhalation getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

568 Ratten

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

Vermeidung: Um unnötige Tierversuche zu vermeiden, werden nur jene T-Zell-Linien für den Transfer verwendet, die sich bei in vitro Austestungen bewährt haben und antigenspezifisch sind. Ebenso wurden zuerst in vitro etwa 100 verschiedene Peptide ausgetestet, um letztendlich nur die 5 besten davon tierexperimentell in Immunisierungsexperimenten zu testen.

Verminderung: Die Zahl der benötigten Tiere wurde durch statistische Fallzahlberechnung ermittelt. Darüber hinaus werden die Tiere unter standardisierten Bedingungen gezüchtet und gehalten, wodurch die Variabilität innerhalb als auch zwischen Experimenten eingeschränkt wird.

Verfeinerung: Zur Verminderung der Krankheitssymptome und zur Verfeinerung der Experimente werden Vorexperimente durchgeführt, um die Zahl der eingesetzten T-Zellen in den eigentlichen Experimenten so wählen zu können, dass ein möglichst geringer Schweregrad klinischer Symptome zu erwarten ist.

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

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 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 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. 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. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

8.925 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 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 Untersuchungen in vitro, 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, genauer 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 geringst mögliche 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 ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (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

Im vorliegenden Versuch soll die Wirkung zweier phytogener Zusatzstoffe auf die Aufzuchtleistung von 192 Ferkeln (8-30 kg) bzw. eines phyto generen Stoffes auf die Mast- und Schlachtleistungsparameter von 60 Mastschweinen (32-115 kg) untersucht werden. Unter österreichischen Bedingungen mit Mais-basierenden Futterrationen sollen die phyto genen Futterzusatzstoffe in der Ferkelaufzucht gegen eine Positivkontrolle getestet werden. In der Schweinemast wird neben den Effekten des Phytobiotikums in einer Ration mit handelsüblichem Proteinlevel auch die Eignung in einer proteinreduzierten Ration untersucht. Um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung phyto gener Stoffe herausarbeiten zu können werden sowohl weibliche Tiere als auch Kastraten verwendet.

zu erwartender Nutzen: Viskositätserhöhende oder prooxidative Futterbestandteile können den tierischen Organismus beeinträchtigen, was schlimmstenfalls die Leistung vermindert. Bevor sich diese Veränderungen jedoch in der tierischen Leistung widerspiegeln, kann die Darmfunktionalität oder die Qualität der tierischen Lebensmittel betroffen sein. Durch den Einsatz von phyto genen Zusatzstoffen im Schweinefutter soll daher der Wirkmechanismus auf die oxidative Stabilität im Verdauungstrakt sowie im Schweinefleisch einerseits aber auch die entzündungshemmenden Effekte im Organismus andererseits, beleuchtet werden. Es soll untersucht werden, durch welche dieser physiologischen Parameter die erwartete Leistungsverbesserung durch den phyto genen Zusatz am stärksten beeinflusst wird. Dazu werden zusätzlich nicht-invasive Techniken etabliert, um Veränderungen der Darmgesundheit bereits während der Aufzucht- und Mastphase der Schweine vorhersagen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zweimalige Blutprobenahme (Tag 1 und 6) bei Absetzferkel (bei 8kg bzw. 8,5kg Lebendmasse), Zweimalige Blutprobenahme bei Mastschweinen (bei 32kg und bei ~70kg Lebendmasse)

2. Art und Anzahl der Tiere

192 Ferkel und 60 Mastschweine

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

Vermeidung: Die Forschungsfrage kann nicht über Ersatzmethoden beantwortet werden, da Ausscheidungsprodukte, Verdaulichkeiten, Darmfunktionalität, resultierende Fleischqualität eines intakten und gesunden Organismus untersucht werden müssen.

Verminderung: Bei beiden Experimenten sollen Blutproben der Tiere zu Beginn, in der Mitte des Versuchs sowie zu Versuchsende gezogen werden. Zur Minimierung des Schmerzes, Leidens und Ängste wird beim Ferkelversuch die Probenahme „Mitte“ und „Ende“ sowie beim Mastschweineversuch die Probenahme „Ende“ während dem Ausbluten der Tiere im Rahmen der Schlachtung genommen. Damit reduziert sich der Bedarf an Blutprobenahmen am lebenden Tier auf den Versuchsbeginn (192 Ferkel und 60 Mastschweine), Versuchstag 6 (192 Ferkel), sowie zur Mitte des Versuchs (60 Mastschweine).

Verfeinerung: Es werden Kot und Blutproben von Ferkeln und Mastschweinen gezogen. Die Analyse verschiedener Markersubstanzen in diesen biologischen Proben soll – eine Korrelation mit den Leistungsdaten der Tiere vorausgesetzt – in Zukunft herangezogen werden können, um mittels nicht- bzw. wenig-invasiven Methoden den Gesundheits- und Leistungszustand der Nutztiere bereits während der Aufzucht bzw. Mastphase verfolgen zu können. Tiere haben Eisenketten mit daran befestigtem Weichholz zum Erkunden. Die Blutprobenahme wird von erfahrenen Tierärzten durchgeführt.

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

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 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 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 zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

8.391 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, genauer 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 geringst mögliche 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 ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

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

Im Rahmen des Tierversuchsprojektes beschäftigen wir uns mit der Charakterisierung des Krankheitsverlaufs von bedeutenden bakteriellen Krankheitserregern des Menschen und möglichen Therapie- und Präventionsmaßnahmen. Zu den Erregern zählen *Vibrio cholerae* (Erreger der Cholera - einer sekretorischen Durchfallerkrankung), pathogene Mitglieder der Enterobacteriaceae (bspw. *Escherichia coli*) und die Erregergruppe der Pasteurellaceae (Bspw. Nicht-typisierbare *Haemophilus influenzae*). Dabei verursacht die Cholera ca. 150.000 Todesfälle pro Jahr und nicht typisierbare *H. influenzae* sind im Krankheitskomplex der COPD beteiligt, einer schweren Lungenerkrankung, welche durch WHO prognostiziert, die dritthäufigste Todesursache weltweit in naher Zukunft sein wird. Neben klassischen Versuchen zur Identifizierung von krankmachenden Eigenschaften der Bakterien, dienen die Tierversuche vor allem der Entwicklung von neuen Impfstoffen.

zu erwartender Nutzen: Weltweit, insbesondere in Industrienationen, verzeichnen wir eine Zunahme an bakterielle Infektionserkrankungen, weil viele Erreger zunehmend Resistenzen gegen Antibiotika entwickelt haben. Lange Zeit wurde versucht durch molekulare Veränderungen der Antibiotika und Entwicklung neuer Antibiotika-Klassen gegen bekannte Angriffsziele des Bakterium der Resistenzzunahme entgegenzuwirken. Heute muss man konsternierend festhalten, dass auf Dauer die Antibiotika-Entwicklung mit der schnelleren Anpassung der Bakterien nicht mithalten kann. Wir brauchen dringend neue strategische Angriffsziele um bakterielle Infektionen zu bekämpfen. Tragischerweise trägt die Unwissenheit über den Lebenszyklus, die Physiologie und Übertragungswege von bakteriellen Erregern bis heute massiv zur Ausbreitung von Infektionserkrankungen bei. Die hier beantragten Tierversuche dienen zum einen für ein besseres Verständnis des Infektionsverlaufs gastrointestinaler und nasopharyngealer Erreger, zum anderen werden neue Impfstoff-Kandidaten gegen die Erreger erprobt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die intranasale oder intragastrale Verabreichung der Erreger erfolgt in der Regel ohne Auffälligkeiten. *Vibrio cholerae* kann in erwachsene Mäuse nur nach Gabe von Antibiotikum kolonisieren. Das international etablierte Modell ist gut beschrieben; es kommt bei der Gabe von Antibiotika kaum zu weiteren phänotypischen Auffälligkeiten. Die Tiere entwickeln nur eine minimale Darmentzündung. Die intra-nasalen oder -gastralen Gaben von

Bakterien für die Maus sind schmerzlos und stellen deshalb ein geringes Stresspotential für die Mäuse dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

4050 Mäuse

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

Vermeidung: Sofern möglich, werden Tierversuche immer vermieden und nur nach Ausschluss von Alternativmethoden, z. B. nach Recherche in der ZEBET-Datenbank, eingesetzt. Zellkulturtechniken zur Vermeidung von Tierversuchen sind während des Projekts vorgesehen bzw. wurden zum Teil bereits eingesetzt. Jedoch lässt sich der komplexe Aufbau des Darms und dessen komplexe Schleimhaut uns die systemische Immunantwort durch Impfung derzeit in Zellkultur nicht ausreichend nachbilden.

Verminderung: Die gewählte Tierzahl ermöglicht den Erhalt von statistisch signifikanten Daten und der Etablierung und Verbesserung der Protokolle. Die experimentelle Planung des Projekts erlaubt die Reduktion der Tierzahl durch intelligente Abbruchkriterien, kleine Gruppengrößen und der Streichung von Gruppen basierend auf Ergebnissen des laufenden bzw. vorangegangenen Versuchs. Am Ende jedes Versuchs werden Proben wie Blut, Gewebe, etc. gesammelt und in flüssigen Stickstoff gelagert, um die größtmögliche Anzahl an Analysen durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Durchführung der Tierversuche erfolgt in einer für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren bestens geeigneten Einrichtung. Die behandelten Tiere werden täglich bezüglich des Allgemeinzustandes kontrolliert, gewogen und nach typischen Symptomen wie Veränderung des Spontanverhaltens, Atemschwäche oder Verlust der Bewegungsfähigkeit untersucht. Bislang gelten die gewählten Immunisierungs- und Kolonisierungsversuche als verhältnismäßig gering belastend. Dennoch wird entlang des Tierversuchs täglich die Belastung jedes Tieres durch objektive Kriterien von geschultem Personal festgestellt und ggf. ein Abbruch des Tierversuchs eingeleitet.

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

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 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 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 zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

13.256 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, genauer 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 geringst mögliche 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 ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

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

Ziel der Studie: In dieser Studie werden unterschiedliche transgene Mausmodelle der Alzheimer'schen Krankheit auf ihr Verhalten im Barnes Maze Test untersucht. Weiters werden wildtyp Mäuse mit einer von 2 Konzentrationen Scopolamin behandelt und im Anschluss ebenfalls im Barnes Maze Test untersucht. Diese Studie soll die Spezifität und Effizienz des Barnes Maze Tests untersuchen um diesen im Anschluss als Alternative für den Morris Water Maze Test verwenden zu können.

Schaden und Nutzenabklärung: Durch die Transgene 5xFAD und APPSL geht für die Tiere kein Stress, Schmerz oder Leid aus, da die Tiere nur geringe Ausfälle zeigen die nur mit spezifischen Tests nachweisbar sind. Die 4-malige intraperitoneale Behandlung der C57Bl/6 Mäuse stellt nur einen geringen Stress, jedoch kaum Schmerz und kein Leid für die Tiere dar. Die Behandlung der gleichen Tiere mit Scopolamin, stellt für die Tiere geringen bis mittelschweren Stress dar, jedoch keinen Schmerz oder Leid. Die Austestung aller Tiere im Barnes Maze Test stellt für alle Tiere nur einen geringen Stress, jedoch keinen Schmerz oder Leid dar. Für die Effizienzaustestung neuer Substanzen gegen die Alzheimer Krankheit werden Mausmodelle verwendet und diese in Verhaltenstests auf ihre kognitiven Leistungen untersucht. Meist wird dafür der Morris Water Maze verwendet, bei dem die Tiere schwimmen müssen, wodurch bei den Tieren Stress ausgelöst werden kann. Um diesen Stress für die Tiere zu verringern, soll hier der Barnes Maze Test für Mäuse in zwei transgenen und einem induzierten Alzheimer Mausmodell getestet werde. Es wird erwartet, dass der Barnes Maze Test weniger Stress bei den Tieren auslöst und dadurch die Variabilität des Tests geringer ist und somit zukünftig weniger Tiere pro Gruppe eingesetzt werden müssen.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 5xFAD Mäuse und 20 nicht transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts
20 männliche APPSL Mäuse und 20 männliche nicht transgene Geschwistertiere
60 männliche C57Bl/6 Mäuse

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

Vermeidung-Replace: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B.

Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Die Austestung des Barnes Maze Test soll die Verwendung des Morris Water Maze Tests verringern und somit weniger Stress für die Tiere darstellen (siehe „Refine“ für Details).

Verminderung-Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe maximal 20 Tiere verwendet werden. Sollten bereits mit einer kleineren Gruppengröße signifikante Ergebnisse gewonnen werden, würden entsprechend weniger Tiere untersucht werden.

Verfeinerung-Refine: Der Barnes Maze Test testet die gleichen kognitiven Leistungen wie der Morris Water Maze Test, jedoch müssen die Tiere bei diesem Test nicht schwimmen. Dadurch ist der Barnes Maze Test weniger stressig für die Tiere und gibt evtl. bereits signifikante Resultate bei einer geringeren Gruppengröße. Nach erfolgreicher Austestung der Tiere im Barnes Maze Test soll dieser Test daher zukünftig vermehrt für Substanztestungen in diesen Mauslinien verwendet werden. Es würden daher weniger Tiere für zukünftige Studien benötigt werden und gleichzeitig die untersuchten Tiere geringerem Stress ausgesetzt werden. Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendigen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche 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. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
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 2015 bei 39.906 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.209 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. 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. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

7.343 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 bzw. Kombinationen geprüft, die auf Basis 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, genauer 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 geringst mögliche 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 ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die in vivo Austestung dreier neuer Substanzen gegen die Huntingtonkrankheit im transgenen Tiermodell. Die Tiere werden für 8 Wochen intraperitoneal mit den Substanzen behandelt und während dieser Zeit wiederholt in verschiedenen motorischen Verhaltenstests auf Defizite untersucht. Die Hälfte der Tiere wird im Anschluss auf ihre Überlebensrate untersucht, während die andere Hälfte der Tiere euthanasiert wird und die Gewebe biochemisch und histologisch auf Krankheits-spezifische Pathologien untersucht werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Das Transgen löst in den Tieren ab einem Alter von ca. 9-11 Wochen erste motorische Defizite, z. B. im Nest Building, aus. Tiere die im Alter von 12 Wochen euthanasiert werden, werden durch das Transgen daher nur einem schwachen Stress oder Leid ausgesetzt sein. Tiere die auf ihre Überlebensrate untersucht werden, werden starke Symptome entwickeln und daher starkem Stress, Leid und evtl. auch Schmerz ausgesetzt sein. Die Verhaltenstests werden nur bis zu einem Alter von 12 Wochen durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sollten die Tiere nur schwache motorische Defizite aufweisen, so dass die Tests nur schwachen bis max. mittelgradigen Stress für die Tiere bedeuten. Die tägliche intraperitoneale Behandlung der Tiere über einen Zeitraum von 8 Wochen bedeutet für die Tiere nur schwachen Stress und Schmerz, da sie sich im Laufe der Behandlungszeit an die Prozedur gewöhnen werden. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen einen positiven Effekt auf die Krankheitssymptome der Tiere haben. Jedoch können Nebenwirkungen die Stress oder Schmerz auslösen nicht ausgeschlossen werden. Durch diese Studie wird es möglich sein die Wirksamkeit dreier neuer Substanzen gegen die Huntingtonkrankheit im Tiermodell zu testen und dadurch die weitere Entwicklung dieser Substanzen zu fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 140 Huntington Mäuse und 20 nicht transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts beantragt.

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

Vermeidung: Um neurodegenerative Erkrankungen erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen

können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: Da die Variabilität von Behandlungsstudien und Verhaltenstests im Vergleich zu z. B. biochemischen Analysen sehr hoch ist, muss die Gruppengröße in einem gewissen Bereich gewählt werden. In dieser Studie wird eine Gruppengröße von 20 Tieren gewählt. Da hier einerseits von einigen Tieren Gewebe gewonnen und andererseits eine Analyse der Überlebensrate durchgeführt werden soll, werden die Gruppen nach den Verhaltenstests halbiert, so dass nur noch eine Gruppengröße von 10 pro Studienarm gegeben ist.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Behandlung und Verhaltenstestung durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen und Apparaten vertraut gemacht, um Stressreaktionen zu vermeiden. Dies ermöglicht es außerdem, die geplanten Blutentnahmen ohne Restrainen durchzuführen. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es der Versuchsaufbau, die Tierzahl und die Aggressivität von männlichen Tieren erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Gruppenverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Die Verhaltensversuche arbeiten mit positiver Konditionierung anstelle von Bestrafung. Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Humane Endpunkte werden unter Punkte genauer erläutert. Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 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
Herz- und Kreislauferkrankungen gehören immer noch zu den häufigsten Todesursachen weltweit. In den meisten Fällen sind sie die Folge atherosklerotischer Gefäßwandverdickungen, welche durch hohe Cholesterinwerte aber auch andere Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen oder Bluthochdruck entstehen. Als weiterer Risikofaktor hat sich in den letzten Jahren Hyperhomocysteinämie (HHcy) herausgestellt. HHcy ist charakterisiert durch einen erhöhten Homocysteinspiegel im Blut, der bei 5-10% der Gesamtbevölkerung und sogar bei bis zu 30% der Senioren auftritt. Die Mechanismen, wie HHcy zur Atherosklerose-Entwicklung führen oder beitragen kann, sind kaum geklärt, und somit der Fokus dieses Projekts.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt wird die Hypothese untersucht, ob HHcy-assozierte Atherosklerose durch einen Cholesterin-unabhängigen Mechanismus verursacht wird, welcher in Zusammenspiel mit Hypercholesterinämie zur weiteren Verschlechterung von Atherosklerose-geprägten Krankheitsbildern führt. Wir gehen davon aus, dass der Haupteinfluss von erhöhtem Homocystein durch die Synthese von 5-Adenosyl-L-Homocystein (AdoHcy) entsteht, welches bei HHcy akkumuliert und viele zelluläre Prozesse beeinflusst. Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Entstehung atherosklerotischer Plaques und Gefäßveränderungen in HHcy- und/oder Hypercholesterinämie-induzierter Atherosklerose sollen Aufschluss über spezifische, noch ungeklärte Mechanismen geben, die HHcy und Atherosklerose miteinander verbinden. Die Analyse der Konzentrationen von HHcy-assozierten Metaboliten sowie die Folgen der gezielten Änderungen eben dieser sollen die Auslöser(n) von HHcy-assozierten Atherosklerose aufzeigen. Diese Studien werden sowohl mechanistische Einblicke in die Entstehung von Atherosklerose ermöglichen, als auch dabei helfen, den Weg für eine verbesserte Diagnostik und neue therapeutische Ansätze im Kampf gegen Herz- und Kreislauferkrankungen zu erarbeiten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden erwachsen erworben und zur Eingewöhnung für eine Woche gehalten. Danach erfolgt eine operative Schädigung der Aortengefäße, schmerzfrei unter entsprechender Narkose. Dabei ist keine physische Beeinträchtigung der Tiere zu erwarten, postoperative Schmerzen entsprechen denen beim Menschen. Die Tiere werden dann für zwei Tage beobachtet und erhalten danach die entsprechenden Diäten zur Ausdifferenzierung der Hyperhomocysteinämie bzw. der atherosklerotischen Plaques in den geschädigten Regionen. Auch hier ist keine

weitere Schmerzbelastung bei den Tieren zu erwarten. Durch die Injektionen wird keine zusätzliche Schmerzbelastung erwartet. Im Schnitt sechs Wochen nach der operativen Schädigung erfolgt dann die Sakrifizierung entsprechend den Bestimmungen, und danach die ex vivo Analysen.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Kaninchen

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da Herz-Kreislauf Erkrankungen wie die Entstehung von atherosklerotischen Plaques in den Gefäßen und Hyperhomocysteinämie nicht z. B. in Zellkulturen nachgestellt werden können. Da größere Versuchstiere dem menschlichen Szenario der Atherosklerose näher kommen, werden für diese Studie Kaninchen benötigt.

Verminderung: Durch die aufwendigen Messungen, in vivo mittels Ultraschall und ex vivo mittels Histologie und neuester analytischer Methoden, wird angestrebt den größtmöglichen Wissenszuwachs aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren zu gewinnen. Sollten sich statistisch eindeutige Ergebnisse bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden.

Verfeinerung: Sämtliche Eingriffe bei den Versuchstieren erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Die Tiere werden zunächst für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Es findet über den Versuchszeitraum ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch das Tierpflegepersonal und Experimentatorenteam statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und nicht-invasive Messungen ohne Stress und idealerweise ohne oder mit nur geringer Sedierung durchgeführt werden können. Das Tierärzteam kontrolliert die Tiere regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand. Die Kaninchen werden in genormten Käfigen den Bestimmungen entsprechend gehalten und erhalten Enrichment in Form von z. B. Hartholzstückchen.

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

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

Versuchstiere mit gezielten genetischen Veränderungen stellen wertvolle Instrumente für die biomedizinische Forschung dar. Allerdings können manche genetische Veränderungen bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt wird daher die Genehmigung für die Erhaltungszucht von 26 genetisch veränderten Mausstämmen beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziel des vorliegenden Projektes ist (i) die Erhaltung der Mausstämme über die Projektdauer von 5 Jahren sowie (ii) deren Bereitstellung für die Weiterverwendung in Forschungsprojekten der lokalen Arbeitsgruppen. Für Stämme, zu denen noch keine ausreichenden Informationen über mögliche Belastungen durch die jeweilige gentechnische Veränderung vorliegen, werden diese durch systematische Analysen (allgemeines Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten) erarbeitet. Die dazu erforderlichen Untersuchungen sind ausschließlich nicht-invasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen daher keinerlei Belastung für die Tiere dar.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen besteht in der Bereitstellung von Versuchstieren mit ausgewählten genetischen Veränderung für Projekte auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung, sowie die Erhaltung dieser Linien an der lokalen Einrichtung. Ein weiterer Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematisch erhobenen und dokumentierten Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 13 der 26 beantragten Linien tragen genetische Veränderungen, die zwar per se vermutlich keine Belastung für die Tiere bewirken, jedoch Defekte im Immunsystem verursachen. Diese Tiere sind daher einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt, das aber durch spezifiziert pathogenfreie (SPF) Haltungsbedingungen weitgehend minimiert wird. Drei Linien entwickeln mit fortschreitendem Alter Hautläsionen bzw. in Einzelfälle kachektische Syndrome, deren Auftreten ein definitives Abbruchkriterium darstellt. Tiere dieser Linien werden in der Regel noch vor Auftreten von Läsionen ausgeschieden. Für 10 Linien liegen noch keine ausreichenden Informationen über genetisch bedingte Belastungen vor. Diese sollen im Rahmen des Projekts erarbeitet werden. Aus der Art der genetischen

Veränderungen sowie den bisherigen Erfahrungen lässt sich für diese Tiere keine das Wohlbefinden erkennbar beeinträchtigende Wirkung erwarten.

Für die Erhaltung von 26 Mausstämmen über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von insgesamt 8.640 Mäusen benötigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

8.640 Mäuse

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

Vermeidung: Die Nutzer der Einrichtung werden durch das lokale Tierschutzgremium dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht benötigt werden. Solche Stämme sollen im Bedarfsfall neu angeschafft oder kryokonserviert werden.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten sollen auf das nötige Minimum an Individuen beiderlei Geschlechts beschränkt werden, und Nachfolgenerationen sollen in möglichst großen Zeitabständen gezüchtet werden, ohne jedoch den Verlust eines Stammes durch Überalterung zu riskieren. Tiere, die aus der Erhaltungszucht entstehen und zur weiteren Zucht nicht benötigt werden sollen, soweit möglich, in anderen Projekten weiter verwendet werden.

Verfeinerung: Die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen sind ausnahmslos nicht invasiv bzw. post mortem Untersuchungen. Die Genotypisierung soll, soweit praktikabel, an den Gewebenbiopsien durchgeführt werden, die im Zuge der Kennzeichnung durch Ohrlochung ohnehin anfallen. Wo Blutproben zur Analyse erforderlich sind, werden die Methoden so weit minimiert, dass eine möglichst geringe Menge Blut für die Analyse ausreicht.

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

Auch in der heutigen Zeit der modernen Chirurgie stellt die Operation an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) einen der anspruchsvollsten und komplikationsbefahfteten Eingriffe dar. Ein häufiges Problem nach solch einer Operation ist die Pankreasfistel, also der Austritt von aggressiven Verdauungssäften durch insuffiziente Abheilung und Versiegelung der Schnittfläche des Organs. Dies kann wiederum potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Bauchfellentzündung, Sepsis, Abszess oder massive Blutungen nach sich ziehen. Die Morbidität nach Pankreasoperationen ist daher nach wie vor hoch, zieht hohe Kosten für das Gesundheitssystem nach sich und schränkt die Lebensqualität der Patienten, die in onkologischen Fällen ohnehin eine eingeschränkte Lebenserwartung haben, erheblich ein. Um eine rasche Abheilung der Resektionsstelle nach einer Operation zu gewährleisten und der verzögerten Versiegelung mit Leckage von Verdauungssäften vorzubeugen, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Operationstechniken untersucht, verglichen und verfeinert. Außerdem wurden unterschiedliche Materialien wie beispielsweise Gewebekleber oder Blutstillungsfließ an der Bauchspeicheldrüse angebracht, und man versuchte, die Schnittfläche mit körpereigenem Gewebe abzudecken. Bislang konnte dennoch keine zufriedenstellende Reduktion der Fistelraten erzielt werden und die postoperative Morbidität bleibt weiterhin hoch. Es soll nun im Rattenmodell der Pankreasleckage (durch Teilresektion des Pankreas) der Einfluss von aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen (ASC) auf die Abheilung der Pankreasresektionsfläche untersucht werden. Von Interesse ist dabei, ob eine geringere Leckagerate bzw. raschere Gewebeversiegelung erzielt werden kann und welche Signalwege auf molekularbiologischer Ebene beeinflusst werden. Die Applikation der ASC an der Absetzungsstelle erfolgt im Anschluss an die Pankreasteilresektion mittels ASC-besetzter Trägermedien. Dabei kommen eine vorbeschriebene Technik bei der die Stammzellen in mehreren Schichten kultiviert werden sowie zwei innovative Techniken zur Anwendung. Wie im Rattenmodell der partiellen Pankreasresektion sollen männliche Sprague Dawley Ratten für das Projekt der ASC-Applikation verwendet werden. Die Anzahl der Tiere wird entsprechend den Ergebnissen angepasst und so gering wie möglich gehalten, sodass in den geplanten 12 Monaten maximal 166 Ratten benötigt werden. Sollte bereits nach Operation von weniger Tieren ein signifikantes Ergebnis vorliegen, so kann die Versuchsreihe früher abgeschlossen werden.

zu erwartender Nutzen: Zumal in der Literatur beschrieben wurde, dass ASC beispielsweise über parakrine Signalwege immunmodulierend und teils antiinflammatorisch auf benachbarte Zellen wirken können und ihnen damit ein erhebliches Potenzial unter anderem in der Milderung von Pankreatitis zugeschrieben wird, sollen ASC nun in gleicher Weise an der Resektionsfläche nach partieller Pankreasresektion wirken. Durch positive Beeinflussung der Reparatur an der Absetzungsstelle nach Pankreasoperation könnten Komplikationen, welche durch Sekretion von Verdauungssäften an der Absetzungsstelle verursacht werden, reduziert werden. Die hohe Morbidität nach Eingriffen am Pankreas könnte dadurch gesenkt und Lebensqualität gewonnen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Austretens enzymhaltiger Verdauungssäfte sind entzündliche Prozesse rund um das Pankreas zu erwarten. In früheren Versuchen (Etablierung des Modells der partiellen Pankreatektomie) konnte beobachtet werden, dass die Tiere bereits 1 Stunde postoperativ klinisch keinerlei Auffälligkeiten, insbesondere keinen reduzierten Allgemeinzustand zeigten. Die Tiere werden engmaschig überwacht und erhalten Schmerzmedikation sowie uneingeschränkten Zugang zu Futter und Wasser. Weiters besteht für alle Tiere inklusive der Kontroll-Gruppe das Risiko einer Wundheilungsstörung oder eines Infektes nach Laparotomie. Auch dieses Risiko ist entsprechend der Vorerfahrungen (keine Wundheilungsstörungen im Pankreasresektionsmodell) minimal.

2. Art und Anzahl der Tiere

166 Ratten

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

Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung: Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mehreren Tagen unter Standardbedingungen in Temperatur-kontrollierten Räumen mit entsprechender Luftzirkulation und 12-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus, werden die Tiere einem Operationsarm zugeteilt und unter adäquater Anästhesie und Analgesie operiert. Eine möglichst standardisierte Vorgehensweise bei der Operation soll eine gute Vergleichbarkeit und dadurch eine möglichst geringe aufzuwendende Versuchstieranzahl gewährleisten. Postoperativ werden die Ratten einzeln untergebracht, um gegenseitige Verletzungen zu vermeiden. Es wird auf eine konstante Körpertemperatur und ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet und die Tiere bleiben unter regelmäßiger Beobachtung und Schmerztherapie. Die Fragestellung ist nicht durch Ersatzmethoden zu bearbeiten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2019 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Epilepsie betrifft etwa 1 % der Bevölkerung, verursacht große sozio-ökonomische Kosten und kann für die betroffenen Patienten sehr belastend sein. Etwa 40 % aller Epilepsiepatienten sind von Temporallappenepilepsie betroffen. Diese Form der Epilepsie ist besonders schwer medikamentös zu behandeln und so wirken bei 30-40 % dieser Patienten die derzeit verfügbaren antiepileptischen Medikamente nicht oder nur unzureichend. Die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieansätze ist daher für diesen Teil der Patienten von größter Bedeutung. Forschungen der letzten 15 Jahre zeigten, dass in Gehirnen von menschlichen Epilepsiepatienten und von Tieren aus Epilepsiemodellen chronische Entzündungsprozesse stattfinden. Auf der einen Seite konnte gezeigt werden, dass epileptische Anfälle eine Entzündung im Gehirn auslösen können. Andererseits aber können entzündliche Prozesse selbst wiederum zu epileptischen Anfällen führen. Eine Schlüsselrolle bei der chronischen Entzündung im epileptischen Gehirn scheinen die sogenannten toll-like-Rezeptoren zu spielen. Diese Rezeptoren werden im epileptischen Gewebe vermehrt gebildet und könnten ein Ziel für neue antiepileptische Therapieansätze sein. Im vorliegenden Projekt soll die Rolle des toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) in verschiedenen Tiermodellen (Modell für akute Anfälle bzw. Modelle für chronische Epilepsie) näher untersucht werden. Besonders vielversprechend ist der Ansatz, TLR2 in chronisch epileptischen Mäusen mit spezifischen Antagonisten zu hemmen und so dessen Beitrag zu einer Erhöhung der Erregbarkeit zu verhindern. Für diese Experimente werden die Mäuse mit einem kabellosen Sender implantiert, um deren Gehirnaktivität (EEG) aufnehmen zu können. Die hier gewonnenen Ergebnisse könnten die Grundlage einer auf TLR2-Antagonisten basierenden antiepileptischen Therapie bilden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Implantation des telemetrischen EEG-Senders (Transmitter) wird von den Mäusen problemlos vertragen und bietet gegenüber herkömmlichen verkabelten Systemen den Vorteil der völligen Bewegungsfreiheit der Mäuse. Die Mäuse zeigen schon kurz nach der Operation ihr normales motorisches Verhalten (Laufen, Klettern,...) und scheinen durch das Gewicht des Senders (1.9 g) nicht in ihren Bewegungen eingeschränkt zu sein. Beim Modell für akute Anfälle wird den Mäusen unter Narkose Kainsäure verabreicht, wodurch bei den Mäusen ca. 5 bis 15 leichte epileptische Anfälle ausgelöst werden. Diese werden von den Mäusen gut vertragen und nach spätestens 2 Stunden sind auch im EEG keine Auffälligkeiten mehr zu sehen. Die Mäuse entwickeln hier keine Epilepsie. Bei den 2

Modellen für chronische Epilepsie wird den Mäusen entweder Kainsäure (unter Narkose) oder Pilocarpin injiziert, wodurch ein von epileptischen Anfällen geprägter Status epilepticus ausgelöst wird, welcher nach 2 Stunden durch Gabe von Diazepam gestoppt wird. In der Folge erholen sich die Mäuse und entwickeln nach wenigen anfallsfreien Tagen spontane epileptische Anfälle. Diese sind relativ kurz (etwa 30 Sekunden) und werden von den Mäusen in der Regel gut vertragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen über einen Zeitraum von 4 Jahren maximal 396 erwachsene Mäuse verwendet werden. Davon sind 288 Wildtyp-Mäuse, 48 TLR2-KO-, 48 TLR4-KO- und 12 TLR2/4-KO-Mäuse.

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

Vermeidung: Experimente zur Überprüfung der Funktionalität des TLR2-Rezeptors und seiner Co-Rezeptoren in Nerven- und Gliazellen sollen nicht am lebenden Tier, sondern mittels Ex-vivo-Untersuchungen an isolierten Zellen im Vergleich mit käuflich erhältlichen Zelllinien erfolgen.

Verminderung: Durch die stufenweise Durchführung der Experimente mit einer Zwischenevaluation kann die Zahl der im folgenden Experiment verwendeten Mäuse gewöhnlich deutlich niedriger gehalten werden.

Verfeinerung: Im Gegensatz zu früheren Modellen folgt das Setzen eines anfänglichen Status epilepticus unter Narkose, mit im Vergleich zur Literatur geringeren Stoffmengen, und zeitlich begrenzt durch Einsatz antikonvulsiver (Krampfhemmender) Substanz (Diazepam, 20 mg/kg). Die für die EEG-Ableitung verwendeten kabellosen Sender sind für die Mäuse viel leichter zu ertragen als die früher verwendeten verkabelten Systeme.

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

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

In dieser Studie wollen wir untersuchen, ob sich das micro-RNA (miRNA)-Expressionsmuster von Mäusen mit Autoimmunmyokarditis von jenem gesunder Tiere unterscheidet und ob die Substitution von in der Myokardhis dysregulierten miRNAs einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Die therapeutische Anwendung von miRNAs bzw. synthetischen miRNA-Antagonisten (AntagomiRs) wurde zuvor bereits in mehreren Tiermodellen untersucht und lieferte vielversprechende Resultate- eine Anwendung in der Autoimmunmyokarditis bei Mäusen ist unseres Wissens nach bisher jedoch noch nicht untersucht worden. Zudem glauben wir aufgrund unserer Voruntersuchungen mit T-Zell Antikörpern, dass diese aufgrund immunologischer und kardioprotektiver Effekte den Krankheitsverlauf der Myokarditis beeinflussen können. Aus diesem Grund wollen wir in dieser Studie zusätzlich die Wirkung von T-Zell Antikörpern auf den Krankheitsverlauf der Myokarditis untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Sollte die Intervention mittels miRNAs oder T-Zell Antikörpern einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Myokarditis haben, könnten weitere Studien am Menschen durchgeführt werden, was zu einem neuen Therapieansatz in der Myokarditis führen könnte. Zudem erwarten wir uns ein vertieftes Verständnis für die Rolle von miRNAs in der Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Induktion der Autoimmunmyokarditis werden die Tiere an den Tagen 0 und 7 mittels einer subkutanen Injektion des c-Myosinfragments immunisiert. Am Tag 14 und Tag 17 erhalten die Tiere miRNAs bzw. ATG mittels intraperitonealer Injektion als Intervention. Am Tag 21 werden die Tiere mittels Ketamin und Xylazin tief narkotisiert, echokardiographiert und dann schmerzlos eingeschläfert, um eine histopathologische Untersuchung des Herzens zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 159 8-10 Wochen alte Balb/c Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Ziel der geplanten Studie ist es, die Auswirkung und den möglichen therapeutischen Nutzen von miRNAs und T-Zell Antikörpern auf den Krankheitsverlauf der experimentellen Autoimmunmyokarditis in Mäusen zu untersuchen. Prinzipiell gäbe es die Möglichkeit die Auswirkung dieser Faktoren auch im Zellkulturmodell, zum

Beispiel an kardialen Fibroblasten oder Kardiomyozyten, zu testen. In diesen Experimenten können jedoch immer nur kleine Teilbereiche der pathophysiologischen Auswirkungen einer Myokarditis untersucht werden (z. B. Gewebsinfiltration mit Leukocyten, Apoptose der Myozyten) und sie sind somit ungeeignet, die gesamten Auswirkungen unserer Intervention auf den Organismus darzustellen. Eine Untersuchung der Auswirkungen miRNAs und T-Zell Antikörpern auf den Krankheitsverlauf der Myokarditis ist, auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen der Intervention, in in-vitro Studien nicht möglich. Daher ist es notwendig diesen Effekt in einem Tiermodell zu untersuchen um eine genauere Aussage darüber zu gewinnen welche Auswirkungen die von uns zu untersuchenden Faktoren haben.

Verminderung: Aufgrund der Pilotphase, dem Teil 1 (Next Generation Sequencing), sowie der vermuteten Ausfallsquote in Teil 2, wird eine relativ hohe Anzahl an Tieren für diese Studie beantragt. Die Anzahl an Tieren ist jedoch für die Untersuchung notwendig um trotz der zu erwartenden Ausfallzahlen noch ausreichend viele Tiere in allen Vergleichsgruppen zu erhalten, sodass die gewonnenen Daten im Sinne einer seriösen und aussagekräftigen statistischen Auswertung evaluiert werden können. Zudem erachten wir eine Pilotphase zur Testung des Konzeptes und zur Erlernung der benötigten Technik für nötig um ein valides Resultat zu erhalten. Sollte sich im Rahmen der Experimente ein guter therapeutischer Effekt durch die von uns untersuchten Faktoren abzeichnen und sich ein signifikantes Ergebnis nachweisen lassen, ist geplant soweit wie möglich die beantragte Anzahl der Tiere zu reduzieren bzw. nicht komplett aufzubreuchen.

Verbesserung der Verwendung von Tieren: Die Tiere werden täglich auf Veränderungen hin untersucht. Sollten die Tiere von ihrem Äußeren oder ihrem Verhalten her Veränderungen aufweisen, wird dies protokolliert und das Tier bei Zutreffen eines Abbruchkriteriums schmerzlos eingeschläfert. Veränderungen werden anhand eines Score-Sheets nach dem Schweregrad graduiert und protokolliert.

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

Moderne Broilerrassen zeichnen sich durch eine kontinuierlich steigende Wachstumsrate und Futtereffizienz aus. Die gesteigerte Performance geht allerdings mit einer verringerten Hitzetoleranz einher. Die Haltung von Broilern bei hohen Umgebungstemperaturen beeinträchtigt bekanntermaßen die Leistung, Darmintegrität, Immunantwort und Fleischqualität der Tiere. Hitzestress reduziert die Performance der Broiler aufgrund der Störung des antioxidativen Status im Körper der Tiere. Darüber hinaus wird die Futteraufnahme reduziert, um die metabolische Wärmeproduktion zu minimieren. Antioxidantien sind notwendig, um die Menge an reaktiven oxidativen Spezies im Körper zu reduzieren und dadurch die negativen Auswirkungen von Hitzestress zu minimieren. Neben anderen Darm modulierenden Effekten, wirken PhytoGene bekanntlich antioxidativ und immunmodulierend, da sie bioverfügbare Polyphenole enthalten, welche die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) im Körper neutralisieren und die antioxidative Kapazität des Körpers steigern. PhytoGene Futtermittelzusatzstoffe sind, laut Definition, aus Pflanzen gewonnene Zusatzstoffe, die in der Tiernahrung enthalten sind, um die Produktivität, Futter- und Lebensmittelqualität sowie die Tierzuchtleistung zu verbessern. PhytoGene Futtermittelzusatzstoffe verbessern die zelluläre Immunantwort und wirken sich sowohl positiv auf die Futteraufnahme als auch die Körpergewichtszunahme aus, ohne das Futterverwertungsverhältnis zu beeinflussen. Der Einsatz von phytoGenen Futtermittelzusätzen unter Hitzestressbedingungen scheint daher den antioxidativen Status von Broilern positiv zu beeinflussen Diese Hypothese soll in diesem Projekt untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit unterschiedlicher Formulierungen von phytoGenen Futtermittelzusatzstoffen zu untersuchen und zu eruieren welche Formulierung die Resistenz gegenüber Hitzestress, den Erhalt der Leistung und die Magen-Darm-Gesundheit der Broiler am besten unterstützt. Dazu werden sowohl zootechnische Parameter gemessen, also auch pathologische Untersuchungen im Gastrointestinaltrakt durchgeführt. Die Studie soll neues Wissen über a) die Wirksamkeit sowie die zugrundeliegenden Mechanismen von phytoGenen Futtermittelzusätzen insbesondere unter Hitzestress, b) neue Biomarker für

Hitzestress, sowie c) Darmpermeabilität liefern. Die Resultate der Studie sind relevant für die Geflügelproduktion und leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Wirksamkeit der phyto-genen Futtermittelzusatzstoffe auf die Leistungsparameter und Magen-Darm-Gesundheit von Broilern unter Hitzestress zu untersucht, werden 50% der Tiere an zwei Tagen (Tag 14 und Tag 29) über einen Zeitraum von 10 Stunde bei einer Raumtemperatur von max. 38°C gehalten. Ein mittlerer Schweregrad der Belastung wird für diese 192 Tiere angenommen. Das Wohlbefindens der restlichen 192 Tiere wird durch das Handling, die wiederholten Wie-gungen (an den Tagen 0, 14, 28, 42) und die orale Applikation von FITC-Dextran gering beeinflusst. An den Tagen 28 und 29 werden jeweils 32 Tiere (8 Tiere pro Gruppe) stress- und schmerzfrei für die Probennahme euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

384 Broiler, 308 Küken (gemischtgeschlechtlich)

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

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist es die Wirksamkeit unterschiedlicher Formulierungen von phyto-genen Futtermittelzusatzstoffen im Tier zu untersuchen und zu eruieren welche Formulierung die Resistenz gegenüber Hitzestress, den Erhalt der Leistung und die Magen-Darm-Gesundheit der Broiler am besten unterstützt. Die Durchführung dieses Projektes ist daher 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 (384 Tiere, pro Gruppe: 6 Replikate mit je 8 Tieren) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis für die Leistungsparameter zu erhalten. Für die Blut-, Gewebe- und histologischen Proben werden insgesamt 8 Tiere pro Gruppe verwendet.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (Tag 0 - 42) in Buchten zu je 8 Tieren gehalten. Der Boden der Bucht ist mit Einstreu bedeckt. Die Tiere können sich in den Buchten frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem Futter versorgt (Futter und Wasser ad libitum verfügbar). Die Tiere werden während des gesamten Versuchs videoüberwacht und zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Die Hitzestressphase wurde so gewählt, dass die 192 Broiler der Hitzestress-Gruppen nur so kurz wie möglich (an 2 Tagen für je 10 Stunden) unter der Belastung der erhöhten Temperatur (max. 38°C) stehen. Während des Projektes werden Stress und

Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Das Auftreten von abweichendem Verhalten, insbesondere während der Hitzestress Phasen, wird dokumentiert. Tiere, die während der Hitzestress Phase abweichendes Verhalten (z. B. Hecheln) zeigen, werden vom Versuch ausgeschlossen. Sollten die Tiere generell Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Basierend auf Abbruchkriterien (Gewichtsverlust, verringerte Futteraufnahme, abnormales Verhalten, erhöhtes Auftreten von Verletzungen und Mortalität) kann der Versuch vorzeitig beendet werden.

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

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

Das Verständnis des neuronalen Codes stellt eine der größten Herausforderungen moderner Biowissenschaften dar. Insbesondere konnte bislang die Frage nicht geklärt werden, ob einzelne Zellen oder Neuronenpopulationen für die Codierung von verhaltensrelevanten Informationen verantwortlich sind. Ebenso ist nicht bekannt, ob einzelne Neuronen ein breites Tuning aufweisen oder die Aktivität als hochselektiv einzustufen ist. In einem Extremszenario muss eine große Zellpopulation aktiv werden, um Informationen an nachgelagerte Zielpunkte in neuronalen Netzwerken zu übermitteln. Im anderen Extremfall würde die Aktivität einer Einzelzelle — historisch als „Großmutterneuron“ bezeichnet — ausreichen, um den Informationsfluss in Gang zu setzen. Zur Klärung dieser fundamentalen Fragen soll an Mäusen eine Kombination aus Verfahren der Elektrophysiologie, Optogenetik und Verhaltensanalyse angewandt werden. Für eine fundierte behavioristische Datenanzeige werden ein Angstkonditionierungsprotokoll, ein operantes Konditionierungsparadigma sowie ein Platzpräferenzprotokoll eingesetzt.

zu erwartender Nutzen: Anhand der geplanten Versuche sollen zentrale Einsichten in die Codierung von Informationen im Gehirn und die Zusammenhänge zwischen synaptischer Funktion und Verhalten gewonnen werden. Zudem wird erwartet, dass das Projekt grundlegende Erkenntnisse für das Verständnis von synaptischen Erkrankungen wie chronischen Schmerzzuständen, Epilepsie, Depressionen, Schizophrenie oder Autismus sowie neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer liefert, die sich durch eine Fehlfunktion der Synapsen kennzeichnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wesentlich für die Erreichung unserer Projektziele ist der Einsatz von sehr komplexen, aber auch sehr gut etablierten chirurgischen sowie einfachen, nicht chirurgischen Methoden, um unsere Zielregion entsprechend darstellen und erforschen zu können. Diese Eingriffe werden jedoch ausschließlich unter Verwendung von erprobten Narkoseprotokollen, die dem aktuellen Stand der „Good Veterinary Practice“ entsprechen, durchgeführt. Hochmoderne Narkoseprotokolle werden, begleitet von einer, der aktuellen medizinischen Praxis entsprechenden, Schmerztherapie angewendet. Unnötig verursachter Schmerz würde sich für unseren Projekterfolg als besonders kontraproduktiv erweisen, einer zuverlässigen Schmerztherapie wird daher besonderes Augenmerk geschenkt. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere ausgesetzt werden könnten ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Labormäuse. Insgesamt werden 500 Tiere über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

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

Vermeidung: Mit diesem Projekt soll die Größe von Neuronensembles erforscht werden, die für die Codierung von verhaltensrelevanten Informationen im Gehirn erforderlich ist. Da anhand der Experimente die Zusammenhänge zwischen Zellaktivität und Verhaltensebene identifiziert werden sollen, können die Versuchsreihen nicht in Form von in-vitro-Experimenten an kultivierten Neuronen oder Hirnschnitten vorgenommen werden. Ebenso kommen theoretische Analysen anhand von Computermodellen hierfür nicht in Frage. Dennoch können wir aus bisherigen in-vitro-Versuchen und computerbasierten Analysen auf ein umfangreiches Wissen über synaptische Transmissionen und Verbindungen zurückgreifen, das zur Formulierung konkreter Hypothesen über die Netzwerkfunktion geführt hat. Als besonders vorteilhaft erweist sich, dass sämtliche in-vivo-, in-vitro und in-silico-Ansätze direkt im Labor des PI verfolgt werden. Somit kann die Anzahl der Tiere durch sorgsame Versuchsplanung in Verbindung mit modellbasierter Hypothesen-Generierung auf ein Minimum reduziert werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchsmäuse wird auf ein Mindestmaß beschränkt durch 1) die Anpassung der Gruppengröße basierend auf den Ergebnissen von Vorversuchen (siehe oben). 2) eine kontinuierliche Verbesserung der chirurgischen Verfahren, verhaltensbezogenen Setups und der verwendeten Analyse-Software. 3) intensives Training des Teams in Bezug auf chirurgische Eingriffe und Verhaltensexperimente. Dadurch können Probleme und der Verlust von Tieren aufgrund inadäquater chirurgischer Interventionen vermieden werden.

Verfeinerung: Auf Grundlage der Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet und unseren Ergebnissen aus den Vorversuchen sollen die Experimente durch die Konzentration auf die aufschlussreichsten Verhaltensparadigmen bei gleichzeitiger Beendigung weniger informativer Forschungsreihen weiter verbessert werden. Sämtliche Versuchs- und Behandlungsverfahren entsprechen dem modernsten Stand der Technik und werden auf professionelle Weise angewandt.

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

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

Die Erforschung der Intelligenz von Rabenvögeln wird von unserer Gruppe seit geraumer Zeit sehr erfolgreich betrieben. Die meisten der Untersuchungen wurden an Kolkraben durchgeführt und bezogen sich auf Beobachtungen zum Sozialleben von Nichtbrütern, speziell deren Freundschafts- und Partnerbeziehungen. Ergänzt wurden diese Beobachtungen durch Verhaltensexperimente in großzügigen Volieren an handaufgezogenen Vögeln. Die bisherigen Ergebnisse belegen, dass soziale Beziehungen von Raben mit denen von Primaten vergleichbar sind. Interessanterweise fanden wir unter Freilandbedingungen eine weitere soziale Ebene, die man als lose örtliche Gemeinschaft beschreiben kann, wo Mitglieder kommen und gehen können, sich aber individuell zu kennen scheinen. Offen ist jedoch, inwieweit bei diesen Gemeinschaften Verwandtschaftsbeziehungen eine Rolle spielen; zudem ist noch nicht geklärt, inwieweit Raben ein ‚Zugehörigkeitsgefühl‘ zu derlei Gruppen entwickeln. Um diesen Fragen nachzugehen, ist eine Fortführung zweier erfolgreicher vorangegangenen Studien geplant: erstere basiert auf einer Langzeitanalyse von genetischen Verwandtschaft, wozu neu markierten Vögeln eine geringe Menge an Blut abgenommen wird; letztere basiert auf einer kurzfristigen Manipulation der Gruppenzusammensetzung durch Entnahme von bestimmten Vögeln von bis zu drei Tagen. Eine derartige Manipulation stellt nichts anders als eine standardisierte Version des natürlichen Kommens und Gehens dar. Sie erlaubt uns einerseits mittels einfacher Verhaltenstests eine individuelle Charakterisierung der Raben außerhalb ihrer sozialen Gruppe durchzuführen, andererseits den Fokus auf das Verhalten der Individuen bei ihrer Rückkehr in die Gruppe zu richten. Zudem soll auf die verbleibenden Gruppenmitglieder während und nach der Entnahme geachtet werden. Ersteres betrifft die Fragen, wie gut Raben mit unterschiedlicher Persönlichkeitsstruktur mit der kurzfristigen Abwesenheit von Artgenossen bzw. deren Wiedereingliederung in die Gruppe umgehen können und inwieweit dies mit den gezeigten Mustern im Kommen und Gehen unter Alltagsbedingungen zusammenhängt. Letzteres soll klären, inwieweit bestimmte Individuen bestimmte soziale Rollen einnehmen und wie schnell diese Rollen übernommen bzw. abgegeben werden. Die Population in den nördlichen Alpen scheint hierfür besonders geeignet, da die Vögel an die Anwesenheit von menschlichen Beobachtern an bestimmten Orten gewohnt sind. Ein Teil der Raben sucht freiwillig und wiederholt die lokalen Reusenfallen auf, was einen regelmäßigen Zugriff auf die Vögel erlaubt. Ein detailliertes Monitoring getesteter Raben soll durch eine Besenderung der Tiere mit GPS-Sendern ermöglicht werden. Derartige Sender werden

regelmäßig beim Monitoring bedrohter Raubvögel eingesetzt und wurden bereits erfolgreich an Kolkraben erprobt. Die Besenderung der Vögel soll uns erlauben, lückenlos zu dokumentieren wo und mit wem sie sich bevorzugt aufhalten. Die erforderliche Stichprobengröße zur Fortführung der Langzeitstudie betreffend genetischer Verwandtschaft beträgt 150 Vögel über einen Zeitraum von 4 Jahren. Die Studie zur Gruppenzusammensetzung mittels kurzfristige Entnahme und Besenderung bezieht sich auf bekannte Vögel. Die hierfür erforderliche Stichprobengröße beträgt je 10 männliche und 10 weibliche Tiere pro Altersklasse (juvenil, subadult, adult), insgesamt also 60 Raben. Die Dauer der Entnahme soll je nach Fragestellung im Bereich von Stunden und wenigen Tagen angesetzt werden. Konkret sollen je 5 Vögel pro Altersklasse (insgesamt 30 Raben) für drei Stunden entnommen werden, was ein kurzfristiges Wegfliegen unter Tags simuliert. Die anderen 5 Vögel pro Altersklasse (insgesamt ebenfalls 30 Raben) sollen für drei Tage entnommen werden, was eine längerfristige Simulation darstellt aber weit unter den Durchschnittswerten von der Abwesenheitsdauer (>10 Tagen) unter natürlichen Bedingungen liegt.

zu erwartender Nutzen: Die geplanten Studien tragen wesentlich zum verbesserten Verständnis der Sozialstruktur freilebender Raben bei. Sie beziehen sich auf zeitgemäße wissenschaftlichen Fragen betreffend ähnlicher kognitive Leistungen bei entfernt verwandten Arten wie Rabenvögel und Primaten, die mit ähnlichen Aspekten des Soziallebens zusammenhängen könnten. Die erwarteten Ergebnisse werde der internationalen Gemeinschaft über Fachpublikationen zur Verfügung gestellt. Ein besseres Verständnis der Sozialstruktur von Raben sollte auf nah verwandte Arten wie Krähen übertragbar sein und auch dem Menschen zugutekommen, z. B. wenn es gilt, geeignete Maßnahmen bei etwaigen ‚Problemfällen‘ oder Epidemien zu ergreifen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die einmalige Blutabnahme im Zuge des Markierens ist kurz, wird von geschultem Personal durchgeführt und sollte keinerlei zusätzliche Leiden bewirken. Die kurzfristige Entnahme simuliert eine temporäre Abwesenheit aus der lokalen Gemeinschaft, wie sie regelmäßig im Alltag der Vögel vorkommt; die entnommenen Tiere werden in Hörweite von Artgenossen untergebracht, bestens versorgt und ausschließlich mit nicht-invasiven Methoden untersucht; etwaige Ängste sollten sich daher auf die Eingewöhnungsphase (ersten Minuten in neuer Umgebung) beschränken. Die Besenderung der Tiere mittels Rucksack ist gut erprobt, die Sender sind ausgesprochen leicht (<3% des Körpergewichts) und führen zu keinerlei Beeinträchtigung in der Bewegung der Vögel.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Kolkraben

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

Vermeidung: Die Fragestellungen der geplanten Studie ließen sich ohne die entsprechenden Manipulationen (Blutabnahme, kurzfristige Entnahme aus der Gruppe, Besenderung) nicht erforschen. Eine gänzliche Vermeidung des Tierversuchs ist somit nicht möglich.

Verminderung: Die genannte Stichprobengröße ist auf die Biologie der Vögel (mit ausgeprägten Unterschieden pro Altersklasse und Geschlecht) abgestimmt und bezieht sich auf das Minimum an Tieren, die für statistische Aussagen erforderlich sind.

Verfeinerung: Die geplanten Studien basieren auf bereits erfolgreich erprobte Methoden der Erforschung von Sozialstrukturen von Raben. Sie beachten sämtliche tierversuchsrelevanten Aspekte nach bestem Wissenstand und stellen eine Fortführung des letzten Tierversuchs dar. Im Zuge dieses letzten Antrags konnte die kurzfristige Entnahme mit Vögeln in Volieren pilotiert, aber nicht im Freiland durchgeführt werden. Wir sind daher (noch) nicht in der Lage, Verfeinerungen der Methoden in Betracht zu ziehen.

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

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

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre maligne Lebertumor und das dritthäufigste Karzinom weltweit. Neben Virus-induziertem HCC nehmen auch auf Steatohepatitis (SH) beruhende Lebertumoren an Bedeutung zu. SH ist morphologisch durch entzündliche Veränderungen in einer Fettleber, Ballooning von Hepatozyten, das Auftreten von Aggregaten im Zytoplasma von Hepatozyten, den sogenannten Mallory-Denk-Körpern (MDB5) und perizellulärer Fibrose charakterisiert. SH wird in Zukunft eines der wesentlichen Gesundheitsprobleme der Weltbevölkerung darstellen. Abhängig von den kausalen Faktoren tritt sie als alkoholische (ASH) oder nichtalkoholische SH (NASH) im Rahmen einer nichtalkoholischen Fettleber-Krankheit (NAFLD) auf. Es besteht ein deutlicher Unterschied des individuellen Risikos eine SH zu entwickeln und zur Zirrhose fortzuschreiten (20% von schwereren Alkoholikern, 50% von fettleibigem Diabetes Typs II-Patienten entwickeln eine SH). Bestimmte Eigenschaften der SH können in verschiedenen Tiermodellen durch unterschiedliche Behandlungen reproduziert werden. Darüber hinaus sind Modelle mit dem spontanen Auftreten einer SH verfügbar. Diese Krankheitsphänotypen ändern sich stark in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund und dem Geschlecht der Mäuse, was der menschlichen Situation mit großen Schwankungen in der Empfindlichkeit der Individuen ähnelt. K8/K18-Aggregate, die sogenannten MDBs sind für verschiedene Leber-Schäden, einschließlich der ASH und NASH charakteristisch. P62, das unter bestimmten Bedingungen induziert wird, und spezifisch an falsch gefaltete und ubiquitinierte Keratine bindet, wurde als ein obligater Bestandteil von MDBs identifiziert. Keratin 8 und 18 (K8/K18) sind die Hauptintermediärfilament-Proteine der im Verdauungstrakt vorkommenden Epithelien, mit skeletalen und nicht-skeletalen Funktionen. K8/K18-Varianten machen Mäuse anfällig für Leberschaden und machen Menschen empfänglicher für die Entwicklung einer Lebererkrankung und deren Fortschritt.

zu erwartender Nutzen: Das Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss von angeborenen und erworbenen Modifizierungen der hepatozellulären K8/K18-Architektur zu bestimmen, um die molekularen Folgen der K8/K18- Desorganisation in Bezug auf die HCC-Entwicklung zu definieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sollte ein Tier nach tierärztlicher Beurteilung Erkrankungen oder Verletzungen aufweisen, die als nicht geringfügig einzustufen sind, oder einer medikamentösen Intervention bedürfen, wird der Versuch an dem

betreffenden Tier abgebrochen, und das Tier mittels der raschesten und schmerzlosesten verfügbaren Methode (CO₂-Inhalation, Genickbruch) getötet. Steatohepatitis ist eine metabolische Erkrankung, damit ist es erforderlich, dass die Versuche zur Untersuchung der Entstehung und des Verlaufs chronischer Leberschädigung im Kontext eines intakten Organismus stehen. Weiter sind Ersatzmethoden für diese Studien auch deswegen nicht anwendbar, da es sich um Experimente handelt, welche aufgrund der langsamen Progression des Leberschadens die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch einfache Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen. Kultivierte immortalisierte Zellen können für diese Experimente ebenfalls nicht verwendet werden, da jene Veränderungen des Phänotyps, des Metabolismus und der Genexpression, wie sie für Steatohepatitis bekannt sind, in keiner uns bekannten Leberzelllinie auftreten. Bei der Planung der Experimente ist darauf Bedacht genommen worden, dass für statistische Signifikanz ausreichend große Gruppen vorgesehen werden. Auch wird Gewebe, welches nicht unmittelbar für Analysen verwendet wird, in flüssigem Stickstoff für allfällige weitere Untersuchungen gelagert. 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. Da Lebererkrankungen sich weitgehend symptomlos entwickeln und schmerzlos verlaufen, ist der Schweregrad des Experimentes mit gering bis mittel einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1440 Mäuse

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgrößen, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnenen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Kontrollgruppen werden mitgeführt, um einen direkten Vergleich zwischen den unterschiedlichen Genotypen herstellen zu können.

Vermeidung: Ersatzmethoden für diese Studien sind nicht verfügbar, da es sich um Experimente handelt, die die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch simple Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen. Kultivierte immortalisierte Zellen können für diese Experimente nicht verwendet

werden, da die phänotypischen Veränderungen der Steatohepatitis in keiner uns bekannten Leberzelllinie auftreten. Ebenso werden in solchen Linien viele charakteristische Gene nicht exprimiert, oder der Metabolismus der Zellen unterscheidet sich wesentlich von Hepatozyten in situ. Auch ist in reinen Zellkulturexperimenten der Kontext der Funktionsänderung im Gesamtorganismus nicht gegeben, und der Einfluss des Fastens nicht darstellbar.

Verminderung: Die Tieranzahl im Experiment ist minimal bemessen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verfeinerung: Dieses Experiment zielt darauf ab, den Schweregrad zukünftiger Experimente so gering wie möglich zu halten, und idealerweise weiter zu verringern. Durch vermehrten Kontakt an das Tierpflegepersonal werden die Tiere an das Handling gewöhnt und dadurch zusätzlicher Stress vermieden, sichergestellt. Der Gesundheitszustand wird routinemäßig von Tierärzten kontrolliert. Die Tiere werden in adäquater Umgebung in Gruppen gehalten, wobei durchgehender Zugang zu Trinkwasser und Futter gewährleistet ist. Als Enrichment stehen den Mäusen Nestbaumaterial bzw. Häuschen und Tunnels zur Verfügung.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Unsere Forschung konzentriert sich auf die Entwicklung von next-generation-Krebsimmuntherapeutika. In diesem Zusammenhang haben wir eine Immuntherapie entwickelt mit welcher höchst effizient Tumor-spezifische zytotoxische T-Zellen (CTLs) induziert werden können. Das Immunsystem, bzw. vor allem CTLs spielen eine zentrale Rolle in der Bekämpfung von Krebs da CTLs Tumorzellen spezifisch erkennen und abtöten können. Die einzigartigen immunstimulatorischen Fähigkeiten und erwarteten positiven Sicherheitsprofile bei Menschen machen diese Therapie zu einer sehr vielversprechenden neuen Immuntherapieplattform. Um die Anti-Tumor-Wirksamkeit dieser Therapie als Monotherapie und in Kombination mit weiteren Therapeutika bei Melanomen zu evaluieren, werden wir das syngene B16F10 Melanom-Mausmodell in immunkompetenten Mäusen verwenden, welches die Wirksamkeit sowohl im Früh- als auch im Spätstadium dieser Erkrankung untersucht. Das Melanom ist eine aggressive Form von Hautkrebs der sich aus den Melanozyten entwickelt und ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Letalität. Die Inzidenz von Melanomen steigt weltweit an und es gibt derzeit, bis auf die Möglichkeit einer Operation nur begrenzt wirksame Behandlungsmöglichkeiten. Bisherige Studien haben gezeigt, dass CD8⁺ T-Zellen den immuntherapeutischen Effekt bei Melanomen verbessern könnten. Tumorzellen - und so auch Melanom Zellen – weisen typischerweise ein von gesunden Zellen abweichendes Genexpressionsprofil auf. Beispielsweise ist in B16F10 Tumorzellen unter anderem das Tyrosinase-related protein 2 (TRP2) überexprimiert. Es hat sich gezeigt, dass Mäuse, welche mit einem tumor-assoziierten Self-Antigen (TASA) wie z.B. TRP2 immunisiert wurden, eine TASA spezifische CD8⁺ T-Zell medierte Immunantwort aufbauen, welche auch einen therapeutischen Antitumoreffekt in B16F10 Tumormausmodellen zeigt. Wir möchten in diesem Tierversuchsantrag die Immunogenität und therapeutische Wirksamkeit von Vektoren, welche eine CD8⁺ T-Zellantwort gegen TASA in vivo induzieren, analysieren. Zu diesem Zweck wurden bereits entsprechende exprimierende Vektoren hergestellt und in vitro charakterisiert.

zu erwartender Nutzen: Die Verwendung eines immunkompetenten Mausmodells für Melanome soll das therapeutische Potential der Immuntherapie bei dieser Erkrankung

zeigen und könnte für eine weitere Testung bei Melanom Patienten in Klinischen Studien qualifizieren. In Folge könnte eine neue, vielversprechende und attraktive Immuntherapie Plattform für Tumorpatienten etabliert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden ist vergleichbar mit jenem von Personen welche an Melanomen erkrankt sind. Der für die Versuchstiere zu erwartende Schaden wird jedoch durch standardisierte Tierhaltungsmaßnahmen und Festlegung von strengen Abbruchkriterien minimiert. Der Versuch wurde dem Schweregrad „mittel“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt für die Dauer von drei Jahren 3778 weibliche/männliche Wildtyp C57BL/6 Mäuse und 215 weibliche/männliche Wildtyp BALB/c Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie ist es die Immunogenität unserer neuen Plattform zu bestimmen und seine Wirksamkeit bei Melanomen im Früh- und Spätstadium der Erkrankung zu untersuchen. Dies ist mit einer in vitro Arbeit nicht möglich, da wir ein Tumor-Mausmodell mit intaktem Immunsystem und entsprechendem Tumormikromilieu benötigen, welches auch die verschiedenen Krebsstadien repräsentiert. Dieses Tumor-Mausmodell könnte es ermöglichen eine immuntherapeutische Strategie für die Prävention und die Behandlung von Melanomen zu entwickeln. Ein direkter Nachweis für die immuntherapeutische Wirksamkeit kann nur durch ein in vivo Tumor-Mausmodell erhalten werden.

Verminderung: Das verwendete syngene Melanom Mausmodell wurde bereits zuvor etabliert und es wurden bereits Studien und statistische Kalkulationen für dieses Modell durchgeführt. In den Folgeversuchen wird die geringst mögliche Anzahl an Mäusen verwendet, welche zu statistisch relevanten Ergebnissen in unseren Versuchen führt. Durch Standardisierung der Tierhaltung und der Versuchsbedingungen wird die Variabilität der Versuchsergebnisse und somit die benötigte Tierzahl reduziert. Die Anzahl der Tiere wurde durch eine Fallzahlberechnung auf das minimal notwendige Maß minimiert.

Verfeinerung: Die subkutane Tumorbildung wird sehr sorgfältig durch häufige Palpation und visuelle Inspektion überwacht. Der Endpunkt ist bei Erreichen einer Tumorgröße von $\leq 10\%$ des Körpergewichtes gegeben. Die Tiere werden während aller Experimente in Gruppen von maximal fünf Tieren in Typ II Käfigen [Käfignutzfläche von 530cm³ (365x207x140)] mit freiem Zugang zu autoklaviertem

Wasser und Futter, gehalten. Zusätzlich wird den Versuchstieren Nestmaterial und Eco-hemp („Nestlets“) zur Beschäftigung angeboten. Weiters werden relevante Kontrollen inkludiert um die Auswirkungen der geplanten Behandlungen zu verstehen. Bevor die Mäuse getötet werden, erhalten sie eine Anästhesie und sind im Tiefschlaf. Die Schmerzbelastung der Tiere soll so gering wie möglich gehalten werden. Alle Personen die im Rahmen dieses Tierversuches mit den Mäusen arbeiten sind entsprechend ausgebildet und verfügen über die nötigen Qualifikationen.

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

Zur Erreichung der ökologischen Ziele der EU-Wasserrahmenrichtlinie (WRRL) ist die Wiederherstellung der biologischen Durchgängigkeit ein wichtiger Schritt. Das Ziel einer Fischwanderhilfe (FWH) ist es, Fischen die Möglichkeit zur Wanderung zwischen Unterwasser und Oberwasser auf Basis von Zielvorgaben aus dem Nationalen Gewässerbewirtschaftungsplan (NGP) und unter Berücksichtigung der derzeit gültigen Planungsempfehlungen des BMLFUW (FAH Leitfaden) zu ermöglichen. Mit einem Monitoring soll die „fischökologische Funktionsfähigkeit“ der Fischwanderhilfe dokumentiert werden und damit die zentrale Frage „Ist die Passage für einen Großteil der wanderwilligen Individuen und Altersstadien (ab 1+) der Leit- und typischen Begleitfischarten das ganze Jahr über weitgehend möglich?“ beantwortet werden. Dieses Monitoring gliedert sich in i) die Dokumentation des Fischbestandes, ii) die Dokumentation des „wandernden Potenziales“, und iii) die Überprüfung der Durchwanderbarkeit und Auffindbarkeit der FWH. Um die oben angeführten Fragen zu beantworten, sind Markierungen der Fische erforderlich, einerseits um die Populationsgröße zu bestimmen, andererseits um die Wanderbewegungen der Fische nachvollziehen zu können. Im Rahmen des Monitorings werden Passive Integrated Transponder Tags (PIT Tag) verwendet. Sie erlauben die individuelle Markierung von Fischen und damit auch Aussagen über Wachstum und individuelle Wanderungen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Fische nur einmal gefangen werden müssen (zur Markierung), und die Erfassung mit fix installierten Antennen automatisch und berührungslos erfolgt. Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Um detailliertere Informationen zu den Wanderbewegungen der Fische zu erhalten bzw. um festzustellen, welche und wie viele Fische in die FWH einsteigen und diese durchwandern, werden im Ein- und Ausstieg der FWH PIT-Tag-Antennen installiert. PIT-Tags bieten den Vorteil, dass einerseits eine sehr große Anzahl an Fischen markiert werden kann (einfacher Einsetzen des Transponders) und zugleich Daten auf Individuen-Niveau abfragbar sind (anders als etwa bei Farbmarkierungen). Die Transponder sind langlebig und liefern daher über viele Jahre Informationen zum Verhalten der markierten Individuen. Die Methode ist daher zur Erfassung natürlicher Wanderbewegungen prädestiniert. Langfristig dient die Wiederherstellung der Migrationsmöglichkeit durch eine FWH und deren Funktionsüberprüfung durch ein geeignetes fischökologisches Monitoring, der Verbesserung der autochthonen Fischfauna und des ökologischen Zustands von Fließgewässern. Somit besteht der

Zweck des Tierversuchs, neben der Grundlagenforschung (Z. 1), im Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlergehens von Mensch oder Tier (Z. 4), sowie in der Forschung im Hinblick auf die Erhaltung der Arten (Z. 5). zu erwartender Nutzen: Durch die Fischwanderhilfe soll den Fischen die ungehinderte Wanderung zwischen Unterwasser und Oberwasser eines Kraftwerks (= Migrationshindernis) ermöglicht werden. Österreichweit werden zur Wiederherstellung der Passierbarkeit von energiewirtschaftlich genutzten oder ungenutzten Querbauwerken für Fische große Summen aufgewendet und durch öffentliche Mittel gefördert. An großen Flüssen bestehen für fast alle heimischen Fischarten und Altersstadien bis heute noch deutlich große Wissensdefizite, deren Beseitigung ein wichtiges Ziel im Sinne der Priorisierung künftiger Maßnahmen im Gewässerschutz darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Markierung mit Passive Integrated Transponder Tags (PIT-Tags) wird seit über 20 Jahren in der Fischökologie angewendet. Die Methode ist mittlerweile vielfach erprobt und für die meisten Fischarten aller Altersstadien geeignet. Zugleich müssen die Fische nur die Kontrollstellen passieren, und nicht mehr nochmals gefangen werden. Die Mortalität markierter Fische ist mittlerweile sehr gut untersucht und statistisch geprüft. Sie unterscheidet sich selbst bei Jungfischen nicht von der einer unmarkierten Kontrollgruppe und es ist längerfristig auch kein Einfluss auf das Fischwachstum bekannt. Die Fische werden vor der Markierung mit Nelkenöl betäubt, die Markierung benötigt etwa 5-10 sec. pro Fisch. Die Schwere des Eingriffs kann daher als sehr gering angesehen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Um die Projektziele zu erreichen bzw. die erfolgreiche Wanderung der Fische nachzuweisen ist es notwendig die natürlich vorkommenden Fischarten zu markieren. Der Einsatz von Zuchtfischen ist nicht geeignet das natürliche Wanderverhalten der Fische zu untersuchen, da diese Zuchtfische i) nicht der Artenzusammensetzung eines natürlichen Fließgewässers entsprechen, ii) die meisten der natürlich vorkommenden Arten nicht gezüchtet werden, und iii) ein Fisch der aus einer Fischzucht stammt meist keine natürlichen Verhaltensweisen aufweist. Im Projektgebiet kommen potentiell insgesamt 58 Fischarten vor, wobei Barbe, Brachse, Hasel, Hecht, Huchen, Laube, Nase und Nerfling als Leitarten ausgewiesen sind. Aalrutte, Aitel, Bitterling, Flussbarsch, Giebel, Güster, Karausche, Rotauge, Rußnase, Schied, Schrätzer, Streber, Weißflossengründling, Wels, Zander, Zingel, Zobel und Zope werden als

typische Begleitarten angeführt. Darüber hinaus kommen noch 32 seltene Begleitarten vor. Erfahrungsgemäß können ca. 30-35 Arten im Projektgebiet auch gefangen werden. Um statistisch abgesicherte Aussagen über die Populationsgröße und das Wanderverhalten zu ermöglichen, ist die Markierung einer möglichst großen Zahl von Fischen notwendig. Die Anzahl hängt v.a. von der geschätzten Populationsgröße und der Wiederfangrate bzw. Detektierate der gefangenen Fische ab. Bei einer geschätzten Populationsgröße von 25.000 Individuen, davon 2000 markiert, ergibt sich bei einem Gesamtfang von 500 Fischen ein 95 % Vertrauensbereich (CL) von +29 %, bei einer geschätzten Populationsgröße von 10.000 Individuen, davon 2000 markiert, ergibt sich bei einem Gesamtfang von 500 Stück ein 95 % CL von +17 %. Bei 1000 markierten Fischen sind die Vertrauensbereiche deutlich größer (41 und 26 %). Pro Art werden daher maximal 2.000 Stück markiert, insgesamt maximal 20.000 Individuen, wobei anzumerken ist dass diese Anzahl voraussichtlich nur bei max. 1 bis 2 Arten erreicht werden kann.

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

Replace - Vermeidung: Unnötiges Tierleid wird durch die Begrenzung der Anzahl von Versuchstieren, geeignete Hälterungsbedingungen und Betäubungsmethoden sowie die Begrenzung auf größere unempfindliche Stadien hintangehalten.

Reduce - Verminderung: Die Hersteller der PIT Tags empfehlen die Implantierung von 12,5 mm langen Tags in die Bauchhöhle ab einer Fischgröße von 65 mm und eine intramuskuläre Markierung ab einer Fischgröße von 250 mm. Im gegenständlichen Projekt werden nur Individuen größer 10 cm Totallänge mittels PIT Tags markiert. Es werden maximal 2000 Individuen pro Art markiert. Die Markierung mit PIT Tags stellt im Vergleich zu anderen Telemetrischen Methoden (Akustische Telemetrie, Radiotelemetrie) einen wesentlich geringeren Eingriff dar.

Refine – Verbesserung: Die Zahl der Versuchsfische wird adaptiv bei günstigen Rahmenbedingungen (z.B. recapture rate höher als erwartet) angepasst.

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

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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es zu untersuchen, inwieweit eine Futterkontamination durch Mykotoxine die Darmbarriere unterbricht und die Verfügbarkeit von Nährstoffen im Darm erhöht, was wiederum das Mikrobiom beeinflusst und die Translokation von Bakterien durch das Darmepithel fördert. Insgesamt wird somit das Infektionsgeschehen von *Campylobacter* beeinflusst, was für unterschiedliche Bakterienstämme gezeigt werden soll.

zu erwartender Nutzen: Der zu untersuchende Erreger hat Auswirkungen auf die Darmgesundheit, wobei viele Aspekte der Interaktion von *C. jejuni* mit dem Darm von Hühnern noch unbekannt sind. Die Untersuchung der *Campylobacter*-Darm-Interaktion, im Kontext einer Mykotoxinpräsenz, ist die Voraussetzung, um wirksame Gegenstrategien zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mittels Kropfsonde mit *Campylobacter* inokuliert. Es werden keine klinisch auffälligen Symptome erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

300 Broiler

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

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

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

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Dazu werden die Tiere entsprechend untergebracht, regelmäßig beobachtet und täglich der klinische Gesundheitszustand von qualifiziertem Personal bestimmt.

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

Im Rahmen dieser Studie soll die Durchblutung verschiedener Augenabschnitte am gesunden Auge des Hundes und des Pferdes durch eine Kontrastmittel-unterstützte Ultraschall-Untersuchung durchgeführt werden, um Referenzwerte zu generieren bzw. die Untersuchungstechnik zu etablieren.

zu erwartender Nutzen: Die qualitative und quantitative Evaluierung der Blutgefäßversorgung dient der Erkennung und Differenzierung ophthalmologischer Erkrankungen bei Hund und Pferd. Die Erkenntnisse dieser Studie sollen die Spezifität der Ultraschalldiagnostik verbessern, um invasive Verfahren in Narkose wie Magnetresonanz- und Computertomographie zu reduzieren oder zu vermeiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden einer Allgemein-, Augen- und Ultraschalluntersuchung unterzogen. Dies dauert insgesamt ca. 60 Minuten. Zur Verabreichung des Kontrastmittels wird ein Venenkatheter gesetzt. Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um ein zugelassenes Diagnostikum zur Anwendung beim Menschen. Beim Pferd erfolgt zusätzlich eine Sedierung.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hunde

11 Pferde

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

Vermeidung: Der Einsatz von Alternativmethoden ist für diese Studie nicht möglich, da eine Beurteilung der physiologischen Blutgefäßversorgung nur am lebenden Tier durchgeführt werden kann.

Verminderung: Die Tierzahl ist gemäß der bisherigen klinischen Erfahrung auf jene Anzahl beschränkt, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zur erzielen.

Verfeinerung: Während der Untersuchung erfolgt eine Videoaufzeichnung, so dass die Präsenz der Tiere auf ein zeitliches Minimum beschränkt wird und die Analysen der Messungen nach der Versuchsdurchführung beliebig oft wiederholt werden 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 zu erwartender Nutzen: Die Mauszucht von speziellen Mäusen, die die Pathologie humaner Krankheiten widerspiegelt ist ein wichtiger Schritt um die Pathogenese der humanen Krankheiten zu untersuchen und neue Therapieoptionen zu definieren. Diese speziellen Stämme können in vivo sowie in vitro eingesetzt werden um die molekularen und zellulären Mechanismen der Krankheiten zu untersuchen. Diese in vitro und in vivo Modelle sind ein wichtiges Instrument um neue Therapiemöglichkeiten zu testen bevor man diese in klinischen Studien bei Menschen einsetzt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die speziellen Mäuse haben genetische Veränderungen, die geringe Schaden (z. B. eine milde Verlangsamung der Bewegungen, eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität) und daher eine geringe Auswirkung auf der Lebensqualität und geringe Leiden verursachen könnten.

Im aktuellen Antrag ist die Zucht von 9400 speziellen Mäusen geplant um die prä-klinischen Studien bei einer neurologischen Erkrankung zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

9400 Mäuse

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

Vermeidung: Es gibt kein alternatives System, um diese Studien durchzuführen.

Verminderung: Die Zahl die Tiere wird so niedrig wie sinnvoll gehalten um aussagekräftige Ergebnisse zu eruieren.

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

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

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

Eine Verminderung der Blutbildung (Anämien) sind eine klinisch bedeutsame Komplikation in einer Reihe von Erkrankungen wie z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz oder Krebs. Makrophagen sind wichtige Zellen für die Immunantwort, aber sie spielen auch eine essentielle Rolle bei der Erythropoese (Blutbildung). Die zellulären Signaltransduktionswege in Makrophagen, die die Erythropoese regulieren, sind jedoch ungenügend erforscht. Die Projektidee zielt darauf ab, die Rolle von Signaltransduktionswegen in Makrophagen zu erforschen, die für eine effiziente Blutbildung verantwortlich sind. Es wird untersucht, welche Rolle Makrophagen im Knochenmark, Milz und Darm besitzen, die die Blutbildung beeinflussen können. Die daraus gewonnen Erkenntnisse sollen klären, ob eine gezielte Modulationen dieser Signaltransduktionskaskaden in Makrophagen die Erythropoese verbessern und damit einen potenziellen therapeutischen Ansatz bei chronischen Anämien darstellen kann. Darüberhinaus wurde bei einem genetisch veränderten Mausstamm eine spontane Granulombildung gefunden. Es soll daher auch erforscht werden, ob Granuloma für bakterielle und Wurminfektionen schützend für den Wirt oder den Erreger sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: maximal 988 Tiere

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

Alle Experimente dieses Projektes wurden unter Einhaltung des „3R“-Prinzips geplant. Zu dieser Fragestellung gibt es keine in-vitro Alternativen. Aufgrund der ausgiebigen in vitro und ex vivo Analyse im Rahmen unseres Projektes können die erwartbaren Unterschiede relativ genau kalkuliert werden, und damit kann die benötigte Tierzahl (sample size) minimiert werden. Es werden auch immer littermates als Kontrollen verwendet, dadurch tritt eine verminderte Streuung auf und die Gruppengrößen können weiter minimiert werden. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

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

Projektziel: Grundlagenforschung zur weiteren Charakterisierung der molekularen Vorgänge im Rahmen der Leberregeneration im Mausmodell.

zu erwartender Nutzen: Die Komplexität des Regenerationsprozesses in der Leber nach ausgedehnten Resektionen macht die Verwendung von Tiermodellen unerlässlich. Leider ist es bislang nicht möglich, die umfassenden Faktoren eines biologischen Systems allein in der Zellkultur zu generieren. Die Erkenntnisse aus dieser Versuchsreihe sollen zum Verständnis des Regenerationsvorganges in der Leber beitragen und in weiterer Folge die Grundlage bilden für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei ausgedehnten Leberresektionen, small-for-size Syndrom sowie Lebererkrankungen unterschiedlichster Ursache, die zum Verlust von funktionellem Lebergewebe und damit zur Zirrhose führen.

zu erwartender Schaden: Für Analyse des Regenerationsprozesses ist eine Gewebeentnahme und Tötung der Tiere unumgänglich.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Replace-Vermeidung: Die Leberresektion ist der entscheidende Regenerationsreiz. Das hypertrophierte Gewebe muss in vivo überprüft werden. Es gibt kein in vitro Modell, das die Analyse der Leberregeneration nach Resektion ersetzen kann.

Reduce-Verminderung: Das Vorgehen erfolgt stufenweise, d. h. ein Versuch wird nur dann durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Das Experiment enthält die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem Versuchstier erhalten werden kann.

Refinement-Verfeinerung: Während der Aufzucht und auch soweit möglich postoperativ werden die Versuchstiere in Gruppen mit gleichaltrigen Artgenossen gehalten. Für eine artgerechte Haltung werden die Käfige mit Häuschen und Holzstücken angereichert. Ebenso wird darauf geachtet, dass ein Versuch zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2018 und 31. Juli 2019 vorgesehen.

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

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

Depression gehört weltweit zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen, die nicht nur für den Patienten und seine Angehörigen besonders belastend ist, sondern auch bedeutende sozio-ökonomische Auswirkungen mit sich bringt. Die zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen sind derzeit nur unvollständig erforscht. In dem hier beschriebenen Projekt soll die Bedeutung metabolischer Einflüsse auf emotionales Verhalten untersucht bzw. deren Relevanz für die Pathogenese von affektiven Störungen auf systemischer, zellulärer und molekulare Ebene erforscht werden. Dazu werden die Einflüsse von genetischen und von Umweltfaktoren, - während der Entwicklung und im adulten Organismus - und deren Interaktion experimentell charakterisiert. Ziel ist es, durch ein verbessertes Verständnis der an der Krankheitsentstehung dieser komplexen Pathologien des Gehirns beteiligten biologischen Grundlagen, den Weg zur Ermittlung neuer therapeutischer Strategien. Spezifische Aspekte, die in dem vorgeschlagenen Projekt experimentell untersucht werden sollen, inkludieren:

zu erwartender Nutzen: Ergebnisse dieser weiterführenden Studie können neue Einblicke in die Pathophysiologie der Depression vermitteln und durch das Aufzeigen der involvierten Moleküle eventuell zusätzliche therapeutische Ziele für pharmakologische Substanzen zur Bekämpfung der Krankheit aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bis zu mittelgradige Belastung durch angewandte Untersuchungen der Verhaltensbeobachtung (u.a. Schwimmen) wie auch chirurgischer Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 1738

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

Vermeidung: Wissenschaftliche Untersuchungen zu den neurobiologischen Grundlagen von psychischen Erkrankungen umfassen notwendiger Weise die Beurteilung es zugehörigen Verhaltensphänotyps, welche, per definitionem, nur am lebenden Tiere erfolgen kann. Entsprechend dem Anspruch des TV-Gesetzes werden also nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro-Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Die Erforschung der molekularen Grundlagen psychischer Erkrankungen, wie hier beschrieben für Depression, soll aber in der

Zukunft dazu beitragen, dass einzelne Aspekte dieser Krankheit auch ohne lebende Tiere, unter Verwendung von Ersatzmethoden, untersucht werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auch gering gehalten, da wir Tiere aus einem homogenen genetischen Background verwenden, die unter standardisierten Bedingungen gehalten werden. Gleiches gilt für den Ablauf der Experimente, die unter ebenfalls standardisierten Bedingungen durchgeführt und ausgewertet werden. Weiters ermöglicht eine a priori Fallzahlberechnung die Zahl der Tiere so gering wie möglich zu halten, um noch aussagekräftige Ergebnisse mit statistischer Relevanz liefern zu können

Verfeinerung: Die beschriebenen Untersuchungstechniken stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langer Erfahrung und ausgewiesener Expertise nach international anerkannten Protokollen durchgeführt werden.

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

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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Sox9 ist einer der am stärksten erhöhten Transkriptionsfaktoren in Patienten mit FSGS und in vitro wurde bereits gezeigt, dass die Überexpression des Transkriptionsfaktors Sox9 die kleine, regulatorische RNA miR-193a hochreguliert. Dementsprechend möchten wir in vivo die Hypothese überprüfen, ob eine Überexpression von Sox9 und daraus resultierende Hochregulation miR193a in der Niere zu einem FSGS-Phänotyp führt bzw. Möglichkeiten gefunden werden, wie das therapierbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Das geplante Projekt soll Einblick in die bis heute schlecht verstandene Krankheitsentstehung der FSGS erlauben und helfen, neue Targets für die Therapie dieser schweren Erkrankung aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden über gentechnische Verfahren so verändert, dass das Zielgen in der Niere stark vermehrt wird, was auch in manchen Patienten beobachtet wird. Wir gehen davon aus, dass dies zu einer FSGS-ähnlichen Erkrankung mit Proteinurie führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 1090 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie.

Verminderung: Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert.

Verfeinerung: Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert.

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

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

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 Satb2 mit dem Effekt von Kokain. 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. Einige werden einer stereotaktischen Operation unterzogen, können sich jedoch einen Monat lang erholen und erhalten eine angemessene Versorgung und Analgesie. 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 141 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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu chronischem Nierenversagen führt. In Patienten mit FSGS werden eine Reihe von Genen innerhalb der Niere weniger stark exprimiert. Wir möchten die Hypothese überprüfen ob eine genetische Inaktivierung von einem dieser Gene im Mausmodell in vivo zu einer FSGS führt. Weiters möchten wir durch molekularbiologische und therapeutische Untersuchungen überprüfen, welche zellulären Signalwege durch genetische Inaktivierung unseres Zielgens beeinflusst werden. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über die Albumin/Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft.

zu erwartender Nutzen: Das geplante Projekt soll Einblick in die bis heute schlecht verstandene Krankheitsentstehung der FSGS erlauben und helfen, neue Targets für die Therapie dieser schweren Erkrankung aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden über gentechnische Verfahren so verändert, dass das Zielgen in der Niere nicht mehr aktiv ist. Wir gehen davon aus, dass dies zu einer FSGS-ähnlichen Erkrankung führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 490 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell. vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie. Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert. Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten. Im Rahmen der Entwicklung von Staphylokokkenimpfstoffen müssen die für die Pathogenese verantwortlichen Virulenzfaktoren einzeln geprüft werden. In diesem Projekt soll nun die Akuttoxizität eines Toxins untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Applikation der Substanz in den Muskel oder in die Vene bzw. bei den Blutabnahmen entstehen Schmerzen im Rahmen eines Nadelstichs im Sinne guter tierärztlicher Praxis. Bei Gabe des Toxins kann es kurzzeitig zu Fieber (<24H) und einem Abfall der weißen Blutkörperchen kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

58 Kaninchen

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

Die Untersuchung der neu entwickelten Derivate findet zuerst in vitro statt. Anschließend ist es aber notwendig die Toxizität und die Wirksamkeit der Substanzen in vivo zu testen. Dafür werden die minimal erforderlichen Tierzahlen verwendet, die für ein aussagekräftiges Ergebnis notwendig sind. Die Studie erfolgt unter

standardisierten, kontrollierten Bedingungen. Ein Ersatz der Versuche durch in vitro Methoden ist nicht möglich.

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 Nutzen: Wir erwarten uns eine Aufklärung der Funktionen der spezifischen Signalmoleküle in hämatopoetischen 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.

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).

2. Art und Anzahl der Tiere:

4444 Mäuse (*Mus musculus*)

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 28. Februar 2019 sowie bis spätestens 29. Februar 2020 vorgesehen.

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

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

Die Ergebnisse bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Altern auch bei Fütterung einer Standarddiät bei Versuchstieren mit einer deutlichen Veränderung der intestinalen Mikrobiota sowie Barrierefunktion assoziiert ist.

Weiterhin wurde gezeigt, dass eine Veränderung des intestinalen Mikrobioms beispielsweise durch eine Übertragung der Mikrobiota gesunder Tiere, Mäuse vor dem Voranschreiten verschiedener Erkrankungen schützt. Ob jedoch auch das Mikrobiom modulierend auf den Alterungsprozess wirkt, ist bisher nicht geklärt.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben soll die Rolle des intestinalen Mikrobioms in der altersassoziierten Degeneration der Darmbarriere und der Leber untersucht werden. Mit den geplanten Untersuchungen soll das Verständnis der Interaktion von Altern-Mikrobiom-Darmbarriere erweitert werden und so mittel- und langfristig die Grundlage zur Verlängerung der gesunden, krankheitsfreien Lebenszeitspanne zu legen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Blutentnahmen erfolgen unter Narkose. Die Gewebeentnahme erfolgt unter terminaler Narkose mit anschließender zervikaler Dislokation. Die Mäuse werden engmaschig kontrolliert und bei auftretenden Abbruchkriterien aus dem Versuch eliminiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um 32 Mäuse auf 712 Mäuse

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

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

Verminderung: Die Tiere der unterschiedlichen Versuchsgruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten um Abweichungen und Streuung innerhalb der Gruppen zu reduzieren. Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte mit der Poweranalyse.

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

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

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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die durch Störungen in der Produktion des körpereigenen Moleküls miR-193 ausgelöst werden kann und unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Es gilt nun in weiterer Folge abzuklären, wie die FSGS optimal therapierbar ist. Es wird versucht durch verschiedene therapeutische Ansätze die Krankheitssymptomatik zu lindern.

zu erwartender Nutzen: Das geplante Projekt soll Einblick in die bis heute schlecht verstandene Krankheitsentstehung der FSGS erlauben und helfen, neue Targets für die Therapie dieser schweren Erkrankung aufzudecken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse werden über gentechnische Verfahren so verändert, dass das Zielgen in der Niere stark vermehrt wird, was auch in manchen Patienten beobachtet wird. Dies zu einer FSGS ähnlichen Erkrankung mit Proteinurie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 1219 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative zur Tierstudie.

Verminderung: Die notwendige Anzahl der Tiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Tierhaltung und methodisches Vorgehen weiter vermindert.

Verfeinerung: Die Belastung der Versuchstiere wird durch laufende Beurteilung des klinischen Zustandbildes und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert

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

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

Der Herzinfarkt ist eine der Haupttodesursachen weltweit mit einer Inzidenz in Österreich von 300 Infarkten pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In der perioperativen Phase nach nicht herzchirurgischen Eingriffen kommt es in 1-3% zu einem Herzinfarkt mit Erhöhung des Mortalitätsrisikos. Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass eine möglichst frühe Wiedereröffnung der Durchblutung (Reperfusion) zu einer Verminderung der Infarktgröße und des einhergehenden Schadens bis hin zu höherem Überleben führt. Allerdings kann die Reperfusion per se auch eine Schädigung (Reperfusionsschaden) verursachen mit erhöhter Krankheitshäufigkeit und Sterblichkeit. Als effektive Maßnahmen gegen den Reperfusionsschaden können verschiedene Formen der Präkonditionierung des Herzens eingesetzt werden (z. B. Ischämie, protektive Gase). Das Edelgas Xenon hat diesbezüglich im Tierversuch bereits wiederholt seine Wirksamkeit bewiesen, die Einsetzbarkeit in der Routine ist jedoch auf Grund der hohen Kosten und aufwendigen Applikation eingeschränkt. Im Rahmen dieses Projekts soll geprüft werden, inwieweit das kostengünstigere und einfach anwendbare Edelgas Argon als Ersatz Therapieoption fungieren könnte. Zudem sollen auch Rückschlüsse auf den molekularen Wirkmechanismus (Erk1/2-, Akt-, Jnk-Pathway) erarbeitet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen die Eigenschaften von Argon zur Präkonditionierung (Verringerung des Reperfusionsschadens) testen und den zugrundeliegenden Mechanismus des Effektes erklären, mit dem Ziel, langfristig eine Anwendung am Menschen zu ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation in Vollnarkose in Anästhesie, wobei die Tiere während des Versuches nicht aufwachen und am Ende des Versuches in Vollnarkose euthanasiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

156 Ratten

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

Vermeidung: Ein Kleintiermodell des akuten Herzinfarktes (myokardiales Ischämie-Reperfusion-Modell an der Ratte) gewählt, welches bereits etabliert ist. Die

Hypothese kann alternativ nicht an Zellkulturen geprüft werden, da ein in-vivo Modell mit Abbruch und Wiedereröffnung der Durchblutung des Herzens benötigt wird.

Verminderung: Es werden Strategien zur Verminderung der benötigten Tierzahl insbesondere durch Nutzung der vorbestehenden Expertise (Supervision) zur Durchführung der Versuche sowie durch Reduktion der Tierzahl im Sinne einer optimalen statistischen Planung. Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Eine artgerechte und standardisierte Tierhaltung ist sichergestellt. Alle Experimente werden vom Beginn bis zur Euthanasie in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Medikamente Xylazine und Ketamin sind geeignete Medikamente zur Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie sowie zur Reduktion von Schmerz, Leiden, Stress oder Schädigung. Zusätzlich existieren Strategien für den Fall einer unangemessenen Anästhesie beziehungsweise für den Abbruch des Experimentes. Die Anästhesie kann im vorliegenden Versuchsantrag nicht mit Isofluran oder anderen volatilen Anästhetika durchgeführt werden, da diese Medikamente geringfügig schützend auf das Herz wirken (Kardioprotektion) und damit die zu untersuchenden Effekte minimieren könnten.

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

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

Es werden die Ursachen, Mechanismen und neue Therapiemöglichkeiten für entzündliche Darmerkrankungen und für das Kolonkarzinom untersucht. Diese Erkrankungen sind schwer zu behandeln und neue Ansatzpunkte für eine Pharmakotherapie sind erforderlich. Entzündungsmechanismen und deren Mediatoren spielen nach neuesten Erkenntnissen eine wesentliche Rolle auch bei der Karzinogenese. Im Projekt werden Enzyme aus Zellen des Immunsystems und Rezeptoren, die auf der Darmschleimhaut und auch im Immunsystem vorkommen, auf ihre entzündungsfördernde und kanzerogene Wirkung untersucht. Deren Ausschaltung soll den Entzündungsprozess und die Karzinogenese verlangsamen und damit positiv auf eine Heilung einwirken.

zu erwartender Nutzen: Durch die transgenen und knockout Tiere kann das komplexe Zusammenspiel zwischen Rezeptoraktivität und Tumorzelle und damit Erkrankungen im lebenden Organismus untersucht werden. Dieses Zusammenspiel kann nicht in einem Einzelversuch nachgestellt werden. Die Erkrankungen (entzündliche Darmerkrankungen und Kolonkarzinom) verlaufen bei den Mäusen gleich wie beim Menschen und zeigen in den Modellen auch die gleiche Symptomatik. Dies ist von äußerst großer Wichtigkeit für die Übertragbarkeit von experimentellen Ergebnissen auf die Humanmedizin. Deswegen bringen die Untersuchungen in der transgenen Maus einen beträchtlichen neuen Wissensgewinn, der in der Grundlagen- und angewandten Forschung und in der Medizin von äußerst großem Nutzen ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Untersuchungen werden Wildtyp-transgene und knockout Mäuse verwendet. Alle transgenen und knockout Mäuse sind vital und zeigen keine Beeinträchtigungen. Die Untersuchungen während der Lebenszeit der Mäuse werden an Hand langjähriger, etablierter und bekannter Methoden durchgeführt, in denen das Tierleid auf ein Minimum reduziert ist.

2. Anzahl und Art der Tiere

Insgesamt sollen 914 Mäuse verwendet werden.

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

Vermeidung: Entzündliche Darmerkrankungen und das Kolonkarzinom sind komplexe Erkrankungen, an denen das Zusammenwirken von Immunzellen aus dem Knochenmark und lymphatischer Organe mit verschiedenen Zelltypen aus der

Darmschleimhaut, wie Epithelzellen und Krebszellen eine wichtige Rolle spielen. Diese unterschiedlichen Zelltypen und Organsysteme interagieren untereinander nur in einem intakten Organismus. Fragestellungen zu den entzündlichen Darmerkrankungen und Entzündungsmechanismen, die das Kolonkarzinom induzieren und fördern, können daher nicht an einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden, sondern nur am Gesamtorganismus.

Verminderung: Ausgehend von Versuchen in Zellkulturen und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Dies geschieht durch genaue Planung des Versuchs. Durch eine statistische Analyse, basierend auf Vordaten oder Daten aus der Literatur, kann die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen weitgehend gut geschätzt und die Gruppen äußerst klein gehalten werden. Die analytische Bestimmung von biologischem Material wird so gut wie möglich auf viele Parameter ausgedehnt. Damit wird das vorhandene biologische Material optimal ausgenutzt.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuche von geprüften Tierpflegern betreut und versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

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

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

All-trans Retinsäure (atRA) ist eine körpereigene, von Vitamin A abgeleitete Substanz, die unter anderem die Vermehrung und Ausreifung von Blutzellen reguliert. Aufgrund dieser Eigenschaft wird atRA mit grossem Erfolg und geringen Nebenwirkungen in der Behandlung einer bestimmten Form der akuten myeloischen Leukämie (AML), nämlich der akuten Promyelozytenleukämie (APL), eingesetzt. Im Gegensatz dazu waren bisherige klinische Studien von atRA in anderen AML-Formen kaum oder gar nicht erfolgreich. Aufgrund von Erkenntnissen der letzten Jahre wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung von Leukämien nur durch das Abtöten einer bestimmten Subpopulation der Leukämiezellen, nämlich der sog. leukämischen Stammzellen, ein Wiederauftreten der Erkrankung verhindert werden kann. Die Wirkung von atRA auf leukämische Stammzellen ist aber bisher nur unzureichend erforscht, und soll daher im Rahmen des gegenständlichen Projekts untersucht werden. Da Stammzeleigenschaften unter im Labor zur Erhaltung und Vermehrung von Zellen verwendeten Bedingungen nur für sehr kurze Zeit erhalten werden können, sind für valide Aussagen zu dieser Fragestellung Tierversuche unvermeidbar.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Wirkung von atRA auf leukämische Stammzellen soll es erlauben, klinische Studien mit diesem Agens so zu adaptieren, dass eine therapeutische Wirksamkeit auch in anderen AML-Formen als der APL erzielt werden kann. Die APL hat sich durch die Therapie mit atRA von einer der aggressivsten Formen der AML zu der am besten behandelbaren AML-Untergruppe, mit Langzeitüberlebensraten um 90%, gewandelt. Hingegen verlaufen andere Formen der AML noch immer trotz intensiver und belastender Chemotherapie in der Mehrzahl der Fälle tödlich. Sollten die geplanten Untersuchungen, wie erwartet, zu einem erfolgreichen Einsatz der nebenwirkungsarmen Substanz atRA in mehreren oder allen Untergruppen der AML beitragen, so wäre der medizinische Nutzen für PatientInnen mit dieser lebensbedrohenden Krankheit sehr hoch.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsmäuse werden an Leukämie erkranken. Um ihr Leiden zu minimieren, werden sie zu dem Zeitpunkt, wo die Krankheit manifest ist, schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 546 Mäuse verwendet.

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

Die den geplanten Experimenten zugrundeliegende Hypothese kann nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft nur unter Verwendung von Versuchstieren geprüft werden. Die minimale Anzahl an Tieren, mit der aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können, wird auf Basis von nur wenige Tiere involvierenden explorativen Experimenten mittels einer sorgfältigen statistischen Analyse ermittelt werden. In sämtlichen Experimenten werden Schmerz- und Stresssituationen für die Tiere vermieden: Tiere werden täglich von geschultem Personal kontrolliert und bei Anzeichen einer Leukämieentwicklung (eingeschränktes Ess-, Trink- und Bewegungsverhalten = Abbruchkriterien) schmerzlos euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2021 sowie bis spätestens 31. Juli 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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, durch die Gabe des Immunmodulators die mit der Verbrühung einhergehende Entzündungsreaktion, welche sich durch die Präsenz von nekrotischem Gewebe oder Infektionen (xenobiotischem Material) noch verstärken kann, zu modifizieren, um damit die Gewebeschädigung und das sog. Nachbrennen bei Verbrennungen deutlich zu reduzieren. Für den Versuch werden Sprague Dawley Ratten verwendet.

zu erwartender Nutzen: Vermeidung von großflächigen Gewebsschäden sowie Infektionen nach Verbrennungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir erwarten die gleichen Schmerzen wie bei den Menschen bei der gleichen Verbrennung. Das Tier wird während der gesamten Behandlung mit Schmerzmittel versorgt und bekommt ein Wundverband. Das getestete Mittel/Placebo ruft kein zusätzlicher Schaden hervor. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet, sodass sichergestellt wird, dass bei ersten Anzeichen des Leidens (Gewichtsverlust, Essen - und Trinkverweigerung sowie Veränderungen des Aussehens und Verhaltens) die Tiere von ihrem Leid erlöst werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden für die Studie 53 männliche Ratten herangezogen.

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

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man eruieren möchte wie sich das Gewebe unter diesen Bedingungen verhält. Diese komplexen Mechanismen können nur in vivo untersucht werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf das Nötigste vermindert, um noch eine adäquate statistische Auswertung zu gewährleisten.

Verfeinerung: Nach Anlieferung bekommen die Tiere eine Eingewöhnungszeit von 7-14 Tagen, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen und Stress zu reduzieren. Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird neben der Standardtierhaltung zusätzliches Enrichment in Form von Nestpaks und Zellstoff bereitgestellt. Des Weiteren wird versucht, den Stress der Tiere

so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling von geschultem Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Ratten an Berührung und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezügliche empfundene Stress während der Experimente reduziert ist. Über den gesamten Versuchszeitraum werden die Tiere engmaschig überwacht und von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Licht ist ein bedeutender Umweltfaktor für Tiere und Menschen. Meistens denkt man bei Licht an den Sehsinn und die Photorezeptoren des Auges. Licht hat aber neben dem Sehsinn noch viele weitere, nicht-visuelle Effekte, die wir teilweise auch erst in ihren Anfängen verstehen. Alle Wirbeltiere, inklusive des Menschen besitzen Lichtrezeptoren in außerhalb des Auges. Wie wirkt sich Licht auf diese Rezeptoren, und damit auf die Physiologie und das Verhalten des Menschen aus? Zebra- und Medakafische sind geeignete Organismen, diese Fragestellung zu untersuchen, da sie einerseits Wirbeltiere sind und damit bzgl. Gehirnaufbau, Art der lichtwahrnehmenden Moleküle und Verhalten dem Menschen ähnlicher sind als Nicht-Wirbeltiere.

zu erwartender Nutzen: Grundlagenforschung: Bisher ist die Funktion der Lichtrezeptoren außerhalb des Auges in Wirbeltieren noch nicht verstanden. Wir erwarten, dass wir durch unsere Arbeiten neue zelluläre und molekulare Mechanismen entschlüsseln, über die Licht auf den Organismus einwirken kann. Daraus ergeben sich direkte Implikationen auf Umweltschutz und menschliche Gesundheit: Nur wenn wir überhaupt erstmal verstehen, auf welche Prozesse und wie Licht bestimmter Intensitäten und Wellenlängen wirkt, dann können wir auch verstehen, wie künstliches (vom Menschen generiertes Licht) auf die Umwelt und auf uns selbst wirkt. Dieses künstliche Licht hat typischerweise eine andere Wellenlängenzusammensetzung und Intensität als normales Sonnen- oder Mondlicht. Außerdem wird mehr und mehr künstliches Licht zu Zeiten und an Orten angestellt, an denen es eigentlich dunkel sein sollte. Was bedeutet das für uns und die Umwelt? Erste Studien haben schon gezeigt, dass das für Umwelt und Mensch recht schädliche Effekte haben kann. Unsere Arbeiten werden dazu beitragen können, auch besser zu verstehen, wie man schädliche Arten des Lichtes zur falschen Zeit besser vermeiden kann und damit zum Schutz von Mensch und Umwelt beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere während der Verhaltensexperimente ist gering, da sie Lichtintensitäten und Spektren ausgesetzt werden, die Teil der natürlichen Umwelt von Fischen sind. Bei einigen Fischen wird unter Narkose ein kleines Stück der Schwanzflosse entfernt. Da es nur ein sehr kleines Gewebestück ist und auch wieder nachwächst, behindert es den Fisch nicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafische: maximal 3072 Tiere

Medakafische: maximal 1620 Tiere

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

Vermeidung: Die genannten Experimente sind essentiell, um die Funktionen der Lichtrezeptoren im physiologischen Kontext zu verstehen, was notwendig ist, um insbesondere auch die Auswirkungen von künstlichem Licht auf menschliche Physiology, Psychologie und die Umwelt zu verstehen.

Verminderung: Vorab wurden intensiv moderne und dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft entsprechende in vitro Versuche durchgeführt. Durch Standardisierung sämtlicher Einflussgrößen wie Hygiene, Versuchstierhaltung und aller Versuchsbedingungen wird die Variabilität vermindert, weshalb geringere Fallzahlen verwendet werden können.

Zur Verfeinerung der Versuche werden angemessene Methoden zur Anästhesie, und Schmerzlinderung angewandt. Weiters wird streng darauf geachtet, Tiere, die nicht vollkommen gesund sind, von jeglichen Experimenten auszuschließen.

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

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

Herzinfarkte haben nach wie vor dramatische Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten. Trotz des großen Fortschritts in der regenerativen Forschung gibt es nach wie vor keine therapeutischen Optionen für Betroffene. 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 Krankheiten und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes etabliert. Am Herzen als auch in anderen Geweben konnte gezeigt werden, dass SWT einen potenten regenerativen Effekt hat. In diesem Projekt soll untersucht werden, über welchen zellulären Mechanismus der regenerative Effekt der SWT wirkt. Die Aufdeckung dieses Mechanismus ist vonnöten, um eine zukünftige klinische Anwendung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden bei genetisch veränderten Mäusen Herzinfarkte herbeigeführt und SWT angewandt. Danach werden die Tiere untersucht, um festzustellen, ob sich eine Besserung der Pumpfunktion des Herzens einstellt. Dies wird mittels spezieller Untersuchungsmethoden wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie untersucht. Zum Endzeitpunkt wird das behandelte Herz molekularbiologischen Analysen zugeführt, mittels derer evaluiert werden soll, ob und wie die SWT regenerative Signalwege aktiviert. Dieses Projekt wird mit einer möglichst geringen Tierzahl durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Ein Herzinfarkt resultiert oft in einer chronisch verminderten Pumpfunktion des Herzens. Dies hat fatale Folgen für den Patienten und bedeutet eine massive Einschränkung der Lebensqualität. Diese Komplikation ist bis dato unbehandelbar. Aufgrund der bekannten Vordaten könnten die betroffenen Patienten von der Stoßwellentherapie profitieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Versuchstiere liegt dabei in der nötigen Narkose, dem operativ herbeigeführten Herzinfarkt 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 unheilbar kranke Menschen führen.

2. Anzahl und Art der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 150 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Wir verwenden beispielsweise zur detaillierteren Erkundung des Muskelzellwachstums 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. Den Tieren wird der Zugang zu Futter und Wasser erleichtert und prophylaktisch eine Schmerzbehandlung anberaumt.

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 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

Ichthyophthirius multifiliis sind hoch pathogene parasitäre Ciliaten, welche die Weißpunktkrankheit bei Fischen verursachen. Der komplexe Entwicklungszyklus dieser Parasiten macht die Behandlung der Weißpunktkrankheit schwierig, da nicht alle Parasitenstadien gleichzeitig eliminiert werden können. Das Ziel dieses Projektes ist es, eine Methode zur Unterbrechung des Entwicklungszyklus von I. multifiliis zu entwickeln, um so die Erkrankung zu kontrollieren.

zu erwartender Nutzen: des Projekts ist es, mit Hilfe der Antisense-Technologie die Expression essenzieller Gene für die Zellteilung, das Wachstum und die Pathogenese von I. multifiliis gezielt hinunter zu regulieren und damit die Entwicklung des Parasiten und die Manifestation der Krankheit zu verhindern.

zu erwartender Schaden: des Projekts ist die Auswirkung der Infektion auf die Fische, die schwere Krankheitssymptome wie Atemnot, „Flossenklemmen“, Abmagern etc. zur Folge haben kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*)

240 Karpfen (*Cyprinus carpio*)

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

Vermeidung: Da I. multifiliis nicht in vitro vermehrt werden kann, ist die Anwendung einer Alternativmethode nicht möglich und der Tierversuch für die Erreichung des Zieles unerlässlich.

Verminderung: Es wird ein genaues experimentelles Design verwendet, um sicherzustellen, dass nur jene Anzahl an infizierten Fischen verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um ein zuverlässiges Versuchsergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Fische werden im Durchflusssystem gehalten. Alle Interaktionen werden auf ein Minimum reduziert, um den Stress für die Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden engmaschig kontrolliert und bei Anzeichen einer Krankheit unverzüglich euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2018 sowie bis spätestens 30. Juni 2019 vorgesehen.

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

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

Das Ziel des beantragten Tierversuchs ist die Anwendung einer lichtbasierten Technik zur Bildgebung im alternden Mausauge. Ähnlich einem Mikroskop oder Fotoapparat ermöglicht diese Technik die dreidimensionale Darstellung von Gewebsstrukturen. Dabei können Strukturen bis zu einer Größe von weniger als einem Hundertstel Millimeter unterschieden werden. Damit können nicht nur winzige pathologischen Veränderungen der Struktur diagnostiziert werden, sondern auch die optischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes vermessen werden. Außerdem können ähnlich dem Ultraschallprinzip Gefäßstrukturen bis ins Kapillarlevel visualisiert und auch der Blutfluss quantitativ erfasst werden. Da die Messung mit Licht durchgeführt wird, ist sie berührungslos, kontaktfrei, schnell und schmerzlos. Dadurch ermöglicht sie wiederholte Messungen in ein und demselben Tier und erfüllt damit das Prinzip der 3R, der Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung von Tierversuchen.

zu erwartender Nutzen: In den beantragten Experimenten soll das diagnostische Potential von optischen Techniken mit zusätzlichem Bildkontrasts mittels longitudinaler Studien in relevanten Mausmodellen für altersbezogene Erkrankungen demonstriert und untersucht werden. Durch wiederholte Messungen an ein und demselben Auge werden Läsionen im Auge, die sich mit fortschreitendem Alter entwickeln, dreidimensional erfasst und verfolgt. Der Tierversuch am Mausauge ermöglicht dabei eine Beobachtung dieser Läsionen im Zeitraffer und erlaubt detaillierte Studien über den Therapieerfolg bzw. den Einfluss von gezielten Behandlungen. Durch die Kombination von struktureller Information (wie sehen die Läsionen aus und wie entwickeln sie sich?) und funktioneller Information (wie verändern sich optische Gewebeeigenschaften, wie Gefäße und Blutfluss?) wollen wir nicht nur eine neue diagnostische Technik erproben, sondern auch wertvolle Einsichten in die Entwicklung von wichtigen Erkrankungen gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die mittels Licht durchgeführte Untersuchung ist berührungs- und schmerzfrei, dauert nur wenige Minuten und erfordert lediglich eine leichte Narkose zur Immobilisierung des Tieres. Tiere aus Mausmodellen altersbezogener Erkrankungen, bei denen mit einer möglichen Belastung zu rechnen ist, werden besonders engmaschig kontrolliert. Im Fall von Komplikationen werden

sofort Maßnahmen ergriffen, um diese Effekte zu reduzieren oder es kommen humane Endpoints zur Anwendung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 690 Mäuse verschiedenen Genotyps benötigt.

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

Vermeidung: Eine Etablierung von optischen, bildgebenden Verfahren in der präklinischen Forschung kann zu einem Ersatz der bisherigen Standardmethode für die präklinische Untersuchung in Tierexperimenten — der histopathologischen Untersuchung — führen und so eine vielseitige Nutzung von Tieren ermöglichen, die ultimativ zur Vermeidung einzelner Tierversuche führen kann.

Verminderung: Von den Antragstellern wird eine minimale Anzahl von Versuchstieren angestrebt. Da es sich bei der verwendeten Methode um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren handelt, bei dem lediglich eine leichte Narkose benötigt wird, kann die Anzahl der involvierten Tiere in einer Langzeitstunde im Vergleich zu konventionellen, histologiebasierten Studien um einen Faktor 10 verringert werden. Der nicht-invasive Charakter der optischen Methode kann somit einen großen Einfluss auf die Reduktion der in Tierversuchen verwendeten Tierzahl haben und ermöglicht ein zur Histologie komplementäres Verfahren.

Verfeinerung: Standardisierte Haltungsbedingungen und Versuchsbedingungen werden angewandt. Speziell geschultes Personal wird eingesetzt, um eine minimale Belastung der Tiere zu erreichen. Durch den nicht-invasiven Charakter der optischen Bildgebung ermöglicht diese longitudinale Studien von pathologischen Prozessen in ein und demselben Tier, was nicht nur die Anzahl der benötigten Versuchstiere dramatisch verringert, sondern auch die Streuung der Messergebnisse reduziert und eine genauere (Rück) Verfolgung von einzelnen pathologischen Merkmalen ermöglicht.

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

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

Die Herstellung und Untersuchung transgener Mausmodelle (Mäuse mit Genmutationen) liefert einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der molekularen und biochemischen Veränderungen, die ursächlich zur Entstehung vieler humaner Erkrankungen beitragen. Durch die Herstellung von Mäusen mit Verlust oder Überexpression von Genen ist es in der Vergangenheit gelungen Gene zu entschlüsseln, die eine wichtige Rolle im Fett- und Energiestoffwechsel der Maus spielen. Unter anderem konnten wir zeigen, dass der Verlust eines Fett-spaltenden Proteins bei Mäusen zu einer schweren und tödlichen Herzverfettung führt. Die Bedeutung dieser Erkenntnisse zeigt sich im Menschen mit Mutationen in diesen Genen: Menschen mit Verlust dieser Fett-spaltenden Enzyme oder deren Ko-Faktoren entwickeln schwere Erkrankungen wie eine tödliche Herzdysfunktion (welche mitunter eine Herztransplantation der Patienten im Alter von 30 Jahren erfordert), schwere Lebersteatose und der Verlust einer intakten Hautbarriere. Gleichzeitig lieferte die Charakterisierung dieser Mäuse eine mögliche therapeutische Intervention. Tatsächlich konnte die Verabreichung eines spezifischen Agonisten der den Fettstoffwechsel induziert den Gesundheitszustand von Patienten verbessern. Der vorliegende Antrag umfasst die weiterführende Charakterisierung dieser wertvollen Mausmodelle im Energiestoffwechsel hinsichtlich der Entstehung von metabolischen Erkrankungen. Zudem sollen neue Mausmodelle mit Gewebs-spezifischem Verlust von Fettabbauenden Enzymen (Lipasen) oder deren Ko-faktoren (Proteine die die Aktivität der Lipasen zusätzlich stimulieren oder inhibieren) untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die aus den Experimenten und Versuchsreihen gewonnenen Erkenntnisse können die Basis für therapeutische Ansätze in der Behandlung metabolischer Erkrankungen des Herzens und der Leber einschließlich der Adipositas liefern. Außerdem kann die Aufklärung der pathologischen Veränderungen und die damit einhergehenden Änderungen der Genexpression in den transgenen Tieren eine wichtige Rolle in der Früherkennung bzw. Diagnostik ähnlicher humaner Erkrankungen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse sind einer vorübergehenden leichten bis höchstens mittleren Belastung ausgesetzt. Die Versuchsdauer wird durch gründliche Planung und Einübung so kurz als möglich gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrags werden um 3130 Mäuse auf insgesamt 13955 Mäuse erhöht.

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 sich eine Hypothese in der Zellkultur und/oder den in vitro/ex vivo Experimenten nicht bestätigen, wird dementsprechend kein Tierversuch durchgeführt.

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

Mit einer 5 Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % bildet das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache. Durch Expressionsanalysen und Sequenzieren des Genoms wurde neben primären Mutationen (sogenannten Driver-Mutationen) eine Vielzahl an Genen identifiziert, die in Tumorzellen mutiert und/oder unterschiedlich exprimiert werden. Einige dieser Gene stellen prinzipiell ein relativ einfaches, pharmakologisch angreifbares therapeutisches Ziel dar. Die genaue Funktion dieser Gene ist allerdings noch unklar, insbesondere im Lungenkarzinom und im Zusammenhang mit bestimmten Driver-Mutationen. Basierend auf in vitro Vorversuchen, die allerdings die Komplexität des Immunsystems und der physiologischen Prozesse, die während der Entstehung und Ausbreitung des Karzinoms ablaufen, nicht ausreichend widerspiegeln können, beantragen wir, auf ein gut etabliertes in vivo Modell zurückzugreifen. In diesem Modell können zeitgleich Driver-Mutationen induziert und jene Gene ausgeschaltet werden, die wir genauer untersuchen wollen. 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. Des Weiteren wollen wir ein Transplantationsmodell anwenden um die Wirkungseffizienz von potentiell vielversprechenden Medikamenten auszutesten. In diesem Modell werden den Mäusen syngene Tumorzelllinien intratracheal verabreicht, und diese Zellen bilden in den Lungen der Versuchstiere Adenokarzinome.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten durch diese Versuche bedeutende Erkenntnisse betreffend der Pathogenese von Lungenkarzinomen zu erzielen, die uns alternative therapeutische Ansätze im Kampf gegen Lungenkrebs ermöglichen sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere entwickeln aufgrund der oben beschriebenen Behandlungen Adenokarzinome in der Lunge, und zum Versuchsende wird den Mäusen die Lunge zum Zwecke der genauen Analyse entnommen, daher kann die Lebensfunktion der Versuchstiere nicht mehr hergestellt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

2810 Mäuse

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

Vermeidung: In vitro Modelle mit Lungenkarzinom-Zelllinien sowie öffentlich zugängliche Datenbanken von Lungenkarzinompatienten lieferten uns wichtige Vorkenntnisse, um unsere Versuche möglichst zielgerichtet planen zu können, und unser Versuchsdesign zielt darauf ab, die Gesamtzahl der Versuchsmäuse so gering wie möglich zu halten.

Verminderung: Wir werden nur gut geschultes Personal einsetzen, um die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten, aber auch um höchstmögliche Standardisierung der Versuche zu erzielen, um damit die Streuung der Ergebnisse zu verringern.

Verfeinerung: Die Versuchsmäuse werden artgerecht gehalten, der Krankheitsverlauf genau beobachtet und der Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die definierten Abbruchskriterien eintreffen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2021 sowie bis spätestens 30. April 2022 vorgesehen.

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

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

Mechano-elektrische Transduktion, die Umwandlung von mechanischer Kraft in biologische Signale, ist ein fundamentaler physiologischer Prozess, der einen Organismus mit seiner Umwelt kommunizieren lässt. Diese Übertragung ist essentiell für Körperzellen und steht in direktem Zusammenhang mit Dehnungs-aktivierten Ionenkanälen. Mechanotransduktion beeinflusst viele wichtige biologische Prozesse der embryonalen Entwicklung, der sensorischen Wahrnehmung wie Druck, Schmerz, Propriozeption, Hören, der Homöostase der Nierenzellen, der Regulation des vaskulären Tonus sowie der Muskel- und Sehnendehnung. Piezo 1 und Piezo 2 Proteine wurden als mechanisch-aktivierte Ionenkanäle identifiziert. Auf die Harnblase bezogen, wird Piezo 1 in uroepithelialen Zellen exprimiert und induziert einen Dehnungs-aktivierten Kalzium Einstrom sowie Adenosin triphosphatfreisetzung bei der uroepithelialen Dehnung während der Harnblasenfüllung. Anders als Piezo 1, spielt Piezo 2 eine wesentliche Rolle bei der somatosensorischen Mechanosensitivität in primären Interferenzen sowohl der unmyelinisierten Schmerzrezeptoren als auch der myelinisierten Neurofilament 200-positiven Mechanorezeptoren. In diesem Versuch soll die Wirkung von Piezo 1 und Piezo 2 in der physiologisch gesunden und durch interstitielle Zystitis erkrankten Harnblase der weiblichen Ratte mittels des spezifischen Piezo Inhibitors überprüft werden. Durch interstitielle Zystitis werden die unmyelinisierten Schmerzrezeptoren (C-Afferenzen) aktiviert, die Harnblasenfunktion ändert sich hin zu einer entzündungsmedierten Reflexblase und Piezo 2 Proteine werden in den responsiven Zellen hochexprimiert. Durch intravesikale Gabe des Piezo Inhibitors vor und nach Erkrankung der Harnblase soll der maßgebliche Einfluss von Piezo 1 und Piezo 2 Ionenkanälen in diesem mehrwöchigen in vivo Versuch gezeigt werden. In vitro Daten liegen bereits zur Publikation vor, die auf eine wichtige Rolle von Piezo Proteinen bei der physiologischen und pathophysiologischen Harnblasenfunktion hinweisen.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie können wichtige Ergebnisse zum Einfluss der Piezo 1 und 2 Proteine auf die Harnblasenfunktion gewonnen werden und in der Folge ein Medikament auf Basis des Inhibitors entwickelt werden, die bei der überaktiven Blase oder bei chronischen Entzündungen der Harnblase zum Einsatz kommen sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Tierversuch werden den Ratten ein Blasenverweilkatheter sowie Messelektroden beidseits der Harnröhre in Vollnarkose implantiert. Darüber hinaus bekommen die Ratten einen Tornister, den sie während der gesamten Versuchszeit tragen. In dem 24-tägigen Versuch wird die Harnblasenfunktion mehrfach gemessen. Das Versuchsdesign vergleicht die Harnblasenfunktion vor und nach Induktion von interstitieller Zystitis sowie den Einfluss des Inhibitors von Piezo 2 auf die Harnblasenfunktion. Aufgrund der Implantation und des Studiendesigns wird der Versuch als mittelschwer eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 weibliche Wistar Ratten im Alter von 3 Monaten

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

Alle Maßnahmen, die im Rahmen dieses Tierversuchsantrags beantragt werden, sind sorgfältig geplant und werden im Einklang mit den Richtlinien für Tierversuche durchgeführt. In dem kleinen Kollektiv von 16 weiblichen Ratten werden Daten gewonnen, die zukünftig dazu führen können, dass die Tieranzahlen sorgfältig geplant werden können und Studien in ihrem Design verbessert/angepasst werden können bzw. Klinikstudien folgen können. In vitro Daten liegen zum Piezo 2 Protein und seinem Inhibitor bereits vor, allerdings kann die Funktionsweise des Piezo 2 Proteins in der Harnblasenfunktion und der Einfluss des Inhibitors nur in einem in vivo Versuch dargestellt werden. Dies soll nun in diesem Tierversuch untersucht werden, um in der Folge Therapiemöglichkeiten für die Harnblase bei Überaktivität oder Entzündungen zu entwickeln. Die Tiere werden während des Versuchs engmaschig kontrolliert, um bei jeglichen Veränderungen (Stress, Schmerzen) prompt reagieren zu können.

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 begünstigt bzw. verursacht. Weiters wurde nun erforscht, dass das Nichtvorhandensein dieses Enzyms auch die Funktion von Lungenzellen beeinträchtigt. Zusätzlich wollen wir feststellen, ob das Fehlen dieses Enzyms die Lunge anfälliger gegenüber Umweltgiften macht und/oder auch die Lungenfunktion beeinträchtigt. **Daher wollen wir zusätzlich als Abänderung des ursprünglichen Projektes die Lungenfunktion aller im Experiment verwendeten Tiere messen. Zusätzlich beantragen wir ein Experiment um die Zellteilung in der Lunge zu analysieren.**

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

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

Insgesamt werden maximal 3800 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

3800 Mäuse

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

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

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

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

Adipositas, eine komplexe Stoffwechselerkrankung, ist aufgrund der steigenden Prävalenz Gegenstand intensiver Forschungsprojekte. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von braunem Fettgewebe durch Wärmeentwicklung (Thermogenese) den Energieumsatz steigern und somit Adipositas entgegenwirken kann. Braunes Fettgewebe ist eine spezielle Form des Fettgewebes, dessen Zellen eine Vielzahl an uncoupling Protein 1 (UCP-1) positiver Mitochondrien besitzen und somit in der Lage ist, durch Entkopplung der Atmungskette von der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese, Wärme zu produzieren (Thermogenese). Obwohl aktives braunes Fett in Erwachsenen nachgewiesen wurde, existieren derzeit noch keine pharmakologischen Strategien um braune Fettgewebsaktivität therapeutisch zu nutzen. Deshalb ist es von essentieller Bedeutung die molekularen Mechanismen, welche zu einer chronischen Aktivierung von braunem Fett führen, aufzuklären. Seit kurzem ist bekannt, dass der Vitamin A Stoffwechsel ein wichtiger Regulator des Energiehaushaltes durch Effekte auf Leber, weißes Fettgewebe und möglicherweise auch braunes Fettgewebe ist. Vitamin A wird hauptsächlich in der Leber gespeichert und kann je nach Bedarf zu den jeweiligen Zielorganen transportiert werden. Die spezifische physiologische Rolle des Vitamin A Stoffwechsels in der Aktivierung von braunem Fettgewebe und der adaptiven Thermogenese ist derzeit jedoch noch nicht bekannt. Folglich ist es von großer Bedeutung die Rolle von Retinoiden in der Regulation von thermogenen Prozessen zu studieren um damit neue therapeutische Targets für eine mögliche Behandlung von Adipositas und den damit assoziierten Erkrankungen zu identifizieren. Basierend auf vorläufigen Daten aus unserem Labor in Kombination mit wissenschaftlichen Publikationen anderer Forscher, stellen wir die Hypothese auf, dass endogene Retinoide thermogene Prozesse in braunem Fett induzieren und die Leber, als thermogenes Reservoir, einen großen Stellenwert in der Aktivierung von braunem Fett einnimmt. Zur Beantwortung folgender Fragestellungen (A) die Bedeutung des Retinoidstoffwechsels für die Thermogenese in braunem Fett, (B) die Regulierung des Retinoidstoffwechsels als Reaktion auf einen adrenergen Stimulus und (C) die Rolle der Leber in der adaptiven Thermogenese, sind Versuche am Tier unverzichtbar. Insgesamt werden Versuchstiere unterschiedlichen Genotyps benötigt, dies resultiert in einer Erhöhung um 40 Mäuse auf insgesamt 1616 Mäuse (bei gleichbleibender Anzahl an Zuchtmäusen 2590 sowie 120 Ratten).

zu erwartender Nutzen: Die daraus resultierenden Ergebnisse könnten maßgeblich zur Entwicklung neuer pharmakologischer Strategien für die Behandlung von Adipositas beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Hypothesen zu erforschen werden verschiedene standardisierte chirurgische Eingriffe sowie Verabreichung von Testsubstanzen in Kombination mit Kälteexposition durchgeführt und resultieren in einem maximal mittleren Schweregrad laut "Tierversuchsgesetz 2012, BGBl. I Nr. 114/2012 Anhang VIII Abschnitt III der Richtlinie 2010/63/EU".

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um 40 Mäuse auf insgesamt 1616 Mäuse, 120 Ratten

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

Vermeidung: Wenn möglich, werden in vitro Versuche durchgeführt. Daher konnte zur Beantwortung einiger Fragestellungen unseres Projektes eine relative Replacement Strategie mit isolierten Hepatozyten, Kupffer'schen Sternzellen sowie braunen Adipozyten für mechanistische Studien gewählt werden.

Verminderung: Durch ein adäquates Studiendesign wurde die minimale Anzahl an Versuchstieren zur Testung der jeweiligen Hypothesen mit statistisch signifikanter Aussagekraft, mit Hilfe des Sample Size Calculator berechnet. Des Weiteren wird großer Wert auf standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen gelegt um eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Durch die Verwendung von geeigneten Anästhetika und Analgetika werden Schmerzen und Leid der Versuchstiere vermindert.

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

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

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. In diesem Projekt soll nun ermittelt werden in welchem Zelltyp der Lunge das Fehlen dieses Enzyms die Entstehung von Neoplasien verursacht. Weiters soll untersucht werden ob die Defizienz des Proteins lokale Entzündungsreaktionen beeinflusst.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Experimente, die in diesem Projekt beantragt werden gehen nicht über den Schweregrad mittel hinaus. Jedoch können durch Behandlung mit Naphthalen und Hausstaubmilben Atemwegsfibrose/Atemwegsüberempfindlichkeiten auftreten. Die Tiere werden genau beobachtet um sie gegebenenfalls zu euthanasieren, falls es den angegebenen Schweregrad überschreitet.

Durch die beantragte Änderung werden zusätzlich 120 Tiere benötigt.

Insgesamt werden nun maximal 1980 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

1980 Mäuse

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, Nagehölzern 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

Das Immunsystem stellt ein komplexes Netzwerk aus Zellen und Botenstoffen dar, die entscheidend für die Abwehr von Infektionen sind. Darüber hinaus können Immunzellen entartete Zellen erkennen und bekämpfen und somit von entscheidender Bedeutung bei einer Anti-Tumorantwort. Unkontrollierte Aktivierung dieses Netzwerkes kann jedoch zu chronischen Entzündungsreaktionen wie z. B. Autoimmunität und Allergie führen. Deshalb ist es für einen gesunden Organismus von entscheidender Bedeutung, dass das Immunsystem möglichst fehlerfrei agiert. Um dies zu gewährleisten gibt es auf molekularer Ebene verschiedene Kontrollstationen (Checkpoints). Ziel unserer Forschung ist es die molekularen Mechanismen aufzuklären, die einer erfolgreichen Immunantwort zu Grunde liegen. Dazu fokussieren wir auf Proteinkinasen (PKC α , PKC β , PKC θ , NIK, PKD1, PKD3), Effektorproteine (Cbl-b, Coronin1a, ADORA2A) sowie Transkriptionsfaktoren (NR2F6, RORC), die wir in unserer bisherigen Arbeit als Checkpoint-Proteine identifizieren konnten. Unsere Forschung trägt damit zur Entschlüsselung von Aktivierungs- bzw. Regulierungsprozessen und somit zu einem besseren Verständnis der Physiologie des Immunsystems bei. Wir sind davon überzeugt, dass die Erkenntnisse, die wir mittels genetisch modifizierten Mäusen und krankheits-relevanten Tiermodellen gewinnen, in der Zukunft dazu beitragen, Erkrankungen des Immunsystem in der Klinik besser therapieren zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

10523 Mäuse unterschiedlicher Genotypen (genetisch modifizierte Mäuse)

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Immunsystems, können die Fragestellungen des vorliegenden Antrags nur bedingt mit Zelllinien untersucht werden. Für die Analyse von Signalwegen stehen verschiedene Tumor- und Immun-Zelllinien in unserem Labor zur Verfügung. Desweiteren werden zur Vermeidung von Versuchen am Tier wenn möglich isolierte Zellen (ex vivo) verwendet – d h. primäre Immunzellkulturen gewonnen aus den entsprechenden Organen von euthanasierten Mäusen. Um jedoch die für Krankheitsprozesse relevanten Mechanismen eines komplexen Organsystems zu untersuchen, müssen wir auf lebende Organismen zurückgreifen. Dabei stellen Mausmodelle eine etablierte Methode in der Immunologie

(Infektionserkrankungen, Autoimmunität, Tumormmunität) dar. Das Immunsystem der Maus ist dem des Menschen sehr ähnlich und erlaubt Rückschlüsse, die für die Behandlung von Patienten genutzt werden können. Dank der verschiedenen genetisch modifizierten Mauslinien, wird es uns möglich sein die Funktion der oben genannten Checkpoint-Gene in relevanten Krankheitsmodellen zu analysieren.

Verminderung und Verfeinerung: Bei Tierversuchen (in vivo Analysen und Endpunktmessungen) werden wir als Forschergruppe eng zusammenarbeiten, um möglichst viele relevante Daten aus einem einzigen Tier zu erheben und somit die Tierzahl zu minimieren. Die tägliche Versorgung der Tiere erfolgt durch ausgebildete Tierpfleger und trägt dazu bei, die Tiere an den Umgang zu gewöhnen und somit Stress zu reduzieren. Gruppenhaltung sowie Anreicherung der Umgebung („enrichment“) und Nestbaumaterialien tragen des Weiteren dazu bei, dass sich die Tiere wohlfühlen. Diese standardisierten Haltungs- und auch Versuchsbedingungen sind wichtig, um die Streuung der Versuchsergebnisse zu minimieren und so die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren. Während der geplanten Tierversuche werden die Tiere verstärkt kontrolliert, d. h. zusätzlich zu der Kontrolle durch Tierpfleger kümmern sich die Wissenschaftler, die den Versuch durchführen, um das Wohlergehen der Tiere und dokumentieren mittels sogenannten „Score-Sheets“ die Mausgesundheit. Dies ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Belastungen und das Ergreifen entsprechender Maßnahmen; wie beispielweise die Verwendung von Analgesie oder Euthanasie. Dabei werden strenge, zuvor definierte Abbruchkriterien („humane endpoints“) angewandt. Um Schmerzen und Leiden zu reduzieren, werden wir wenn notwendig Eingriffe am Tier unter Anästhesie durchführen und analgetische Substanzen verabreichen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere leiden unter einer natürlichen allergischen Erkrankung. Der Schaden für die Tiere ist mit der Belastung beim erkrankten Menschen vergleichbar. Die auftretenden Symptome/Schmerzen sind gleich wie bei Patienten die unter Allergien leiden. Die Blutabnahme als „geringgradiger“ Eingriff gewertet. Die Entnahme von Hautstanzen ebenso als „geringgradig“. **Eine Bronchoalveoläre-Lavage stellt wegen der Sedierung einen „mittleren“ Eingriff dar.** Folgeschäden sind nicht zu erwarten.

Basierend auf vergleichbare Studien in der Literatur werden adulte männliche und weibliche Pferde aller Rassen in die Studie eingeschlossen: a) 60 Pferde mit diagnostiziertem Sommerekzem, b) 120 Pferde mit diagnostiziertem Equinen Asthma, c) 60 gesunde Kontrolltiere (Alter, Geschlecht und Rasse angepasst)

2. Art und Anzahl der Tiere

240 Pferde

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

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

Verminderung: Anhand einer statistischen Fallzahlberechnung wird versucht, die Anzahl der eingeschlossenen Pferde auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Analysen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das

vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht.

Verfeinerung: Vor der Probenentnahme werden die vor Ort Pferde tierärztlich untersucht. Die Probenentnahme erfolgt ausschließlich durch einen Tierarzt. Bei der Probenentnahme befinden sich die Tiere in ihrer gewohnten Umgebung im Pferdestall.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Das Interesse an der mikrobiellen Zusammensetzung des Darms ist in den letzten Jahren stark angestiegen, was zu neuen Erkenntnissen in der Wechselbeziehung zwischen Wirt und Bakterienflora führte. Kurzkettige Fettsäuren, mehrheitlich ein Produkt der Fermentation durch Dickdarmbakterien, stehen unter besonderem Fokus, nachdem ihre Umsetzung verschiedene Vorteile für Darmgesundheit, Stoffwechsel- und Entzündungsregulierung nach sich zieht. Im Gegensatz dazu konnten diese Vorteile bisher für andere Fettsäuren, z. B. mittelkettige Fettsäuren, nicht nachgewiesen werden. Mittelkettige Fettsäuren (MCFAs) sind bekannt für ihre antibakterielle Wirkung auf bestimmte Bakterienstämme und können daher vor Entzündungsprozessen im Darm schützen. Fettsäuren werden über den Darm aufgenommen und in der Leber metabolisiert, diese Prozesse finden bei MCFAs schneller als bei langkettigen Fettsäuren (LCFA) statt. MCFAs sind bekannt für ihre Wirkung auf die Gewichtsreduktion und die Erhöhung des Energieverbrauchs. Caprylat (C8:0), eine der vier bekannten MCFAs, kommt natürlich in Kokosnussöl (6.8%), Palmkernöl (3.3%) und Butter (1.2%) vor. Kleine Mengen finden sich auch in Parmesan (0.3%), Ziegenmilch (0.1%) oder Kuhmilch (0.04%). Der Mensch nimmt über die derzeitige Nahrung weniger als 2% aller Fette in Form von MCFAs auf. **In unserer vorangegangenen Mausstudie wurde die Nahrungszufuhr unter verschiedenen Bedingungen reduziert, wodurch die Tiere vermehrt Caprylat zu produzieren begannen. Diese Folgestudie hat zum Ziel, weitere Bedingungen, die die endogene Caprylatproduktion begünstigen, zu identifizieren. Weiters soll die physiologische Bedeutung von Caprylat genauer untersucht werden, insbesondere inwiefern die Mikrobenflora zur Caprylatproduktion beiträgt.**

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Experiment beinhaltet die Nahrungsreduktion um 25% der üblichen Menge pro Tag. Die Tiere werden dadurch in einen Hungerzustand versetzt und entsprechendes Unbehagen empfinden. In einem weiteren Experiment werden in den Mäusen bewusst Entzündungsprozesse des Darms erzeugt (Dauer: 5-10 Tage), um die entzündungshemmende Wirkung von Caprylat zu testen. Alle Experimente werden durch die Euthanasie der Tiere beendet, um die Auswirkungen auf die internen Organe zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

485 männliche Mäuse.

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

Vermeidung: Analog zu den Mausversuchen werden in vitro Experimente an Darmzellen in Bezug auf die Genexpression durchgeführt. Die Interaktion von Caprylat und Bakterienflora bzw. die Caprylataufnahme und ihre Auswirkung auf periphere Strukturen sind im Zellversuch jedoch nicht nachvollziehbar.

Verminderung: Basierend auf vorangegangenen Studien werden unsere Experimente an 10 Mäusen pro Versuchsgruppe durchgeführt. Diese Zahl entspricht der Standardgröße für metabolische Untersuchungen, die es erlaubt, statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Alle Tiere werden mit größtmöglicher Sorgfalt betreut. Folgende Punkte des Experiments können zu potenziellen Beeinträchtigungen beitragen:

Kalorienreduzierung: kann zu Hungergefühlen und Gewichtsverlust führen. Die Tiere werden zudem getrennt voneinander untergebracht, um Aggressionsverhalten durch die Futterknappheit zu verhindern bzw. um die Aneignung aller Futterrationen durch die am dominanteste männliche Maus zu vermeiden. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Kalorienreduzierung zeitlich kurz gehalten (14 Tage) und im moderaten Bereich angesetzt (25%). Die Tiere werden nicht ausgehungert. Mäuse, die zu schnell an Gewicht verlieren, werden getötet.

Entzündungsprozesse: werden im Darmbereich erzeugt. Alle Tiere werden täglich gewogen und nach dem Fortschreiten der Entzündung beurteilt. Tiere, die zu rasch an Gewicht verlieren, werden getötet. Sobald die Hälfte aller Tiere Entzündungsmarker aufweisen, wird das Experiment beendet.

Für einen Versuch im Rahmen des ganzen Experiments werden die Mäuse getrennt voneinander untergebracht, um Aggressionen zwischen den Männchen zu verhindern. Die Zeitspanne der Einzelunterbringung wird so kurz wie möglich gehalten und nicht länger als 7 Tage umfassen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel der Studie: In dieser Studie wurden transgene Parkinson Mäuse intraperitoneal bzw. oral mit verschiedenen Konzentrationen einer Testsubstanz oder Lovastatin oder Quinpramin als Positivkontrolle behandelt. Die Tiere wurden anschließend im Beam Walk und RotaRod Test charakterisiert und die Gewebe im Anschluss biochemisch und histologisch auf Aggregate, Oxidativen Stress und Cholesterin untersucht. Durch die Behandlung mit der neuen Testsubstanz wurde diese auf ihre Wirksamkeit gegen die Parkinsonkrankheit untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Tiere erlitten durch die intraperitonealen Injektionen und oralen Behandlungen nur kurzzeitigen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid. Durch die lange Behandlungszeit gewöhnten sich die Tiere an die Behandlungsprozedur, so dass der Stress im Laufe der Zeit sogar als geringer eingestuft werden kann. Durch die Verwendung von relativ alten Tieren zum Start der Studie kann es gehäuft zu unerwarteten Todesfällen in den transgenen Gruppen, deren Todesursache nicht geklärt werden konnte. Weiters kam es in der Gruppe der Lovastatin behandelten Tiere zu vermehrten jedoch ungeklärten Todesfällen. Da die Ursache für diese Todesfälle nicht eindeutig geklärt werden konnte, muss davon ausgegangen werden, dass diese Tiere zuvor starkem Stress, evtl. Schmerz und Leid ausgesetzt waren.

In diesem Projekt wurde eine neuartige Acridin-Iminodibenzyl Verbindung auf ihre Wirksamkeit gegen die Parkinsonkrankheit im Tier untersucht. Andere Acridin-Iminodibenzyl Verbindungen konnten bereits erfolgreich die motorischen Symptome und Hirnpathologien im transgenen Mausmodell verbessern, waren jedoch nicht sehr spezifisch und mussten daher in hoher Dosierung gegeben werden. Die hier Anwendung findende Acridin-Iminodibenzyl Verbindung wurde bereits erfolgreich im Zellkultursystem und erstens in vivo Pharmakokinetikstudien von unserem Auftraggeber getestet. Dabei zeigte die Substanz eine sehr gute selektive Wirkung und gleichzeitig fehlenden Nebenwirkungen. Es könnte somit möglich sein ein neues Medikament mit geringeren Nebenwirkungen und mit längerem Wirkungsprofil gegen die Parkinson Erkrankung zu etablieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie wurden 240 transgene Parkinson Mäuse und 120 nicht transgene Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: 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.

Nur durch die Verwendung von Parkinsonmäusen kann es möglich sein, neue und effiziente Medikamente gegen die Parkinson Erkrankung zu testen.

Um eine erhöhte Anzahl an Todesfällen in dieser Mauslinie zu vermeiden, werden alle Versuchstiere die in eine Studie inkludiert sind zukünftig 3 Mal täglich auf ihren Gesundheitszustand untersucht und dies schriftlich festgehalten. Weiters werden, wenn irgend möglich, nur noch jüngere TNWT Tiere verwendet sowie auf die Gabe von Lovastatin verzichtet.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung basiert auf der Erhebung der kognitiven Eigenschaften der betroffenen Patienten und dem Ausschluss anderer Erkrankungen. Die Austestung kognitiver Eigenschaften ist schwierig und die Interpretation der Befunde oft problematisch. Ebenso führt das Ausschlussverfahren oft zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Nachdem die krankhafte Ablagerung von Tau-Protein in den Gehirnzellen bei der Alzheimer-Erkrankung konsistent nachweisbar ist, scheint es sich als Ziel für diagnostische Verfahren gut zu eignen. Einer der Wege Proteine sichtbar zu machen, ist die Markierung mittels Antikörpern. Diese haften einerseits am Protein selbst, andererseits dienen diese auch als Koppler von diversen Substanzen, die ein Signal geben können. Dadurch wird das Protein messbar und man erhält quantifizierbare Ergebnisse. Um das Tau-Protein mittels Positronen-Emissions-Tomografie nachweisen und messen zu können, muss es zuvor radioaktiv markiert werden. Dann wird es verabreicht und zu verschiedenen Zeitpunkten wird dann im lebenden Tier die Verteilung des Antikörpers gemessen. So erhält man einerseits den Nachweis, dass sich der Antikörper mit dem gefragten Protein bindet und andererseits sind die erhobenen Werte quantifizierbar. Ziel dieser Studie war es, mittels PET zu untersuchen, ob sich zwei neu entwickelte Antikörper dazu eignen Tau-Protein in einem Maus-Modell der Alzheimer-Erkrankung nachzuweisen. Dieses Ziel wurde erreicht. Es konnten sowohl die zu untersuchenden Antikörper mit einem passenden Nuklid markiert werden, als auch die Antikörper selbst, gebunden an Tau-Protein, dargestellt werden. Dennoch hat es sich bei der ersten Auswertung der Daten herausgestellt, dass es nicht ideal ist, diese Untersuchungen mit Mäusen durchzuführen. Von Interesse wäre es auch gewesen, die Aufnahme der Antikörper in den einzelnen Hirnarealen zu messen, was auf Grund der Kleinheit der Tiere verbunden mit der Limitierung der Technik nicht möglich war. Dies ist der Hauptgrund, warum dieser Versuch nur mit 25 Tieren durchgeführt wurde, statt wie geplant mit 40 Tieren.

Nutzen: Das Versuchsziel konnte mit einer deutlich geringeren Anzahl an Versuchstieren erreicht werden. Die Analyse der Daten hat einen direkten Einfluss auf kommende Versuche, vor allem was das Tiermodell und das Design der Studie betrifft.

Schaden: Der Schaden war so, wie er erwartet wurde. Die Versuchstiere mussten innerhalb von acht Tagen viermal einer PET-Scan Untersuchung zugeführt werden und es war nötig, am Ende des PET-Scans, aber noch in Allgemeinanästhesie, eine kleine

Blutprobe zu gewinnen, um bestimmen zu können, wieviel des Antikörpers zum jeweiligen Zeitpunkt in der Blutbahn zirkuliert. Diese Blutmenge war zwar tatsächlich sehr klein (circa 20 µl oder ungefähr 3–4 Tropfen), aber sie musste durch Punktion des Venengeflechtes im Augewinkel gewonnen werden. Obwohl bei den täglichen Tierbeobachtung, weder vom Tierpfleger Personal, noch vom betreuenden Tierarzt, Symptome festgestellt werden konnten, die auf Schmerzen schließen ließen, ist es trotzdem sehr wahrscheinlich, dass ein signifikanter Wundschmerz auftrat.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 Mäuse

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

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

Reduction-Verminderung: Weil mit den PET-Scans eine sehr aussagekräftige Methodik verwendet wurde, konnte die ursprüngliche geplante Tierzahl für diesen Versuch gesenkt werden, ohne an Aussagekraft zu verlieren.

Refinement-Verfeinerung: Es waren sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als auch für die eigentliche Durchführung der Experimente sämtliche nötige infrastrukturelle Güter vorhanden. Das betraf insbesondere ausreichend geschultes Fachpersonal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem (z. B. „environmental enrichment“) und physischen Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Speziell für die Blutabnahme an den Mäusen, als auch für die Durchführung der Experimente selbst, stand immer Personal zur Verfügung, das über langjährige Expertise verfügte.