

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

Diät-induzierte(s) Übergewicht bzw. Adipositas hat sich zu einem weltweiten sozioökonomischen Problem entwickelt. Übergewicht ist mit vielen metabolischen Veränderungen assoziiert. Insbesondere Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II sowie Dyslipidämie und der folgenden starke Anstieg in kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität spielen hier eine wesentliche Rolle. Unter anderem werden eine hohe Fett- sowie Kohlenhydrataufnahme für die Entwicklung von Adipositas und Diabetes mellitus Typ II in Verbindung gebracht. Die verschiedenen Phänotypen von Diät-induzierter Adipositas unterscheiden sich kaum, im Gegensatz hierzu scheinen sich die zugrundeliegenden Pathomechanismen für die Entstehung von Glukosestoffwechselstörungen und Dyslipidämie deutlich zu unterscheiden, Kenntnisse über die exakten Pathomechanismen könnten neue therapeutische Angriffspunkte offenlegen und eine Individualisierung der Diabetestherapie ermöglichen. Das Ziel dieses Projektes ist es die schädlichen Effekte verschiedener Diäten auf den Glukose- und Lipidmetabolismus zu definieren. Wir planen sowohl die systemischen als auch die zellulären Effekte einer „high-fat Diät“, „high-fructose Diät“ und einer cholesterinreichen „high-fat“ und „high-sucrose Diät“ in einem Mausmodell für Diät-induzierte Adipositas zu untersuchen. Neben der Charakterisierung von Glukose und Lipidmetabolismus wird sich die Studie auf die Effekte der Diät auf die Adipozytenbiologie und intrazelluläre Lipiddakkumulation konzentrieren. Im Detail sollen die Expressionsmuster von Adipozytokinen, Adipozytendifferenzierung und intrazelluläre Lipiddroplets charakterisiert werden.

zu erwartender Schaden: Insgesamt 96 Mäuse (40 – max. 48 weiblich, 40 – max. 48 männlich) sollen mit 4 verschiedenen Diäten gefüttert werden, um anschließend die Auswirkung auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel zu untersuchen. Die Anzahl von insgesamt 96 Versuchstieren ergibt sich aus der Tatsache, dass pro Diätgruppe (4 verschiedene Diäten) je 10– max. 12 männliche und 10 – max. 12 weibliche Mäuse untersucht werden sollen. Die Untersuchung von

weiblichen und männlichen Mäusen soll ermöglichen, geschlechtsspezifische Unterschiede im zellulären Glukose- und Lipidstoffwechsel zu untersuchen. Es ist zu erwarten, dass sich das Körpergewicht von den Mäusen in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Futters unterscheiden wird. Das resultierende Übergewicht und die damit verbundenen Veränderungen im Zucker- und Fettstoffwechsel sind jedoch mit keinerlei Schmerzen verbunden.

zu erwartender Nutzen: Der potentielle Nutzen dieses Tierversuchs besteht darin, einerseits im Sinne der Prävention den Einfluss von Ernährung auf die Entstehung von Insulinresistenz zu untersuchen, neue Diätspezifische therapeutische Angriffspunkte zu entdecken und letztendlich eine Individualisierung der Diabetestherapie zu ermöglichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Mäuse

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

Aufgrund des engen Zusammenspiels von verschiedenen Organen, insbesondere Leber, Darm, Fettgewebe und Skelettmuskulatur ist eine Beantwortung dieser klinisch wichtigen Fragestellung in der Zellkultur nicht möglich. Was die Gruppengröße betrifft, so ist eine Anzahl von 10— max. 12 Mäusen pro Gruppe als Minimum anzusehen, da bei einer kleineren Gruppengröße die Gefahr bestünde, dass aufgrund der individuellen Schwankungsbreite keine verwertbare Aussage getroffen werden kann und der Versuch dann wiederholt werden müsste. Die genannte Fütterung führt bei den Mäusen zu keinen schmerzhaften Veränderungen. Die geplanten Glukose und Insulintoleranztest stellen eine Belastung für die Tiere dar, welche aber durch besonders sorgsame Durchführung durch erfahrene Mitarbeiter auf ein Minimum beschränkt werden soll. Ein Verzicht auf die Toleranztests würde die Aussagekraft der Untersuchungen massiv beeinträchtigen, da eine Beurteilung der Insulinresistenz, dem primären Untersuchungsziel dieses Projekts, nur durch dynamische Untersuchungen möglich ist. Eine Narkotisierung der Mäuse gewährleistet die Schmerzfreiheit bei Beendigung des Versuches.

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

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

Typ-II Diabetes mellitus (T2DM) und Metabolisches Syndrom stellen die häufigsten Zivilisationskrankheiten der westlichen Welt dar. Nach Schätzungen der WHO leiden ca. 146 Millionen Menschen weltweit an T2DM und die Tendenz ist stark steigend. Obwohl monogenetische Ursachen für T2DM bekannt sind, zeigten Studien der letzten Jahre, dass es eine Anzahl von Genen gibt, welche mit T2DM assoziiert sind. Viele der involvierten Gene spielen im Lipidstoffwechsel eine Rolle, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass Fettleibigkeit, hervorgerufen durch üppige und fettreiche Ernährung, zu den Haupt-Risikofaktoren von T2DM zählen. T2DM und Metabolisches Syndrom sind vielfach assoziiert mit Hypertriglyzeridämie, charakterisiert durch die Akkumulierung triglyzeridreicher Lipoproteine, ein bekannter Risikofaktor für Atherosklerose, Herz-Kreislaufkrankungen und Herzinfarkt. Aber nicht nur die Erhöhung atherogener Lipoproteine spielt in der Pathophysiologie der Atherosklerose eine wichtige Rolle, sondern auch erhöhte Blutzuckerwerte. Glukose ist ein reaktives Aldehyd und verursacht bei erhöhter Konzentration Glykierung von Proteinen. Dies ist mit erhöhtem oxidativen Stress, Aktivierung des Immunsystems sowie Gefäßschädigung und Atherosklerose verbunden. Die Homöostase der Blutglukose ist äußerst komplex und wird von der Aufnahme durch die Nahrung, die Neusynthese sowie den Einbau in Glykogen bzw. den Abbau (Glykolyse) gesteuert. Das wichtigste Hormon bei der Steuerung der Blutglukosekonzentration ist außer Zweifel das Insulin, welches in den Inselzellen des Pankreas synthetisiert und in sog. Granula gespeichert wird. Die Blutglukose selbst steuert die Sekretion von Insulin aus diesen Granula, wobei Insulin einen spezifischen Glukosetransporter aktiviert, welcher die Aufnahme in Fett- und Muskelzellen steuert und zum Abbau der Glukose führt. Neben all den bekannten Mechanismen, welche die Blutglukose steuern, haben wir beobachtet, dass eine bestimmte Mikro-RNA (miR-206) signifikant in den Glukosestoffwechsel eingreift. In diesem Projekt untersuchen wir den molekularen Mechanismus der Steuerung der Blutglukose durch miR-206. Aufgrund der Tatsache, dass der Stoffwechsel der Glukose von zahlreichen Organen in einer „concerted action“ gesteuert wird, sind Zellversuche bzw. Versuche an isolierten Organen nur bedingt aussagekräftig. in vivo Studien an Wild-Typ und transgenen Mausmodellen

sind daher von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung der oben erwähnten Krankheiten und dienen als Grundlage möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Schaden für das Tier: ist bei allen Versuchen mit „mittel“ eingestuft. Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen und Blutabnahmen

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen der Regulation des Glukosestoffwechsels und der Entstehung von T2DM und Metabolischem Syndrom besser zu verstehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

136 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellung der Relevanz und der Auswirkungen des Fehlens der von uns untersuchten MicroRNAs auf den gesamten Organismus nur in vivo zu beantworten ist.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Zusätzlich werden die Mäuse routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Die steigende Inzidenz entzündlicher Erkrankungen ist eine ernst zu nehmende Herausforderung für das Gesundheitswesen weltweit. Die Leitsymptome der Entzündung (Schmerz, Rötung, Erwärmung und Schwellung) lassen keinen Zweifel daran, dass eine Aktivierung des Nervensystems eine wichtige Komponente bei der Entstehung entzündlicher Erkrankungen darstellt. Dabei gewinnt die Mediatorwirkung der Neuropeptide, die nach diversen Stimuli in der Entzündungskaskade freigesetzt werden, immer mehr an Bedeutung. Anhand der dualen Funktionen von Neuropeptiden im Nerven- und Immunsystem, besitzen diese großes therapeutisches Potential. Für das Neuropeptid Galanin konnten wir bereits zeigen, dass es eine starke entzündungshemmende Wirkung in der Haut aufweist und erste experimentelle Hinweise deuten auf multiple, regulatorische Funktionen im Immunsystem hin. Infolge der bisherigen Erkenntnisse erstellen wir die Hypothese, dass Galanin ein wichtiger Mediator der Entzündungsentstehung ist und dass sich diese Funktion nicht nur auf die Haut beschränkt. Das Ziel dieses Versuchsvorhaben ist neue, spezifische Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktion in den Atemwegen zu bestimmen und das therapeutische Potential zu evaluieren. Dabei werden ausschließlich gut beschriebene Tiermodelle der Entzündungs- und Allergie-Induktion in den Atemwegen angewendet. Die resultierenden Erkenntnisse würden in weiterer Folge die Weiterentwicklung von stabilen Agonisten als mögliche Therapeutika vorantreiben.

zu erwartender Nutzen: Das Galanin-System ist zweifellos an der Regulation verschiedener Entzündungsprozesse beteiligt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben werden wir die spezifischen Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf die Entwicklung und den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktionen in den Atemwegen bestimmen. Die dabei erhaltenen Erkenntnisse liefern wichtige Daten um mögliche Therapeutika für entzündliche Erkrankungen der Atemwege zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere während der gesamten Versuche durch Manipulationen, die mit

Schmerzen und Leiden einhergehen ist als mittel einzuschätzen. Zur Minimierung der Schmerzen, des Leidens und der Ängste werden die Versuchstiere zur Durchführung der Manipulationen entsprechend narkotisiert. Nach erfolgten Behandlungen werden die Versuchstiere engmaschig unter Zuhilfenahme eines Untersuchungsbogens kontrolliert, um bei zu starken Schmerzen frühzeitig eingreifen zu können. Als weitere stresslindernde Maßnahme haben die Tiere ständig freien Zugang zu Nahrung und Wasser, sie werden auch während der Experimente in Gruppen gehalten und es befindet sich zu jeder Zeit Nestmaterial im Käfig.

2. Art und Anzahl der Tiere

352 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Soweit als möglich wird im Zuge der vorliegenden Fragestellung auf *in vitro* Versuche an Zelllinien und isolierten Primärzellen zurückgegriffen. Aus diesen *in vitro* Versuchen haben wir bereits Hinweise sammeln können, die auf ein Zusammenspiel diverser Zelltypen und diverser endogener Stoffe während der neurogenen Entzündung hindeuten. Um hier genauere Effekte studieren zu können, muss auf *in vivo* Modelle zurückgegriffen werden.

Verminderung: Um valide Ergebnisse aus den Experimenten zu erhalten und um schließlich eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich der Rolle des Neuropeptids Galanin und seiner Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege ziehen zu können, darf eine gewisse Anzahl an Versuchstieren nicht unterschritten werden. Es wird nur die Mindestanzahl an Tieren verwendet, die für statistisch valide Aussagen benötigt wird. Zur Berechnung der benötigten Anzahl der Tiere wurde das Programm „G Power“ verwendet.

Verfeinerung: Um die Belastung für die Tiere während der Experimente zu minimieren werden sie zu angemessenen Zeitpunkten narkotisiert. Die Belastung weiterer vorgenommener Manipulationen, die ohne Narkose durchgeführt werden (Injektionen intraperitoneal und intravenös) ist als sehr gering einzuschätzen, da diese nur kurzzeitig geringfügige Schmerzen verursachen. Alle behandelten Tiere werden ständig engmaschig anhand des Untersuchungsbogens kontrolliert. Sollte ein Tier mit einer Punktzahl mehr als 12 eingestuft werden, wird es schmerzfrei euthanasiert.

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

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

Um dem Energiebedarf von Milchrindern gerecht zu werden, werden große Mengen Mais als Futter eingesetzt. Dieser entspricht jedoch nicht den verdauungsphysiologischen Ansprüchen der Kühe und führt oft zum Auftreten der subakuten Pansenazidose (SARA, subacute rumen acidosis). Zudem ist die Verfütterung von Mais zum Zwecke der Produktion von Milch nicht nachhaltig, da bei diesem Prozess ein Großteil der eingesetzten Kalorien verloren geht. Der Einsatz melassierten Trockenschnitzel könnte diese Probleme lösen, da Trockenschnitzel durch ihre spezielle Nährstoffzusammensetzung einer SARA entgegenwirken und als Nebenprodukt der Zuckerindustrie für den Menschen nicht nutzbar sind. Unser Ziel ist es daher eine praxistaugliche Fütterungsstrategie für Milchkühe zu entwickeln, die durch einen optimalen Anteil an Trockenschnitzeln das Risiko einer SARA minimiert und die Nachhaltigkeit der Fütterung verbessert.

zu erwartender Schaden: Von den Kühen sollen während des Versuchs Milchproben, Blutproben über die Schwanzvene, sowie Kot- und Harnproben gesammelt werden. Alle Maßnahmen, die an den Tieren durchgeführt werden, gehören zu den Routinemaßnahmen der landwirtschaftlichen und tierärztlichen Praxis.

zu erwartender Nutzen: Der Versuch soll dazu beitragen, durch eine den ernährungsphysiologischen Bedürfnissen von Kühen entsprechende Fütterung das Auftreten der subakuten Pansenazidose zu verringern und so das Tierwohl zu fördern.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 Kühe

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

Vermeidung: Bereits erfolgte in vitro Versuche (rumen simulation technique, RUSITEC) konnten erste Hinweise über die Kinetik der Verdauung von Trockenschnitzeln im Pansen liefern und legen nahe, dass große Teile des derzeit übli-

cherweise als Kraftfutter verwendeten Maises durch melassierte Trockenschnitzel ersetzt werden können. Diese Hinweise müssen nun in vivo überprüft werden, da Parameter wie Futteraufnahme, Milchleistung und Stoffwechselfparameter nur an lebenden Tieren untersucht werden können.

Verminderung: Es wird nur jene Zahl an Tieren verwendet, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Durch einen vorangegangenen in vitro Versuch ist es zudem möglich die Fragestellung mit Hilfe von nur zwei Versuchs- und einer Kontrollgruppe zu klären.

Verfeinerung: Die Probennahmen werden auf ein Minimum reduziert, um unnötigen Stress zu vermeiden. Der Versuch findet im Haltungsbetrieb statt, sodass den Tieren unnötiger Stress durch Transport und eine neue Umgebung vermieden wird. Die Tiere werden durch ihnen vertrautes Personal betreut, welches durch Ruhe und Professionalität ständig bemüht ist, den Stress der Tiere möglichst gering zu halten. Eine regelmäßige Kontrolle der Tiere durch ausgebildetes Pflegepersonal sowie Tierärztinnen/Tierärzte gewährleistet eine nahezu lückenlose Überwachung des Gesundheitszustandes der Tiere. Ständiger Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Die Kühe erhalten während des Versuchs Futterkomponenten, die für Wiederkäuer gut verträglich sind und üblicherweise auf landwirtschaftlichen Betrieben eingesetzt werden.

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

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

Östrogene und deren Funktionen in männlichen Individuen wurden in Tiermodellen zu Stressverarbeitung, kognitiven Prozessen und mit diesen verbundenen Krankheiten bisher weitgehend vernachlässigt. In den letzten Jahren wurde allerdings immer deutlicher, dass Östrogene und deren Rezeptoren auch in männlichen Tieren und Menschen wichtige Funktionen in der Regulation synaptischer Plastizität und Lernen und Gedächtnis wie auch in der Stressbewältigung ausüben. Im Wesentlichen spielen hierbei die Östrogenrezeptoren α (ER α) und β (ER β) eine Rolle. Beide Rezeptoren sind auch in männlichen Gehirnen vorhanden, vor allem im Hippokampus, der Amygdala, dem Hypothalamus und im Vorderhirn. 17 β -Östradiol in männlichen Individuen wird lokal durch die Aromatisierung von Testosteron durch das Enzym Aromatase gebildet. Aromatase ist in den hier angegebenen Hirnregionen in männlichen Ratten exprimiert. Es soll getestet werden welche Rolle Östrogenrezeptoren bei Gedächtnisprozessen auf der zellulären Ebene und im Verhalten spielen. Als zelluläres Modell dient die Langzeitpotenzierung (in vivo Präparation mit chronisch implantierten Elektroden im Hippokampus); als systemisches Modell soll räumliches Lernen und Gedächtnisformierung im Holeboard (erfordert leichte Futterdeprivation) untersucht werden. Steroidrezeptorantagonisten -und agonisten werden durch intracraniale Kanülen appliziert. Nach Beendigung der Versuche werden die Tiere getötet und die Modulation der Steroidrezeptoren (ER α , ER β , GR, MR, AR) der Aromatase sowie der Steroidhormonkonzentrationen im Hippokampus und präfrontalen Kortex untersucht. Eine Reihe von Tieren soll perfundiert und die synaptische Lokalisation der Rezeptoren elektronenmikroskopisch untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Rolle von Steroidrezeptoren im Allgemeinen und der Östrogenrezeptoren im Besonderen in Lern- und Gedächtnisprozessen sollen besser verstanden werden. Das trägt zu einem besseren Verständnis stressinduzierter Krankheiten (z. B. posttraumatischen Belastungsstörungen) und hormonbedingten kognitiven Störungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Narkose werden Elektroden und Kanülen lokalisiert ins Gehirn implantiert. Die Operation ist nur kurzfristig als mitt-

lere Belastung einzustufen. Während der Rekonvaleszenz sind keine physiologischen (Stresshormone) oder Verhaltensänderungen zu erkennen, die auf Schmerzen hinweisen. Im weiteren Verlauf wird die Lern- und Gedächtnisleistung der Tiere untersucht, bei diesen Untersuchungen muss die Schmerzfreiheit Bedingung sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Männliche Ratten: 338

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

Vermeidung: Der Tierversuch muss am intakten, freibeweglichen Tier durchgeführt werden. Die hippocampale LTP wird wesentlich durch extra-hippocampale Strukturen beeinflusst, deren Afferenzen fehlen jedoch in Schnittpräparaten. Die Verhaltens- und Gehirnkplexität der Ratte sind nötig, um Rückschlüsse auf den Menschen zu erlauben. Die hippocampale LTP wird wesentlich durch extra-hippocampale Strukturen beeinflusst, deren Afferenzen jedoch in postmortalen Schnittpräparaten nicht feststellbar sind.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird durch die statistische Absicherung der Ergebnisse und der erforderlichen Experimental- und Kontrollgruppen vorgegeben. Ersteres erfordert eine ausreichende Stichprobengröße der einzelnen Gruppen, letzteres erfordert eine genügende Anzahl von Gruppen, um interferierende Faktoren, die auf die Ergebnisse Einfluss nehmen können, auszuschließen. Die Anzahl der Gruppen wird auf das Nötigste beschränkt.

Verfeinerung: Unter unseren Versuchsbedingungen sind bei den Tieren postoperativ keine Anzeichen von Schmerzen (Stresshormone, Verhaltensänderungen) zu erkennen. Werden solche Anzeichen bei einzelnen Tieren erkannt, werden diese schmerzlos getötet.

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte ausüben und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Zearalenon (ZEN), eines der bedeutendsten Mykotoxine, kann in Schweinen aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions-, als auch Fertilitätsstörungen verursachen und Schweine sind die am meisten sensitive Spezies für dieses Mykotoxin. ZEN konkurriert dabei mit dem natürlich produzierten Hormon 17- β -Östradiol um die Bindungsstellen (Östradiol – Rezeptoren) in verschiedenen Organen im Körper von sowohl männlichen als auch weiblichen Tieren. Durch eine Nachahmung der Östradioleffekte kann ZEN auch östrogene Effekte hervorrufen, obwohl die natürliche Östradiolkonzentration gering sein sollte. Da bei präpubertierenden Jungsauen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese am meisten sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten des ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 36% des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, in Asien bereits bis zu 60%. Das Toxin ist hitzestabil und kann folglich nicht während des Futterherstellungs- oder bearbeitungsprozesses eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise des ZEN im Tier zu blockieren und die Belastung dadurch für das Tier zu reduzieren. Dieser Versuch soll Aufschluss geben, welche Enzymformulierungen am effektivsten bzw. welche Konzentrationen noch ausreichend sind, um eine Entgiftung des Mykotoxins im Verdauungstrakt von Schweinen nach Zugabe zum Futter zu bewirken. Die Wirksamkeit der Enzymvarianten und -konzentrationen soll mittels Analyse der Metabolite in Urin und Kot nachgewiesen werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, werden die Tiere während der Versuchsdauer (16 Tage) einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 weibliche Absatzferkel

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (drei Absatzferkel pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Tierzahl zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von drei Tagen, bevor der Versuch gestartet wird. Die Versuchsdauer (16 Tage) wurde so gewählt, dass die Ferkel nur so kurz als möglich unter Stress stehen. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, kommen die Tiere einzeln in Stoffwechsellkäfige (insgesamt 12 Stück, die nebeneinander aufgestellt werden, damit die Tiere sich gegenseitig hören, riechen und schmecken können). Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Urin wird während der Projektperiode alle 12 Stunden gesammelt, Kot hingegen nur einmal am Tag als Spontankot. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und täglich von geschultem Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise be-

einträchtig sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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 des tierexperimentellen Kurses: Experimentelles Training von hocherfahrenen Endoskopikern (n=24) und Leitenden Endoskopie-AssistentInnen (n=10) in einer neuen endoskopischen Operationstechnik, der endoskopischen Submukosadissektion (ESD), unter Anleitung der japanischen Erfinder – zur Vorbereitung auf die selbständige Durchführung von endoskopischen Operationen (Resektion) von Frühkarzinomen. Teilveranstaltung des „training program in advanced interventional endoscopy“ der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) zur Etablierung von ESD-Referenzzentren in Europa.

zu erwartender Nutzen: für Patienten mit gastrointestinalen Frühkarzinomen/Vorläuferadenomen: Erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit der kompletten Entfernung (kurative Resektion) und geringeres Risiko (von Komplikationen, Morbidität, Mortalität) bei der endoskopischen Operation (ESD) eines Frühkarzinoms oder Vorläuferadenoms. Allgemein: Förderung der Etablierung professioneller Endoskopiezentren für Frühkarzinome in Speiseröhre/Magen/Darm. Der entscheidende Fortschritt für die Heilung von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes ist die Frühdiagnose und die endoskopische Operation (ESD) von Frühkarzinomen (Nutzen: Heilungsrate mehr als 95%, OP-Mortalität weniger als 1%, minimal invasive OP mit erhaltener Organfunktion). Diese Entwicklung aus Japan muss bald in der westlichen Welt auf japanischem Qualitätsniveau etabliert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Tieren werden in Vollnarkose (optimiert unter tierärztlicher Leitung) über Magenspiegelungsgeräte in schonender Weise minimal invasive, elektrochirurgische Schleimhautresektionen (ESD) von leitenden Endoskopieärzten unter Anleitung japanischer Experten durchgeführt. Minimiert wurden die Komplikationen (Blutung, Organperforation) und Mortalität ($\leq 3.6\%$) im Tierversuchsplan. Es handelt sich um akute Tierversuche geringsten Schweregrades im Sinne des TVG (ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion am Versuchsende).

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Zucht-Jungschweine (*Sus scrofa*)

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

Vermeidung: Langfristiges Projektziel: Professionelle ESD-Referenzzentren zur optimalen Patientenversorgung und OP-Ausbildung in klinischer ESD durch Experten (mittels Lehrassistenzen) wie in Japan.

Verminderung: Die komplikationsbedingte Mortalität wurde im Tierversuchsplan minimiert. Die optimierte Durchführung wird wahrscheinlich durch Verwendung einzelner Tiere für 2 experimentelle Sitzungen einige Tiere einsparen – z. B. 4 Tiere, die in der Nutztierhaltung verbleiben, d. h. dann insgesamt Verwendung von 28 Tieren.

Verfeinerung des Versuchsplans/der Verwendung von Tieren: Mit dem Ziel ESD-Zentren flächendeckend zu etablieren, wurden die Lehrinhalte optimiert zur Ausbildung von Experten aus Mittel- und Westeuropa. Die Teilnehmer/innen lernen und erwerben praktische Erfahrung mit den vier wichtigsten OP-Messertechniken (Dual-, Hook-, Flush-, Hybrid knife), Problem-/Risikoeinschätzung und technische Selbsteinschätzung, Standard Operating Procedures für ESDs am Magen, Speiseröhre, Dickdarm, sehr schwieriger ESD-Technik am sehr dünnwandigem Dickdarm (technische Perfektion), neuen Techniken zur Beherrschung von Komplikationen (Blutungen, Perforation etc.). Das experimentelle Training der verfeinerten endoskopischen OP-Technik unter direkter Anleitung von den international führenden Experten vermittelt die Kenntnisse und technischen Fertigkeiten für die schonendste Durchführung von ESDs – am Versuchstier ebenso wie später am Patienten.

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

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

zu erwartender Nutzen: Mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von etwa 1 % ist Autismus ein weltweites Problem. Obwohl in einigen Fällen die genetische Basis bereits identifiziert wurde, gibt es praktisch kein Heilmittel für ASS (Autismus-Spektrum-Störungen). Es ist heute noch zu wenig über die Ereignisse, die zu Autismus führen, und mögliche Behandlungsstrategien bekannt. Allerdings zeigen jüngste bemerkenswerte Studien an Mäusen, dass ASS-ähnliche Defizite in einigen Fällen reversibel sein können, und möglicherweise im Erwachsenenalter durch Störungen der Genfunktion verursachte ASS-ähnliche Defekte deuten darauf hin, dass ASS nicht nur einfach das Ergebnis von Anomalien in frühen Entwicklungsstadien des Gehirns sind. Nichtsdestoweniger ist die genaue Beteiligung der meisten identifizierten ASS-Gene an der Krankheit in den verschiedenen Entwicklungsstadien immer noch unbekannt. Ziel dieses Projekts ist es, den Zusammenhang zwischen Autismus und der Entwicklung zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden wir eine zeitliche Dissektion der Ereignisse durchführen, welche der Entwicklung von Autismus-ähnlichen Defiziten zugrunde liegen. Wir verwenden dafür Mäuse, bei denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten „Gendelektionen“ (gezielte Ausschaltung von Genen die für die Ausbildung bestimmter Eigenschaften verantwortlich sind) durchgeführt werden können. Wir werden uns bei unseren Untersuchungen darauf konzentrieren, ob ASS-ähnliche Phänotypen (Phänotyp = das individuelle Erscheinungsbildes eines Tieres als Ergebnis aller genetischen Merkmale ererbten Attribute) immer aus Defekten in der individuellen Entwicklung oder letztendlich durch die Erhaltung gewisser Genfunktionen nach Abschluss der Entwicklung entstehen. Letztlich sollen mit dieser Vorgehensweise die Entwicklungsstadien geklärt werden, die besonders empfindlich auf Störungen biologischer Bahnen in direktem Zusammenhang mit ASS reagieren. Darüber hinaus sollen molekulare Ereignisse untersucht werden, welchen Veränderungen, die in einem sich entwickelnden autistischen Gehirn auftreten, zugrunde liegen. Das heißt, im Wesentlichen ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, wie sich ASS entwickeln. Dies könnte zu neuen Behandlungsstrategien führen. Zu den autistischen Defekten zählen Verhaltenssymptome, Fehlentwicklungen der Hirnanatomie und Kommunikationsanomalien zwischen den

Neuronen. Um festzustellen, ob eine Deletion von ASS-Genen, abhängig vom Entwicklungsstadium zum Zeitpunkt der Deletion, eine Phänotyp Unterklasse hervorruft, werden wir das Verhalten, die Hirnmorphologie und die Hirnfunktion genetisch veränderter Mäuse mit Mäusen vergleichen, deren Gene nicht entfernt wurden.

zu erwartender Schaden: Nur 772 Tiere davon werden tatsächlich für Tierversuche verwendet. Da wir mit 3 ganz neuen Mauslinien arbeiten wollen, von denen eine Linie noch nicht existiert sondern gerade gezüchtet wird, melden wir auch alle Zuchttiere als Experimenttiere an. Wir müssen im Laufe des Projekts beurteilen, inwieweit die neuen Linien tatsächlich einen Phänotyp im Sinne einer Belastung entwickeln werden. Der höchste erwartete Schweregrad ist als „mittel“ einzustufen, da die Mäuse im Rahmen eines Experiments, das die Erkennung von wuchernden Zellen in lebenden Geweben ermöglicht, wiederholt Injektionen in die Bauchhöhle erhalten. Wir werden Mäuse verwenden, um eine menschliche Erkrankung (ASS) am Mausmodell abzubilden, da diese — biologisch betrachtet — dem Menschen ähneln, insbesondere in Hinblick auf die Gehirnentwicklung. Ein besonders wichtiger Aspekt ist, dass wir auf diese Weise, im Gegensatz zu anderen Modellen (z.B. Zellkultur, *C. elegans*), die Symptomtrias festlegen können, die ASS kennzeichnet (gestörte soziale Interaktion, Kommunikationsdefizite und repetitive Verhaltensweisen). Man kann die Genome von Mäusen direkt manipulieren, um einen menschlichen Zustand zu imitieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir planen für dieses Projekt im Verlauf von 5 Jahren 11.000 Mäuse zu verwenden.

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

Vermeidung: Autismus-Spektrum-Störungen sind komplexe neurologische Entwicklungsstörungen. Während *in vitro* Techniken (d. h. Zellkulturen) verwendet werden, um spezifische Fragen zu beantworten, erfordert die hohe Komplexität dieser Erkrankungen eine Analyse der Gehirnentwicklung *in vivo*. Dies kann nicht dupliziert oder in einfacheren Systemen als bei Tieren mit einem deutlich erkennbaren Sozialverhalten modelliert werden.

Verminderung: Wir nutzen die kleinstmögliche Anzahl an Mäusen, um statistische Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsbedingungen darzustellen. Allerdings sind aufgrund der unabhängigen Variablen und der Variabilität der untersuchten Phänotypen größere Probenmengen für statistisch gültige Proben nötig. Eine gute Versuchsplanung sowie eine ordnungsgemäße Datenerhebung und -analyse werden die Anzahl der benötigten Versuchstiere minimieren. Falls ein spezielles Verfahren wiederholt im Labor eingesetzt werden sollte, wird es eine historische Kontrollaufzeichnung für dieses Verfahren geben. Im Rahmen des Möglichen werden wir keinen vollständigen Kontrollsatz durchführen, sondern stattdessen nur eine sehr geringe Anzahl von Kontrollen vornehmen und zeigen, dass sie in die historischen Kontrollgrenzen fallen.

Verfeinerung: Alle Verfahren werden von geschulten, mit den Techniken vertrauten Personen durchgeführt. Injektionen werden mit den kleinstmöglichen Nadeln ausgeführt und die verwendeten Mengen und Dosen entsprechen den Empfehlungen der GV-SOLAS.

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

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

Die gesunde Harnblasenfunktion bedarf einer fein abgestimmten Koordination zwischen der Harnblase und dem Harnröhrensphinkter. Die Komplexität der neuronalen Steuerungskreise macht die Harnblasenfunktion angreifbar für eine Reihe von Verletzungen und Erkrankungen, vor allem durch jene die das periphere oder zentrale Nervensystem betreffen, zum Beispiel eine Querschnittsverletzung. Nach einer Querschnittsverletzung kommt es zur Entstehung einer neurogenen Harnblasendysfunktion. Besonders schwerwiegend ist dabei die Detrusor-Sphinkter Dyssynergie (DSD), bei der die neuronale Dyskoordination dazu führt, dass der Harnblasenmuskel, der Detrusor, kontrahiert, während gleichzeitig eine Relaxation des Harnblasensphinkters unterbunden wird. Hohe Blasendrucke sind die Folge. Diese führen über einen längeren Zeitraum neben der Schädigung des unteren Harntraktes auch zu Schäden des oberen Harntraktes, die bis zur Nierenschädigung und final zu einem irreversiblen Nierenversagen führen können. Ratten werden für die Analyse von Urinspeicher- und -entleerungsfunktionen regelmäßig verwendet und die strukturellen und funktionellen Grundlagen sind sehr gut erforscht. Mittels einer Harnblasenmessstation für Kleintiere, in der die Harnblasen- und Harnröhrensphinkterfunktion in wachen Ratten gemessen werden kann, können verschiedene Therapieansätze auf ihre Wirkung auf die Harnblase getestet werden. Um die Effektivität und Sicherheit eines Arzneistoffes für die Therapie der neurogenen Harnblasendysfunktion bei Querschnittspatienten zu ermitteln, muss sowohl die Harnblasenfunktion als auch die Harnröhrensphinkterfunktion gemessen werden. Es gibt derzeit zwei pharmakologische Therapieansätze, die bei einer neurogenen Harnblasendysfunktion angewendet werden können, um Verbesserungen der Funktion und damit der Lebensqualität herbeizuführen. In diesem Projekt soll nun ein bekannter Arzneistoff auf seine Effektivität für neurogene Harnblasendysfunktionen bei querschnittgelähmten Ratten während eines geeigneten Therapiezeitfensters beobachtet werden. Eine weitere Fragestellung betrifft die essentielle Frage, welcher Therapiebeginn für eine Verbesserung der Symptome gewählt werden muss.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es einen bekannten Arzneistoff auf seine Effektivität zur Therapie bei neurogener Harnblasendysfunktion z. Bsp. nach Querschnittsverletzung zu testen. Zeigt sich im Rattenmodell eine Verbesserung der Harnblasenfunktion, kann eine Klinikstudie durchgeführt werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

55 Ratten

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

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

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

Verfeinerung: Die Querschnittsverletzung sowie die Implantation des Blasenverweilkatheters und der Elektroden erfolgen in einer gemeinsamen Operation, um den Tieren eine zweite Narkose zu ersparen. Die allgemeine Narkose gemäß den Richtlinien für Nagetiere wird sorgfältig überwacht. Durch die analgetischen Maßnahmen und einer antibiotischen Abschirmung bis zum fünften Tag post-operativ sollen Schmerzen und Infektionen (insbesondere Wundinfektionen bei der Katheteraustrittsstelle sowie an der Rückenmarksverletzung) vermieden werden. Eine tägliche mehrfache Kontrolle durch Projektmitarbeiter wird zur Überprüfung des

Gesundheitszustandes durchgeführt. Dabei werden die Tiere eingehend auf jegliche Anzeichen von Schmerzen, Infekten oder Verletzungen überprüft. Die Unterbringung der verletzten Tiere wird an ihre Bedürfnisse angepasst. Sollte es wider Erwarten zu unvorhersehbaren Nebenerscheinungen wie zum Beispiel schwerwiegende Infektionen, Schmerzen, starker Gewichtsverlust oder einen Verlust des Katheters kommen, wird die Euthanasie erfolgen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2017 vorgesehen.

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

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

Die Pathogenese der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), einer äußerst häufig auftretenden malignen B-Zell Erkrankung, hängt sehr stark von Wechselwirkungen der Tumorzellen mit dem Mikromilieu in den lymphatischen Organen ab. Dies betrifft sowohl das Überleben und die Proliferation von Tumorzellen wie auch die Resistenzentwicklung gegenüber verschiedenen Arzneimitteln. Jene Zellen die sich im Mikromilieu der CLL Zellen befinden und eine entscheidende Rolle spielen sind zum einen stromale Zellen und T-Zellen (hierbei insbesondere CD4+ T-Helferzellen), zum anderen Monozyten und die sogenannten "Nurse-like" Zellen, welche von Monozyten abstammen. Die komplexen Interaktionen von CLL Zellen mit diesem Mikromilieu, sowohl auf der T Zelle wie auch der myeloiden Seite, können alleine im in vitro System nicht vollständig nachgestellt werden und benötigen daher Tiermodelle um grundsätzliche Beziehungen zwischen den unterschiedlichen Zelltypen herzustellen. Nachdem wir in der Vergangenheit bereits eingehend die Rolle von T-Zellen in der Pathogenese von CLL untersucht haben und unsere bisherigen Daten auf eine zusätzliche Rolle von Monozyten hindeuten, ist es das Ziel dieses Projektes einen kombinierten Ansatz zu verfolgen, indem wir sowohl CD4 deletierte Mäuse wie auch eine Methode zur Monozytendepletion gemeinsam einsetzten und mit den jeweiligen Kontrollgruppen vergleichen.

zu erwartender Schaden: Dazu wird ein CLL Tumor in CD4 deletierte oder WT Rezipienten injiziert, welche vorab mit Clodronat-oder Kontroll-Liposomen zur Monozyten Depletion behandelt wurden. Über einen Beobachtungszeitraum von 6-8 Wochen wird die Entwicklung des Tumors in den Rezipienten untersucht. Durch die Injektion des Tumors und die Gabe von Clodronat Liposomen, was beides interperitoneal (i.p.) erfolgt, sowie die Notwendigkeit zur wöchentlichen Blutabnahme (Punktion) ist der erwartete Schweregrad des Versuchs als mittel zu bewerten.

zu erwartender Nutzen: Ziel ist es festzustellen welche Rolle Monozyten in der Pathogenese von CLL spielen, was entscheidend für neue Therapiekonzepte in der humanen CLL sein kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Mäuse

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

Wir, der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R Regel bewusst und behalten diese bei der Planung und Durchführung der Experimente stets im Hinterkopf. Darüber hinaus haben bei uns das Wohlergehen und der Zustand der Tiere einen genauso hohen Stellenwert wie der Ausgang der Experimente bzw. der Studie.

Vermeidung: In der Forschung sollte allgemein auf die Verwendung von Tierversuchen verzichtet und soweit möglich sollten andere Methoden gewählt werden. Die Grundlage zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen ist jedoch die Gewinnung von Informationen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf, die im Falle der CLL stark vom Einfluss des Mikromilieus abhängig sind. Darüber hinaus handelt es sich bei in vitro Ansätzen um Momentaufnahmen eines eher späten Krankheitszeitpunkts, der nicht die Tumorentstehung und den Krankheitsverlauf wiedergeben kann. Aus diesen Gründen sind Tiermodelle essenziell, um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, sind Experimente mit lebenden Tieren notwendig. Für die hier vorliegenden Tierversuche gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmöglichkeiten.

Verminderung: Experimente sollten so ausgelegt werden, dass ein Maximum an Erkenntnissen aus der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erreicht wird. Wir haben versucht, die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: 1. sorgsame Definierung unserer Ziele, 2. effizienter Entwurf des Experiments, um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden und 3. Verwendung der Zellen des selben Tieres für das in vitro Studium weiterer Aspekte. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf bereits publizierten Daten vergleichbarer Studien, experimentelle Erfordernisse und unsere Erfahrungen.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Verlauf der Haltung und Beobachtung auf das geringste Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Kriterien durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. tägliche Kontrolle des Gesundheitszustandes und 3. die Sachkunde der beteiligten Personen.

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

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

Die steigende Inzidenz entzündlicher Erkrankungen ist eine ernst zu nehmende Herausforderung für das Gesundheitswesen weltweit. Die Leitsymptome der Entzündung (Schmerz, Rötung, Erwärmung und Schwellung) lassen keinen Zweifel daran, dass eine Aktivierung des Nervensystems eine wichtige Komponente bei der Entstehung entzündlicher Erkrankungen darstellt. Dabei gewinnt die Mediatorwirkung der Neuropeptide, die nach diversen Stimuli in der Entzündungskaskade freigesetzt werden, immer mehr an Bedeutung. Anhand der dualen Funktionen von Neuropeptiden im Nerven- und Immunsystem, besitzen diese großes therapeutisches Potential. Für das Neuropeptid Galanin konnten wir bereits zeigen, dass es eine starke entzündungshemmende Wirkung in der Haut aufweist und erste experimentelle Hinweise deuten auf multiple, regulatorische Funktionen im Immunsystem hin. Infolge der bisherigen Erkenntnisse erstellen wir die Hypothese, dass Galanin ein wichtiger Mediator der Entzündungsentstehung ist und dass sich diese Funktion nicht nur auf die Haut beschränkt. Das Ziel dieses Versuchsvorhaben ist neue, spezifische Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktion in der Haut zu bestimmen und das therapeutische Potential zu evaluieren. Dabei werden ausschließlich gut beschriebene Tiermodelle der Entzündungs- und Allergie-Induktion in der Haut angewendet. Die resultierenden Erkenntnisse würden in weiterer Folge die Weiterentwicklung von stabilen Agonisten als mögliche Therapeutika vorantreiben. Des Weiteren wird in vorliegendem Versuchsvorhaben das therapeutische Potential bereits entwickelter stabiler Galanin-Analoga auf die Plasmaextravasation und die Akkumulation von Immunzellen evaluiert. Die dabei erhaltenen Resultate liefern wichtige Daten für die Weiterentwicklung dieser Analoga zu möglichen Therapeutika.

zu erwartender Nutzen: Das Galanin-System ist zweifellos an der Regulation verschiedener Entzündungsprozesse beteiligt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben werden wir die spezifischen Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf die Entwicklung und den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktionen in der Haut bestimmen. Die dabei erhaltenen Erkenntnisse liefern wichtige

Daten um mögliche Therapeutika für entzündliche Erkrankungen der Haut und Atemwege zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere während der gesamten Versuche durch Manipulationen, die mit Schmerzen und Leiden einhergehen ist als mittel einzuschätzen. Zur Minimierung der Schmerzen, des Leidens und der Ängste werden die Versuchstiere zur Durchführung der Manipulationen entsprechend narkotisiert. Nach erfolgten Behandlungen werden die Versuchstiere engmaschig unter Zuhilfenahme eines Untersuchungsbogens kontrolliert, um bei zu starken Schmerzen frühzeitig eingreifen zu können. Als weitere stresslindernde Maßnahme haben die Tiere ständig freien Zugang zu Nahrung und Wasser, sie werden auch während der Experimente in Gruppen gehalten und es befindet sich zu jeder Zeit Nestmaterial im Käfig.

2. Art und Anzahl der Tiere

1900 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Soweit als möglich wird im Zuge der vorliegenden Fragestellung auf in vitro Versuche an Zelllinien und isolierten Primärzellen zurückgegriffen. Aus diesen in vitro Versuchen haben wir bereits Hinweise sammeln können, die auf ein Zusammenspiel diverser Zelltypen und diverser endogener Stoffe während der neurogenen Entzündung hindeuten. Um hier genauere Effekte studieren zu können, muss auf in vivo Modelle zurückgegriffen werden.

Verminderung: Um valide Ergebnisse aus den Experimenten zu erhalten und um schließlich eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich der Rolle des Neuropeptids Galanin und seiner Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen der Haut ziehen zu können, darf eine gewisse Anzahl an Versuchstieren nicht unterschritten werden. Es wird nur die Mindestanzahl an Tieren verwendet, die für statistisch valide Aussagen benötigt wird. Zur Berechnung der benötigten Anzahl der Tiere wurde das Programm „G Power“ verwendet

Verfeinerung: Um die Belastung für die Tiere während der Experimente zu minimieren werden sie zu angemessenen Zeitpunkten narkotisiert. Die Belastung weiterer vorgenommener Manipulationen, die ohne Narkose durchgeführt werden

(Injektionen intravenös), ist als sehr gering einzuschätzen, da diese nur kurzzeitig geringfügige Schmerzen verursachen. Alle behandelten Tiere werden ständig engmaschig anhand des Untersuchungsbogens kontrolliert. Sollte ein Tier mit einer Punktzahl mehr als 12 eingestuft werden, wird es schmerzfrei 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

Auch in der heutigen Zeit der modernen Medizin stellt die Operation an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) einen der anspruchsvollsten und risikoreichsten chirurgischen Eingriffe dar. Ein häufiges Problem nach solch einer Operation ist die Pankreasfistel, also der Austritt von aggressiven Verdauungssäften, beispielsweise an der Schnittfläche des Organs. Diese Pankreasfistel kann wiederum potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Bauchfellentzündung, Sepsis, Abszess oder Blutung nach sich ziehen. Um einer Pankreasfistel 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. Zur Untersuchung neuer Ansätze in der Vorbeugung und Therapie der Pankreasfistel ist die Erlernung eines geeigneten Tiermodells wünschenswert. Es soll nun bei maximal 40 Ratten eine Pankreasfistel hergestellt werden, indem nach Eröffnung der Bauchhöhle ein mithilfe von Farbstoff dargestellter Pankreasgang durchtrennt wird. In den darauffolgenden Tagen werden die Tiere engmaschig überwacht und Untersuchungen von Blut und Bauchwasser vorgenommen, um das Bestehen einer Fistel zu bestätigen. Bei zu erwartenden Schmerzen aufgrund der starken Entzündung erhalten die Tiere ausreichend Schmerzmittel. Leichtgradige oberflächliche Wundheilungsstörungen können behandelt werden, bei schwereren Wunddefekten oder Zeichen schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes wird eine vorzeitige Euthanasierung vorgenommen. Ansonsten erfolgt die Tötung der Tiere mittels Überdosierung von Narkosemitteln am 3., 6., oder 9. Tag nach der Operation. Der Bauch kann anschließend untersucht und die Bauchspeicheldrüse feingeweblich aufgearbeitet werden. Sollte sich das Rattenmodell bereits nach der Operation von weniger als 40 Tieren als aussagekräftiges Modell bestätigen, so wird auf weitere Eingriffe verzichtet.

zu erwartender Nutzen: Ein Pankreasfistelmodell soll dazu dienen, innovative Präventions- bzw. Therapiestrategien zu untersuchen. Beispielsweise ermöglicht das Modell die Anwendung systemisch sowie lokal applizierbarer Substanzen, sowie die Beurteilung inflammatorischer Prozesse am Organ bei Fistelung. Ziel ist es, Materialien und Methoden zu erproben, welche das Risiko einer Pankreasfistel nach Operation vermindern und dadurch die Morbidität senken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Austretens enzymhaltiger Verdauungssäfte sind entzündliche Prozesse rund um das Pankreas zu erwarten. Entsprechend dem teils schweren Krankheitsbild beim Menschen können Sepsis, Abszesse oder Blutungen resultieren. Die Tiere werden engmaschig überwacht und erhalten durchgehend Schmerzmedikation. Weiters besteht auch für die sham-OP Gruppe das Risiko einer Wundheilungsstörung oder eines Infektes nach Laparotomie. Zur Etablierung des Pankreasfistelmodells sollen männliche Ratten verwendet werden, entsprechend der einzigen publizierten Vorbeschreibung eines solchen Modells. Sollte bereits nach Operation von weniger Tieren ein signifikantes Ergebnis vorliegen, so kann die Modelletablierung früher abgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Ratten

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

Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche 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. Um eine möglichst standardisierte Vorgehensweise bei der Operation und damit eine bessere Vergleichbarkeit und geringere Versuchstieranzahl erreichen zu können, erfolgt die intraoperative Farbdarstellung der Pankreasgänge zur klareren Identifikation. Auch das Risiko einer Blutung soll damit deutlich reduziert werden. 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 kontinuierlicher Schmerztherapie.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2017 vorgesehen.

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

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

Vieles deutet darauf hin, dass neben einem erniedrigten HDL-Plasmaspiegel, auch die verminderte Funktionalität des HDLs, besser bekannt als gutes Cholesterin, ein deutlicher Risikofaktor für Bluthochdruck und in weiterer Folge koronare Herzerkrankungen sowie Schlaganfall ist. Endotheliale Lipase (EL) ist ein Plasma-Protein und ein starker negativer Regulator des HDL-Plasmaspiegels. EL spaltet das im Blut zirkulierende HDL was zur Veränderungen seiner Struktur und Zusammensetzung führt. Dies könnte eine ausgeprägte negative Auswirkung auf die Funktionalität des HDLs, in besonderem seine Fähigkeit Blutgefäße zu relaxieren, als Folge haben. Die vasorelaxierenden Eigenschaften vom ganzen Serum könnten auch durch EL negativ beeinflusst werden. Im neuen Projekt möchten wir untersuchen wie die EL in vivo, in Mäusen die Struktur, Zusammensetzung und Funktionalität des HDLs beeinflusst. Zu diesem Zweck wird zuerst das humane EL-Gen mit Hilfe von gentechnisch veränderten Adenoviren in die Mäuse eingeführt um eine hohe Produktion von EL in Mäusen zu erzielen. Die Mäuse werden zwei Tage nach der Virus-Injektion unter Narkose ausgeblutet. Das aus dem Blut gewonnene Serum wird für die Isolierung vom HDL und für die HDL-Funktionalitätsanalysen (Fähigkeit Blutgefäße zu relaxieren; wird untersucht in vitro mittels Myography) verwendet. Zusätzlich möchten wir mit einem gegengesetzten Ansatz den Einfluss des Fehlens der EL auf die Funktionalität d. h. vasorelaxierende Kapazität des Serums und des HDLs untersuchen. Zu diesem Zweck wird Serum aus narkotisierten Mäusen bei denen EL fehlt, den so genannten EL-knock-out Mäusen, für die Isolierung von HDL und HDL-Funktionalitätsanalysen gewonnen.

zu erwartender Nutzen: Resultate dieser Studie sollen essentielle Informationen über die Rolle der EL als Produzenten des dysfunktionalen Serums und des dysfunktionalen HDLs in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen wie zum Beispiel Atherosklerose, Schlaganfall oder Bluthochdruck liefern. Durch unsere Studie könnte die EL als neuer Risiko-Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt und definiert werden. Darauf basierende pharmakologische Forschung zur Entwicklung von EL-Inhibitoren wird in weiterer Folge einen großen

Beitrag zur Prävention und Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da alle Eingriffe unter Narkose durchgeführt werden, sind Tiere in allen unseren Experimenten ausnahmslos schmerzfrei und nur einer geringer Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 1212 Mäuse in 3 Jahre

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

Vermeidung: Mit der Absicht EL-modifiziertes Serum und HDL zu produzieren haben wir in Vorversuchen das humane Serum und das HDL mit EL-exprimierenden Zellen inkubiert und anschließend die Zusammensetzung und die Funktionalität des Serums und des HDLs untersucht. Die Analysen zeigten dass die Auswirkungen der EL auf beides die Zusammensetzung und Funktionalität des Serums und des HDLs sich von in vivo modifizierten Serum und HDL stark unterscheiden. Wir konnten in Zuge weiterer Untersuchungen zeigen dass die Modifikation des Serums und des HDLs in einem geschlossenem System wie Zellkultur, im Gegensatz zu in vivo Modifikation (in Mäusen) zur Anhäufung diverser EL-generierten Metaboliten führt, wodurch die Funktionalität des Serums und des HDLs stark beeinflusst wird. Aus dem angegebenen Grund, sowie wegen Mangel an Humanserum von EL-defizienten oder EL-überexprimierenden Personen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird auf ein Minimum reduziert. Dies wird erreicht durch 1. genaue Planung der Versuche und deren Abläufe, sodass in einem Experiment mehrere Parameter untersucht werden können, 2. eine genaue Planung der Versuche abgeleitet aus in vitro und ex vivo Versuchen, damit mit wenigen Tieren eine statistische Signifikanz erreicht werden kann, und 3. durch die genaue Planung der Zucht, sodass so wenige Tiere wie möglich geboren werden, die nicht in Versuche integriert werden.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchen soll das Wohlergehen der Tiere bestmöglich verbessert werden, indem diese verstärkt kontrolliert und versorgt wer-

den (die Käfige enthalten Enrichment wie Nestwolle bzw. Papierfalttücher und Häuschen).

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 und Plasmagewinnung

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 4000 Mäuse für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.

- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“; Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal

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

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

Die steigende Inzidenz entzündlicher Erkrankungen ist eine ernst zu nehmende Herausforderung für das Gesundheitswesen weltweit. Die Leitsymptome der Entzündung (Schmerz, Rötung, Erwärmung und Schwellung) lassen keinen Zweifel daran, dass eine Aktivierung des Nervensystems eine wichtige Komponente bei der Entstehung entzündlicher Erkrankungen darstellt. Dabei gewinnt die Mediatorwirkung der Neuropeptide, die nach diversen Stimuli in der Entzündungskaskade freigesetzt werden, immer mehr an Bedeutung. Anhand der dualen Funktionen von Neuropeptiden im Nerven- und Immunsystem, besitzen diese großes therapeutisches Potential. Für das Neuropeptid Galanin konnten wir bereits zeigen, dass es eine starke entzündungshemmende Wirkung in der Haut aufweist und erste experimentelle Hinweise deuten auf multiple, regulatorische Funktionen im Immunsystem hin. Infolge der bisherigen Erkenntnisse erstellen wir die Hypothese, dass Galanin ein wichtiger Mediator der Entzündungsentstehung ist und dass sich diese Funktion nicht nur auf die Haut beschränkt. Das Ziel dieses Versuchsvorhaben ist neue, spezifische Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktion in der Haut zu bestimmen und das therapeutische Potential zu evaluieren. Dabei werden ausschließlich gut beschriebene Tiermodelle der Entzündungs- und Allergie-Induktion in der Haut angewendet. Die resultierenden Erkenntnisse würden in weiterer Folge die Weiterentwicklung von stabilen Agonisten als mögliche Therapeutika vorantreiben.

zu erwartender Nutzen: Das Galanin-System ist zweifellos an der Regulation verschiedener Entzündungsprozesse beteiligt. Im vorliegenden Versuchsvorhaben werden wir die spezifischen Funktionen und Angriffspunkte von Galanin auf die Entwicklung und den Verlauf von allergischen und lokalen Entzündungsreaktionen in der Haut bestimmen. Die dabei erhaltenen Erkenntnisse liefern wichtige Daten um mögliche Therapeutika für entzündliche Erkrankungen der Haut zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere während der gesamten Versuche durch Manipulationen, die mit

Schmerzen und Leiden einhergehen ist als mittel einzuschätzen. Zur Minimierung der Schmerzen, des Leidens und der Ängste werden die Versuchstiere zur Durchführung der Manipulationen entsprechend narkotisiert. Nach erfolgten Behandlungen werden die Versuchstiere engmaschig unter Zuhilfenahme eines Untersuchungsbogens kontrolliert, um bei zu starken Schmerzen frühzeitig eingreifen zu können. Als weitere stresslindernde Maßnahme haben die Tiere ständig freien Zugang zu Nahrung und Wasser, sie werden auch während der Experimente in Gruppen gehalten und es befindet sich zu jeder Zeit Nestmaterial im Käfig.

2. Art und Anzahl der Tiere

704 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Soweit als möglich wird im Zuge der vorliegenden Fragestellung auf *in vitro* Versuche an Zelllinien und isolierten Primärzellen zurückgegriffen. Aus diesen *in vitro* Versuchen haben wir bereits Hinweise sammeln können, die auf ein Zusammenspiel diverser Zeltypen und diverser endogener Stoffe während der neurogenen Entzündung hindeuten. Um hier genauere Effekte studieren zu können, muss auf *in vivo* Modelle zurückgegriffen werden.

Verminderung: Um valide Ergebnisse aus den Experimenten zu erhalten und um schließlich eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich der Rolle des Neuropeptids Galanin und seiner Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen der Haut ziehen zu können, darf eine gewisse Anzahl an Versuchstieren nicht unterschritten werden. Es wird nur die Mindestanzahl an Tieren verwendet, die für statistisch valide Aussagen benötigt wird. Zur Berechnung der benötigten Anzahl der Tiere wurde das Programm „G Power“ verwendet

Verfeinerung: Um die Belastung für die Tiere während der Experimente zu minimieren werden sie zu angemessenen Zeitpunkten narkotisiert. Die Belastung weiterer vorgenommener Manipulationen, die ohne Narkose durchgeführt werden (Injektionen intraperitoneal), ist als sehr gering einzuschätzen, da diese nur kurzzeitig geringfügige Schmerzen verursachen. Alle behandelten Tiere werden ständig engmaschig anhand des Untersuchungsbogens kontrolliert. Sollte ein Tier mit einer Punktzahl mehr als 12 eingestuft werden, wird es schmerzfrei euthanasiert.

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

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

Mit einer neuen Blasendruck-Messstation können nun erstmals urologische Standardtests der Blasenfunktion bei der wachen Ratte repetitiv über einen längeren Versuchszeitraum durchgeführt werden. Bis heute erfolgen die meisten konventionellen urodynamischen Messungen der Ratten über eine Zystometriemessstation in tiefer finaler Narkose. Diese Untersuchungen sind aufgrund der Invasivität des operativen Eingriffes und des Anästhesieregime in jedem Fall eine finale Analyse. Urodynamikanalysen bei Ratten im wachen Zustand werden heute ebenfalls bereits durchgeführt, allerdings werden diese Urodynamiken meist als letzte Analyse vor Euthanasie und Probennahme durchgeführt. Eine Beobachtung der Blasenfunktion über einen längeren Zeitraum mit Blasenverweilkatheter wurde in diesem Zusammenhang bis dato noch nicht durchgeführt. Daten über die maximal möglichen Beobachtungszeiträume nach Blasenverweilkatheter-Implantation gibt es nicht. Durch die derzeitigen Standardverfahren können daher gewisse Fragestellungen nicht behandelt werden, und es sind mehrere und größere Versuchstiergruppen für ein Langzeit Monitoring nötig, um eine Fragestellung zu bearbeiten. Mit der Messstation können nun erstmals in statistisch aussagekräftigen Versuchstiergruppen die Blasenfunktionen einzelner Tiere über einen längeren Versuchszeitraum hinweg beobachtet und dokumentiert werden. Dadurch eröffnen sich neue Möglichkeiten, um Therapieansätze zur Blasenrehabilitation im anerkannten Modelorganismus Ratte zu untersuchen und Aussagen zur Therapiewirksamkeit zu erhalten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach der erfolgreichen Etablierung der Messstation bei der die optimalen Einstellungen zur Messung der Blasenfunktion sowie Testdurchläufe zur Etablierung von Standardmessdurchgängen durchgeführt wurden, soll nun ein erster Langzeitversuch mit repetitiven Blasendruckmessungen in wachen Ratten erfolgen.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist es, durch die gewonnenen Ergebnisse der Harnblase im Langzeit Monitoring für alle folgenden Tierversuchsanträge die Rahmenparameter zu evaluieren bezüglich der maximal möglichen Messzeiten nach Implantation eines Blasenverweilkatheters, des optimalen Katheter-

typs und potentiellen Veränderungen der Blasenphysiologie durch den Blasenverweilkatheter. Diese Studie wird wichtige Daten zu den Rahmenbedingungen der Blasendruck-Messstation liefern und Möglichkeiten für Langzeitversuche aufzeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

21 Ratten

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über die Physiologie der Rattenharnblase nach Legung eines Permanentkatheters sowie über Blasenfunktionsparameter im Langzeit-Monitoring zu erhalten, ist ein Überlebensmodell in Ratten notwendig.

Verminderung: Ziel ist es Erkenntnisse für die optimale Verwendung der Messstation für Langzeit-Studien zu gewinnen und um bei zukünftigen Studien mit optimalen Versuchstierzahlen arbeiten zu können ohne das Ergebnis negativ zu beeinflussen.

Verfeinerung: Die Implantation des Blasenverweilkatheters erfolgt in sorgfältig überwachter allgemeiner Narkose. Durch die analgetischen Maßnahmen und einer antibiotischen Abschirmung bis zum fünften Tag post-operativ sollten Schmerzen und Infektionen (insbesondere Wundinfektionen bei der Katheteraustrittsstelle) vermieden werden. Eine tägliche Kontrolle durch Projektmitarbeiter wird zur Überprüfung des Gesundheitszustandes durchgeführt.

Sollte es wider Erwarten zu unvorhersehbaren Nebenerscheinungen wie zum Beispiel schwerwiegende Infektionen, Schmerzen oder einen Verlust des Katheters kommen, wird die Euthanasie erfolgen.

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

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

Der Vorteil der molekularen Bildgebung ist es, dass sie physiologische und pathologische Prozesse in vivo sichtbar machen kann. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird dafür ein Radionuklid an ein Molekül gekoppelt, welches sich im Zielgewebe anreichert. Der Terminus technicus dafür ist „tracer“. Je nachdem welche bildgebenden Moleküle detektiert werden, können sowohl zelluläre Strukturen als auch biochemische Prozesse visualisiert werden. Das Problem bei der Darstellung von verschiedenen Tumoreigenschaften (wie z. B. gewissen Rezeptoren) ist die langsame Anreicherung des „tracers“ in der Zielstruktur. Diese steht im Gegensatz zur Halbwertszeit der für PET verwendeten Radionuklide (z. B. für ^{11}C 20,39 Minuten). Das bedeutet, wenn man eine befriedigende Anreicherung der Substanz hat, ist es leider nicht mehr möglich ein Bild zu generieren, da das PET Nuklid bereits zerfallen ist und damit nicht mehr detektierbar ist. Eine neue Methode dies zu umgehen stellt die Bioorthogonale Chemie dar. Hier wird zuerst ein nicht-radioaktives Molekül (Marker) verabreicht, das sich an gewünschte molekulare Strukturen bindet, gefolgt von der für die Bildgebung radioaktiv markierten Substanz. Der Marker ist häufig ein spezifischer Antikörper gekoppelt mit trans-Cyclookten (TCO), der Tracer ist in diesem Fall N-(methyl- ^{11}C)-1-(6-methyl-1,2,4,5-tetrazin-3-yl)methanamine (^{11}C -MAM). Die drauffolgende Reaktion dieser beiden Substanzen im lebenden Organismus ermöglicht das Abbilden und Beobachten des Zielgewebes im Körper mittels PET. Dies erweitert das Anwendungsspektrum des PET erheblich, da die sonst nur mit kurzlebigen Radionukliden durchgeführten Untersuchungen nicht in der Lage sind, langsame biologische Prozesse mit hoher Sensitivität bzw. hohem Kontrast darzustellen. Dieser neue Diagnose-, aber auch Therapieansatz könnte bei vielen Krankheiten angewendet werden. Zu ^{11}C -MAM wurden schon eigene Untersuchungen angestellt und es konnte der Nachweis erbracht werden, dass das theoretische Konzept nicht nur in vitro und in silico, sondern auch in vivo anwendbar ist. Diese Forschungsergebnisse wurden zur Veröffentlichung eingereicht. Im Zuge der weiteren Evaluierung dieser Methode ist es notwendig zu überprüfen, ob nicht nur der bioorthogonale Prozess selbst im Tiermodell funktioniert, sondern ob es auch möglich ist eine Zielstruktur direkt im Körper auf diese Art und Weise darzustellen.

len. Das heißt, ein erster, praktischer Nachweis für die medizinische Anwendung soll nachgewiesen werden. Dazu soll, wie in der geplanten medizinischen Anwendung und anders als in vorangegangenen Experimenten der Ablauf der Applikation von TCO und ^{11}C -MAM geändert werden. In dieser Studie soll zuerst der Marker verabreicht werden und danach ^{11}C -MAM. Zusätzlich wird in einer gesonderten PET-Studie, als gänzliche neue Versuchsstrategie, untersucht, ob eine Substanz, die sich in der Lunge anreichert, mittels der ^{11}C -MAMbioorthogonalen Methode nachweisbar ist. Diese Ergänzung ist notwendig, um die Pharmakokinetik und das metabolische Schicksal von ^{11}C -MAM weiter und genauer aufklären zu können, sowie den eigentlichen Nachweis zu erbringen, dass die Methode in einer medizinischen Anwendung funktionieren kann

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnose-, aber auch Therapieansatz der für viele Krankheiten zum Einsatz kommen könnte

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös. Auch die vorangehende Magnet-Resonanz-Tomographie erfolgt in Allgemeinanästhesie. Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Mäuse.

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

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

Verminderung: Diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist eine Experimentalmethode, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Eine weitere Reduktion der Tierzahl ist nicht möglich ohne das angestrebte wissenschaftliche Ziel zu gefährden.

Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als auch für die eigentliche Durchführung der Experimente sämtliche nötigen infrastrukturellen Güter vorhanden. Das betrifft insbesondere ausreichend geschultes Fach-

personal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem (z. B. "environmental enrichment") und physischem Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der chirurgischen Aus- und Weiterbildung zur Erhöhung der Patientensicherheit bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“ zuzuordnen.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist ein bestmögliches Training der Chirurgen hinsichtlich Mikrochirurgie Training für die Patientensicherheit zu garantieren.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden der Tiere ist der sofortige Tod. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und präoperativer Analgesie und Flüssigkeitsversorgung und durch die tägliche tierärztliche Inspektion aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Ratten möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 515 Ratten untersucht.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Zahl von Tieren

Verfeinerung: durch potente Analgesie dokumentiert

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 chronische myeloische Leukämie ist eine Unterform der Leukämie, im Volksmund auch als Blutkrebs bekannt. Die Krankheit hat ihren Ursprung im Knochenmark, in welchem tagtäglich neue Blutzellen heranreifen und anschließend in die Blutbahn ausgeschwemmt werden. Bei der Leukämie versagen Kontrollmechanismen, welche für eine geordnete Vermehrung der Blutzellen verantwortlich sind. Es kommt zum unkontrollierten Heranreifen von weißen Blutzellen, welche allmählich die gesunden Blutzellen mehr und mehr aus dem Knochenmark verdrängen. Auch Zellen unserer Körperabwehr werden mehr und mehr aus dem Knochenmark verdrängt. Dadurch leiden Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie oft an Infekten, welche teils nur sehr schwer bekämpft werden können. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung tödlich. Durch spezielle Medikamente, sogenannte Tyrosinkinase-Inhibitoren, kann diese Krankheit sehr gut kontrolliert werden. Die allerneuesten Medikamente zeichnen sich durch eine sehr gute Wirksamkeit aus. Allerdings konnte man beobachten, dass diese zum Beispiel auch eine Verschlechterung der Beindurchblutung bedingen. In einzelnen Fällen musste den Patienten sogar ein Teil des Fußes abgenommen werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist es, die Ursache dieser Medikamenten-Nebenwirkung zu erforschen und somit neue und bessere Therapiemöglichkeiten für unsere Patienten anbieten zu können. Hierfür sind Tierversuche unumgänglich.

zu erwartender Schaden: Durch die geplanten Eingriffe, welche unter Narkose stattfinden, wird der Verschluss eines Herzgefäßes beziehungsweise eines Bein-gefäßes herbeigeführt. Beides sind Erkrankungen, welche wir bei unseren Patienten tagtäglich sehen und behandeln. Die herbeigeführten Gefäßverschlüsse verursachen Schmerzen und eine Leistungsminderung. An diesen Symptomen leiden auch unsere Patienten. Durch eine optimale Betreuung und Schmerztherapie, wie sie auch beim Patienten eingesetzt wird, können Stress und Schmerzen für die

Tiere auf das absolute Minimum reduziert bzw. sogar ein schmerzfreier Zustand erreicht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1310 Mäuse für einen Zeitraum von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Nach rezenter Recherche handelt es sich bei dem beantragten Projekt um eine erstmalige Untersuchung. Die in-vivo-Versuche ergänzen unsere in-vitro-Untersuchungen. Dadurch ist eine gezielte Fragestellung möglich und die Anzahl der Versuchstiere kann reduziert werden.

Verminderung: Nach schmerzfreier Tötung der Mäuse durch sachkundiges Personal werden einige Organe entnommen und für weiterführende Analysen verwendet. Die Operations-Methoden sind in unserem Forschungslabor seit Jahren etabliert. Dadurch ist eine Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum reduziert und es müssen keine zusätzlichen Tiere zum Erlernen der Methode verwendet werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden täglich von fachkundigem Personal (Tierpflegerinnen, Veterinärmedizinerinnen) betreut und überwacht. Durch verschiedene Maßnahmen (Gabe von Schmerzmitteln; Verwendung von Wärmeplatten und Augensalbe im Rahmen der Operation) wird eine Belastung der Tiere verhindert bzw. auf ein absolutes Minimum reduziert.

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

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

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

Das Ziel dieses Tierversuches ist es Pharmakokinetik und Pharmakodynamik Parameter von topischen dermatologischen Arzneistoffen direkt in der interstitiellen Flüssigkeit der Haut zu bestimmen. Dadurch kann direkt am Wirkort die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen bestimmt werden, die wichtige Daten für die Arzneimittelweiterentwicklung liefert. Simultan kann aus der gewonnen interstitiellen Flüssigkeit auch die therapeutische Wirkung des Arzneistoffes evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diesen Tierversuch ist es möglich, die Entwicklung und Zulassung von dermal anwendbaren Arzneistoffen und Generika effizienter und mit einer geringeren Anzahl von Experimenten durchzuführen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Gegensatz zum Menschen werden die Eingriffe am Tier unter Anästhesie durch erfahrenes und geschultes Personal durchgeführt. Die Eingriffe sind daher von sehr geringer Invasivität und das Versuchstier erfährt während des Versuchs keinerlei Schmerzen. Versuche und Tötungen finden nicht in der Gegenwart anderer wacher Tiere statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 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 in vivo getestet werden können, weil:

- In vitro Versuche keine Information über die Penetration des Wirkstoffes durch die natürliche Hautbarriere und die erreichten Hautkonzentrationen liefern können.

- Ex vivo Versuche in z. B. explantierter Haut von menschlichen/tierischen Spender keine Immunantwort und keine Durchblutung aufweisen, sodass keine Aussagekraft hinsichtlich PK und PD gegeben ist.
- In vivo klinische Studien am Menschen nur mit toxikologisch getesteten Wirkstoffen durchgeführt werden dürfen.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch die parallele Probenentnahme an mehreren Stellen am Versuchstier gewährleistet. Durch die parallelen Messungen an einem Versuchstier wird angestrebt, den größtmöglichen Wissenszuwachs aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren zu gewinnen. Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet die für eine statistisch signifikante Aussagekraft der Ergebnisse notwendig ist. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verbesserung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von einer Woche wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung ("enrichment") in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Fetteiche/hochkalorische Nahrung oder chronischer Alkoholmissbrauch sind bedeutsame Risikofaktoren für die Entwicklung einer Fettleberhepatitis und in der Folge eines hepatozellulären Karzinoms. Bedingt durch die Entzündung und die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen kann es zu Mutationen und der Entstehung von Tumorstadien kommen. Nicht geklärt wurde wodurch diese Vorstadien in ihrem weiteren Wachstum gefördert werden. Ziel des vorliegenden Projekts ist es daher zu untersuchen, ob über die Nahrung aufgenommene Fette bzw. Alkohol auf die Bindegewebszellen der Leber wirken und über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren die Entwicklung von Lebertumoren fördern.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projekts dienen dem Verständnis grundlegender molekularer Mechanismen, mit denen Faktoren aus der Nahrung/Genussmittel die Interaktion zwischen Bindegewebe und Epithelzellen in der Leber beeinflussen und so die Entstehung von Leberkrebs fördern können. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können neue Ansätze für die Entwicklung krebspräventiver Verfahren liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Maiskeimöl wird täglich einmal per Schlundsonde verabreicht. In den verwendeten Dosen (max. 10ml/kg Körpergewicht) wird es gut von den Tieren vertragen. Alkohol (Ethanol) wird in einer Konzentration von max. 10% im Trinkwasser verabreicht. Die Anpassung an diese Dosis erfolgt stufenweise über eine Woche um die Tiere daran zu gewöhnen. In dieser Konzentration wird Ethanol von Ratten gut vertragen. Bei einer Dosis von 250 mg N-Nitrosomorpholin pro kg Körpergewicht (verabreicht in einer wässrigen Pufferlösung per Schlundsonde) sind wenig akute Auswirkungen auf die Gesundheit der Tiere zu erwarten. Eine initiale Leberschädigung heilt nach wenigen Tagen aus. Die Tiere versterben in Narkose während der Kollagenase-Perfusion. Insgesamt ist die Belastung der Tiere ist als gering einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 130 männliche Ratten benötigt.

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

Vermeidung: In früheren Studien untersuchten wir ob isolierte, primäre Epithelzellen (Hepatozyten) und Bindegewebszellen der Leber, die in vitro mit Fetten bzw. nicht-gentoxischen Kanzerogenen behandelt wurden, ähnliche Veränderungen zeigen wie Zellen, die dieser Behandlung in vivo ausgesetzt waren. Dies war nur sehr eingeschränkt der Fall. Auch die Erzeugung von Tumorstadien in Kultur durch Gabe eines Kanzerogens gelingt nicht. Es scheint, dass Leberzellen wechselseitige Interaktionen und ein Milieu von Hormonen und Wachstumsfaktoren/Zytokinen des intakten Organismus benötigen um ihre Zelltypspezifischen Reaktionen auf eine Behandlung zu zeigen. Daher ist der Einsatz von Versuchstieren für bestimmte Fragestellungen notwendig. Es werden aber die Interaktionen der Epithelzellen mit dem vorbehandelten Bindegewebe in einem Zellkulturmodell untersucht. So kann bei diesem Teil auf Tierversuche verzichtet werden.

Verminderung: In einem ex vivo Kulturmodell wird der Einfluss des Sekretoms der Leber-Bindegewebszellen auf das Wachstum erster Tumorstadien untersucht. Da sehr viele unveränderte Leberzellen als auch Tumorstadien aus einer einzigen Leber gewonnen werden, können viele parallele Ansätze zeitgleich durchgeführt werden, wie z. B. Inkubation der Hepatozyten mit Bindegewebssekretom aus Ethanol-als auch Maiskeimöl-behandelten Tieren. Dies führt dazu, dass die Zahl der Tiere drastisch reduziert werden kann.

Verfeinerung: In einem ex vivo Zellkulturmodell kann die Rolle komplexer Epithel-Bindegewebsinteraktionen für das Wachstum von Vorstufen des hepatozellulären Karzinoms untersucht werden. Dafür werden besonders frühe Tumorstadien isoliert, lange bevor die Krebserkrankung den Tieren Leid verursachen würde.

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 und Plasmagewinnung

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 5000 Mäusen für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.

- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“; Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal

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

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

Atherosklerose ist eine multifaktorielle und multigenetische Erkrankung welche zu Koronarer Herzerkrankung (KHK), Herzinfarkt und Gehirnschlag führt. Es sind bis dato mehr als 500 Risikofaktoren beschrieben, wobei sich diese auf Veränderungen des Lipidstoffwechsels, der Hämostase sowie des Immunsystems beziehen. Ein Gutteil der Risikofaktoren ist erblich bedingt und viele der involvierten Gene spielen im Lipoproteinstoffwechsel eine entscheidende Rolle. Es sind vor allem die Cholesterinreichen Lipoproteine wie LDL, IDL und VLDL welche besonders atherogen sind. Der Stoffwechsel dieser Lipoproteine ist hinlänglich gut untersucht und es gibt zahlreiche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel mit denen man pathologische Veränderungen dieser Lipoproteine in den Griff bekommt. Von einem der gravierendsten Risikofaktoren für KHK jedoch, Lipoprotein A, kennt man weder die physiologische Funktion noch genauere Details über den Stoffwechsel. Dies liegt zum Teil daran, dass LpA nur in Primaten gebildet wird und herkömmliche Versuchstiere für Forschungen daher ausscheiden. Es gibt auch keine permanenten Zelllinien welche APOA oder LpA synthetisieren weshalb man bei vielen Untersuchungen auf transgene Mäuse zurückgreifen muss. LpA wird hauptsächlich in der Leber, und zu einem geringen Teil in Gehirn und Testes synthetisiert. Wir haben in den letzten Jahren den Stoffwechsel von APOA in transgenen APOA-Mäusen untersucht und einige wichtige Elemente der APOA Transkription in der Leber entschlüsselt. Vollkommen unbekannt jedoch ist die Rolle von APOA im Gehirn und in Testes sowie auch die Beeinflussung der Transkription durch bekannte Substanzen welche die Plasmakonzentration von LpA beeinflussen (Omega-3 Fettsäuren, Vitamin-B Komplex). Es ist daher geplant, Mäuse mit diesen Substanzen zu füttern und die Expression von APOA in Gehirn und Testes mit jener der Leber zu vergleichen. Da die verwendeten transgenen APOA Mäuse nicht mehr erhältlich sind und es noch zahlreiche offene Fragen in Funktion und Stoffwechsel von LpA gibt, erachten wir es auch für wichtig, die Zucht dieser Mäuselinie aufrecht zu erhalten.

zu erwartender Schaden für das Tier: ist bei allen Versuchen mit mittel eingestuft. Es sind keine Schmerzen für die Tiere zu erwarten, nur ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen und Blutabnahmen

zu erwartender Nutzen: LpA ist eines der gravierendsten Risikofaktoren für KHK und Herzinfarkt dessen Funktion und Stoffwechsel noch weitgehend unbekannt ist. Die Erforschung der Regulation der Genexpression von APOA soll als wichtige Grundlagen für die Entwicklung LpA senkender Medikationen dienen.

2. Art und Anzahl der Tiere

229 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da keine permanenten Zelllinien existieren welche APOA synthetisieren. Der Zusammenbau von LpA aus APOA und LDL findet ferner nur in vivo statt weshalb Untersuchungen am lebenden Organismus zur Erforschung des Stoffwechsels notwendig sind.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Zusätzlich werden die Mäuse routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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: Durch den Lebensstil in den USA sowie in Europa werden Herzerkrankungen im Besonderen ein Herzinfarkt immer häufiger. Durch den Einsatz von modernen Therapien wird heute ein Herzinfarkt von den betroffenen Patienten immer häufiger überlebt. In klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass Patienten welche einen Herzinfarkt überleben, im Laufe ihres weiteren Lebens ein erhöhtes Risiko, an einem Krebsleiden zu erkranken haben. Die vorliegende Studie soll dieses Phänomen näher untersuchen und entschlüsseln. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen soll letztendlich zur Entwicklung von erfolgreichen und spezifischen Therapien bzw. der Prävention dieser Krebserkrankungen beim Menschen beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In unserer Studie werden ein Herzinfarktmodell sowie ein Herztransplantationsmodell in der Maus verwendet. Die in unserem Modell durchgeführten Operationen werden nach einem streng standardisierten, seit Jahren etablierten Protokoll durchgeführt, welche ausreichende Anästhesie und Analgesie auf höchstem Standard beinhalten, um Belastung und Schmerz postoperativ und während der gesamten Beobachtungszeit zu minimieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 Mäuse in einem Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Klinische Beobachtungen konnten zeigen, dass Patienten welche einen Herzinfarkt erleiden, diesen überleben, allerdings im Laufe ihres weiteren Lebens häufig an einem Krebsleiden erkranken. Leider kann solch ein Phänomen nicht in einem in vitro Versuch oder Modell nachgestellt und untersucht werden. Wir haben in unserem Ansatz jedoch die Anzahl Tiere und Gruppen auf ein Mini-

mum reduziert, mit welchem wir aussagekräftige und signifikante Resultate erzielen werden.

Verminderung: Da sowohl das Modell der Herztransplantation als auch der Induktion eines Herzinfarkt in der Maus etabliert sind, ist es uns möglich, in der beantragten Studie die Anzahl der Tiere und Gruppen auf ein Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Alle Tiere werden erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche operiert, damit sich die Tiere nach einem Transport gut erholen können. Die Tiere werden in Gruppen in ausreichend großen Käfigen mit Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten gehalten. Postoperativ werden die Tiere einzeln gehalten, um sich von der OP gut erholen zu können und eine Verletzung durch nicht operierte Artgenossen zu vermeiden.

Während der Versuchsdurchführung wird auf eine adäquate Betäubung, Schmerzmedikation, Flüssigkeitsersatz und Temperaturkontrolle geachtet. Sollten trotz aller Maßnahmen Komplikationen auftreten (z. B. Thrombosen, Apathie, Blutungen) werden diese Tiere rasch und schmerzlos eingeschläfert.

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

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

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

Entzündungen stellen vermehrt ein allgemeines Gesundheitsproblem dar, sie sind Begleiterscheinungen schwerer Erkrankungen, und eine erfolgreiche Behandlung bleibt für viele Patienten unerreichbar. Effektive Behandlungen zur Reduktion von Entzündungen sind oft mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Wenn solche bereits etablierten Therapien ausschließlich an den Entzündungsherd gebracht werden könnten, würde eine drastische Reduktion der Nebenwirkungen möglich sein.

Folgende Ziele sollen bei diesem Projekt mit Mäusen erreicht werden:

- Die gegenwärtigen anti-inflammatorischen Forschungen werden durch die Entwicklung neuer Therapieformen gestärkt, welche die ersten Anzeichen von Entzündungen aufspüren, detektieren und diagnostizieren.
- Die Auswirkungen dieser neuen Arzneiform auf gesundes Gewebe soll überprüft werden.
- Die Effizienz wie auch die Pharmakologie soll untersucht werden.
- Eine Plattform zur Entwicklung bildgebender Verfahren für die Darstellung humaner Entzündungen im Tiermodell soll zur Verfügung gestellt werden. Diese neue Formulierung wurde eingehend in Zellkulturen und in vitro getestet, nun ist jedoch die Verwendung von Tieren (Mäusen) notwendig. Sowohl die sorgsame Planung der Experimente, als auch sorgsames Sampling der murinen Gewebeproben post mortem werden dazu beitragen, die Anzahl der Tiere zu vermindern und die erhaltene Information zu maximieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: die Untersuchungen der Entzündungsvorgänge werden an tief narkotisierten Mäusen durchgeführt. Außerdem wird die geringst mögliche Dosis des entzündungsverursachenden Agens sowie die kleinstmöglichen Nadeln zur Injektion der neuen Formulierung verwendet.

zu erwartender Nutzen für das Projekt: Die Erkenntnisse aus diesem Projekt können auch zur Entwicklung anderer zielgerichteter, bildgebender Therapeutika (zum Beispiel gegen Krebs) verwendet werden. Durch dieses Projekt sollen die

therapeutische Effizienz anti-inflammatorischer Therapeutika gesteigert und deren Nebenwirkungen minimiert werden. Durch die Verbesserung der klinischen Relevanz wird die Behandlung von Patienten mit akuten oder chronischen Entzündungen erheblich verbessert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

Die ersten Schritte zur Entwicklung neuer anti-inflammatorischer Ansätze können anhand von Zellkulturen und Gewebeproben ex situ erprobt werden. Jedoch sind spätere Schritte, in denen die neuen, zielgerichteten Therapeutika sowohl auf ihre Pharmakokinetik wie auch auf ihre Pharmakologie getestet werden sollen, auf die Verwendung lebender Tiere angewiesen. Das Projekt wird in Verbindung mit einem „Animal Facility“ durchgeführt und beachtet die „3R“-Regel des Tiereschutzes. Ein weiterer Vorteil in der Verwendung von Mäusen für dieses Projekt liegt darin, dass das vaskuläre System der Mäuse ähnlich dem des Menschen ist.

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 nichtchirurgischen 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 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

82 Ratten

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

Vermeidung: Es wurde ein Kleintiermodell des akuten Herzinfarktes (myokardiales Ischämie-Reperfusion-Modell an der Ratte) gewählt, welches bereits etabliert ist und seit Jahren standardisiert durchgeführt wird. 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 (Reduktion der Gruppengröße auf N=15 der Interventionsgruppen beziehungsweise N=7 der Kontrollgruppe). 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Projektziel: Ziel dieses Projekts ist die Vorbereitung einer ex vivo Gentherapie zur Behandlung von Epidermolysis bullosa simplex Typ Dowling-Meara (EBS-DM) sowie Epidermolytischer Ichthyose (EI). Dabei handelt es sich um genetisch bedingte, dominant vererbbare, blasenbildende Hauterkrankungen, für die keine kausale Therapie existiert. Zurzeit ist nur die Behandlung der Symptome möglich. In diesem Tierversuch werden sowohl in vitro hergestellte Hautäquivalente, als auch Zellsuspensionen unter die Rückenhaut von Mäusen transplantiert. Die Hautäquivalente und Zellsuspensionen werden aus genetisch korrigierten Hautzellen von EBS-DM und EI-Patienten hergestellt. Die genetische Korrektur erfolgt mittels TALEN Zinkfinger nukleasen. Es soll überprüft werden, ob sich die korrigierten Patientenzellen zu einer funktionsfähigen Haut differenzieren. Ein positiver Ausgang dieses Versuches würde einen deutlichen Fortschritt in der Behandlung von EBS-DM und EI-Patienten bedeuten. Mit genetisch korrigierten Hautäquivalenten könnten besonders schwer betroffene Körperareale abgedeckt, und die Lebensqualität der betroffenen Personen bedeutend verbessert werden.

zu erwartender Nutzen: Die Funktionalität der korrigierten Hautäquivalente soll in diesem Tierversuch überprüft werden, um die Anwendbarkeit als gentherapeutische Behandlung am Menschen zu überprüfen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Schaden für die Versuchstiere (Schmerzen, Leiden, etc.) wird durch Anästhesie, Analgesie und optimale Haltebedingungen vermieden. Der Tierversuch endet mit dem Tod der Tiere zum Zwecke der Biopsieentnahme für die histologische Auswertung.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 weibliche Mäuse

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

Die ProjektleiterIn und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind sich der 3R-Regel bewusst. Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der Labortiere einen hohen Stellenwert, denn leidende Tiere, die euthanasiert werden müssen, tragen nicht zum positiven Ausgang der Studie bei. Das Wohlergehen der Tiere ist daher nicht nur im Sinne des Tierschutzes, sondern auch für die erfolgreiche Durchführung des Projekts von großer Bedeutung. Im Hinblick auf die 3R-Regel kommen wir zu folgender Feststellung:

Vermeidung: Tierversuche sollen durch alternative Methoden ersetzt werden. Die Herstellung von Hautäquivalenten unter in vitro Bedingungen in der Zellkultur, kann man mittlerweile als Routine bezeichnen. Die physiologische Funktionalität dieser Hautäquivalente, zum Zwecke einer ex vivo Gentherapie, kann allerdings nur und ausschließlich am lebenden Tier getestet werden. Für den vorliegenden Tierversuch gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmethoden.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässliche Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. die Sachkunde der beteiligten Personen, 3. optimale Operationstechniken sowie Narkose, und 4. optimale post-operative Betreuung (z.B. Analgesie).

Verminderung: Die Anzahl an benötigten Labortieren soll auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die Anzahl an benötigten Tieren für den vorliegenden Tierversuch resultiert aus dem Studiendesign, der Gruppengröße und der Anzahl an Versuchs- und Kontrollgruppen.

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 vaskularisierte Gewebetransplantation ist ein relativ junges, sich schnell weiterentwickelndes Gebiet, das immer häufiger bei Patienten mit ausgedehnten Weichteilverletzungen oder nach Amputationen eingesetzt wird. Bis heute wurden insgesamt 107 Hand-/Unterarmtransplantationen mit durchwegs zufriedenstellenden Ergebnissen durchgeführt. Trotz Weiterentwicklung der immunsuppressiven Protokolle und Therapien stellt die Abstoßung bis heute eine große Herausforderung dar und ist noch nicht zufriedenstellend gelöst. Neben der akuten Abstoßung, welche in der unmittelbaren postoperativen Phase in bis zu 90% der handtransplantierten Patienten auftritt, wurden die ersten Fälle von chronischer Transplantatabstoßung nach vaskularisierter Gewebetransplantation beschrieben.

zu erwartender Nutzen: Die vorliegende Studie soll das Phänomen der chronischen Transplantatabstoßung näher untersuchen und entschlüsseln. Diese spezielle Art der Abstoßung kann nicht nur die Funktion sowie das ästhetische Ergebnis kritisch beeinflussen und vermindern, sondern in schweren Fällen auch zum Verlust des Transplantates führen. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen soll letztendlich zur Entwicklung von erfolgreichen und spezifischen Therapien dieser Abstoßungsart beim Menschen führen.

zu erwartender Schaden: In unserer Studie führen wir Hinterlauftransplantationen bei Ratten durch. Je nach Studiengruppe erfolgt die Gabe einer normalen immunsuppressiven Therapie bzw. das Absetzen der Immunsuppression, um die Entwicklung einer chronischen Transplantatabstoßung zu erlauben. Die in unserem Modell durchgeführte Hinterlauftransplantation wird nach einem streng standardisierten, seit Jahren etablierten Protokoll durchgeführt, welche ausreichende Anästhesie und Analgesie auf höchstem Standard beinhalten, um Belastung und Schmerz postoperativ und während der gesamten Beobachtungszeit zu minimieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

238 Ratten in einem Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Klinische Beobachtungen in handtransplantierten Patienten haben dazu geführt, das Problem der Abstoßung im Detail im Labor unter standardisierten Bedingungen im Tierexperiment zu untersuchen und zu beleuchten. Dazu besteht dringender Bedarf, um einerseits solche chronischen Abstoßungsreaktionen/Transplantatdysfunktionen zu vermeiden, andererseits diese bestmöglich zu therapieren. Leider kann solch ein Phänomen nicht in einem in vitro Versuch oder Modell nachgestellt und untersucht werden. Wir haben in unserem Ansatz jedoch die Anzahl Tiere und Gruppen auf ein Minimum reduziert (siehe nächster Punkt), mit welchem wir aussagekräftige und signifikante Resultate erzielen werden.

Verminderung: Da dieses Modell der chronischen Transplantatabstoßung bereits in der soliden Transplantatabstoßung etabliert ist, gibt es bereits etablierte immunsuppressive Protokolle an denen man sich orientieren kann. Daher ist es uns möglich, in der beantragten Studie die Anzahl der Tiere und Gruppen auf ein Minimum zu reduzieren, da nur kleine Adaptationen nötig sein werden um die optimalen Studienbedingungen zu etablieren. Alle zwölf beantragten Gruppen sind unerlässlich für ein aussagekräftiges Resultat, und um unspezifische Ergebnisse auszuschließen. Sieben Tiere pro Gruppe sind notwendig, um ein statistisch signifikantes Resultate zu erlangen.

Verfeinerung: Alle Ratten werden erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche operiert, damit die Tiere vom Transport gut erholen können. Die Tiere werden in Gruppen von maximal fünf Tieren in ausreichend großen Käfigen mit Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten gehalten. Postoperativ werden die Tiere für drei Wochen einzeln gehalten, um sich von der OP gut erholen zu können und eine Verletzung durch nicht operierte Artgenossen zu vermeiden. Während der Versuchsdurchführung wird auf eine adäquate Betäubung, Schmerzmedikation, Flüssigkeitsersatz und Temperaturkontrolle geachtet. Sollten trotz aller Maßnahmen Komplikationen auftreten (z. B. Thrombosen, Apathie, Blutungen) werden diese Tiere rasch und schmerzlos eingeschläfert.

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

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Demyelinisierungserkrankung (Entmarkungserkrankung der neuronalen Zellen) des zentralen Nervensystems (ZNS).

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt soll anhand eines neuen experimentellen Tiermodells für MS der Effekt auf zellulärer Ebene eines klinisch zugelassenen Wirkstoffs untersucht werden, um die Wirkmechanismen des Medikaments besser verstehen zu können, und somit die Entwicklung von neuen Therapien zur Behandlung von MS zu verbessern.

zu erwartender Schaden: Die Eingriffe erfolgen unter Anästhesie durch erfahrenes Personal. Durch die Implantation des Katheters sind leichte postoperative Schmerzen und Beeinträchtigungen zu erwarten. Nach den Eingriffen werden die Tiere einer Schmerztherapie unterzogen und das Wohlbefinden der Tiere wird engmaschig überwacht. Das Sampling wird unter Narkose durchgeführt und im Anschluss wird das Tier sakrifiziert. Tötungen finden nicht in der Gegenwart anderer wacher Tiere statt und werden von geschultem Personal durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Ratten

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

Im Sinne der 3R Strategie wurde bei der Planung dieses Versuches großer Wert darauf gelegt präzise Fragestellungen auszuarbeiten, die wissenschaftliche Literatur sorgfältig nach bereits durchgeführten Experimenten zu durchsuchen und das am wenigsten belastende Setup für die Versuchstiere auszuwählen.

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, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter im Gehirn nicht ausreichend beschreibt.
- in vitro Experimente nicht die Interaktion mit lebendem Gewebe nachstellen können.
- nur in vivo der Effekt der getesteten Substanzen auf die Läsionen im Tier beobachtet werden 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.

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

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist es neue Netze für die Beckenbodenchirurgie zu testen. Es ist bekannt, dass die Netzporengröße ein wichtiger Parameter für die Biokompatibilität von Netzen darstellt. Allerdings ist der Einfluss der Netzporengröße noch nicht unabhängig von anderen Faktoren erforscht worden. Speziell für diese Studie werden Netze mit unterschiedlicher Porengröße produziert. Der Einfluss der Netzporengröße soll im Rattenmodell auf Entzündungsreaktionen, Gewebeproduktion und biomechanischen Eigenschaften untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Beckenbodenchirurgen sind mit einer Population von Patientinnen mit steigender Lebenserwartung konfrontiert; es ist davon auszugehen, dass in Zukunft mehr Frauen mit Beckenbodenproblemen eine chirurgische Korrektur benötigen. Die große Herausforderung für Beckenbodenchirurgen ist es, Verfahren anzubieten, die eine dauerhafte Korrektur der Beckenbodensenkung und Inkontinenz gewährleisten, bei gleichzeitiger Minimierung der Morbidität. Netze für die Beckenbodenchirurgie werden nach der Porengröße und Gewicht klassifiziert. Wir versuchen die biologische Reaktion von Netzen unterschiedlicher Porengröße und deren konsekutive Auswirkungen von histologischen Veränderungen in Kombination mit den biomechanischen Eigenschaften zu beurteilen. Es besteht die dringende Notwendigkeit, die verantwortlichen Faktoren für die Performance von Netzen in vivo zu bestimmen. Das Netz, welches in dieser Versuchsreihe die beste Biokompatibilität aufweist wird für weitere prä-klinische Studien in einem großen Tiermodell getestet und ev. langfristig für die Deszensuschirurgie am Menschen verwendet werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ziel dieser Untersuchung ist es unter anderem zu klären, wie sich die unterschiedliche Netzgeometrie auf die Biokompatibilität auswirkt. Aus bisherigen Versuchen sind kaum bis keine Beeinträchtigungen der Vitalität dieser Tiere bekannt. Die während der Lebenszeit der Tiere geplanten Untersuchungen erfolgen mit bereits langjährig etablierten Methoden, die in dieser Form schon seit vielen Jahren international angewandt werden und das Tierleid auf ein absolutes Minimum begrenzen. Tiere erleiden die gleichen

Schmerzen wie Menschen nach so einer OP und werden auch wie Menschen postoperativ mit Schmerzmittel betreut.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 176 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Netze verhalten sich in vivo komplett anders als in vitro. Durch das einsprossende Gewebe verändern sich die biomechanischen Eigenschaften. Außerdem ist das Ausmaß von Entzündungszellen und Kollagen, welches sich um die Netzporen ablegt, nur in einem Tiermodell untersuchbar. Der Ansatz einer in vivo Untersuchung ist somit der einzig mögliche Zugang, mit dem die allgemeine die Biokompatibilität der neuen Netze erfasst werden kann.

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

Verfeinerung: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und 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

In Österreich erkranken jährlich ca. 5000 Menschen an Darmkrebs, die Hälfte davon stirbt trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose. Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) tragen ein besonders hohes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Bei der Entstehung beider Erkrankungen spielt die westliche Diät, vor allem der Konsum von prozessierten und mit Zusatzstoffen versetzten Lebensmitteln, eine wesentliche Rolle. Die europäische Gesetzeslage zur Zulassung von Lebensmittelzusatzstoffen sieht Toxizitäts- und Karzinogenitätsstudien vor, um die Sicherheit eines neuen Zusatzstoffes zu überprüfen. Anhand dieser Studien wird ein "no adverse effects level" (NOAEL) für die Versuchstiere und ein daraus resultierender "acceptable daily intake" (ADI) für den Menschen festgelegt. Diese Sicherheitstests werden nur in gesunden Versuchstieren durchgeführt und geben daher keinen Aufschluss über den Einfluss eines Zusatzstoffes auf einen erkrankten Darm. Im Rahmen einer von uns durchgeführten Studie zum Einfluss verschiedener eisenhaltige Substanzen auf die Entzündung und entzündungsassoziierte kolorektale Karzinogenese in Mausmodellen für CED, wurde ein schwerwiegendes proinflammatorisches und karzinogenes Potenzial von Eisen-EDTA, einem in Europa und den USA zugelassenen Nahrungsmittel festgestellt. Deshalb ist es von höchster Priorität, diese Substanz sowie verwandte Substanzen einer erweiterten Prüfung in Mausmodellen für CED zu unterziehen.

zu erwartender Nutzen: Reduktion der Prävalenz und Schweregrad von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Prävention der Darmkrebsentstehung

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere in allen Experimenten wird als mittelgradig eingestuft (Testungen der chronischen Toxizität bzw. Kanzerogenität; Induktion von Tumoren bzw. Erkrankung, die einen mäßigen Schmerz/Stress verursachen).

2. Art und Anzahl der Tiere

455 Mäuse

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

Vermeidung: Die präsentierte Fragestellung hat große Relevanz in der Behandlung von Patientinnen mit CED hinsichtlich der Entzündungsentstehung und Darmkrebsvorsorge. Soweit möglich, werden zur Beantwortung der Fragestellungen Zellkulturexperimente statt Tierversuche implementiert. Auf Verwendung von Tieren kann allerdings nicht gänzlich verzichtet werden. Der Grund dafür sind einerseits die besonderen Bedingungen im Darm, die ansonsten nicht nachgeahmt werden können, und andererseits die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von entzündungsassoziiertem Darmkrebs führen. Darüber hinaus können solche Studien aus ethischen Gründen nicht bei Patientinnen mit CED durchgeführt werden.

Verminderung: Zur Reduktion wird in allen Tierstudien zuerst die NOAEL-Dosierung der jeweiligen Substanzen getestet. Erst wenn ein toxischer Effekt im Sinne einer Erhöhung der Tumorlast bzw. der Entzündung nachgewiesen werden kann, wird die niedrigere, aber biologisch sehr bedeutende ADI-Konzentration für die jeweilige Substanz in einem weiteren Versuch getestet.

Verfeinerung: Die Konzentration wird vergleichsweise niedrig gehalten, um die Belastung und sogar Ausfälle zu verringern. Die Behandlungsdauer so kurz als möglich gehalten und die Tiere werden täglich untersucht, um die individuellen Abbruchkriterien zu überprüfen und gegebenenfalls stark beeinträchtigte Tiere zu euthanasieren.

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 sollen der Vorbeugung oder Behandlung potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen bei Menschen dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, Durchführung und Plasmagewinnung

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 6000 transgenen Mäusen und 1000 Wildtypmäusen für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.
- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“; Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal

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

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

Projektziel: Die Untersuchung der Wirkung und Funktion von Adipokinen in der Entstehung von Typ 2 Diabetes, Adipositas und Arteriosklerose. Einzelne Adipokine welche als Krankheitsrelevant identifiziert worden sind werden dabei untersucht und Ergebnisse werden direkt in einem parallel laufenden Humanversuch verwertet.

zu erwartender Nutzen: Ziel der beantragten Studie ist es Wirkstoffe zu identifizieren welche zur Behandlung von Diabetes Typ 2, Adipositas und Arteriosklerose eingesetzt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Eingriffe erfolgen unter Anästhesie durch erfahrenes Personal. Nach den Eingriffen werden die Tiere einer Schmerztherapie unterzogen und das Wohlbefinden der Tiere wird engmaschig überwacht. Die Nachsorge nach dem Eingriff und das Töten der Tiere werden von geschultem Personal durchgeführt. Versuche und Tötungen finden nicht in der Gegenwart anderer wacher Tiere statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

156 Mäuse

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

Im Sinne der 3R Strategie wurde bei der Planung dieses Versuches großer Wert darauf gelegt präzise Fragestellungen auszuarbeiten, die wissenschaftliche Literatur sorgfältig nach bereits durchgeführten Experimenten zu durchsuchen und das am wenigsten belastende Setup für die Versuchstiere auszuwählen.

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, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter lebenden Tier nicht ausreichend beschreibt.
- In-vitro Experimente nicht die Interaktion mit lebendem Gewebe nachstellen können.
- nur in-vivo der Metabolismus der getesteten Substanzen im Tier beobachtet werden 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: Das Handling der Tiere wird ausschließlich von geschultem Personal durchgeführt um den Stress, dem die Tiere ausgesetzt sind, gering zu halten. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Die Tiere haben nachdem sie geliefert werden eine Eingewöhnungszeit von einer Woche, bevor mit dem Versuch begonnen wird. Als Enrichment wird Nestbaumaterial angeboten.

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

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

Unser Herzmuskel wird über zwei sogenannte Herzkranzgefäße mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Durch zu hohe Blutfette, Nikotin-Genuss oder Bluthochdruck kann sich in diesen Gefäßen eine zunehmende Verkalkung und damit einhergehend eine Verengung bis zum kompletten Gefäßverschluss entwickeln. Der komplette Gefäßverschluss führt zu einem Herzinfarkt. Durch die damit fehlende Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff kommt es zu einem Absterben von Herzmuskelzellen. Mit einer speziellen Methode -einer sogenannten Herzkatheter-Untersuchung kann der Gefäßverschluss wieder eröffnet und in der Regel das Herz vor einem größeren Schaden bewahrt werden. Das Überleben von Herzinfarkt-Patienten konnte durch diese Methode dramatisch verbessert werden. Bei nicht zeitnaher Gefäß-Eröffnung kommt es zum Untergang von zahlreichen Herzmuskelzellen und zur Ausbildung einer Herzmuskelschwäche, welche mit Atemnot und einer deutlich verminderten Leistungsfähigkeit und Lebensqualität verbunden sein kann. Aktuell werden verschiedene neue Therapieansätze untersucht um das Fortschreiten einer Herzmuskelschwäche zu verbessern. Ein möglicher Therapieansatz wäre die Verabreichung von Substanzen, welche die Ausbildung neuer Gefäße am Herzen fördern. Damit wäre eine bessere Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff und Nährstoffen möglich. Zellkulturversuche zeigen, dass das von uns untersuchte Molekül die Funktion von Gefäßzellen günstig beeinflusst und das Wachstum neuer Gefäße fördert. Eine Anwendung bei Herzmuskelschwäche wurde bislang nicht untersucht.

zu erwartender Nutzen: Sollte im Tiermodell durch die Verabreichung unserer Testsubstanz der Verlauf der Herzmuskelschwäche nach einem Herzinfarkt günstig beeinflusst werden können, wäre die Entwicklung einer neuen Therapie-Option für viele Herzmuskel-krankte Patienten möglich.

zu erwartender Schaden: Der für die Experimente herbeigeführte Herzinfarkt verursacht Brustschmerz und Leistungsminderung. An diesen Symptomen leiden auch Herzinfarkt-Patienten. Durch die Gabe starker Schmerzmittel, wie sie auch beim Menschen eingesetzt werden, kann ein schmerzfreier Zustand erzielt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der benötigten Mäuse beträgt 326 für einen Zeitraum von 2 Jahren.

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

Vermeidung: Nach rezenter Recherche handelt es sich bei dem beantragten Projekt um eine erstmalige Untersuchung. Der Tierversuchsantrag basiert auf zahlreichen in-vitro Ergebnissen. Dadurch ist eine gezielte Fragestellung möglich und die Anzahl der Versuchstiere kann reduziert werden.

Verminderung: Sämtliche relevanten Organe werden nach Versuchsende entnommen und konserviert. Sollten sich im Laufe des Projektes neue Fragen ergeben, könnten diese Gewebe-Proben hierfür verwendet werden (z.B. RNA-Analysen, histologische Färbungen, ...). Die beantragte Operations-Methode ist in unserem Forschungslabor seit Jahren etabliert. Dadurch ist eine Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum reduziert und es müssen keine Tiere zum Erlernen der Methode verwendet werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden von fachkundigem Personal (Tierpfleger, Veterinärmediziner) betreut. Die Belastung der Versuchstiere wird täglich überwacht und durch klare Abbruchkriterien auf ein Minimum reduziert. In der Unterbringung ist ein Tag/Nacht-Rhythmus garantiert.

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

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

zu erwartender Nutzen: Der Gastrointestinaltrakt von Tier und Mensch ist dicht mit Mikroorganismen besiedelt die u. a. auf die Verdauung, die Hormon- und Vitaminproduktion und das Immunsystem des Wirtes entscheidenden Einfluss haben. Die Zusammensetzung der Mikrobiota wird durch verschiedene Eigenschaften und Verhaltensweisen des Wirtes, wie Ernährung, Alter, geographische Herkunft, Immunstatus und Medikamenteneinnahme (v.a. Antibiotika) beeinflusst. Durch relativ kurzfristige (max. 2 Monate) Manipulationen möchten wir gezielt Darmmikroorganismen identifizieren und physiologisch charakterisieren, welche:

- durch ihre Aktivität und ihre Schlüsselstoffwechselprodukte andere Mitglieder der Darmmikrobiota und den Wirt maßgeblich beeinflussen;
- empfindlich oder resistent sind gegen Ernährungsänderungen und Besiedelung durch konkurrierende Mikroorganismen.

Das erworbene Wissen über die Funktion, Stabilität und Anpassung spezifischer Mitglieder der Darmmikrobiota wird zu einem besseren Verständnis der Darmökologie führen und damit tiefere Einblicke in die Rolle der Darmmikrobiota für die Nährstoffversorgung und Gesundheit ihres Wirts liefern.

zu erwartender Schaden: Für die Experimente werden Mäuse (*Mus musculus*) verwendet, da nur im Tiermodell gezielte Manipulationen möglich sind um das komplexe Zusammenspiel zwischen Darmmikrobiota und Wirt hinreichend aufzuklären. Die Anzahl der Tiere ist 1545, wobei die meisten (1507) nur mildem Leiden (einmalige orale oder intravenöse Verabreichungen von nicht toxischen Substanzen, kurzfristige -max. 1 Woche -Ernährungsänderungen, gezielte Kolonisierung mit Darmbakterien) ausgesetzt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1545 Mäuse

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

Wir werden folgende Strategien zur Vermeidung, Verminderung, und Verfeinerung der Tierexperimente anwenden:

Vermeidung: ein Teil der Pilotexperimente wird in vitro durchgeführt um die genaue Dosis und experimentelle Zeitpunkte zu bestimmen;

Verminderung: die entnommenen Darm- und Gewebeproben werden mehrfach aufgeteilt um ein breites Spektrum von Untersuchungen aus einem Experiment zu erlauben;

Verfeinerung:

- Haltungsbedingungen (Licht-Dunkel Zyklus, Feuchtigkeit und Temperatur) und Infektionsbarrieren werden genau kontrolliert;
- einheitliche experimentelle Prozeduren werden angewandt, die mit anderen Wissenschaftsgruppen harmonisiert sind;
- in der Experimentphase werden die Tiere täglich durch ausgebildetes und erfahrenes Personal überwacht und betreut.

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

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

zu erwartender Nutzen: In bis zu 20% aller hospitalisierten Patienten kommt es zum Auftreten eines akuten Nierenversagens (ANV). Vor allem bei Intensivpatienten zeigt sich eine noch deutlich erhöhte Inzidenz. Des Weiteren ist ein ANV bei kritisch kranken Patienten mit einer deutlich verschlechterten Prognose assoziiert. Verschiedene Effekte des ANV auch auf andere Organsysteme (insbesondere der Lunge) im Sinne einer „distant organ injury“ wurden beschrieben. Neben ANV auf der Intensivstation kommt es auch nach Nierentransplantation in vielen Fällen zu einem ANV durch einen Ischämie-Reperfusionsschaden im Rahmen des Transplantationsvorganges und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechtes Transplantatüberleben dar. In unserem aktuellen Projekt möchten wir die Auswirkung des ANV auf das Gehirn untersuchen. Insbesondere liegt unser Fokus auf Veränderungen im Bereich der Inflammation und die darunterliegenden pathophysiologischen Mechanismen auf molekularer Ebene. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse kann im Weiteren zu neuen therapeutischen Ansätzen im Bereich der Behandlung des ANV und der damit assoziierten Probleme führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird als mittelgradig eingestuft. Um die Belastung für die Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, erfolgen alle Operationen in Allgemeinanästhesie. Des Weiteren erhalten sämtliche Tiere vor, während und nach der Operation eine adäquate Schmerztherapie. Das akute Nierenversagen wird in einer Gruppe operativ durch einen Ischämie/Reperfusionsschaden (Klemmung der Nierenarterie) induziert oder alternativ in der zweiten Gruppe durch Verabreichung nephrotoxischer Substanzen. Beide Methoden sind etablierte Modelle des akuten Nierenversagens im Tiermodell. Das dadurch herbeigeführte akute Nierenversagen stellt keine zusätzliche Belastung für die Tiere dar, da sie schon nach 24 bzw. 72 Stunden getötet werden, noch bevor die physischen Symptome eines akuten Nierenversagens auftreten. Zwischen dem Tag der Operation und der Tötung erfolgen dann keine Manipulationen an den Tieren (auch keine Blutabnahmen). Um die Belastung für die Tiere auf ein Minimum zu reduzieren werden Tiere, die sich postoperativ nicht erholen

bzw. andere Zeichen einer erhöhten Belastung zeigen, vor dem geplanten Ende des Experiments getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Ratten

127 Mäuse

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

Zum Erreichen unseres Projektzieles sind Tierversuche unabdingbar. Es wird daher die Anzahl an Tieren, die für konklusive Ergebnisse nötig sind (statistische Fallzahlberechnung), auf ein Optimum (Minimum) reduziert. Darüber hinaus erfolgte eine umfassende Recherche der zur Verfügung stehenden Fachliteratur mit themenspezifischen Suchbegriffen um redundante Tierversuche zu vermeiden. Erfahrens und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird dahingehend auf ein Minimum reduziert, da wir die Versuche unter Vollnarkose durchführen. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnissen zur Verfügung stehen, werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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

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

Infektionen mit porzinen Influenza A-Virusstämmen (FLUAVsw) sind nicht zuletzt deshalb ein weltweites Problem, weil Influenzainfektionen beim Schwein als Zoonose eine potentielle Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen. Die Entwicklung neuer Immunisierungsstrategien soll die Kontrolle und Prävention von Influenzainfektionen verbessern. Ziel dieses Projektes ist der Test eines neuen Vakzin-Kandidaten gegen FLUAVsw mittels Vektorvakzine im Schwein. Zusätzlich sollen die Antigen-spezifische Antwort des humoralen sowie des zellulären Immunsystems mit besonderem Augenmerk auf die Ausbildung eines stabilen immunologischen Gedächtnisses sowie die Immunantwort in der Lunge, einem Hauptzentrum des Infektionsgeschehens, untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse werden über die Wirkungsweise und die Protektivität des neuen Vakzin-Kandidaten Aufschluss geben und darüber hinaus durch Erhebung der Daten über das zelluläre Immunsystem einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer Impfstrategien mit Vektorvakzinen beim Schwein leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Immunisierung selbst werden weder Nebenwirkungen noch Belastungen erwartet, die über die Impfung selbst (Kanüleneinstich) hinausgehen. Um den Impferfolg zu bestätigen, ist eine nachfolgende Infektion der Tiere unerlässlich. Die Infektion der Tiere erfolgt mit einem Influenzasubtyp, der vom Immunsystem des Schweins gut kontrolliert werden kann, so dass nur mit kurzfristigen klinischen Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und verringerter Fresslust zu rechnen ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Schweine

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

Vermeidung: Um den Einfluss der Immunisierung auf das porcine Immunsystem detailliert und praxisrelevant untersuchen zu können, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung nur eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Der Versuch kann nicht durch Ersatzmethoden wie Zellkultur oder künstliche Systeme im Labor ersetzt werden.

Verminderung: Durch die statistische Planung und Auswertung des Versuches wird nur jene Anzahl an Tieren eingesetzt, die unbedingt erforderlich ist, um das Projektziel zu erreichen (6 Tiere pro Versuchsgruppe).

Verfeinerung: Um den Tieren unnötiges Leid zu ersparen und ihren physiologischen Bedürfnissen in bestmöglicher Weise zu entsprechen, werden mehrere Maßnahmen ergriffen, die zum allgemeinen Wohlbefinden der Tiere beitragen sollen. Den Tieren steht Beschäftigungsmaterial zur Verfügung. Die Haltung der Tiere in Gruppen entspricht den ethologischen Bedürfnissen der Tiere. Ständiger Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Eine regelmäßige Kontrolle der Tiere durch ausgebildetes Pflegepersonal sowie Tierärztinnen/Tierärzte gewährleistet eine nahezu lückenlose Überwachung des Gesundheitszustandes der Tiere. Geeignete Abbruchkriterien stellen sicher, dass unnötiges Leiden der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder Erkrankungen während des Tierversuchs vermieden werden. Des Weiteren wird durch die kurze Dauer des Versuches nach Infektion die Belastung der Tiere auf ein mögliches Minimum reduziert.

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

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

In einer vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Anti-Thymozyten-Präparaten (ATG) der Gewebeschaden nach einem Herzinfarkt an der Ratte reduziert werden konnte. ATG-Präparate bestehen aus einer Antikörpermischung gegen diverse T-Zell-Antigene. Über welches Epitop der Wirkmechanismus vermittelt wurde ist bis jetzt noch unbekannt. Im beantragten Projekt soll die Hypothese untersucht werden, ob ein vergleichbarer therapeutischer Effekt wie mit einem ATG-Präparat auch nur durch Stimulation eines T-Zell-Epitopes erzielt werden kann, um so den Wirkmechanismus genauer zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: In der Studie soll der Wirkmechanismus von ATG aufgeschlüsselt werden. Mit den Ergebnissen wird der kardioprotektive Effekt durch Stimulation von T-Zell-Antigenen dokumentiert. Diese könnte eine neue medikamentöse Herzinfarkttherapie für den Menschen darstellen und eine Schädigung des Herzmuskels sowie das Ausmaß einer Herzinsuffizienz reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der geplanten Studie wird bei den Tieren in tiefer Narkose ein Herzinfarkt mittels Ligatur eines Herzkranzgefäßes ausgelöst mit anschließender Schmerztherapie. Sechs Wochen danach werden die Tiere getötet und die Herzen mittels histologischer Verfahren untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

186 Ratten

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

Vermeidung: Ziel der geplanten Studie ist es, die Auswirkung und den möglichen therapeutischen Nutzen von Angiogenesefaktoren auf einen akuten ischämischen Myokardinfarkt zu untersuchen. Es gibt zwar die Möglichkeit den Einfluss solcher Faktoren beispielsweise auf Neoangiogenese oder Apoptoseresistenz im Zellkulturmodell an Endothel- oder Kardiomyozyten zu testen. Diese Experimente stellen jedoch nur einen kleinen Teilbereich der pathophysiologischen Auswirkungen eines Herzinfarkts dar. Diese komplexe Abfolge von biologischen Prozessen lässt

sich in ihrer Gesamtheit nicht in vitro nachstellen. Daher ist es notwendig, die Effekte in einem Tiermodell zu untersuchen, um eine genauere Aussage darüber zu gewinnen, welche Auswirkungen die von uns zu untersuchenden Faktoren haben.

Verminderung: Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung mit Myokardinfarktmodellen an Ratten konnte die Ausfallzahlen auf ein Minimum reduziert werden. Sollte sich im Rahmen der Experimente ein therapeutischer Effekt durch die von uns untersuchten Faktoren abzeichnen und sich ein signifikantes Ergebnis nachweisen lassen, wird die beantragte Tierzahl reduziert.

Verfeinerung: Für Operationen werden die Tiere tiefer narkotisiert, welche mittels Zwischenzehenreflexes vor Beginn des Experiments überprüft wird. Des Weiteren wird der Gesundheitszustand der Tiere täglich auf Veränderungen untersucht. Sollten die Tiere an ihrem Äußeren oder in ihrem Verhalten Auffälligkeiten aufweisen, wird dies protokolliert und je nach Schweregrad der Veränderungen bzw. Erreichen der Abbruchkriterien das Tier schmerzlos eingeschläfert.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Die Genehmigung dieses Projektes dient der Erhaltungszucht von sieben Mausstämmen, die der Erforschung eines Proteins und dessen Einflusses auf die Entwicklung bestimmter in der Haut vorhandenen Immunzellpopulationen dienen sollen. Das Projekt soll die Erhaltung dieser Stämme über eine Dauer von 5 Jahren gewährleisten.

zu erwartender Schaden: Drei der gentechnisch veränderten Mausstämmen werden hinsichtlich ihres allgemeinen Erscheinungsbildes, Gesundheitszustandes und Verhalten untersucht, wobei es sich hier um nichtinvasive Beobachtungen handelt und daher keinerlei Belastungen für die Mäuse entstehen. Die primäre Belastung dieser Tiere liegt in der Entnahme einer Biopsie zur Testung des Genotyps, wobei nur 10% stichprobenartig überprüft werden. Ein weiterer Mausstamm hat aufgrund fehlender B-Zellen ein erhöhtes Infektionsrisiko, welches durch die SPF-Haltung, durch tägliche Kontrolle der Tiere (frühzeitiges Erkennen einer Infektion), ebenfalls gering gehalten werden kann (10% werden mittels Biopsie genotypisch überprüft). Weitere drei Mausstämmen sind sowohl durch den Genotyp als auch durch die Biopsie belastet, wobei eine tägliche Kontrolle und eine frühzeitige Euthanasie homozygoter Tiere angestrebt wird, um diese Belastung gering zu halten. Die Zucht der Mausstämmen dient in weiterer Folge der Erforschung bestimmter Immunzellen, die bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen. Hierbei greifen Immunzellen irrtümlich körpereigenes Gewebe an. Ein Ungleichgewicht gewisser Zellpopulation führt zu Erkrankungen bei denen Immunzellen körpereigenes Gewebe angreifen. Hierbei ist vor allem das Gleichgewicht von T-Effektorzellen, die diese Immunantwort auslösen, und den regulatorischen T-Zellen, die diese Immunantwort wieder dämpfen, von außerordentlicher Wichtigkeit. Für die Balance dieser Zellpopulationen müssen auch gezielt und koordiniert Zellen absterben, und ein Ungleichgewicht dieses Vorganges kann diverse Krankheiten, wie z. B. neurodegenerative Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder auch Krebs, verursachen. Durch die detaillierte Erforschung des koordinierten Zelltodes könnten zukünftig verbesserte und neue Therapien etabliert werden. Die zurzeit üblichen Therapien Autoimmunerkrankungen

betreffend gehen teils mit erheblichen Nebenwirkungen einher, sodass das Etablieren neuer Therapien unabdingbar erscheint.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus; Es werden 5700 Tiere beantragt

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

Vermeidung: Die Nutzer der Einrichtung werden durch das Tierschutzgremium der lokalen Einrichtung angehalten, Mausstämme, die in nächster Zeit keiner Verwendung in wissenschaftlichen Projekten zugeführt werden, nicht unnötig zu erhalten und diese einer Konservierung zuzuführen.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten werden auf ein unablässiges Maß an Tieren beiderlei Geschlechtes begrenzt. Nachfolgenerationen sollen in möglichst großen Abständen weitergezüchtet werden, ohne aber eine Überalterung oder den Verlust des Stammes zu riskieren.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere muss auf ein unablässiges Maß minimiert werden. Dies wird durch eine artgerechte, tierschutzkonforme Haltung und engmaschige Überprüfung der Tiere und gut geschultes Personal gewährleistet.

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

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

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 „schwer“ gemäß § 3 Abs. 1 Z 4 TVG 2012 zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Versuchsdauer beträgt drei Jahre und es werden 251 Ratten untersucht.

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

Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

Eine rückblickende Bewertung wird jährlich sowie nach Abschluss des Projektes (2018) stattfinden.

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

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

Ziel dieses Tierversuches ist das Generieren von Vordaten um eine detaillierte Studie zu Veränderungen im Gehirn als Antwort auf Rückenmarksverletzungen am Mausmodell vorzubereiten. Es ist bekannt, dass nach Beschädigungen des Rückenmarks bestimmte Nervenzellen im motorischen Kortex absterben. Ziel dieses Projektes ist es, bei dreißig weiblichen Wildtypmäusen gleichen Alters verschiedene Markierungsstoffe (retrograde axonale Tracer) im Rückenmark zu injizieren. Diese Stoffe wandern entlang der Nervenbahnen zu den Zellkörpern der Nervenzellen im motorischen Kortex. Dieser retrograde Transport ermöglicht das Quantifizieren genau jener Nervenzellen im Motorkortex, welche exakt jene Stelle des Rückenmarks innervieren, an welcher die Injektion der Tracer vorgenommen wurde. Die Möglichkeit diese kortikalen Nervenzellen zu markieren und zu quantifizieren ist Voraussetzung dafür, die Umstrukturierungsprozesse des motorischen Kortex nach Rückenmarkverletzung studieren zu können.

zu erwartender Nutzen: Zu erwarten ist, dass die Technik des retrograden Transports zweier Markierungsstoffen vom Rückenmark zum Motorkortex das differenzierte Quantifizieren von Nervenzellen ermöglicht. Dazu werden einerseits die zwei verschiedenen Markierungsstoffe in ihrer Effizienz verglichen. Langfristig ist der potentielle Nutzen des vorliegenden Versuchs, ein Verständnis der endogenen kortikalen Regenerationsprozesse des Motorkortex zu erlangen. Dieses Verständnis ist von großer klinischer Relevanz und ohne Tierversuch aktuell nicht möglich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu erwarten sind kurzfristige postoperative Schmerzen mit möglicher Infektionsgefahr (insbesondere Wundinfektionen). Die Kombination aus Schmerzmittel, Antibiotika und hoch frequentierter Kontrollen des Gesundheitszustandes durch fachkundiges Personal soll diesen möglichen Schaden gering halten. Der Schweregrad der Belastung wird dementsprechend auf "mittel" geschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Mäuse

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

Dieser Tierversuch dient als Vorversuch um unnötiges Leid von weiteren Versuchstieren zu vermeiden, in dem der optimale Versuchstierumfang vorläufig definiert wird und die Effizienz quantitativer Methoden vor einer umfangreichen Folgestudie bestimmt werden kann. Ein klinisch relevantes Verständnis der kortikalen Umstrukturierung nach Rückenmarkverletzung ist ohne Tierversuch nicht möglich. Daten aus humanen Studien und in vitro Experimenten können komplementär helfen diese Prozesse zu verstehen, aber den vorliegenden Versuch nicht ersetzen. Die Tiere werden vor dem operativen Eingriff von fachkundigem Personal an menschlichen Kontakt gewöhnt, um pre- und postoperativen Stress so gering wie möglich zu halten. Der operative Eingriff erfolgt unter Narkose. Die Injektion der Markierungsstoffe in die Nervenbahnen des Rückenmarks ist minimal invasiv. Kurzzeitige Gabe von Schmerzmittel und Antibiotika, sowie hoch frequentierte Kontrollen des Gesundheitszustandes sollen das Leid der Versuchstiere vermindern.

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. Veränderungen im Fettstoffwechsels und daraus resultierende Folgeerscheinungen können zu einer schlechteren Prognose bei Tumorpatienten führen. Um ein besseres Verständnis für die regulatorischen Mechanismen zu erhalten, wurden in der Vergangenheit bereits verschiedene Mausmodelle etabliert.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist es, ein kritisches Protein des Fettabbaus in der Pathogenese von Lungenkrebs zu untersuchen. Wir wollen daher die Stoffwechsel-Zusammenhänge, mit Schwerpunkt Fettstoffwechsel, im Tumorgeschehen analysieren. 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 erzielt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In dieser Studie soll ein etabliertes, Lungenkrebs-Mausmodell verwendet werden. Diese Tiere werden spätestens im Alter von 50 Wochen euthanasiert. Laut Literatur kommt es in dem vorgeschlagenen Mausmodell in diesem Zeitrahmen zu keiner erhöhten, Tumorbedingten Mortalität. Die Tiere werden dennoch regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert, und wenn nötig, das Experiment terminiert. Die Belastung der Tiere kann somit als maximal "mittel" belastet eingestuft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 6980 Mäuse benötigt (Laufzeit 3 Jahre).

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. Leider können die komplexen Mechanismen der Entstehung von Krebs, sowie die hierbei entstehenden Stoffwechselphänomene nicht vollständig unter Zellkulturbedingungen simuliert werden.

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. 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.

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.

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

Atherosklerose ist die Ursache für Herzinfarkt und Schlaganfall und stellt damit weltweit die häufigste Todesursache dar. Sowohl das adaptive (früher auch "erworbenes Immunsystem" genannt) als auch das angeborene Immunsystem spielen eine Schlüsselrolle in der Entstehung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen. So ist bereits seit längerem aus Studien in Tiermodellen bekannt, dass das Komplementsystem (ein wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems) einen wichtigen Einfluss in der Entwicklung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen hat. Das primäre Ziel dieser Studie, ist die Evaluierung des Effekts einer medikamentösen Blockade des Komplementsystems auf die Atherosklerose bei Mäusen. Zudem soll im Rahmen dieser Studie der Einfluss des Komplementsystems in der Entstehung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen bei immun-defizienten Mäusen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projektes sollen bessere Einblicke in die Entstehung der Ursachen für Herzinfarkt und Schlaganfall liefern. Weiters wird ein neuer therapeutischer Ansatz bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßkrankheiten im Mausmodell getestet. Die Blockierung des Komplementsystems könnte in weiterer Folge ein neues Therapiekonzept bei Patienten mit atherosklerotischer Gefäßkrankheit darstellen.

zu erwartender Schaden: Bei den geplanten weiterführenden Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe. Es wird ein nebenwirkungsarmes und gut verträgliches Medikament intravenös verabreicht. Dies kommt einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleich. Im Detail sollen im Rahmen dieser Studie genetisch modifizierte Mäuse hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen unter Ausschaltung bestimmter Immunfaktoren untersucht werden. Durch die Durchführung dieser gezielt ausgerichteten Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden bzw. neue Therapieansätze entwickelt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung (Blockierung eines bestimmten Komplementfaktors und Auswirkungen auf die Bildung atherosklerotischer Plaques) ist nur in vivo zu beantworten. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (Le. "enriched environment") helfen den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

Krebserkrankungen im Allgemeinen stellen die zweithäufigste Todesursache für Erwachsene in den westlichen Industrienationen dar. Zur Standardtherapie zählen Chirurgische Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Heilungen mit diesen konventionellen Therapien sind jedoch äußerst selten sodass der Entwicklung von alternativen Therapiestrategien eine hohe Priorität zugemessen wird. 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. Allerdings wurden diese krebstötenden (onkolytischen) Viren bisher kaum am Lungenkrebs getestet, der Tumorart mit der höchsten Anzahl von Krebssterbefällen. In Zellkulturexperimenten konnten wir bereits die Wirksamkeit eines neuen onkolytischen Virus gegen Lungentumore von Menschen und von der Maus nachweisen. In dem beantragten Projekt geht es darum, die Wirksamkeit zu bestätigen.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen dieses Projektes liegt in der Untersuchung einer neuartigen Krebstherapie und der Vorbereitung der klinischen Entwicklung ebendieser.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen dieses Projektes werden an Versuchsmäusen Lungentumore entweder unter die Haut injiziert oder unter Narkose operativ eingepflanzt. Diese Tiere werden anschließend mit einem therapeutischen Virus behandelt. Dabei kommen sowohl intratumorale als auch intravenöse Injektionen zum Einsatz. Die Versuchstiere erhalten während und nach Eingriffen schmerzstillende Substanzen verabreicht. Der medizinisch relevante Nutzen des Testens einer neuen Tumorbehandlung steht dabei dem durch Leiden, Schmerzen und Ängste hervorgerufene Schaden an Mäusen gegenüber.

2. Art und Anzahl der Tiere

860 Mäuse

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 Mausezahlen so gering wie möglich zu halten. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Für die Messungen der Tumore und der Behandlungseffekte an Tumoren werden nicht-invasive Methoden angewandt. Die Tiere werden täglich untersucht, um bei Tumorwachstum Leiden zu vermeiden. 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. Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit und möglichen Gefahren unserer neuartigen Krebstherapie bei einer Anwendung im Patienten zu treffen. Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres neuen Therapiekonzepts zur klinischen Anwendung hin geben.

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

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

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

Chronischer Schmerz ist ein wesentliches Problem in unserer Gesellschaft. Schätzungen gehen davon aus, dass alleine in Österreich etwa 1.5 Millionen Menschen unter langanhaltenden oder wiederkehrenden Schmerzen leiden. Ursache für chronische Schmerzen kann die Ausbildung eines sogenannten Schmerzgedächtnisses sein, welches durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann. Dazu zählt auch die Verstärkung der Erregungsübertragung an den Kontaktstellen (Synapsen) zwischen den Nervenzellen im Rückenmark. Man nennt das synaptische Langzeitpotenzierung (englisch: long-term potentiation, LTP). Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass neben den Nervenzellen auch andere Zellen, die sogenannten Astrozyten, eine tragende Rolle bei der Entstehung eines Schmerzgedächtnisses spielen können. Über die Rolle dieser Zellen bei der Entstehung der LTP auf Rückenmarksebene ist jedoch bisher sehr wenig bekannt.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt soll eine Methode entwickelt werden, um Astrozyten im Rückenmark gezielt zu aktivieren. Dazu werden mit Hilfe viraler Vektoren Gene zur pharmakogenetischen Manipulation in Astrozyten des Rückenmarks eingeschleust. Die Studie soll helfen, die Rolle der Astrozyten bei der Schmerzverarbeitung besser zu verstehen, und zu testen ob diese Zellen hinreichend für die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses sind. Dadurch könnte die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten entscheidend befördert werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

286 Ratten

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

Vermeidung: In diesem Projekt soll die Rolle der Astrozyten im Rückenmark bei der Entstehung von Hyperalgesie und LTP untersucht werden. Dazu werden Gene

mittels viraler Vektoren in spinale Astrozyten eingeschleust. Da für eine robuste Expression dieser Gene Tage bis Wochen notwendig sind, muss dies im intakten Tier durchgeführt werden. Durch eingängige Versuchsplanung werden nicht ziel-führende Experimente jedoch vermieden. Weitere Untersuchungen finden im Schnittpräparat in vitro oder unter tiefer chirurgischer Narkose in vivo statt. Das Leiden der Tiere wird dadurch auf ein Minimum beschränkt.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert. Außerdem werden die Untersuchungen in einem klar begrenzten Segment des Rückenmarks durchgeführt, der erwiesenermaßen eine wichtige Rolle bei LTP und Hyperalgesie 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 Verbesserung des Wohlergehens der Tiere und Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere

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

Ziel der Untersuchung ist es zu überprüfen, ob die Anwendung von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) geeignet ist, das Hornwachstum bei Ziegenkitzen und Kälbern zu unterbinden und ob bzw. wie stark die Tiere hierdurch belastet werden. Die verwendeten Substanzen sind zwar zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen, da aber das Rückstandsverhalten der Substanzen im Zusammenhang mit der untersuchten Applikationsform nicht bekannt ist, wird in dieser Studie zusätzlich das Rückstandsverhalten der Substanzen im Blut untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die subkutane Anwendung von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) wäre möglicherweise eine schonende Alternative zu den derzeit praktizierten Enthornungsmethoden, wie beispielsweise der thermischen Zerstörung der Hornanlagen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Tieren werden je nach Versuchsgruppe verschiedene Eingriffe bzw. Maßnahmen durchgeführt (thermische Enthornung mit Anästhesie, subkutane Applikation der Testsubstanzen, Blutentnahmen).

2. Art und Anzahl der Tiere

65 Kälber und 65 Ziegenkitze

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

Vermeidung: Da der Einfluss von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) auf das Hornwachstum von Ziegenkitzen und Kälber untersucht und mögliche Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Tiere beobachtet werden sollen, kann dieser Versuch nur an lebenden Tiere durchgeführt werden.

Verminderung: Durch eine statistische Planung wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um die Fragestellungen aussagekräftig zu beantworten.

Verfeinerung: Alle schmerzhaften Eingriffe (thermische Enthornung, Bioplatentnahme) werden unter Allgemeinanästhesie und/oder Lokalanästhesie und Verabreichung von Schmerzmitteln durch eine qualifizierte Person durchgeführt, um unnötige Belastungen bzw. Komplikationen zu vermeiden. Um eine mehrmalige Venenpunktion zu vermeiden werden die Tiere unter Lokalanästhesie mit einem intravenösen Jugularkatheter versehen.

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

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Von allen Fusariumtoxinen ist Deoxynivalenol (DON) das am meisten untersuchte und es führt bei Nutztieren zu reduzierter Futteraufnahme und Wachstumsverlusten, gastrointestinalen Störungen, neuroendokrinen und hepatologischen Veränderungen sowie Beeinträchtigung des Immunsystems. Der zelluläre Effekt von DON wird auf dessen Fähigkeit die Proteinsynthese zu hemmen zurückgeführt. Die Sensitivität gegenüber DON ist bei diversen Spezies unterschiedlich, wobei Schweine besonders sensitiv gegenüber DON sind. Die Gründe für diese Empfindlichkeit der Schweine sind nicht vollständig klar, wobei sicherlich der große Getreideanteil in Schweinerationen diese Spezies höheren DON Konzentrationen und anderen Mykotoxinen aussetzt. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits mehr als 55% des weltweiten Futters und Mischfutters mit DON kontaminiert sind. Die große Niederschlagsmenge im Sommer 2014 schuf eine hervorragende Umgebung für Fusarium Mykotoxine, was dazu führte, dass 92% aller europäischen Getreideproben positiv auf DON getestet wurden, teilweise wurde sehr hohe Kontaminationen (>10 mg DON/kg) beobachtet. Das Toxin ist hitzestabil und kann folglich nicht während des Futterherstellungs- oder bearbeitungsprozesses eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise des DON im Tier zu blockieren und die Belastung dadurch für das Tier zu reduzieren. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Fähigkeit der DON Detoxifikation durch einen Mikroorganismus im Verdauungstrakt des Schweines genauer zu untersuchen und neue Erkenntnisse über dessen Wirkungsweise zu gewinnen.

zu erwartender Nutzen: Mithilfe einer Metabolomics Studie neue Einblicke in die Wirkungsweise eines DON detoxifizierenden Mikroorganismus zu erhalten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, werden die Tiere am Ende des Projektes für 24

Stunden einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Weiters wird den Tieren an drei definierten Zeitpunkten Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Absatzferkel

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

Vermeidung: Da für eine Metabolomics-Studie Blut bzw. Urin notwendig ist, kann dieses Projekt nur im Rahmen einer in vivo Studie erfolgen kann, bzw. ist es nicht möglich auf eine Ersatz,- bzw. Ergänzungsmethode (in vitro, etc.) auszuweichen.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (acht Absatzferkel pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Die Versuchsdauer in den Stoffwechselkäfigen (24 Stunden) wurde so gewählt, dass die Ferkel nur so kurz als möglich unter Stress stehen. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, kommen die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfige (insgesamt 12 Stück, die nebeneinander aufgestellt werden, damit sich die Tiere hören, riechen und sehen können). Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Wasser gehalten und täglich von geschultem Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkel-spielzeug“ angeboten.

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

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

zu erwartender Nutzen: Die Genehmigung dieses Projektes soll der Erforschung eines Proteins und dessen Einfluss auf die Entwicklung bestimmter in der Haut vorhandenen Immunzellpopulationen dienen. Ein Ungleichgewicht gewisser Zellpopulation führt zu Erkrankungen bei denen Immunzellen körpereigenes Gewebe angreifen. Hierbei ist vor allem das Gleichgewicht von T-Effektorzellen, die diese Immunantwort auslösen, und den regulatorischen T-Zellen, die diese Immunantwort wieder dämpfen, von außerordentlicher Wichtigkeit. Für die Balance dieser Zellpopulationen müssen auch gezielt und koordiniert Zellen absterben, und ein Ungleichgewicht dieses Vorganges kann diverse Krankheiten, wie z. B. neurodegenerative Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder auch Krebs, verursachen. Durch die detaillierte Erforschung des koordinierten Zelltodes könnten zukünftig verbesserte und neue Therapien etabliert werden. Die zurzeit üblichen Therapien Autoimmunerkrankungen betreffend gehen teils mit erheblichen Nebenwirkungen einher, sodass das Etablieren neuer Therapien unabdingbar erscheint.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Transfer von Zellen in Empfänger-mäuse gilt als geringe Belastung, hingegen können antigenspezifische Reaktionen durch die transferierten Zellen zu einer schweren Belastung der Tiere führen, da starke entzündliche Reaktionen der Haut auftreten können. Eine mit dem Immunsystem nicht interagierende Schmerzbehandlung wird nach Erreichen eines gewissen Wertes (Scoring-Liste) angewandt. Zusätzlich wird auch auf eine weiche Einstreu gewechselt. Ist der Aktivitätslevel der Mäuse offensichtlich beeinträchtigt, oder liegt ein Gewichtsverlust von mehr als 20 % Körpergewicht vor, werden die Mäuse euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus; 1228

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

Vermeidung: In vitro studierte Zellinteraktionen spiegeln in vivo Interaktionen nicht wieder, daher sind in vivo Versuche zum heutigen Wissensstand unumgänglich.

Verminderung: In diesem Projekt wird eine so niedrig wie mögliche Zahl an Tieren gewählt, die aber hoch genug sein muss um relevante Unterschiede erkennen zu können. Die Gruppengröße wurde mittels wissenschaftlicher Fallzahlanalyse ermittelt. Stellt sich eine Anfangshypothese in den ersten Experimenten als falsch heraus werden Folgeexperimente nicht mehr durchgeführt.

Verfeinerung: Die Belastung der Tiere muss auf ein unablässiges Maß minimiert werden. Dies wird durch eine artgerechte und tierschutzkonforme Haltung der Tiere und durch gut geschultes Personal gewährleistet. Die in einem Versuch befindlichen Tiere werden täglich nach einem vorgegebenen Scoring überprüft. Wird aufgrund des Scoring eine Analgesie notwendig, findet ein 2-maliges Scoring pro Tag statt. Bei Bedarf wird auch die Einstreu gegen eine weichere getauscht.

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

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

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

Österreich ist im Bereich der Organtransplantation weltweit führend und hat in Bezug auf die Bevölkerungsgröße eine der höchsten Transplantationsfrequenzen. Konkret werden durchschnittlich 120 Lungentransplantation pro Jahr durchgeführt, klinische und experimentelle Forschung auf höchstem Niveau im Transplantationsbereich betrieben und damit einen Beitrag zur Weiterentwicklung des aktuellen klinischen Managements und der Guidelines in diesem Feld der Medizin geleistet. Entsprechend der weltweit führenden Position widmen wir uns auch der Lehrtätigkeit auf höchstem Niveau, um den weiterhin steigenden Bedarf an Transplantationen abdecken zu können und internationalen Kollegen in Ausbildung einen umfassenden Überblick geben zu können. In Rahmen dessen werden drei einwöchige Intensivkurse abgehalten, in denen alle Teilbereiche abgedeckt werden sollen. Nach intensiver theoretischer Einschulung ist eine Demonstration der erforderlichen Techniken am Schweinmodell vorgesehen. Hierbei sollen die Organentnahme, die ex vivo-Perfusion und die Implantation der Lunge in der Praxis technisch erläutert und den Teilnehmern die einzelnen Schritte nähergebracht werden. Die Versuche werden als Akuteingriffe in Vollnarkose mit sofortiger Einschläferung der Tiere durchgeführt. Es sollen insgesamt 3 Kurse stattfinden. Insgesamt sollen zu den Kursterminen je 2 Transplantationen durchgeführt werden. 2 Tiere dienen dabei jeweils als Spender und 2 Tiere als Empfänger, so dass pro Kurstermin 4 Edelschweine mit einem Körpergewicht von 35-45 kg benötigt werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Kurse sollen in Transplantationsausbildung befindlichen Ärzten und Chirurgen einen umfassenden Überblick von Verfahren, Erkenntnissen und Problematiken der Lungentransplantation geben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle chirurgischen Eingriffe werden unter entsprechender allg. Narkose und Anästhesie durchgeführt und die Tiere am Ende in Narkose ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion eingeschläfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zwölf Edelschweine

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

Vermeidung: Praktische Demonstrationen der chirurgischen Technik von Entnahme und Implantation sowie der Ex Vivo Lungenperfusion sind nach intensiver theoretischer Einschulung notwendig. Kleintiere können nicht benutzt werden, weil dabei keine adäquate Simulation der operativen Eingriffe bei der klinischen Transplantation von Patienten gegeben ist.

Verminderung: Eine statistische Auswertung der Versuche ist wegen des Übungscharakters nicht vorgesehen. Die geplante Anzahl der Tiere entspricht der geringstmöglichen, um pro Kurswoche 2 Transplantationen durchführen zu können.

Verfeinerung: Alle angeführten Eingriffe werden von erfahrenen Chirurgen durchgeführt um ein bestmöglich schonendes Vorgehen zu gewährleisten.

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

Dystrophe Epidermolysis Bullosa (DEB) ist eine Erbkrankheit, bei der die Patienten nach geringer mechanischer Belastung schmerzhafte Blasen an Haut und Schleimhäuten entwickeln. Genetische Veränderungen führen zum Fehlen des Kollagen VII Proteins in den Hautzellen, welches für den Zusammenhalt und die Stabilität der Hautschichten verantwortlich ist. Es kommt zur Ablösung der obersten Hautschicht und folglich zu Erosionen und Wunden. Mittels eines im Labor entwickelten Reparaturmoleküls soll der genetische Defekt in den Hautzellen behoben werden. Die Funktionalität wurde bereits "in vitro" in Zellen getestet und bestätigt.

zu erwartender Nutzen: Nun soll anhand eines Tiermodells, welches einen DES Phänotyp aufweist, gezeigt werden, dass nach Applikation des Reparaturmoleküls das verringerte Kollagen VII Protein in den Hautzellen wieder normal gebildet wird und somit die Blasenbildung reduziert wird. Mittels einer "Gene Gun" Anwendung werden die Moleküle in die Haut gebracht. Ziel dieser Studie ist ein Erkenntnisgewinn über die Effizienz des Reparaturmoleküls die Defekte in den Hautzellen der Mäuse zu beheben. Es soll gezeigt werden, dass nach der Behandlung bestimmte Hautstrukturen, die die Hautschichten miteinander verlinken, und welche in kranken Mäusen fehlen und zu Blasen führen, gebildet werden. Weiters soll die Erhöhung der Stabilität und Belastbarkeit der Haut geprüft werden.

zu erwartender Schaden: Die Tiere zeigen Symptome, die der den DEB-Symptomen beim Menschen entsprechen. Blasen an den Schleimhäuten erschweren die Nahrungsaufnahme und führen zu einer Reduktion an Körpergröße und Gewicht. An der Haut ist die Blasenbildung durch Stabilisation der Haarfollikel gering, lediglich nach der Geburt sind sichtbare Blasen zu sehen. Während der Versuchsdurchführung erfolgt die Applikation des Reparaturmoleküls in die Haut mittels einer "Gene Gun". Durch die mechanische Belastung werden Blasen erwartet, welche nach einigen Tagen verheilen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl der Mäuse: 116

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

Da heterozygote Mäuse keinerlei Anzeichen eines DEB Phänotyps aufweisen, werden ausschließlich diese Tiere zur Züchtung verwendet. Homozygote Mäuse generieren Symptome und werden umgehend für bewilligte Versuche verwendet, um im Sinne der "3R-Regel" deren Belastung maximal einzuschränken. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme werden durch einen speziellen Nahrungsbrei gelindert. Zudem werden die Mäuse täglich von geschultem Personal beobachtet und jeden zweiten Tag wird das Körpergewicht überprüft. Gründliche in vitro Studien und Vorversuche erlauben die Anzahl der Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.März 2018 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

Diabetiker unter Insulinpumpentherapie können sich nur etwa zwei Tage zu hundert Prozent auf ihre Pumpe verlassen, bevor die Wirkung/Absorption des Insulins nachlässt oder komplett versagt. Der Versuch soll Aufschluss darüber geben, welche (Immun-)Reaktionen im subkutanen Fettgewebe für die beeinträchtigte Insulinabsorption verantwortlich sind.

zu erwartender Nutzen: Dieses Wissen soll in Zukunft zur Entwicklung von geeigneten Alarmsystemen beitragen oder zur gezielten Therapie zur Unterbindung bestimmter Immunreaktionen in der Nähe der Nadelspitze von Insulinpumpen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Insulin-Infusions-Katheter stellen eine minimal invasive Methode zur Insulinzufuhr dar und sind bei Diabetes Patienten mit Insulinpumpe in täglicher Verwendung. Es wird für die Tiere nur minimaler Schmerz durch die Verwendung der Insulin-Infusions-Katheter erwartet. Katheter, welche dem Tier offensichtlich Schmerzen bereiten, werden umgehend entfernt. Biopsien und Gewebsschnitte werden erst nach Sakrifizierung der Tiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Hausschweine

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

Vermeidung: Am Menschen können diese Fragestellungen nicht untersucht werden, da einerseits ein sehr hoher Entwicklungsstand der Methoden notwendig ist, und alle Biokompatibilitätsfragen bereits geklärt sein müssen, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. In vitro Laboruntersuchungen sind nicht zielführend, da in vitro weder die Insulinwirkung auf das lokale Gewebe an der Infusionsstelle noch die Immunreaktion auf einen Fremdkörper nachgestellt werden kann. Deshalb wird diese Untersuchung am Tier durchgeführt.

Verminderung: Zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere, werden die Tiere für Untersuchungen mit mehreren Methoden und für unterschiedliche Fragestellungen gleichzeitig verwendet. Dadurch kann der bestmögliche Nutzen aus den Tierversuchen erzielt und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere gering gehalten werden. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 1-2 Wochen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, Nestbaumaterial, etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Infektionen durch Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verlaufen sehr aggressiv, führen durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten und sind mit einer hohen Todesrate verbunden (über 90%). Die weltweite Zunahme dieser Erkrankungen ist vor allem durch Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente bedingt, die zur Vorbeugung bei Risikopatienten (Immunschwache, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen...) eingesetzt werden. In einigen Kliniken sind sie bereits die häufigste Ursache von Schimmelpilzinfekten. Viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion sind noch ungeklärt; hinzukommt, dass neben der Therapie auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig ist, die wegen des raschen Krankheitsverlaufs wichtig wäre. Viele Versuche werden von uns bereits "in vitro", das heißt "im Reagenzglas" durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Im beantragten Vorprojekt soll ein zuverlässiges Modell der Hauterkrankung durch die Pilze gefunden werden, das es bisher noch nicht gibt.

zu erwartender Nutzen: Ein zuverlässiges Modell der Hauterkrankung ist eine Grundvoraussetzung für weitere Forschungen zu den oben genannten Schwerpunkten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an einer Hautinfektion durch Mucorales-Pilze erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 Mäuse

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

Vermeidung: Zahlreiche Experimente zum oben genannten Forschungsbereich wurden und werden in vitro, (d. h. "im Reagenzglas"), durchgeführt. Die Pilze werden im Labor gezüchtet, eine große Zahl von Versuchen erfolgt mit Zellkultur-Modellen. Ein völliger Verzicht auf Tierversuche ist jedoch nicht möglich, da

die im Labor gewonnenen Daten und Ergebnisse vor der Anwendung bei Patienten im lebenden Wirt überprüft werden müssen. Dafür sind reine in vitro- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend.

Verminderung: Zur Minimierung der Versuchstierzahl werden nur 3 Tiere pro Versuchsgruppe verwendet, da es sich um ein Pilotprojekt handelt, in dem derzeit nur eine repräsentative Pilzart aus der Gruppe der Mucorales untersucht wird.

Verfeinerung: Als soziale Tiere werden die Mäuse in Gruppen gehalten und erhalten in jedem Käfig Nistmaterial und ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Nach der Anlieferung werden sie zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und "angesprochen", um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Nach unserer Erfahrung reduziert dies deutlich den Stress der Tiere.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2017 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 gemäß § 5 TVG 2012 die translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Der Versuch über eine Dauer von drei Jahren bedingt keine Operationen. Die Belastung der 1880 eingesetzten Mäuse wird dem Schweregrad „gering“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

1880 Mäuse

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

Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten. Dem 3R-Konzept wird durch die Verwendung verschiedener in vitro Versuche im Vorfeld und geeigneter statistischer Methoden zur Reduktion der benötigten Tiere Rechnung getragen.

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

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

Die Rolle des Thrombospondin-1 Proteins wird in diesem Grundlagenforschungsprojekt untersucht, um festzustellen ob Thrombospondin-1 zum zeitweiligen Verlust von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen durch Anhaftung an der Gefäßwand im Sepsis-Modell beiträgt.

zu erwartender Nutzen: Das erweiterte und tiefe Verständnis von Thrombospondin-1 und seinen funktionellen Auswirkungen in diesem Modell sollte zum besseren Verständnis des Krankheitsmechanismus beitragen und könnte in Zukunft zu einer verbesserten und rascheren Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Sepsis führen.

zu erwartender Schaden bei den Tieren: Bei 12 Mäusen wird eine optimierte, geringe Dosis des Toxins ermittelt, um die Bedingungen der Sepsis adäquat nachstellen zu können. 36 Mäusen wird die zuvor ermittelte (nicht letale) Dosis an Endotoxin verabreicht, wonach eine terminale Blutabnahme unter Narkose stattfinden soll. Eine mikroskopische Untersuchung von Blutgefäßen wird bei 10 Mäusen unter Narkose durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 58 Mäuse für die Forschung eingesetzt.

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

Vermeidung: Da die Injektion geringer Endotoxin Mengen als Sepsis Modell sowohl an Menschen als auch an Tieren bereits etabliert ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Tiere nur mittlere Belastungen erleiden. Dieses Projekt basiert auf Vordaten, die in einer vergleichbaren Studie am Menschen gewonnen wurden. Um jedoch die funktionelle Rolle von Thrombospondin-1 in diesem Krankheitsmechanismus beweisen zu können, ist eine Studie an der Maus unumgänglich.

Verminderung: Durch statistische Berechnungen wurde die Anzahl der Mäuse so minimiert, dass so wenige wie möglich eingesetzt werden, dabei aber trotzdem

ein statistisch signifikantes Ergebnis zustande kommen kann. Darüber hinaus werden die Mäuse unter standardisierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit gehalten. Das Licht-Regime ist konstant mit 12 Stunden Licht-Phase.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in geeigneten Käfigen gehalten, wobei ihr Wohlbefinden täglich kontrolliert wird. In den Käfigen wird Nistmaterial zur Beschäftigung der Mäuse angeboten. Des Weiteren wird auf unnötige Stresserzeugung für die Tiere verzichtet, indem Lärmquellen vermieden werden sowie auch grelles, persistierendes Licht. Außerdem werden potentielle Schmerzen durch adäquate Medikation verhindert. Standard Parameter die eine biologische Antwort auf Endotoxin Stimulierung charakterisieren wie z. B. Bewegung, Körperhaltung und Atemfrequenz werden beachtet, um unnötiges Leiden der Tiere zu Vermeiden. Das Projekt wird auf aktuellstem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und unter Anwendung fortgeschrittener Technologien durchgeführt.

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

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

Chronischer Schmerz ist ein wesentliches Problem in unserer Gesellschaft. Schätzungen gehen davon aus, dass alleine in Österreich etwa 1.5 Millionen Menschen unter langanhaltenden oder wiederkehrenden Schmerzen leiden. Da die gängigen Schmerzmedikamente allerdings oftmals keine ausreichende Effizienz zeigen, und diese Medikamente oft zu starken Nebenwirkungen führen, ist die Erforschung neuer Mechanismen der Schmerzlinderung unerlässlich. Seit Kurzem ist eine neue Substanz (SAHA) bekannt, die für den Einsatz am Menschen zugelassen ist und in ersten Studien eine vielversprechende schmerzlindernde Wirkung gezeigt hat. Über den Wirkmechanismus ist bislang jedoch nur sehr wenig bekannt. In der vorliegenden Studie soll daher die Wirkung dieser Substanz auf die synaptische Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP; eine lang anhaltende Verstärkung der Übertragung nozizeptiver Informationen an Synapsen in den oberflächlichen Schichten des dorsalen Rückenmarks) als zelluläres Modell der Schmerzverstärkung untersucht werden. Außerdem soll die Wirkung der Substanz auf eine bestehende Hypersensitivität untersucht werden.

zu erwartender Schaden: Es werden an 353 Ratten Tierversuche durchgeführt. Der Großteil der Experimente wird unter tiefer chirurgischer Narkose durchgeführt, wobei keine Wiederherstellung der Lebensfunktion vorgesehen ist. Es werden außerdem etablierte Schmerzmodelle durchgeführt, die allerdings nur zu einer kurzen, mittelgradigen Belastung der Tiere führen, da die Tiere sich zu jeder Zeit frei bewegen und sich aus einer potentiell schmerzhaften Position lösen können.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns von diesem Projekt Erkenntnisse über eine potentielle neue Klasse an Schmerzmedikamenten, die die Schmerztherapie beim Patienten in Zukunft maßgeblich verbessern könnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

353 Ratten

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

Vermeidung: Die meisten der beantragten Versuche werden unter tiefer Narkose in vivo durchgeführt. Die Untersuchungen werden in einem klar begrenzten Segment des Rückenmarks durchgeführt, der erwiesenermaßen eine wichtige Rolle bei LTP und Hypersensitivität spielt. Dadurch wird die Varianz der Daten auf Grund homogener Untersuchungsbedingungen vermindert, was zu einer Reduzierung der Versuchszahl führt. Nur wenn SAHA die Entstehung oder die Aufrechterhaltung der LTP verringert, werden weitere Verhaltensversuche durchgeführt, was die Anzahl der Tiere im Verhaltensversuch stark verringern kann.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

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

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

Ziel des Projektes ist es die molekularen Mechanismen zu untersuchen, die der Entstehung von bestimmten Arten von Myeloproliferativen Neoplasmen (MPNs) zu Grunde liegen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse für die Entwicklung neuer Therapien zu nutzen. In mehr als 20% der MPN-Fälle liegen Mutationen in einem bestimmten Signalmolekül vor. Die Behandlung dieser Erkrankungen ist leider immer noch schwierig, da im Moment noch keine spezifischen Medikamente zur Verfügung stehen, weshalb bei der Behandlung auf allgemeine Chemo- oder Immuntherapien zurückgegriffen werden muss -mit oftmals unerwünschte Nebenwirkungen. Daher ist es unbedingt erforderlich neue spezifische Therapieansätze zu entwickeln. Hierfür sollen in diesem Projekt unterschiedliche Mausmodelle zur Expression des mutierten Proteins verwendet werden. Diese erlauben es uns zum einen den molekularen Entstehungsmechanismus von MPNs in vivo zu untersuchen und zu verstehen und dienen gleichzeitig auch als Modelle für verschiedene Therapieansätze. So sollen z. B. potenzielle Arzneimittelkandidaten, die zuvor in in-vitro Versuchen validiert wurden, in MPN-tragende Mäuse appliziert und deren Potential als Wirksubstanz beurteilt werden.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung neuer Therapieansätze für MPN.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln genetisch bedingt in unterschiedlichem Ausmaß MPN. Nach definierten Abbruchkriterien werden sie schmerzlos getötet und analysiert. In manchen Fällen werden die Mäuse zu Beginn sublethal bestrahlt und danach werden ihnen hämatopoietische Vorläuferzellen injiziert (i.v.). Die Expression des mutierten Proteins wird in bestimmten Mausstämmen durch die Verabreichung von Tamoxifen (im Futter) oder durch polyIC-Injektionen (i.p.) induziert. Die Verabreichung der zu testenden Arzneimittelkandidaten/Wirksubstanzen erfolgt auf verschiedenen Routen (Magensonde, Trinkwasser, i.v. oder i.p. Injektionen).

2. Art und Anzahl der Tiere

4.000 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche wurden viele der Fragestellungen zuvor ausführlich in Versuchen mit Zellkulturen durchgeführt, Diese Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche.

Verminderung und Verfeinerung: Bei sämtlichen Versuchen wird auf streng standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen Wert gelegt. Es wird jene minimale Anzahl von Tieren verwendet, die zugleich noch eine robuste statistische Aussage zulässt. Die gewählten Strategien zur Generierung der Mausmodelle lassen eine verfeinerte Analyse und damit auch eine wesentlich verbesserte Aussage zu als konventionelle Mausmodelle.

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

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

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

Eine Vielzahl unterschiedlicher Signalwege ist für das problemlose Ablaufen der Embryonalentwicklung zuständig. Der sogenannte Hedgehog-Signalweg stellt einen wichtigen Vertreter dieser Signalübertragungskaskaden dar. Fehlerhafte Regulation der Komponenten dieses Signalweges können zu schweren Missbildungen während der Entwicklung führen; zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Hedgehog-Signalweg auch eine wichtige Rolle in der Entstehung verschiedener den Menschen betreffender Krebsarten spielt. Ziel dieses Projekts ist es, mögliche Interaktionen zwischen dem Hedgehog-Signalweg und der Regulation von Zellwanderungen zu untersuchen. Um dies zu ermöglichen beantragen wir die gentechnische Herstellung mehrerer mutanter Knockout-Zebrafischstämme und einer transgenen Reporter-Linie in welcher endodermale Zellen durch ein fluoreszierendes Protein visualisierbar gemacht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Bereitstellung von Zebrafischen die durch induzierte Mutationen in ihrem Erbgut die Erforschung der Bedeutung verschiedener Faktoren für Zelladhäsion und -migration zu ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die erzeugten Knockout-Stämme werden in heterozygotem Zustand gehalten, in welchem sie keine phänotypischen Veränderungen im Vergleich zu wildtypischen Zebrafischen aufweisen sollten. Homozygote Individuen werden durch die Kreuzung einer heterozygoten Elterngeneration erzeugt und spätestens 3 Tage nach ihrer Befruchtung euthanasiert. Der größte Teil der Fische muss zum Zweck der Genotypisierung einer Schwanzflossenbiopsie unterzogen werden. Für die erzeugte transgene Reporter-Linie ist kein Schaden für die Tiere zu erwarten, und eine nicht-invasive Genotypisierung der Fische ist mittels gewöhnlicher Fluoreszenzmikroskope möglich.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.100 Zebrafische.

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

Vermeidung: Da es sich um die Etablierung eines Tiermodells zur systematischen Untersuchung von verschiedenen Einflussfaktoren auf Zellmigration und –adhäsion handelt, kann nicht auf die Arbeit mit lebenden Tieren verzichtet werden.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Fische wird so gering wie möglich gehalten, die beantragte Menge an Fischen entspricht dem Mindestmaß um stabile Knockout bzw. transgene Reporter-Linien erzeugen zu können.

Verfeinerung: Die Fische werden entsprechend internationaler Praxis zu je 50 Individuen in geeigneten Aquarien bei 28°C im Durchflusssystem gehalten. Die Fütterung mit geeigneter Nahrung erfolgt täglich, Auffälligkeiten betreffend Verhalten oder Gesundheit der Fische werden beobachtet und dokumentiert. Sollten klinische Erscheinungen auftreten werden die Fische fachgerecht euthanasiert.

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

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

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, minimal-invasive und damit tierschonende Methoden zur Probengewinnung aus dem Eileiter von Kalbinnen und Kühen zu entwickeln und zu testen. Bis dato wurden die Proben aus dem Eileitern entweder post mortem oder mittels Laparotomie gewonnen. In dieser Studie werden alle Probenentnahmen aus den Eileitern mittels einer endoskopischen Methode durchgeführt. Es wird überprüft, ob qualitativ und quantitativ genügend Untersuchungsmaterial gewonnen werden kann, um eine zytologische, mikrobiologische, molekulargenetisch und proteinbasiert Beurteilung durchführen zu können und Entzündungsmarker zu erfassen.

zu erwartender Nutzen: Die entwickelten und getesteten Methoden sollen es ermöglichen, besonders tierschonende diagnostische Maßnahmen zur Feststellung von Subfertilität in Milchbetrieben bereitzustellen. Da physiologische Abläufe im Eileiter wesentlichen Einfluss auf die frühe Embryonalentwicklung aufweisen, soll sowohl der Einfluss von klinischen als auch von subklinische Erkrankungen der Gebärmutter und des Eileiter als Ursache für Fruchtbarkeitsstörungen untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Kalbinnen und Kühe werden hormonell synchronisiert, d. h. es werden Injektionen durchgeführt, die in seltenen Fällen zu kleineren Hämatomen bzw. lokalen Entzündungen führen können. Weiters wird eine transvaginale Endoskopie durchgeführt. Diese Technik ist eine Routineanwendung und hat gezeigt, dass das Verletzungsrisiko innerer Organe sehr gering ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Rinder (Bos taurus)

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

Vermeidung: Da es sich bei diesem Vorhaben um das Testen von unterschiedlichen Methoden zur Probengewinnung aus dem Eileiter von lebenden Kalbinnen und Kühen handelt und der Einfluss dieser Methoden auf den Reproduktionszyklus untersucht werden soll, lässt sich ein Einsatz von Tieren nicht vermeiden.

Verminderung: Bei dieser Studie wird stufenweise vorgegangen. Zuerst werden die Methoden an Kalbinnen untersucht. Bei den Kühen werden nach der Geburt nur jene Methoden getestet, die sich bei den Kalbinnen bewährt haben. Durch die Festlegung der Gruppengröße wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt notwendig ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Für den Zugang zu den Eileitern wird die nach den neuesten Erkenntnissen schonendste Methode angewandt. Bei der transvaginalen Endoskopie handelt es sich um eine minimal invasive Methode, die wiederholt durchgeführt werden kann.

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

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

Das Endothel stellt die innerste Schicht der Gefäße dar. Es hat vielfältige physiologische Funktionen, unter diesen stellt die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) eine sehr wesentliche Rolle dar. Im Rahmen einer Ischämie (das Fehlen der Blutversorgung) und folgender Reperfusion (die Wiederherstellung der Blutversorgung), wie zum Beispiel beim akuten Herzinfarkt, kommt es zu einer Schädigung und zum Absterben von Zellen, so auch im Endothel. Es zeigte sich auch, dass das Endothel selbst im Rahmen von Ischämie und Reperfusion schädliche Wirkungen haben kann. Eine spezielle Funktion des Endothels im Rahmen einer Reperfusion ist die so genannte reaktive Hyperämie. Sie stellt einen starken gefäßerweiternden Reiz zu Beginn einer Reperfusion dar. Mit Hilfe von exogenem NO, wie zum Beispiel mit Hilfe des NO-Donators S-NO-HSA, konnte in verschiedensten Versuchsaufbauten der Schaden durch Ischämie und Reperfusion bereits deutlich reduziert werden. Durch das exogen zugeführte NO wird verhindert, dass die benötigten Substrate für die Produktion von endogenem NO durch Ischämie und Reperfusion erschöpft werden und statt NO das zellschädliche Radikal Peroxynitrite (ONOO-) produziert wird, ein Effekt der im Endothel wirksam ist. NO hat auch starke gefäßerweiternde Eigenschaften. In einem vorangegangenen Projekt konnte beobachtet werden, dass die exogene Zugabe von NO im Rahmen der reaktiven Hyperämie jedoch zu einem Absinken der reflektorischen Gefäßerweiterung führt. Das Gegenteil hätte man sich eigentlich erwartet. Durch die Zugabe von S-NO-HSA in verschiedenen Konzentrationen, bzw. durch die Zugabe eines Radikalfängers, soll die mögliche Produktion des zellschädlichen ONOO- durch die reaktive Hyperämie und das exogene NO untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Wir hoffen, durch die Applikation von S-NO-HSA im Rahmen der reaktiven Hyperämie die erste Phase der Reperfusion und die Pathophysiologie der reaktiven Hyperämie genauer erforschen zu können. Unser vorangegangenes Projekt zeigt, dass hier nicht sämtliche Aspekte genau beleuchtet sind. Eine mögliche Ursache könnte durch das zusätzlich zur Verfügung stehende NO die Produktion von zellschädlichem ONOO- sein. Dies soll in diesem Projekt erforscht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Versuche dieses Projekts werden mit einem „Working Heart Apparat“ durchgeführt. Dabei wird das Herz eines Versuchstieres in tiefer Anästhesie chirurgisch entnommen und im Apparat an der Hauptschlagader angehängt. Während der Organentnahme verspürt das Tier keinerlei Schmerzen. Es kommt zu keiner Wiederherstellung der Lebensfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

244 Mäuse

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

Vermeidung: Unsere Experimente werden am isolierten Herz in einem „Working Heart Apparat“ unter streng kontrollierten und standardisierten Bedingungen durchgeführt. Das klare Protokoll erlaubt eine Reproduzierbarkeit und Kontrolle des gesamten Versuches, wodurch wir mit einem Minimum an Versuchstieren arbeiten können.

Verminderung: Der „Working Heart Apparat“ wird seit vielen Jahren von unserer Arbeitsgruppe verwendet. Aufgrund der langjährigen Erfahrung, sowie der standardisierten Tierhaltungsbedingungen kann das gesamte Projekt mit einer minimalen Anzahl an Tieren durchgeführt werden.

Verfeinerung: Das Versuchsprotokoll ist, wie bereits beschrieben, seit mehreren Jahren etabliert. Zahlreiche Versuche wurden bereits in diesem Zusammenhang durchgeführt und es besteht viel Erfahrung im Umgang mit dem „Working Heart Apparat“. Alle Versuchsschritte sind standardisiert und werden laufend auf Verbesserungsmöglichkeiten evaluiert.

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

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

Es wurde in mehreren wissenschaftlichen Studien gezeigt, dass die Beeinträchtigung der Magenverdauung durch Hemmung der Magensäure-Produktion ein Risiko bei Nahrungsmittelallergien darstellt. Es sind jedoch bis heute keine wissenschaftlichen Daten verfügbar, ob eine Unterstützung der Magenverdauung, wie dies beispielsweise durch auf dem Markt befindliche Medikamente möglich wäre, eine Nahrungsmittelallergie positiv beeinflussen kann. Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es, die Wirkmechanismen dieser Medikamente auf die Magenverdauung zu untersuchen und abzuklären, ob durch Einnahme dieser Medikamente allergische Beschwerden verbessert werden können.

zu erwartender Nutzen: Nahrungsmittelallergien stellen ein steigendes Gesundheitsrisiko dar und betreffen bis zu 5% der gesamten Bevölkerung. Allerdings werden bis heute die Mechanismen, warum manche Patienten Nahrungsmittelallergien entwickeln, nicht zur Gänze verstanden. Zusätzlich ist bis heute keine Behandlung von Nahrungsmittelallergien verfügbar. Es ist daher ganz entscheidend, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie weiter aufzuklären und neue Möglichkeiten für Behandlung einer Nahrungsmittelallergie zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im ersten Experiment erhalten die Tiere ein Medikament, das seit Jahrzehnten im Menschen zum Einsatz kommt. Es soll die Wirkungsweise hinsichtlich Unterstützung der Magenverdauung untersucht werden. Im zweiten Experiment werden die Tiere mittels eines bestehenden Protokolls allergisch gemacht. Dieses Protokoll führt während der Entwicklung der Allergie zu keinen Reaktionen und damit zu keinem Schaden der Tiere. Anschließend wird versucht eine allergische Reaktion auszulösen, um die Wirksamkeit des Medikamentes bei Allergien zu untersuchen. Die allergische Reaktion wird kurz vor der Tötung in Narkose ausgelöst und die Symptome der Tiere bewertet. Sollten diese erheblich sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, Anzahl: 176 Tiere

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

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

Verminderung: Zur Schonung der Tiere werden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wird der Versuch unter standardisierten Bedingungen geplant und durchgeführt, dass es zu einer möglichen Belastung der Tiere durch eine allergische Reaktion erst wenige Minuten vor Abschluss des Experiments bzw. der Tötung durch Narkose kommen könnte.

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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: Die getesteten Arzneimitteln sollen der Vorbeugung oder Behandlung potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen bei Menschen dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: keine Wiederherstellung der Lebensfunktion

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 5000 Mäusen und 1000 Ratten für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.

- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“
- Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal

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

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

Thrombosen, also Blutgerinnsel, und ihre Folgen sind ein bedeutendes Gesundheitsproblem, von dem jährlich 1-2 von 1000 Personen betroffen sind. In bis zu 25% Prozent der Fälle kommt es dabei zu einer gestörten Auflösung bzw. zum wiederholten Auftreten dieser Blutgerinnsel, was Krankheiten wie das Postthrombotische Syndrom oder die Chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) zur Folge haben kann. Die Umwandlung von Blutgerinnsel in Bindegewebe spielt hier eine wichtige Rolle. Um diese Rolle besser zu verstehen, untersuchen wir die Thrombusauflösung in einem Mausmodell, das die Eigenschaften von humaner Thrombose widerspiegelt. Damit wollen wir in diesem Projekt die Rolle der Gene die für die Entstehung von Bindegewebe verantwortlich sind verstehen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Thrombusauflösung stehen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

184 Mäuse

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

Vermeidung: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden, da das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden soll.

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen soll die in-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung ermöglichen. Dadurch ist es uns erlaubt, die Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier zu erfassen,

was eine Reduktion der Zahl der benötigten Versuchstiere erlaubt. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2018 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

Bis heute ist trotz jahrzehntelanger Forschung nicht klar, wodurch der Ausbruch des Diabetes ausgelöst wird. Typ 1 Diabetes mellitus ist charakterisiert durch die Zerstörung von Beta-Zellen durch autoreaktive Immunzellen und damit einhergehendem Verlust der endogenen Insulinproduktion. Dies bedeutet für die betroffenen Patienten lebenslange Therapie mit Insulin durch Spritzen oder Pumpen. Ziel ist es in diesem Projekt eine Kohorte an Diabetes-Mäusen zu züchten, um zukünftig unterschiedliche Therapieansätze zu untersuchen.

zu erwartende Nutzen: für den Menschen liegt darin mögliche Ansätze der Therapie von Diabetes Mellitus Typ 1 zu erforschen und in weiterer Folge diese am Patienten anzuwenden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ist gering, da die Symptome der Diabetes Typ 1 Erkrankung nicht denen des Menschen gleichen mit Ausnahme des erhöhten Wasserbedarfs bei erhöhtem Blutzuckerspiegels. Sonst zeigen sich an den Tieren keine negativen Auswirkungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1500 Mäuse für die Erhaltungszucht

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Stoffwechselfzusammenhänge wie auch die Zusammenhänge des Immunsystems mit dem Ausbruch der Typ1 Diabetes ist nur im Gesamtorganismus möglich. Bevor Tiere in einen Versuch verwendet werden, muss die vorherige Überprüfung der Anwendbarkeit von alternativen Methoden zu dieser Fragestellung nachgewiesen werden.

Verminderung: Nur so viele Tiere werden gezüchtet welche auch wirklich für Versuche herangezogen werden. Das Versuchsprotokoll wird auf statistische Relevanz von einem Statistiker überprüft. Gewebe und Körperflüssigkeiten werden

nach Abschluss der Versuche bei allen Tieren entnommen und teils für die histologische Untersuchung bzw. teils für die molekularbiologische Untersuchung aufbereitet. Gelagert werden diese Gewebe und Körperflüssigkeiten in der Mausgewebekbank. Die Informationen darüber sollen zukünftig Forscherinnen zur Verfügung stehen. Daten von Kontrolltieren können damit direkt über diese Probenvergabe generiert werden. Damit wird zukünftig die Tieranzahl reduziert.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Die feuchte altersbedingte Makuladegeneration ist eine der häufigsten Ursachen für die Abnahme des Sehvermögens und ist gekennzeichnet durch das Aussprossen von Gefäßen aus der Aderhaut durch die Bruchmembran unter die Makula. Die genaue Pathogenese ist noch nicht zur Gänze erforscht, allerdings scheint die vermehrte Produktion vom sog. "Vascular endothelial growth factor" (VEGF) eine entscheidende Rolle zu spielen, zumal von diesem Faktor bekannt ist, dass er Gefäßneubildungen induziert und VEGF-Blocker mittlerweile zur Standardtherapie bei der feuchten Makuladegeneration gehören. Aber es scheint so, dass VEGF nicht allein verantwortlich ist für die Gefäßaussprossung aus der Aderhaut bei der feuchten Makuladegeneration, dass auch andere Faktoren eine Rolle spielen und dies scheint am ehesten der Fall zu sein bei Neuropeptiden. Von den Neuropeptiden Substanz P, Sekretoneurin und Neuropeptid Y ist bekannt, dass sie die Neubildung von Gefäßen unterstützen und aus diesem Grund in der Entwicklung von Gefäßneubildungen bei der feuchten Makuladegeneration involviert sind.

zu erwartender Schaden: Dies zu untersuchen, ist der Schwerpunkt dieses Projekts, zumal es ein sehr repräsentatives Tiermodell gibt, nämlich die Induktion von Gefäßneubildungen aus der Aderhaut in die Netzhaut mittels Laserapplikation. Mit dieser Methode erfolgt eine Gefäßneubildung unter der Netzhaut, und es soll erhoben werden, ob die Injektion des VEGF-Blockers Aflibercept und von Peptidantagonisten in den Glaskörper einen reduzierenden Effekt auf die Größe von den Gefäßneubildungen haben sowie ob die kombinierte Injektion von Aflibercept mit einem oder mehreren entsprechenden Peptidantagonisten einen additiven Effekt haben. Außerdem wird mit sog. knock out Mäusen gearbeitet, das sind Mäuse, bei denen das Gen zur Produktion von gewissen Neuropeptiden ausgeschaltet ist. Es erfolgt eine Gruppenhaltung der Tiere, und zwar 4-5 Tiere pro Käfig und die Eingriffe werden nach humanmedizinischen Standards durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 200 Mäuse benötigt.

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

In Bezug auf den zu erwartenden Schaden für die Tiere muss angegeben werden, dass Aflibercept und Peptidantagonisten nach Laserung in den Glaskörper bei tief narkotisierten Mäusen zur Verminderung der Gefäßneubildung verabreicht werden. Die 3Rs werden erfüllt, nämlich Vermeidung (kann nicht vermieden werden, weil keine in vitro Methode möglich ist), Verminderung (es wird nur ein Mindestmaß an Tieren verwendet) und Verfeinerung (ausreichend tiefe Narkose, Gabe von Agepha und Neosynephrin zur Pupillenerweiterung).

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

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

Im Rahmen der geplanten Studie soll die Eignung eines neuen tragbaren "point-of care" -Messgerätes für die Messung der Glucose-und Betahydroxybutyratkonzentration im venösen kapillaren Blut von Rindern überprüft werden. In letzter Zeit wurden zunehmend "point of care"-Diagnosegeräte zur quantitativen Messung von Glukose-und Ketokörperkonzentrationen beim Rind eingesetzt, da Ketose und Störungen des Energiestoffwechsels, die Konzentration dieser Parameter im Blutserum beeinflussen, besonders beim Milchhind eine große Bedeutung haben. Dazu kommen bisher vor allem aus der Humanmedizin übernommene Geräte zum Einsatz. Da nun ein speziell für die Veterinärmedizin entwickeltes Gerät zur Verfügung steht, das auch kapillares Blut untersuchen kann, soll dieses unter dem Aspekt seiner Eignung getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt daher in einer verbesserten Messgenauigkeit sowie der geringeren Belastung für das Tier durch den Einsatz eines mittels Einmallynzette gewonnenen Blutstropfens.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Gewinnung der venösen Blutprobe für die Untersuchung erfolgt im Rahmen einer medizinischdiagnostisch angezeigten Blutentnahme durch das Befüllen zweier zusätzlicher Blutröhrchen (je 9 ml). Somit wird im Rahmen der vorgelegten Untersuchung zusätzlich lediglich mittels Einmallynzette ein Blutstropfen erzeugt. Dabei handelt es sich um ein minimalinvasives Routineverfahren, das ausschließlich von dazu qualifizieren Personen durchgeführt wird und mit einer geringen Belastung für das Tier verbunden ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

250 Rinder

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

Vermeidung: Da die Entnahme der venösen Blutproben aus der V. jugularis zu Diagnosezwecken erfolgt, wird eine zusätzliche Punktion der Jugularvene im Zuge der Untersuchung vermieden.

Verminderung: Ist aus diagnostischen Gründen bei einem Individuum eine wiederholte Blutentnahme erforderlich, wird jede Blutentnahme auch für die vorgelegte Untersuchung herangezogen.

Verfeinerung: Bei der Blutentnahme handelt es sich um einen minimalinvasiven Routineeingriff, der mit minimalen Schmerzen verbunden ist und in der Regel von Rindern mit leichter Fixierung toleriert wird. Die für diese Untersuchung zusätzlich entnommenen 18 ml Blut stellen keine zusätzliche Belastung dar. Die Gewinnung eines Blutropfens mittels Lanzette ist ebenfalls als minimalinvasiver Eingriff einzustufen, der von den Tieren gut toleriert wird.

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

Onkolytische Viren stellen ein neues Behandlungskonzept für die Behandlung von Tumoren dar. Hierbei kann sich das Virus nur in Tumorzellen vermehren, wodurch diese spezifisch abgetötet werden. Gesunde Zellen werden verschont. Dieses neue Therapiekonzept wurde bereits in Zellkulturexperimenten erprobt, wobei die Tumorzellen in vitro sehr effizient abgetötet werden. In dem beantragten Projekt geht es darum, die Wirksamkeit zu bestätigen und die sichere Anwendung als zukünftige klinische Therapie für Patienten zu prüfen.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen dieses Projektes liegt in der Untersuchung einer neuartigen Krebstherapie und der Vorbereitung der klinischen Entwicklung ebendieser.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen dieses Projektes werden an Versuchsmäusen solide Tumore entweder unter die Haut injiziert oder unter Narkose operativ eingepflanzt. Diese Tiere werden anschließend mit einem therapeutischen Virus behandelt. Dabei kommen sowohl intra-tumorale als auch intravenöse Injektionen zum Einsatz. Die Versuchstiere erhalten während und nach Eingriffen schmerzstillende Substanzen verabreicht. Der medizinisch relevante Nutzen des Testens einer neuen Tumorbehandlung steht dabei dem durch Leiden, Schmerzen und Ängste hervorgerufene Schaden an Mäusen gegenüber.

2. Art und Anzahl der Tiere

7.190 Mäuse (in 5 Jahren).

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. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Für die Messungen der Tumore und der Behand-

lungseffekte an Tumoren werden nicht-invasive Methoden angewandt. Die Tiere werden täglich untersucht, um bei Tumorwachstum Leiden zu vermeiden. 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. Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit und möglichen Gefahren unserer neuartigen Krebstherapie bei einer Anwendung im Patienten zu treffen. Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres neuen Therapiekonzepts zur klinischen Anwendung hin geben.

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

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

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

Der Vorteil der molekularen Bildgebung ist es, dass sie physiologische und pathologische Prozesse in vivo sichtbar machen kann. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird dafür ein Radionuklid an ein Molekül gekoppelt, welches mit einer Zielstruktur im Körper reagiert. Der Terminus technicus dafür ist „tracer“. Je nachdem welche bildgebenden Moleküle detektiert werden, können sowohl zelluläre Strukturen als auch biochemische Prozesse visualisiert werden. Das Problem bei der Darstellung von verschiedenen Tumoreigenschaften (wie z. B. gewissen Rezeptoren) ist die langsame Anreicherung. Diese steht im Gegensatz zur kurzen Halbwertszeit der für PET verwendeten Radionuklide (z. B. für ^{18}F 109,8 Minuten). Das bedeutet, wenn man eine befriedigende Anreicherung der Substanz hat, ist es oft leider nicht mehr möglich ein Bild zu generieren, da das PET Nuklid bereits zerfallen ist und damit nicht mehr detektierbar ist. Eine neue Methode dies zu umgehen stellt die Bioorthogonale Chemie dar. Hier wird zuerst ein nicht-radioaktives Molekül verabreicht, das sich an gewünschte molekulare Strukturen bindet, gefolgt von der für die Bildgebung radioaktiv markierten Substanz. Der Marker ist ein modifizierter Antikörper, der Tracer in diesem Tierversuch sind 4 neu entwickelte und sehr vielversprechende Tetrazine. Die darauffolgende rasche Reaktion dieser beiden Substanzen im lebenden Organismus ermöglicht das Abbilden und Beobachten des Zielgewebes im Körper mittels PET. Dies erweitert das Anwendungsspektrum erheblich, da die sonst nur mit kurzlebigen Radionukliden durchgeführten Untersuchungen nicht in der Lage sind, langsame biologische Prozesse mit hoher Sensitivität bzw. hohem Kontrast darzustellen. Dieser neue Diagnose-, aber auch Therapieansatz, könnte in der Medizin vielfältig eingesetzt werden.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnose-, aber auch Therapieansatz der für viele Krankheiten zum Einsatz kommen könnte

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Auch die vorangehende Magnet-Resonanz-Tomographie erfolgt in Allgemeinanästhesie. Am Ende

der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Mäuse.

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

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

Verminderung: Diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist eine Experimentalmethode, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Eine weitere Reduktion der Tierzahl ist nicht möglich ohne das angestrebte wissenschaftliche Ziel zu gefährden.

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

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

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

Typ2-Diabetes ist eine Pandemie, die durch Defekte der Insulinproduktion oder der Insulinaktion oder von beiden verursacht werden. Sie ist eine der größten Herausforderungen der Medizin in diesem Jahrhundert, zum Teil verursacht durch eine Adipositas-Epidemie.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll die Rolle und die molekularen Mechanismen des Immunsystems in Typ2-Diabetes beschreiben und könnte dabei zur Entwicklung von neuen Therapien führen, mit dem Ziel menschliches Leiden zu reduzieren.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

In Summe werden höchstens 360 Mäuse für diese Experimente eingeplant.

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

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

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

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

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

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung und betrifft mehr als die Hälfte aller Menschen über 65 Jahren. Allein in Deutschland leiden derzeit rund zehn Millionen Menschen an OA. Derzeit werden jährlich sechs Millionen OA- Patienten medizinisch behandelt (medikamentöse Versorgung oder Operation). Nach Angaben der WHO entstehen allein in Deutschland durch orthopädische Erkrankungen Kosten von rund 20 Milliarden Euro, die volkswirtschaftliche Gesamtbelastung beträgt 30 Milliarden Euro. Eine Erforschung der Ursachen dieser Erkrankung ist daher von enormer Bedeutung. MicroRNAs sind kurze, nicht kodierende RNAs, deren Rolle in vielen Belangen noch ungeklärt ist, die jedoch eine wichtige Rolle in der Genregulation und bei diversen immunologischen Prozessen spielt. Die microRNA-146a (miR-146a) ist ein Vertreter der microRNAs. Es konnte gezeigt werden, dass die MiR-146a verstärkt in der Synovia von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose nachweisbar ist sowie entzündliche Prozesse u. a. die Zytokinsekretion verschiedener Immunzellen beeinflusst. Da die Rolle dieser microRNA in der Entstehung von Osteoarthritis sowie in der Knorpelbiologie bislang noch nicht beleuchtet wurde, soll im Rahmen dieses Projekts der Einfluss einer miR-146a Defizienz auf die Entstehung einer experimenteller Osteoarthritis untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Pathogenese der bislang unverstandenen häufigsten Gelenkerkrankung des Menschen

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schmerzen durch das operative Verfahren, das durch adäquate Therapie minimiert werden soll. Für die Fragestellung sollen 144 Mäuse verwendet werden, für 600 Mäuse wird eine Schwanzspitzenbiopsie zur Genotypisierung beantragt.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Mäuse

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

Die Pathogenese der Osteoarthritis (OA) ist ein sehr komplexes Geschehen und lässt sich unter in vitro Bedingungen nicht darstellen. Der hier angewandte Versuchsaufbau gehört zu den fachlich anerkannten Methoden in der Erforschung der OA, es wird ein international etabliertes Osteoarthritis Mausmodell verwendet. Durch standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen sowie durch eine genaue Fallzahlbestimmung wird die Anzahl der benötigten Tiere so klein wie möglich gehalten. Auf entsprechende Anästhesie- und Analgesie-Verfahren wird strikt geachtet. Bei Anzeichen großer Leiden oder einer übermäßigen Belastung einzelner Tiere, werden diese vor Ablauf der Beobachtungszeit getötet.

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

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

Die maschinelle Überdruckbeatmung kann zu einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung führen. Neben mechanischen Kräften werden auch nicht-mechanische Mechanismen bei der Pathogenese dieser beatmungsinduzierten Lungenschädigung diskutiert. Eine dieser alternativen Ursachen stellen Sauerstoffpartialdruck (PO_2) Oszillationen dar, welche durch atemzyklisches Eröffnen von verschlossenen Anschnitten der Lunge entstehen. In einem Zellkultur-System werden die Effekte konstanter und schwankender PO_2 -Konzentrationen auf Lungenzellen von Mäusen untersucht. Nachfolgend werden die in-vitro gewonnenen Erkenntnisse in einem ex-vivo Ansatz überprüft. Hierzu sollen isolierte Schweinelungen in einem Perfusionsmodell den identen konstanten und schwankenden PO_2 -Konzentrationen ausgesetzt werden. Dieses Modell basiert auf einer kombinierten Hochfrequenz-Oszillations-Beatmung und einer extrakorporalen Membranoxygenierung zur präzisen Adjustierung des Ziel- PO_2 . Schnelle PO_2 -Änderungen können entweder durch Modifikation der Beatmung oder der Durchblutung -jedoch ohne mechanische Belastung der Lunge -vorgenommen werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen PO_2 -Oszillationen als neuen Mechanismus zur Entstehung des Lungenschadens untersuchen und zugrundeliegende Mechanismen erklären. Dieses Projekt stellt einen erwarteten Nutzen für Patienten/innen mit Lungenschädigung in Aussicht, da ein neuer Pathomechanismus zur Entstehung des Lungenschadens während mechanischer Beatmung untersucht wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für das ex-vivo Modell wird ein Tierversuch am Schwein durchgeführt. Es handelt sich bei diesem Tierversuch um "Akutversuche" ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion. Nach einer Sedierung erfolgt die Einleitung einer Vollnarkose. Alle weiteren Eingriffe erfolgen in tiefer Narkose beziehungsweise nach Euthanasie (Entnahme der Lunge).

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Schweine

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

Vermeidung: Zur Beantwortung der Fragestellungen sind Zellkulturversuche (Teil 1), aber auch Untersuchungen an einer Spezies erforderlich, welcher dem Menschen in Bezug auf Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie am ehesten ähnelt (Teil 2). Das vorliegende Projekt verwendet ein etabliertes Schweinemodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung der Untersuchungen. Die Versuche können aus ethischen Gründen nicht am Menschen durchgeführt werden.

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 (Reduktion der Gruppengrößen von Interventions- und Kontrollgruppe). Die Tierzahlen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Das vorliegende Projekt wird interdisziplinär bearbeitet, sodass durch Einbeziehung der speziellen Expertisen der Kooperationspartner ein Maximum an Informationsgewinn aus den Versuchen erwartet werden kann. Die Versuche für den Teil 1 ist eine Organentnahme und für den Teil 2 "Akutversuch" und werden unter tiefer Narkose durchgeführt. Die Antragsteller versichern alle möglichen Maßnahmen zu ergreifen um ein Leiden der Tiere zu verhindern.

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

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

In der heutigen Zeit stellt die Alzheimer'sche Erkrankung (AD) die häufigste altersbedingte Demenz in den Industrieländern dar. Bei dieser Form der Neurodegeneration kommt es zu einem erheblichen Verlust an Hirngewebe und zu Veränderungen im Großhirn, die zu Gedächtnis- und Orientierungsverlust führen. Im Frühstadium ist die Erkrankung nicht erkennbar, so dass auch keine effektiven Möglichkeiten der Diagnose oder Therapie zur Verfügung stehen. Tau ist ein primär in Neuronen exprimiertes Mikrotubuli assoziiertes Protein des Zentralnervensystems (ZNS), das in die Pathogenese der Alzheimer'schen Erkrankung und verwandten neurodegenerativen Störungen, bezeichnet als Tauopathien, involviert ist. Die neuropathologischen Hauptcharakteristika von Tauopathien sind zahlreiche neuronale und/oder gliale zytoplasmatische Einschlüsse in ausgedehnten Regionen des ZNS, die aus aggregierten helikal gepaarten Filamenten (PHFs) und/oder geraden Filamenten zusammengesetzt sind. Diese Filamente bestehen in erster Linie aus abnormal phosphorylierten Tau Proteinen (PHF-Tau). Transgene Mäuse mit überexprimierendem humanen Tau sind angemessene Modelle, um den Einfluss von Medikamenten auf die Tau Phosphorylierung, Sequestrierung und Ablagerung zu studieren, da sie typische AD Pathologien widerspiegeln. Die hier zu charakterisierenden Mäuse wurden bereits für die AD Forschung verwendet.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt sollen 9 und 12 Monate alte transgene hTau Mäuse in sechs Verhaltenstests untersucht werden. Die Tiere werden im "Irwin Test", "Open Field Test", "Elevated Plus Maze", "Rotarod", "Morris Water Maze" und "Contextual Fear Conditioning" untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und auf Tauopathie-typische Pathologien untersucht.

zu erwartender Nutzen: Hier soll die Pathologie der Tiere bestätigt werden um sie im Anschluss für die Austestung neuer Substanzen gegen AD und andere Tauopathien verwenden zu können. Die Charakterisierung dient der Etablierung der Mauslinie zur zukünftigen Verwendung für Substanzaustestungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Mäuse (60 transgene und 60 nicht-transgene hTau Mäuse beiden Geschlechts)

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

Um die Alzheimer Krankheit erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Um die hTau Mäuse für Substanztestungen verwenden zu können, ist eine Wiederholung einiger Verhaltenstests notwendig, um zu bestätigen, dass die Tiere auch unter typischen Haltungs- und Testbedingungen den erwarteten Phänotyp zeigen. Unterschiedliche Haltungsbedingungen wie z. B. Futterzusammensetzung, Einzel-/Gruppenhaltung und Testbedingungen in den Verhaltenstests könnten variieren. Zusätzlich kann es vorkommen, dass transgene Linien ihren Phänotyp durch Methylierung des Transgens verlieren.

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

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

Das Ziel dieser Studie ist es, den schützenden Effekt von BH4 in einem Rattenmodell nach Auslösung einer Durchblutungsstörung des Rückenmarks zu testen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Hypothese ist, dass die Verabreichung von BH4 vor Auslösung einer Durchblutungsstörung des Rückenmarks, eine Verminderung der Bildung von freien Radikalen und somit eine Verminderung des Schades der Nervenzellen bewirkt. Im Rahmen eines bekannten neurofunktionalen Tests in einem vorgegeben Zeitrahmen und anschließenden feingeweblichen Aufarbeitungen, erhoffen wir den schützenden neurologischen Effekt von BH4 zu beweisen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In Vollnarkose und zusätzlicher Schmerzausschaltung wird die Leistenschlagader vorsichtig freipräpariert und ein spezieller Katheter bis in die absteigende Hauptschlagader eingebracht und geblockt. Zusätzlich werden die Halsschlagader links und die Schwanzschlagader zur intraarteriellen Druckmessung freigelegt und punktiert. Durch eine verursachte Unterbrechung der Durchblutung des Rückenmarks von 10 Minuten und 30 Sekunden wird dadurch eine Lähmung der Tiere verursacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 87 Ratten für einen Zeitraum von 2 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Lähmungen treten bei einer Durchblutungsstörung des Rückenmarks während einer Aortenaneurysma Operation beim Menschen mit einer Häufigkeit von 5-12 % auf. Um die schützende Wirkung von BH4 zu testen ist ein Tierversuchsmodell notwendig, da keine Verursachung einer Ischämie in einem in-vitro Modell möglich ist.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere stellt ein Minimum dar, um gerade noch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Verfeinerung: Alle Tiere werden nach einer Akklimationierung von mindestens einer Woche operiert um negative Auswirkungen des Transports zu vermindern. Die Tiere werden in Gruppen gehalten. Der Käfig wird 1-2 mal pro Woche erneuert und alle Tiere mit frischem Wasser und Futter versorgt. Postoperativ werden die Tiere für eine Woche einzeln gehalten um Verletzungen durch andere Käfiggenossen zu vermeiden. Während des gesamten Versuchs erhalten die Tiere eine adäquate Narkose, Schmerzausschaltung, Flüssigkeitsmanagement und unterstützende Therapie (Augencreme, Wärmeplatte, etc.). Kranke Tiere werden rasch und schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2018 vorgesehen.

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

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

Wiederkäuer sollten aufgrund ihrer ernährungsphysiologischen Ansprüche mit einer ausreichenden Menge an faserreichem Raufutter gefüttert werden. In diesem Versuch soll untersucht werden, wie sich das unterschiedliche Verhältnis zwischen Kraftfutter und qualitativ hochwertigem Heu mit einem erhöhten Energiegehalt auf die Allgemein- und Stoffwechselfundheit von Milchkühen in der Früh lactation auswirkt. Die gewonnenen Daten sollen in eine Informationsplattform fließen, die der medizinischen Überwachung und Gesunderhaltung von Milchkühen dienen soll.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse der Studie dienen der Vertiefung des Wissens über die ernährungsphysiologischen Ansprüche von Rindern; sie tragen dazu bei, das Wohlbefinden der Tiere zu verbessern, indem sie Halter und Tierärzte in die Lage versetzen, die Tiere bedarfsgerecht zu füttern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist als gering zu erachten. Die Tiere werden im Rahmen des Projekts hinsichtlich der energetischen Versorgung und des Auftretens von Erkrankungen untersucht. Zu diesem Zweck wird der Ketosestatus täglich mittels Kapillarblutprobe erhoben; eine weitere Analyse des (Energie-)Stoffwechsels erfolgt durch die laboridiagnostische Auswertung von Vollblutproben. Zusätzlich wird jedem Tier über insgesamt 8 Tage ein Halfter angelegt, um die Wiederkauaktivität und das Fressverhalten der Kühe zu registrieren. Das natürliche Verhalten der Tiere wird dadurch nicht eingeschränkt. Kühe erhalten einen Pansenbolus zur kontinuierlichen Aufzeichnung des Pansen-pH-Wertes. Die im Rahmen dieses Versuches verwendeten Futterkomponenten werden von Milchkühen sehr gut vertragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Milchkühe (Fleckvieh), 24 Tiere

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

Vermeidung: Die zu erhebenden Parameter können nur am komplexen Stoffwechselsystem von Milchkühen untersucht werden. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde so gewählt dass mit einer relativ geringen Anzahl von Tieren eine hohe Trennschärfe erreicht werden kann.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Gruppen in einem modernen Laufstall mit Stroh als Einstreu gehalten, von sachkundigen Personen betreut und tierärztlich überwacht. Sie haben ständig Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser.

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären.

zu erwartender Nutzen: Diese Experimente sollen es ermöglichen, die Rolle der humoralen Immunität bei der Entwicklung, Aktivierung und Antwort von Immunzellen weiter zu untersuchen. Zudem sollen die Ergebnisse zu einem besseren Verständnis davon führen, wie die Regulierung der Antigenpräsentation mikrobielle Infektionen als auch chronische Autoimmunerkrankungen beeinflusst.

zu erwartender Schaden: Bei den geplanten weiterführenden Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe. Es wird ein nebenwirkungsarmes und gut verträgliches Medikament oral durch Sonden verabreicht. Durch die Durchführung dieser gezielt ausgerichteten Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung (Funktion des Fehlens eines Gens und Auswirkungen auf die Bildung atherosklerotischer Plaques) ist nur in vivo zu beantworten. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statis-

tisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (Le. " 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

In dem Tierversuch soll das Überleben von verkapselten Bakterien im Vergleich zu nicht verkapselten Bakterien während und nach der Magen- und Darmpassage in Mäusen erforscht werden. Das Luziferase/Luziferinsystem bewirkt, dass die Bakterien Licht emittieren und mit Hilfe einer hoch sensiblen Kamera bzw. eines in vivo imaging-Systems beobachtet werden können. Die erhaltenen Daten werden auch dazu genutzt, um zu bestimmen, welcher der eingesetzten Bakterienstämme bzw. welches Luziferase/Luziferinsystem für die nachfolgenden Untersuchungen besser geeignet ist. Das Ziel der Untersuchung besteht darin, später probiotische Mikroorganismen in die Kapseln zu verpacken und sie so vor Magensäure und Gallensalzen zu schützen, damit sie in möglichst großer Menge die Darmabschnitte erreichen, in denen sie ihre probiotische Wirkung entfalten können.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Erkenntnisgewinn soll die Grundlage für die Entwicklung einer neuartigen Methode schaffen, die es ermöglicht, probiotische Mikroorganismen Nahrungs- bzw. Futtermitteln so zuzusetzen, dass ihre Wirkung optimiert wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Messungen im in vivo imaging-System müssen die Mäuse in Narkose gelegt werden, was mit einer gewissen Stressbelastung und dem üblichen Narkoserisiko verbunden ist. Die Messungen selbst stellen für die Tiere keine Belastung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Mäuse

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

Vermeidung: Erste Untersuchungen wurden bereits in vitro durchgeführt, indem verkapselte Bakterien pH-Verhältnissen ausgesetzt wurden, die dem Magen ähnlich sind. Da die Anzahl der überlebenden Bakterien jedoch auch von anderen Einflüssen, die durch die Peristaltik unter dem Einfluss von Verdauungsenzymen entstehen, abhängt, ist die Verwendung lebender Tiere unbedingt erforderlich.

Verminderung: Durch den Einsatz des Luziferase/Luziferin-in vivo imaging-Systems werden nur zwölf Tiere benötigt. Bei einer Darstellung der Darmpassage wäre es erforderlich, die Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu töten, was die Tierzahl drastisch erhöhen würde.

Verfeinerung: Der Einsatz von haarlos-Mäusen bewirkt eine deutlich höhere Messsensitivität. Dadurch wird die Dauer der Messung und somit der Narkose verkürzt bzw. ist ein Rasieren des Bauches der Tiere nicht notwendig.

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

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

Dystrophe Epidermolysis Bullosa (DEB) ist eine Erbkrankheit, bei der die Patienten nach geringer mechanischer Belastung schmerzhafte Blasen an Haut und Schleimhäuten entwickeln. Genetische Veränderungen führen zum Fehlen des Kollagen VII Proteins in den Hautzellen, welches für den Zusammenhalt und die Stabilität der Hautschichten verantwortlich ist. Es kommt zur Ablösung der obersten Hautschicht und folglich zu Erosionen und Wunden. In unserem Labor wurden bereits Therapiekonzepte entwickelt und in vitro getestet, wobei das fehlende Kollagen VII Protein in Hautzellen wiederhergestellt werden konnte. Um klinische Studien an DEB Patienten durchführen zu können ist es dringend notwendig, die entwickelten Therapiekonzepte in einem geeigneten Tiermodell zu testen und präklinische Erfolge zu zeigen. Es wurde ein Tiermodell entwickelt, welches den Krankheitsverlauf der DEB Patienten widerspiegelt.

zu erwartender Nutzen: Ziel in diesem Projekt ist die Züchtung dieses Tiermodells, um im Zuge von beantragten Tierversuchen verschiedenen Therapiestrategien in vivo zu erforschen, und Kenntnisse über deren Eignung für klinische Anwendungen zu erlangen.

zu erwartender Schaden: Die Tiere zeigen Symptome, die DEB-Symptomen beim Menschen entsprechen. Bildung von Blasen an den Schleimhäuten erschweren die Nahrungsaufnahme und führen zu einer Reduktion an Körpergröße und Gewicht. An der Haut ist die Blasenbildung durch Stabilisation der Haarfollikel gering, lediglich nach der Geburt sind sichtbare Blasen zu sehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Zucht werden für den beantragten Zeitraum von 2 Jahren insgesamt 4320 Tiere benötigt.

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

Da heterozygote Mäuse keinerlei Anzeichen eines DEB Phänotyps aufweisen, werden ausschließlich diese Tiere zur Züchtung verwendet. Homozygote Mäuse generieren Symptome und werden umgehend für bewilligte Versuche verwendet, um im Sinne der „3R-Regel“ deren Belastung maximal einzuschränken. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme werden durch einen speziellen Nahrungsbrei gelindert. Zudem werden die Mäuse täglich von geschultem Personal beobachtet und jeden zweiten Tag wird das Körpergewicht überprüft. Gründliche in vitro Studien und Vorversuche erlauben die Anzahl der Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.März 2018 vorgesehen.

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

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

Der am häufigsten angewandte Tracer in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ^{18}F -Fluor-desoxyglucose (FDG). FDG ist ein Glucose-Analogon, das heißt es wird im Körper genauso wie Glucose metabolisiert. Organe die einen hohen Bedarf an Energie haben, bauen bevorzugt diesen Tracer ein und man kann dann diese Stellen bildlich darstellen. Klassisch ist die Anwendung in der Detektion von Metastasen, die bedingt durch ihr massives Wachstum einen hohen Energiebedarf haben. Obwohl FDG schon lange Jahre im klinischen Einsatz ist, sind viele wichtige medizinische Fragen noch ungeklärt. Um diese Frage klären zu können, ist es aber unabdingbar eine Standardisierung der verschiedenen PET-Scanner, als auch der verschiedenen Methoden zu erreichen. Nur so kann es gelingen alle erhobenen Daten überall auf der Welt gleich einschätzen zu können. Eine bekannte Methode, um einen solchen Qualitäts-Standard zu etablieren, ist der sogenannte Ringversuch. Dazu wird in verschiedenen Forschungszentren der gleiche Versuch unter den gleichen Umständen durchgeführt und die erhobenen Daten dann verglichen. In diesem konkreten Fall nehmen bis jetzt 6 Institute, vornehmlich aus Deutschland, aber auch aus den Niederlanden, daran teil. Auf diese Art und Weise sollen für die präklinische Forschung Vorgaben generiert werden, unter denen verlässliche und hochqualitative Daten erhoben werden können. Dadurch wird die internationale Akzeptanz von wissenschaftlichen Erkenntnissen erhöht und diese Erkenntnisse werden schneller in die medizinische Praxis umgesetzt. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, dass die Anzahl der weltweit für die Erforschung der Eigenschaften von FDG benötigten Tiere sinken wird, weil bereits erhobene Daten verlässlich und im gesamten Umfang weiterverwendet werden können.

zu erwartender Nutzen: In erster Linie eine Qualitätsverbesserung der Forschung an FDG, in zweiter Linie eine Senkung der Anzahl von Versuchstieren für die Erforschung von FDG.

zu erwartender Schaden: Für eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös. Am Ende der Untersu-

chungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

15 Mäuse.

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

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

Verminderung: Diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist eine Experimentalmethode, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Eine weitere Reduktion der Tierzahl ist nicht möglich ohne das angestrebte wissenschaftliche Ziel zu gefährden.

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

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

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

Patienten mit chronisch entzündlichen Gallenwegserkrankungen wie primäre biliäre Zirrhose und primäre sklerosierende Cholangitis leiden an einer Zerstörung der Gallenwege und der damit resultierenden Ansammlung an toxischer Galle in der Leber. Es kommt zur Leberfibrose und Zirrhose, das dann schlussendlich auch zu Leberkrebs führen kann. Aufgrund der Schwere dieser Erkrankungen und der unzureichend wirksamen Medikamenten ist oft eine Lebertransplantation die einzige wirkliche Therapie. Die Ursachen für die Entstehung dieser Erkrankungen sind bis dato unklar. Jedoch weiß man, dass Entzündungsprozesse eine wesentliche Rolle für den Krankheitsverlauf spielen. Heme oxygenase-1 (HO-1) scheint als ein Enzym, das während Entzündungen und durch andere Stressfaktoren hoch reguliert wird, eine schützende Funktion in der Leber innezuhaben. Zudem dürfte es in der Zusammensetzung der Galle sowie deren Fluss beeinflussen. Dennoch ist die physiologische als auch die pathologische Bedeutung dieses Enzyms noch unklar.

zu erwartender Schaden: Daher wollen wir molekulare Mechanismen von HO-1 studieren. Zu diesem Zweck verwenden wir transgene Mausmodelle, die entweder dieses Enzym vermehrt oder gar nicht besitzen.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie trägt zum Verständnis der molekularen Mechanismen in der Entstehung und des Fortschreitens von cholestatischen Leberkrankheiten bei. Das Wissen über die molekularen Mechanismen von cholestatischen Leberkrankheiten ist ein Grundstein für die Entwicklung neuer und effektiver Therapieansätze.

2. Art und Anzahl der Tiere

640 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Verringerung beziehungsweise Vermeidung der Tierexperimente werden in vitro Experimente durchgeführt. In diesen Zellkultur-Experimenten werden wir die Überexpression von normalen und mutierten Lipasen (in der Zell-

kultur) studieren. Aufgrund dessen ist die Verabreichung dieser Komponenten an Tiere nicht notwendig.

Verminderung: Um die minimal notwendige Anzahl an Tieren zu gewährleisten werden die Experimente sequentiell durchgeführt. Falls die erste Pilotstudie unsere Hypothese nicht belegt, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken wurden in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt um bestmögliches Wohlergehen der Versuchstiere zu gewährleisten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2020 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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der chirurgischen Aus- und Weiterbildung zur Erhöhung der Patientensicherheit und sind dem Schweregrad Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion gemäß § 3 Abs. 1 Z 1 TVG 2012 zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 95 Hausschweine untersucht.

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

Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und intraoperativer Analgesie und Flüssigkeitsversorgung und durch die tägliche tierärztliche Inspektion und tierpflegerischen Betreuung aller Tiere prae operationem inklusive Konditionierung Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

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

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

Projektziel: Ziel dieser Verhaltensstudie ist es herauszufinden, wie zwei nahverwandte Fischarten um ihren bevorzugten Nesttyp konkurrieren. Die beiden Arten teilen sich denselben Lebensraum und sind in ihrer Biologie sehr ähnlich. Der einzige markante Unterschied zwischen den beiden untersuchten Arten ist ihre soziale Organisation und die Arbeitsteilung bei der Brutpflege. Der Versuch wird in einem großen Becken durchgeführt, in dem die Fische ihr natürliches Verhalten zeigen können. Vor Versuchsbeginn wird das Becken mit einer ausreichenden Anzahl von Bruthöhlen bestückt, wobei zwei verschiedene Typen von Bruthöhlen verwendet werden: Einerseits eine von beiden Arten bevorzugte und andererseits eine von beiden Arten weniger präferierte Bruthöhle (z. B. groß und klein). In einem ersten Schritt wird eine Art in das Becken entlassen und dann täglich beobachtet, wie viele Fische sich gepaart haben und ob sie Bruthöhlen für sich beanspruchen konnten. Um sicherzugehen, dass ein Paar eine Bruthöhle tatsächlich besetzt, wird jeweils ein Bruthöhlen-Verteidigungstest durchgeführt. Sobald sich der Großteil der Paare niedergelassen hat und eine Bruthöhle verteidigt, wird die zweite Fischart in das Versuchsbecken entlassen. Nun wird täglich beobachtet, ob die Bruthöhlen ihren Besitzer wechseln. Abschließend wird verglichen, wie häufig die Bruthöhlen ihre Besitzer gewechselt haben, wenn 1. zuerst Art A oder wenn 2. zuerst Art B in das Versuchsbecken entlassen wurde.

zu erwartender Nutzen: Der Vergleich ermöglicht es, die Konkurrenzstärke der beiden Arten abzuschätzen und mit ihrer jeweiligen sozialen Organisation und ihrem Brutpflegeverhalten in Beziehung zu setzen. Der Versuch trägt dazu bei, die evolutiven Prozesse von sozialen Verhaltensweisen, insbesondere in der Brutpflege, zu entschlüsseln. Möglicherweise sind gewisse Formen des Zusammenlebens von der Struktur der vorhandenen Nester abhängig und können sich damit nur in der konkurrenzstärkeren Art entwickeln.

zu erwartender Schaden: Da es sich um ein sehr großes Versuchsbecken mit vielen Individuen handelt, ist es unbedingt erforderlich, die Fische individuell mittels Farbmarkierung zu kennzeichnen. Diese Art der Kennzeichnung ist die weitver-

breitetste für Fische und ermöglicht eine meist lebenslange Identifizierung ohne das natürliche Verhalten oder die Gesundheit der Tiere zu beeinträchtigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1340 Fische

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

Vermeidung: Da es sich um eine Verhaltensstudie handelt, deren Gegenstand die Beobachtung des Verhaltens der einzelnen Tiere und der Gruppe insgesamt ist, ist der Einsatz einer Alternativmethode nicht möglich.

Verminderung: Durch die Standardisierung aller Verhaltens- und Versuchsbedingungen kann eine Reduktion der Streuung bei den Versuchsergebnissen erreicht werden. Die geplante Stichprobengröße lässt erwarten, dass die Trennschärfe ausreicht um Unterschiede zwischen den Arten nachzuweisen.

Verfeinerung: Die Studienergebnisse sind nur relevant, wenn sich die Tiere natürlich verhalten. Deshalb wird es während der Untersuchung selbst keinerlei Manipulationen an den Versuchstieren geben. Um die Tiere während des Versuchs gezielt beobachten zu können, ist es allerdings notwendig, sie vorab individuell zu kennzeichnen, wobei die schonendste Technik angewandt wird, die eine dauerhafte und zuverlässige Identifizierung der Fische ermöglicht, ohne ihr Wohlergehen zu beeinträchtigen.

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Das Projektziel ist es, die zelluläre und molekulare Mechanismen, die zu diesen Krankheiten führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für die Menschen zu nutzen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie z. B. erhöhter Blutdruck, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit oder die Zahl der Atemzüge der Tiere unter Belastung kann leicht erhöht werden, sie können sich aber gut anpassen. Die Tiere erfahren möglicherweise kurzzeitigen milden Schmerz (z. B. bei der Injektion der Anästhetika für die Vorbereitung der Narkose).

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 976

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

Vermeidung: Herz-Kreislauf-Krankheiten umfassen eine Gruppe von Krankheiten, die verschiedene Organe (wie Herz, Niere, Gehirn oder Lunge) betreffen. Die Mechanismen, die zu Schädigung dieser Organe führen sind noch nicht verstanden. Um die Entstehung dieser Krankheiten zu verstehen sind Tierversuche unerlässlich. Bisher sind zu diesen Erkrankungen nur Daten und Erkenntnisse aus Tierversuchen bekannt.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen Plan vor, der die Anzahl der Tiere in der Kontrollgruppe reduziert. Zusätzli-

che Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht. Die absolute Anzahl der Tiere wurde minimiert, indem mehrere unterschiedliche Messwerte (Parameter) pro Tier gemessen werden. Dies dient der Reduktion der Zahl der Tiere.

Verfeinerung: 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

Im Herzkreislaufstillstand wird durch den Verlust des Gefäßwiderstandes der Rückstrom von venösem Blut zum Herzen stark vermindert. Dadurch kann sich das Herz nicht mehr ausreichend mit Blut füllen, was die Effizienz der Herzdruckmassage, die selbst unter optimalen Bedingungen nur etwa 30% des normalen Blutstromes erreicht, weiter reduziert. Die Trendelenburglagerung (Beine 30° hoch, Kopf 30° tief) soll den Rückstrom von venösem Blut aus den Beinen zum Herzen erleichtern und über verbesserte Füllungsdrücke des Herzens die Effizienz der der Herzdruckmassage erhöhen. Dadurch könnten Herz und Gehirn, die beiden Zielorgane während der Herzdruckmassage, besser mit Sauerstoff versorgt und dadurch das Überleben von Patienten gesteigert werden. Andererseits könnte es sein, dass die Trendelenburglagerung aufgrund eines verminderten venösen Blutabflusses aus dem Gehirn den Hirndruck steigert und dadurch die Blutzirkulation im Gehirn verschlechtert.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Projekt werden die Auswirkungen der Trendelenburglagerung auf die Sauerstoffversorgung und den Metabolismus des Gehirns während der Herzdruckmassage untersucht mit dem Ziel, die optimale Lagerung im Herzkreislaufstillstand zu finden und dadurch das Überleben von Patienten zu verbessern.

zu erwartender Schaden: Die Tiere befinden sich während der gesamten Studie in tiefer Narkose und spüren keinerlei Schmerzen. Am Ende des Versuchs werden die Tiere noch in tiefer Narkose liegend schmerzfrei und schonend eingeschläfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Max. 25 Hausschweine.

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

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

können. Für diese Studie wird durch laufende Fallzahlberechnungen die Anzahl der Tiere auf ein Minimum reduziert, um noch statistisch aussagekräftige Werte zu erhalten. Die Tiere werden durch Fachärzte in Anästhesie und Intensivmedizin narkotisiert und verspüren während der gesamten Studie keinerlei Schmerzen oder Leiden. Die Narkose entspricht humanmedizinischen Standards. Am Ende des Versuchs werden die Tiere in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

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)

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.

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.

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 ange-

reichert. Ebenso wird darauf geachtet, dass ein Versuch zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2018 vorgesehen.

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

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

Ziel der geplanten Untersuchungen ist es, im Maus-Tiermodell zu bestätigen, dass die Aktivierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen, d. h. eine Stimulation von Nervenzellen, in Abwesenheit von dem Oberflächenrezeptor NgR1 (Nogo-Rezeptor Typ 1) eine verbesserte Regeneration von Nervenfasern bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems erlauben.

zu erwartender Nutzen: Unsere Untersuchungen können in der Zukunft zu einer besseren Behandlung von Nervenverletzungen beim Menschen beitragen. Die beantragten Versuche sind zur Überprüfung der in unseren Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse unabdingbar und bilden eine wissenschaftliche Grundlage für die Behandlung von Hirn- und Nervenerkrankungen, die mit Degeneration einhergehen.

zu erwartender Schaden: Die operativen Eingriffe erfolgen- wie auch beim Menschen- in Narkose und eine fachgerechte Schmerzbehandlung ist sichergestellt. Die durch die operativen Eingriffe resultierenden Belastungen und der damit zu erwartende Schaden sind mittel. Bei keinem der Verhaltens-Tests werden den Tieren Schmerzen zugefügt.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Sämtliche Versuchsansätze sind unter strikter Einhaltung der 3R-Regel aufgestellt worden. Tierversuche sind nicht gänzlich zu vermeiden. Allerdings sind wir uns der Problematik durchaus bewusst, dass Mäuse eine dem Menschen ähnliche Empfindungsfähigkeit besitzen. Zur Verminderung und Verfeinerung der Versuche werden daher keine die Tiere unnötig belastenden Versuche durchgeführt. Der operative Eingriff selbst geschieht in tiefer Narkose, ein peri- und postoperatives Analgesie-Management wird durchgeführt, und die Tiere werden nach Ablauf der Beobachtungsdauer schmerzfrei getötet. Alle Experimente werden nach den internationalen Richtlinien der IASP (International Association for the Study

of Pain) durchgeführt. Die Empfehlungen von EMPRESS (European Mouse Phenotyping Resource of Standardized Screens) sind für uns ebenfalls maßgeblich.

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

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

Die große Bedeutung von Lymphgefäßen in der Regeneration von vaskularisiertem Gewebe ist gut untersucht und allgemein anerkannt. Die diesbezügliche Situation in Sehnen ist noch unerforscht. In der beantragten Studie soll über pharmakologische Intervention die Einsprossung von Blut- und Lymphgefäßen in einem Läsionsmodell an der Rattenachillessehne reduziert werden.

zu erwartender Nutzen: Unsere Untersuchungen sollen darüber Aufschluss geben, ob durch diese Intervention eine bessere Regeneration erzielt werden kann, was unmittelbar zu einer neuen Therapie zur Beschleunigung von Sehnenverletzungen führen könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Am Tag des Eingriffs sind die Tiere narkosebedingt schlapp und zeigen eine Lahmheit der rechten Hintergliedmaße. Erfahrungsgemäß haben sie am folgenden Tag allerdings keine Anzeichen einer Einschränkung mehr, sondern bewegen sich wieder normal und klettern auch bereits wieder. Um trotzdem Schmerzen zu vermeiden erhalten die Tiere mehrere Tage Schmerzmittel, dessen Applikation zu einer kurzfristigen Erhöhung des Stresslevels führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 weibliche, adulte Ratten

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

Vermeidung: Ein Tierversuch ist in unserem Projekt unabdingbar, da der pathophysiologische Prozess der Blut- und Lymphgefäßeinsprossungen in einer regenerierenden Sehne nach Ruptur bzw. Transsektion nur in vivo studiert werden kann. Die komplizierten Wechselwirkungen auf zellulärer Ebene, der Einfluss des Körpergewichts und der Bewegung auf die Heilung lassen sich derzeit mit Ersatzmethoden noch nicht darstellen.

Verminderung: Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung ermitteln wir die geringste mögliche Versuchstieranzahl, die nötig ist, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem ein spezielleres, weicheres Einstreu, um keine Reizung der Hautnaht zu auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend reagieren zu können (z. B. Analgesie, Abbruch).

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

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

Ziel: Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es, definierte Kontrollseren gegen Hühneradenoviren zu generieren, indem spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner mit ausgewählten Referenzstämmen dieser Viren inokuliert werden.

zu erwartender Nutzen: Die untersuchten Krankheitserreger rufen bei Hühnern verschiedene Krankheitsbilder hervor, die vor allem bei Jungtieren zu einer hohen Sterblichkeitsrate führen. Da die Übertragung der Viren über das Ei einen Hauptinfektionsweg darstellt, kommt der Überprüfung des Infektionsstatus der Elterntiere eine wichtige Bedeutung zu. Diese Überprüfung wird mittels serologischer Nachweismethoden durchgeführt und ist derzeit nur eingeschränkt möglich. Um neuartige serologische Testsysteme zu überprüfen und zu validieren, werden definierte und standardisierte Kontrollseren benötigt.

zu erwartender Schaden: Der Versuch lässt keine bzw. höchstens milde klinische Symptome, wie geringgradige Mattigkeit, bei den Tieren erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Hühner

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

Vermeidung: Definierte und standardisierte Kontrollseren sind käuflich nicht zu erwerben und können ausschließlich in Hühnern generiert werden. Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um eine bestimmte Menge an Seren mit entsprechendem Antikörpertiter zu generieren, welche eine korrekte Spezifitätsprüfung der neu entwickelten serologischen Testsysteme erlauben.

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu verhindern. Das Alter der Tiere zum Zeitpunkt der Infektion ist so gewählt, dass keine bzw. höchstens milde klinische Symptome bei den Tieren auftreten. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu überprüfen, werden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht.

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

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

Der Begriff phytogene Futtermittelzusatzstoffe wird allgemein definiert als aus Pflanzen gewonnene Lebensmittelzusatzstoffe, die in der Tiernahrung enthalten sind, um die Produktivität, Eigenschaften der Futter- und Lebensmittelqualität sowie die Förderung der Tierzuchtleistung zu verbessern. Die Zusammensetzung phytogener Futtermittelzusatzstoffe umfasst ein sehr breites Spektrum von Stoffen in Bezug auf botanische Herkunft, Verarbeitung und chemische Charakterisierung einschließlich Reinheit. Man unterscheidet zwischen verarbeiteten Ganzpflanzen, wie Gewürzen und Kräutern, Pflanzenteilen, wie Samen, Früchten, Wurzeln und Extrakten (z. B. ätherische Öle) aus Ganzpflanzen bzw. Pflanzenteilen. Im Prinzip ergibt sich die Hauptwirkungsweise von wachstumsfördernden Futtermittelzusatzstoffen aus der positiven Beeinflussung des Ökosystems der Magen-Darm-Mikroorganismen durch die Kontrolle potenzieller Krankheitserreger. Selbstverständlich sind immunmodulatorische Effekte von großer Bedeutung für die Tierproduktion und erste in-vivo Untersuchungen zeigten positive Auswirkungen von phytogenen Futterzusatzstoffen, beispielsweise konnte eine Reduzierung der mRNA Expression von verschiedenen proinflammatorischen Markergenen bei Ferkeln gezeigt werden. Allerdings gibt es in diesem Bereich noch zahlreiche offene Fragestellungen, so gilt es Informationen über die Wechselwirkung zwischen der primären Wirkung dieser Futterzusatzstoffe, hauptsächlich im Darminhalt lokalisiert, und der Reaktion des Tieres in Bezug auf Entzündungen, Darmzellen-Turnover, Apoptose und Morphologie des Darmgewebes zu erhalten.

zu erwartender Nutzen: Das Hauptziel dieses Fütterungsprojektes ist es, die Wirkungsweise unserer phytogenen Produkten im Broiler zu verstehen. Dies soll mit Hilfe einer Transkriptom-Analyse untersucht werden, mittels Analyse der Genexpression des Tieres durch RNA-Sequenzierung. Damit Erfahrungen über die Wirkungsweise phytogener Futterzusatzstoffe im Vergleich zu Antibiotika generiert werden können, wird im Versuch eine Antibiotikagruppe enthalten sein. Die dar-

aus gewonnenen Resultate leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Am Tag 14 werden zufällig 32 Broiler (aus jeder Bucht ein Tier) zur Probennahme ausgewählt. Diese Tiere werden mit CO₂ euthanasiert und anschließend eine Blutprobe sowie Gewebeprobe des Ileums entnommen. Am Tag 35 werden zufällig 128 Broiler (aus jeder Bucht vier Tiere) zur Probennahme ausgewählt. Diese Tiere werden mit CO₂ euthanasiert und anschließend eine Blutprobe sowie verschiedenste Proben des Verdauungsapparates genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Broiler (Ross 308)

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der vorgesehenen Untersuchungen der Blut und Gewebeproben nicht in Form einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren 120 je Gruppe verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis für die notwendigen Performanceparameter zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Broiler so gering als möglich gehalten werden. Alle Tiere werden in Buchten mit jeweils 15 Broilern gehalten. Die Tiere haben ständigen Zugang zu Futter und Wasser und werden täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Wir erforschen in unserer Arbeitsgruppe das Zusammenspiel von Bakterien mit dem sogenannten angeborenen Immunsystem, also die schnelle Reaktion des Körpers auf die eindringenden Bakterien. Da die Wirksamkeit von Antibiotika aufgrund der Resistenzen abnimmt und die Entwicklung neuer Antibiotika rückläufig ist, versuchen wir, den Bakterien im Wirt die Nährstoffe zu entziehen. Die Bakterien konkurrieren nämlich mit den Zellen der Immunabwehr um essentielle Nährstoffe und wer die besseren Aufnahmestrategien entwickelt, gewinnt in diesem "Rennen" die Überhand. Wir versuchen nun mit neuen Therapieansätzen, dieses Gleichgewicht zugunsten der Immunabwehr zu verschieben. Da einige Bakterienarten in die Zellen des Körpers eindringen können und sich dort vermehren, während andere außerhalb der Zelle bleiben, müssen wir beide Bakterientypen untersuchen. Die Tiere erhalten spezielle Futterzusätze, die ihnen Vorteile gegenüber den Bakterien einräumen.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung neuer Therapien gegen Bakterieninfektionen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Generierung von Sepsis, also Bakterieninfektionen in den Mäusen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.120 Mäuse (in 5 Jahren).

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

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität der Immunantwort kann leider nicht auf Computerberechnungen zurückgegriffen werden. Wir haben bereits die Bakterien in Zellkultur (also einem isolierten Zelltyp der Immunantwort) ausgetestet und die Ergebnisse lassen auf einen positiven Verlauf der Mausversuche schließen.

Verminderung: Aufgrund unserer großen Erfahrung mit dieser Art von Versuchen können wir den best-möglichen Versuchsablauf garantieren. Wir vergleichen im-

mer alle Typen von Bakterien im gleichen Versuch, sodass wir die Anzahl von Kontrolltieren (also unbehandelte) möglichst gering halten.

Verfeinerung: Nach der Applikation der Bakterien werden die Tiere regelmäßig beobachtet und außerdem das Blutbild, die Körpertemperatur und das Gewicht festgehalten. Der Versuch wird beendet, bevor die Infektion entgleist, also das Tier wird vor dem septischen Schock bewahrt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Die vorgeschlagene Studie soll die Effektivität und Sicherheit der therapeutischen Anwendung eines in der Humanmedizin zugelassenen Medikaments (Augentropfen) an Hunden, Katzen und Pferden prüfen. Nutzen und Risiken sollen dargestellt und anschließend bewertet werden, um so eine evidenzbasierte Empfehlung zur therapeutischen Anwendung in der Veterinärmedizin abgeben zu können.

zu erwartender Nutzen: Erhofft wird eine höhere Heilungsrate durch das zu prüfende Medikament im Vergleich zur Standardtherapie, wie eine schnellere Abheilung von Hornhautulzera, eine Schmerzreduktion und die Vermeidung einer chirurgischen Intervention.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den verwendeten Augentropfen handelt es sich um ein zugelassenes Medizinprodukt zur Anwendung am Menschen. In den bislang durchgeführten Labortierversuchen sowie im Rahmen klinischer Studien und aus Anwendungsberichten von humanen Patienten wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Dementsprechend wird ein Schadensrisiko für die Tiere als gering eingeschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

19 Hunde

18 Katzen

18 Pferde

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

Vermeidung: Da die Prüfung der Therapiewirkung bestimmter Augentropfen an bereits erkrankten Augen durchgeführt werden soll, kann dieser Versuch nicht ohne lebende Tiere durchgeführt werden.

Verminderung: Die Tierzahl wurde mittels einer Poweranalyse, der menschliche Daten zugrunde gelegt wurden, so festgelegt, dass mit relativ wenigen Tieren eine ausreichende Trennschärfe erreicht werden kann.

Verfeinerung: Die Untersuchung der Tiere umfasst keine invasiven oder belastenden Maßnahmen, die über das Ausmaß der in der Praxis routinemäßig durchgeführten Augenuntersuchungen hinausgehen. Die Tiere werden bei Ihrem Besitzer und somit in ihrer gewohnten Umgebung belassen und werden bis zur vollständigen Abheilung der Augenerkrankung wöchentlich einer Kontrolluntersuchung unterzogen.

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

Wie im Tierversuchsgesetz 2012 festgehalten, müssen Personen, die Tierversuche durchführen entsprechend ausgebildet und geschult sein. Zum Erlernen und Üben des Umgangs mit Versuchstieren und von grundlegenden Methoden an Versuchstieren werden daher Aus- und Weiterbildungskurse durchgeführt, in deren Verlauf Teilnehmer/innen neben theoretischen Kenntnissen auch die wichtigsten praktischen Fähigkeiten vermittelt werden. Im Rahmen der praktischen Schulung erlernen die Teilnehmer/innen unter fachlicher Aufsicht und Überwachung in Kleingruppen von maximal 10 Personen den schonenden und verantwortungsvollen Umgang mit den Versuchstieren (Mäusen) und die praktische Anwendung grundlegender Methoden und Techniken.

Ziel des Projekts ist es, eine möglichst hohe und einheitliche Qualifikation der an den Tierversuchen im Rahmen von Projekten beteiligten Personen sicherzustellen.

zu erwartender Nutzen: Als Nutzen ist das Erlernen bzw. die Verbesserung der Sachkunde und Kompetenz der Personen, die Tierversuche durchführen, anzuführen. Daraus resultieren ein schonender und verantwortungsvoller Umgang mit Versuchstieren im Rahmen von Projekten als wichtiger Beitrag zu den 3Rs und zum praktischen Tierschutz.

zu erwartender Schaden: Der Schaden für die Tiere in den Aus- und Weiterbildungskursen sind geringe Schmerzen durch subkutane, intraperitoneale und intravenöse Injektionen (isotone NaCl-Lösung oder Anästhetika), orale Applikationen und durch Blutabnahmen. Die Tötung der Tiere erfolgt ausschließlich durch genehmigte Tötungsmethoden gemäß § 7 Tierversuchsgesetz 2012.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für einen Zeitraum von 5 Jahren werden maximal 1.800 Mäuse beantragt, wobei diese Zahl erfahrungsgemäß nicht erreicht werden wird.

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

Vermeidung: Es werden die grundlegenden Maßnahmen und Methoden geschult und geübt, an den Tieren werden keine aufwändigen oder schwer belastenden Eingriffe durchgeführt.

Verminderung: Es wird darauf geachtet, dass die geringstmögliche Anzahl an Tieren zum Einsatz kommt, die dennoch eine qualitativ hochwertige Ausbildung gewährleisten. Das Ausmaß der Belastung wird so gering wie möglich gehalten.

Verbesserung: Durch entsprechende Anleitung und unter Aufsicht von erfahrenen Personen wird die Lernkurve stetig verbessert und führt schließlich zum Lernziel, nämlich der sicheren Beherrschung der geübten Maßnahmen und Methoden.

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

Myokardinfarkt stellt immer noch mit anderen Herzkreislauferkrankungen den "Killer Nummer 1" in den Ländern der "1. Welt" dar. Dabei gilt es die Früh- und Spätfolgen (Infarkt und Herzinsuffizienz) zu unterscheiden, wobei erste immer zu zweiten führen. In geplanten Tierversuch soll nun der Effekt von "Kinetic oscillation stimulation" auf die Infarktgröße und die langfristige Entwicklung der Herzinsuffizienz (remodeling) untersucht werden. Unter "Kinetic oscillation stimulation" versteht man die Stimulation des N. Vagus über die Nase durch niederfrequente Oszillation. Als dahinterliegenden Mechanismus vermutet man die Reduktion der Entzündung, welche in weiterer Folge zu einer Reduktion des Infarktes führt. Im vorliegenden Projekt soll nun in verschiedenen Versuchsgruppen der Einfluss von früher oder später Intervention getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Effektes erklären und so die Anwendung am Menschen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose und einer wöchentlichen Untersuchung, wo die Stimulationssonde, vergleichbar mit einem kleinen "Ratten-Nasenspray-Applikator", für 2 x 10min eingebracht wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten (n=102).

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

Vermeidung: 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.

Verminderung: Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Juli 2018 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 vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind gemäß § 3 Abs. 1 Z 3 TVG 2012 dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die im Zeitraum von drei Jahren zu untersuchenden Tiere sind 158 diabetische Mäuse.

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

Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen tierärztlichen Inspektion aller operierten Tiere und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere verhindert 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

Hausstaubmilben sind eine der wichtigsten Allergenquellen weltweit und eine Hausstaubmilbenallergie ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von asthmatischen Erkrankungen. Eine spezifische Immuntherapie wird mit Hausstaubmilbenextrakten durchgeführt, doch aufgrund der wechselnden Qualität und schwierigen Standardisierbarkeit dieser Extrakte ist eine Hausstaubmilben Immuntherapie oft nicht erfolgreich. Es wird daher versucht Vakzine, die auf den gereinigten Einzelallergenen der Hausstaubmilbe basieren, zu entwickeln. Dazu sollen vorerst von den wichtigsten Hausstaubmilbenallergenen die dominanten T-Zell Epitope identifiziert werden und mit diesen ein orales Toleranzmodell entwickelt werden. Die orale Toleranz sollte vor der Entwicklung einer Allergie schützen. Durch den Einsatz von T-Zell Epitopen und der Eliminierung von IgE-Epitopen sollten keine IgE-vermittelten allergischen Reaktionen ausgelöst werden. Das Modell ist daher nicht nur für den therapeutischen sondern auch für den prophylaktischen Einsatz geeignet. Dieses Projekt soll zeigen, ob mithilfe der T-Zell Epitope der wichtigsten Hausstaubmilbenallergene eine orale Toleranz erreicht werden kann, die vor einer Hausstaubmilbenallergie schützt.

zu erwartender Nutzen: Es soll ein orales Toleranzmodell entwickelt werden, das vor einer Hausstaubmilbenallergie schützt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Gesamtbelastung für die Tiere ist in den geplanten Versuchen als mittelgradig einzustufen. In wenig belastenden Intervallen werden Blutabnahmen ohne Narkose durchgeführt. Einzelne Mäuse werden mit Isofluran anästhesiert und intranasal immunisiert, anschließend die Lungenfunktion mit Hilfe von Body-Plethysmographie gemessen. Die Mäuse werden subkutan mit den Antigenen immunisiert, die orale Verabreichung der Antigene erfolgt mittels einer Schlundsonde. Am Ende des Versuchs werden die Tiere mittels Kohlendioxidexposition getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

522 Mäuse

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

Vermeidung: Es wurde bereits in in-vitro Versuchen festgestellt welche Hausstaubmilbenallergene für die Therapie benötigt werden, um nur diese im Mausmodell einzusetzen. Dadurch kann die Zahl der Versuchsgruppen deutlich reduziert werden. Die Bestimmung der dominanten T-Zell Epitope, die für die Entwicklung des oralen Toleranzmodells benötigt werden, kann nur im Mausmodell erfolgen, da sich die T-Zell Epitope der Maus von jenen des Menschen unterscheiden.

Verminderung: Durch die Verwendung von Inzuchtstämmen kann die Anzahl der Tiere pro Gruppe niedrig gehalten werden, da geringe Messschwankungen zu erwarten sind. Zusätzlich wird durch die Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen eine geringere Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Mit Hilfe einer Fallzahlberechnung wurde die kleinstmögliche Gruppengröße ermittelt, die eine aussagekräftige, statistische Auswertung ermöglicht.

Verfeinerung: Die meisten Behandlungen erfolgen ohne Narkose, da dies die am wenigsten belastende Methode für die Mäuse darstellt.

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 der geplanten Studie ist es, die Eignung eines bisher für Rinder verwendeten Gerätes zur Messung der Glukose- und Betahydroxybutyratkonzentration im venösen und kapillaren Blut bei Lamas und Alpakas zu überprüfen.

zu erwartender Nutzen: Sollte die Untersuchung zeigen, dass das Gerät (Chipsatz Rind) auch zur Messung der Glukose- und Betahydroxybutyratkonzentration im venösen und kapillaren Blut von Lamas und Alpakas geeignet ist, so steht damit eine einfache Diagnosemöglichkeit für Neuweltkameliden zur Verfügung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Einstellung (Erstuntersuchung) der Patienten, von denen im Verlauf der Diagnostik und Therapie venöse Blutproben genommen werden müssen, wird aus der Vena jugularis Blut gewonnen. Zusätzlich wird mittels Einmallinganzette an der Schwanzunterseite ein Blutstropfen erzeugt, aus dem mit dem zum testenden Gerät die Konzentration an Glukose und Betahydroxybutyrat gemessen wird. Hierbei handelt es sich um Routineeingriffe, welche zu Diagnosezwecken an vielen Patienten durchgeführt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Neuweltkameliden

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

Vermeidung: Da die Entnahme der venösen Blutprobe aus der V. jugularis aus medizinischen Gründen notwendig ist, wird eine zusätzliche Punktion der Jugularvene im Zuge der Untersuchung vermieden.

Verminderung: Ist aus medizinischen Gründen eine wiederholte Blutentnahme erforderlich, wird jede Blutprobe auch für die vorgelegte Untersuchung herangezogen, so dass mit großer Wahrscheinlichkeit nicht alle 50 angesuchten Tiere beprobt werden müssen.

Verfeinerung: Bei der Blutentnahme handelt es sich um einen Routineeingriff, der mit minimalen Schmerzen verbunden ist und in der Regel von Neuweltkameliden bei leichter Fixierung toleriert wird. Die Gewinnung eines Blutropfens an der Schwanzunterseite mittels Lanzette ist ebenfalls als minimalinvasiver Eingriff einzustufen, der von den Tieren ohne Probleme toleriert wird.

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

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

Die Verabreichung von T-Zellen, welche mit Tumor-spezifischen chimären Antigenrezeptoren (CARs) ausgestattet sind, ist eine der vielversprechendsten Formen der Immuntherapie und stellt für kindliche Hochrisiko-Tumore eine äußerst attraktive neue komplementäre Therapiemöglichkeit dar. Wir haben daher eine solche CAR-basierte Strategie zur Behandlung kindlicher Hochrisiko-Tumore in vitro entwickelt und wollen nun – als unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung einer klinischen Studie – diese Strategie in einem „state-of-the-art“ Mausmodell auf Wirksamkeit testen und weiterentwickeln.

zu erwartender Nutzen: Bei eindeutigem Nachweis eines Anti-Tumor-Effekts in vivo ist eine unmittelbare klinische Anwendung geplant. Dabei will man Patienten mit minimaler Resterkrankung nach Chemotherapie behandeln und bevorzugt T-Zellen mit nur vorübergehender Expression des chNKG2D einsetzen. Der für die klinische Umsetzung erforderliche präklinische Wirkungsnachweis von zellulären Immun-therapien erfordert nach wie vor die Testung im Mausmodell. Aussagekräftige und anerkannte alternative experimentelle Strategien existieren nicht.

zu erwartender Schaden: Bei den vorgesehenen Experimenten kann es durch das Tumorwachstum bzw. durch xeno-spezifische GVHD in einigen Versuchsgruppen möglicherweise zu mittleren bis schweren Belastungen kommen. Schwere Belastungen sollen allerdings durch die genau definierten Abbruchkriterien, sowie durch Monitoring des Tumorwachstums mittels in vivo Imaging weitestgehend verhindert werden. Das bedeutet, wir werden bereits vor Auftreten von manifesten funktionellen Störungen durch das Tumorwachstum die Versuche beenden und die Tiere töten. Das geschieht ebenso im Fall von bereits gering ausgeprägter GVHD, da die GVHD die Ergebnisse verfälschen würde und somit ein Ausschlussgrund ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind für unser Projekt 896 Mäuse beantragt.

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

Diese Zahl beinhaltet bereits die Mäuse, welche den normalerweise zu erwartenden Ausfall kompensieren sollen, und kann sich reduzieren, falls im Zuge der Etablierung weniger Wiederholungen der Vorexperimente nötig sein sollten. Bei der Planung der Experimente legten wir größten Wert darauf, die Anzahl der Versuchsgruppen so klein wie möglich zu halten. Außerdem erlaubt uns die Verwendung des hochsensitiven Biolumineszenz-Imaging das Tumorstadium in der lebenden Maus bereits sehr früh und exakt zu verfolgen und so die Belastungen der Tiere sowie Versuchswiederholungen zu vermeiden. Mit dieser Messmethode können wir bei einem bestimmten Biolumineszenz-Schwellenwert bereits vor Auftreten von manifesten funktionellen Störungen den Versuch beenden und zusätzlich durch die hohe Messgenauigkeit die Gruppengröße reduzieren. Eine optimale Planung und Durchführung der Versuche ist gewährleistet durch die Unterstützung unserer lokalen und internationalen Kooperationspartner, welche extensive Erfahrung mit adoptivem T-Zell-Transfer besitzen.

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

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

Das Fruchtbarkeitsmanagement stellt einen bedeutenden Faktor in der Milchviehhaltung dar. Die Brunstbeobachtung durch den Landwirt bzw. die Landwirtin wird durch kürzer werdende Brunstdauern und mangelnde Brunstsymptome erschwert. Über die detaillierte Analyse von mittels Sensoren erfassten Verhaltens- und Bewegungsmustern von brünstigen Tieren soll die Erstellung von Algorithmen ermöglicht werden, die eine zuverlässige Erkennung einer Brunst zulassen. Des Weiteren soll geprüft werden, ob eine Brunstinduktion die Bewegungsmuster beeinflusst und ob mittels Sensordaten zusätzlich pathologische Zustände, die eine Brunst verhindern (z. B. Ovarialzysten) erfasst werden können.

zu erwartender Nutzen: Die Ohrsensoren mit dem entwickelten Algorithmus sollen die Brunsterkennung erleichtern bzw. deren Zuverlässigkeit erhöhen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den angewandten Untersuchungen und den Monitoring-Maßnahmen handelt es sich um gering invasive (Vaginoskopie, rektale Untersuchung, Entnahme von Speichelproben) und invasive (Blutabnahme) Manipulationen.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Rinder

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

Vermeidung: Im Versuch sollen die Bewegungen und Verhaltensweisen von Rindern in Brunst erfasst werden. Derartige Prozesse können nur an lebenden Tieren der Zielspezies beobachtet werden.

Verminderung: Durch die intensive Überwachung der Tiere werden unvollständige Probensätze und somit unnötig beprobte Tiere vermieden.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einem modernen Laufstall mit Auslauf und Weidegang gehalten und von Fachpersonal intensiv betreut. Alle invasiven Ein-

griffe werden von entsprechend qualifizierten Personen durchgeführt. Die Tiere werden kontinuierlich auf Zeichen von Schmerz, Stress und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes hin untersucht und falls erforderlich entsprechend 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

zu erwartender Nutzen: Den vorliegenden Untersuchungen liegt die zentrale Bedeutung eines Enzyms für die Entwicklung und Regeneration von Nervenzellen zugrunde. Unsere bisherigen Resultate sowie vergleichbare Daten in der Literatur unterstützen die Untersuchung der sozialen und feinmotorischen Kompetenz von Mäusen welchen dieses Enzym fehlt. Wir erwarten von den Resultaten aus diesen Versuchen eine eindeutige Abklärung unserer bisherigen Ergebnisse, um die Entwicklung eines Medikaments zu ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse zeigen bisher keine Auffälligkeiten in der Haltung und Entwicklung. In einer Reihe von Verhaltenstests, insbesondere zur Erfassung der sozialen und feinmotorischen Kompetenz, sollen nun unveränderte Mäuse mit jenen welchen das Enzym fehlt verglichen werden. Für die verwendeten Tiere bedeuten diese Versuche eine schmerzfreie und stressarme Phase. 12 unveränderte Tiere werden mit 12 Tieren verglichen denen das Enzym fehlt. Weiters soll auch noch getestet werden inwieweit sich eine Tierhaltung mit zusätzlichem Beschäftigungsmaterial für die Aufgabe dieses Enzyms und die Entwicklung von Nervenzellen positiv steigend auswirkt. Hierfür werden 12 unveränderte Tiere und 12 Tiere ohne das Enzym, vor den Versuchen in Zuchtkäfigen gehalten, die zusätzlich zum standartmäßig vorhandenen Haus und Nistmaterial ein häufig wechselndes Beschäftigungsangebot in Form von Bauklötzen Klettergerüst und Laufrad erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse

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

In der Bemühung die wichtigen 3R Kriterien für die Tiere zu erfüllen wurde die minimale Anzahl der Tiere berechnet, Versuche mit möglichst geringer Belastung ausgewählt und die Belastungszeit verfeinert. Für die verwendeten Tiere bedeu-

ten diese Versuche eine schmerzfreie und stressarme Phase. Am Ende der Versuche werden alle Tiere durch geschultes Personal schonend eingeschläfert.

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

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

Patientinnen mit chronischer Polyarthrititis sind häufig von kardiovaskulären Begleiterkrankungen mit frühzeitiger Todesfolge betroffen. Die genauen Mechanismen kardiovaskulären Veränderungen bei chronischen Autoimmunerkrankungen sind bislang wenig untersucht. In dieser Studie wird der Einfluss chronischer Entzündungsbedingungen auf das Herzgewebe und die Herzfunktion in einem Arthritismodell detailliert untersucht. Außerdem wird der Verlauf sowie die Erholung nach Induktion eines akuten Herzinfarkts in diesem Modell untersucht.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Effekte und Mechanismen chronischer Entzündungsprozesse auf die Herzfunktion per se als auch auf den Verlauf nach einem Herzinfarkt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer mittleren bis zu schweren Belastung durch die Gelenkentzündungen der Tiere sowie einer mittleren Belastung bei einem Teil der Tiere durch eine Operation am Herzen unter Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

128 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nicht durch Ersatzmethoden wie in vitro Versuche ersetzt werden und dienen unmittelbar neuer klinischer Erkenntnisse.

Verminderung: Im Rahmen dieses Projektes wird die Zahl der Tiere entsprechend einer genauen Fallzahlberechnung (Poweranalyse) so gering wie möglich gehalten. Außerdem tragen die standardisierten Versuchs- und Haltungsbedingungen maßgeblich zu einer geringen Streuung der Versuchsergebnisse und somit zur Verringerung der Tieranzahl bei.

Verfeinerung: Die in dieser Studie verwendeten Modelle sind seit Jahren an der Abteilung sehr gut etabliert und optimiert. An der Verbesserung der Durchführung wird stetig weitergearbeitet.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Durch die Generierung einer Maus, die durch genetische Veränderung das Enzym Glutathione Peroxidase 4 (GPX4) in Darmepithelzellen nicht bilden kann, haben wir die Möglichkeit die Rolle dieses Morbus Crohn Risikogens im Darm zu verstehen. Über die Funktion von GPX4 im Darmepithel ist bisher nichts bekannt. Durch unsere Studien können wir die Bedeutung von GPX4 in der Entstehung von Dünndarmentzündung untersuchen, um die Immunologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu verstehen und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Dadurch soll unsere Studie einen wichtigen Beitrag zum Verständnis beitragen, wie chronische Darmentzündung entstehen kann.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen der induzierten Darmentzündungsmodelle muss mit mittelgradiger Belastung gerechnet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

520 Mäuse für einen Zeitraum von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Durch die komplexe Interaktion verschiedener Organsysteme (Darmepithelimmunologie, Mikrobiota, Ernährung) ist es zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich dieses Tiermodell durch ein in vitro System zu ersetzen.

Verminderung: Die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur falls die ersten Versuche positiv verlaufen, d.h. einen Erkenntnisgewinn liefern. 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.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen gehalten, 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.

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

Diese Nachfolgestudie untersucht die Biodistribution eines neuen Vektors der zur Impfstoffherstellung entwickelt wird, in männlichen Mäusen. Dieser Vektor basiert auf einem genetisch modifizierten Virus, welches sich im Körper des Impflings nicht vermehren/ausbreiten kann. Um die Sicherheit und Effektivität des Vektors zu untersuchen, wird er den Tieren einmalig i.m. appliziert und zu vorher festgelegten Zeitpunkten die Verteilung und Persistenz des Vektors in Organsystemen (inklusive männlicher Fortpflanzungsapparat) und im Blut festgestellt.

zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse zur Verteilung des Vektors im männlichen Geschlechtsapparat zu erhalten sowie mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung zu erkennen. Dadurch Sicherheit in der Entwicklung von Humanimpfstoffen zu erhalten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den narkotisierten Tieren wird der Vektor einmalig intramuskulär verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

55 männliche Mäuse

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

Vermeidung: Eine Untersuchung zur Biodistribution in vivo ist im Zuge der Entwicklung von Impfstoffen unerlässlich.

Verminderung: Da es noch keine Informationen zur Verteilung und Langzeit-Persistenz des Vektors im männlichen Tier gibt wurde die Anzahl der Tiere basierend auf Erfahrungen aus früheren, ähnlichen Untersuchungen gewählt.

Verfeinerung: Tiere werden in Gruppen gehalten und in Käfigen mit Enrichment untergebracht. Die Applikation des Untersuchungsmaterials wird unter Inhalationsnarkose durchgeführt und Tiere auf ihren Gesundheitszustand täglich genau-

estens kontrolliert. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt, um unnötige Schmerzen und Leiden zu verhindern.

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

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

Trotz guter Kenntnis der Symptomatik und Funktionsstörungen von Parkinson sind die Krankheitsmechanismen, die zum neuronalen Zelltod führen, noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod deutlich zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Behandlungen sind bisher rein symptomatisch. Die Suche nach neuen Arzneimitteln, die in der Bekämpfung der Parkinson Erkrankung Einsatz finden könnten, ist daher ein vorrangiges Ziel der heutigen Forschung. Neue Untersuchungen lassen vermuten, dass die alpha-Synuclein Pathologie der Parkinson Krankheit ihren Ursprung im Darm und nicht im Gehirn der Patienten hat. Zu dieser Hypothese passt, dass die meisten Patienten über Verdauungsstörungen leiden, lange bevor die ersten motorischen Defizite auftreten. In der hier beantragten Studie sollen daher Mäuse mit unterschiedlichen Viren infiziert werden die die Expression des alpha-Synucleins entweder nur in der Peripherie oder zusätzlich im Gehirn ermöglichen. Durch den Vergleich dieser zwei Modelle wird es möglich sein die unterschiedlichen Pathologien zu untersuchen und zu beobachten ob es zu einer Ausbreitung des peripher exprimierten alpha-Synucleins ins Gehirn kommt. Die Ergebnisse dieser Studie haben das Potential das Verständnis über die Entstehung und damit auch die Behandlung der Parkinson Krankheit zu revolutionieren.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie soll untersucht werden welcher von 4 adenoassoziierte Virus-Serotypen die Blut-Hirnschranke kreuzen kann und welcher es nicht kann. Auf den Ergebnissen dieser Untersuchung aufbauend sollen Mäuse mit alpha-Synuclein exprimierenden Viruspartikeln injiziert werden die 1. die Blut-Hirnschranke kreuzen können bzw. 2. die Blut-Hirnschranke nicht kreuzen können. Durch diese Studie wird es möglich sein den Effekt von alpha-Synuclein auf den Darm und die Ausbreitungsfähigkeit von alpha-Synuclein von der Peripherie ins Gehirn zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: Zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der intravenösen Injektion werden die Tiere auf motorische und emotionale Unterschiede un-

tersucht. Außerdem soll die Darmmobilität und Absorptionsfähigkeit des Darms untersucht werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und unterschiedliche Gewebe wie z. B. Gehirn, Rückenmark und Darm auf alpha-Synuclein Ablagerungen und typische Parkinson Pathologien untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 226 Mäuse beantragt.

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

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.

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

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

Bei diesem Projekt werden Mechanismen bei der Entstehung der Atherosklerose erforscht. Bei der Atherosklerose kommt es in den Blutgefäßen zur Entstehung sogenannter Plaques, die in weiterer Folge zu einem kompletten Gefäßverschluss führen können. Die Folgen eines solchen Gefäßverschlusses sind Durchblutungsstörungen von Organen, wie beispielsweise des Herzens, des Gehirns, der Nieren oder von Extremitäten. Im Rahmen dieses Projekts soll die Entwicklung dieser atherosklerotischen Plaques in der Aorta von Mäusen durch spezielle Wirkstoffe verringert werden.

zu erwartender Nutzen: Bei positiven Ergebnissen bei den Mäusen ist in weiterer Folge auch für menschliche Patientinnen eine Verringerung oder sogar Vermeidung von atherosklerotischen Plaques zu erwarten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse erhalten die speziellen Wirkstoffe über das Trinkwasser oder über eine Magensonde verabreicht, sodass der höchste Schweregrad der Experimente als "mittel" einzustufen ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 120 Mäuse über einen Zeitraum von 2 Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Die Experimente können nur in einem Gesamtorganismus durchgeführt werden, da bei der Entstehung der Atherosklerose viele Organsysteme zusammenspielen, z. B. Gefäßsystem, Immunsystem, Nervensystem, Hormonsystem, usw.

Verminderung: Das Personal zur Durchführung der Experimente ist sehr gut ausgebildet und verfügt über eine langjährige Sachkunde zur Durchführung der Behandlungen der Tiere.

Verfeinerung: Für die Gabe der speziellen Wirkstoffe über das Trinkwasser brauchen die Tiere nicht festgehalten zu werden. Dadurch werden die Belastung und der Stress der Tiere deutlich verringert.

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

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

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Ursache für Todesfälle in Österreich und der westlichen Welt. Bei der Tumorentstehung spielt die präzise Regulierung der Zellteilung eine ausschlaggebende Rolle. Wir werden die Rolle spezieller Proteine, die das Wachstum der Zellen verlangsamen, in der Entstehung von Blutkrebs untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Beitrag zur Aufklärung der komplexen Mechanismen der Tumorentstehung. Besseres Verständnis der Funktionsweise von Proteinen, die das Wachstum von Blutkrebszellen beeinflussen können. Diese Erkenntnisse können möglicherweise zu neuen Therapieansätzen bei menschlichen Patienten führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Mindestanzahl der Tiere wird an den Folgen von Blutkrebserkrankungen leiden.

2. Art und Anzahl der Tiere

680 Mäuse (über einen Zeitraum von 5 Jahren).

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

Vermeidung: Im Vorfeld dieser Studie wurden eine Vielzahl von Experimenten mit Zelllinien durchgeführt und die molekularen Mechanismus in vitro eingehend untersucht.

Verminderung: Zur Bestätigung der bisherigen Ergebnisse am lebenden Organismus sind Mausversuche unbedingt notwendig. Durch eine sorgfältige Auswahl der Tiermodelle und einer genauen Planung der Experimente wird die Anzahl der krankheitstragenden Tiere auf das notwendige Minimum reduziert. Um in-vivo Experimente zu reduzieren, werden Zellen aus den Mäusen isoliert und, wenn immer möglich, ex-vivo Untersuchungen in der Zellkultur durchgeführt.

Verfeinerung: Es werde optimierte Haltungsbedingungen verwendet. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet und bei Anzeichen von Tumorschmerzen werden Analgetika verabreicht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 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

Kuhwarzen werden beim vor allem jungen Rind von den bovinen Papillomviren 1 und 2 (BPV1/2) verursacht. Diese Warzen bilden sich zwar in den meisten Fällen zurück, hinterlassen in einigen Fällen jedoch bleibende Schäden. Im Rahmen des geplanten Tierversuches soll getestet werden, ob ein BPV VLP-Impfstoff die natürliche Infektion mit BPV1/2 und damit die Entstehung von Kuhwarzen wirksam verhindern kann.

zu erwartender Nutzen: Kann die Wirksamkeit des Impfstoffes beim Rind nachgewiesen werden, so könnte dieser nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung zur Vorbeugung von Kuhwarzen eingesetzt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere der Impfgruppe werden 2 Mal geimpft, die Kontrolltiere erhalten ein Adjuvans. Alle Tiere werden über einen Zeitraum von mindestens 1 Jahr auf die Inzidenz von Kuhwarzen überprüft. Weiters wird den Tieren Blut abgenommen, um die Entwicklung der Serumantikörper Titer zu beobachten.

2. Art und Anzahl der Tiere

76 Rinder

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

Vermeidung: Impfstudien müssen an der Zielspezies (in diesem Fall Rind) durchgeführt werden und können nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Mithilfe von statistischen Methoden wurde die Anzahl von Versuchstieren festgelegt, die unbedingt erforderlich ist, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere bleiben während des gesamten Tierversuchs in ihrer gewohnten Umgebung. Abgesehen von den Impfungen und Blutabnahmen werden den Tieren durch den Tierversuch keine Belastungen zugefügt.

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

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

Die Differenzierung und Zellteilung von Blutzellen und Stammzellen und die Entwicklung von Blutkrebs stehen im Vordergrund dieses Tierversuches. Im Detail werden die Interaktion von hämatopoetischen Zellen, die Wechselwirkungen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und deren Umgebung und die Abhängigkeiten unterschiedlicher hämatopoetischer Zellen voneinander untersucht. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind relevant für die Erforschung der Selbsterneuerung, der Reifung und der Immunfunktion von Blutzellen.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse zur Funktionen von spezifischen Signalmolekülen in hämatopoetischen Zellen, die Stammzellfunktionen und Reifung von Immunzellen beeinflussen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse erhalten im Rahmen der Experimente Injektionen (mit z. B. T-Zellen, Antikörpern). Im Rahmen von Knochenmarktransplantationsexperimenten werden Mäuse einmalig bestrahlt, und anschließend mittels intravenöser Injektion mit Knochenmarkzellen behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1950 Mäuse

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

Es werden gut etablierte und international akzeptierte Mausmodelle unter Berücksichtigung aller Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung bei den geplanten Versuchen durchgeführt. Für die Erhaltung von aussagekräftigen Resultaten ist die Versuchstierzahl basierend auf langjährige Erfahrung und einer statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit so gering wie möglich kalkuliert. Der Einsatz von qualifizierten und umfassend ausgebildeten Tierpflegern sowie die Fachkompetenz der beteiligten Wissenschaftler garantieren dafür, dass die Zahl der benötigten Tiere und die unangenehmen Empfindungen, denen sie ausgesetzt sind, so gering wie möglich gehalten werden.

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

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

Chronisch entzündliche Erkrankungen unterschiedlicher Genese, wie Autoimmunität, zählen zu den größten Herausforderungen der Medizin in diesem Jahrhundert. Die molekularen Grundlagen dafür sind aber noch nicht ausreichend erforscht.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll molekulare Mechanismen der Autoimmunität und Osteoimmunologie beschreiben und könnte dabei zur Entwicklung von neuen Therapien führen, mit dem Ziel menschliches Leid zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse mit verändertem genetischen Hintergrund werden in verschiedenen murinen Modellen der Autoimmunstörungen und Osteoporose untersucht. Diese Mäuse werden dabei vorübergehend Entzündungszeichen im ZNS und Knochenabbau aufweisen und mittelgradig belastet werden. Es werden Mäuse mit unterschiedlichen Genotypen verwendet, wobei manchen Tieren bestimmte Moleküle in Immunzellen fehlen. Diese Tiere sind gesund und zeigen keinerlei Krankheitszeichen. Da das Immunsystem eine wichtige Rolle in chronisch entzündlichen Erkrankungen spielt, erwarten wir, dass der Verlust dieser Moleküle in Immunzellen große Einflüsse auf den Krankheitsverlauf haben wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden hierfür 1560 Mäuse verwendet.

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

Zur Vermeidung der Tierversuche werden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, diese Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche. Wir werden unser Experimente verfeinern um sicherzustellen, dass die Tiere so wenig als möglich leiden. Die geplanten Experimente sind standardisiert und die benötigten Tierzahlen wurden statistisch errechnet. Dies gewährleistet, dass die Zahl an benötigten Tieren minimiert wird.

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

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

Gehirntumore sind Geschwülste, die sich innerhalb des Schädels aus ganz unterschiedlichen Bestandteilen des Gehirns entwickeln. Das Tumorpotential von Stammzellen, den Rest an undifferenzierten oder unvollständig differenzierten Zellen in abgeleiteten Zellprodukten gilt es sorgfältig zu analysieren. Die Tumorentwicklung wird hauptsächlich von Signalen aus der Umgebung kontrolliert. Dadurch kann die Analyse von Stammzellen in der Zellkultur die präzisen Regulationsmechanismen nicht korrekt widerspiegeln.

zu erwartender Nutzen: Zu verstehen, wie Gehirntumore reguliert werden und welche Faktoren sie bestimmen ist deshalb von größter Wichtigkeit um die vor genannten Krankheiten besser zu verstehen und neue Therapieoptionen zu etablieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden Zellen injiziert, welche zur Bildung von soliden Tumoren führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

900 Mäuse

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

Die geplanten Tierversuche basieren auf Ergebnissen vorangegangener Tierversuche unter Verwendung von etablierten und international akzeptierten Mausmodellen. Vor diesem Hintergrund wurden experimentelle Protokolle mit Verwendung von Tieren entwickelt, die sowohl die Anzahl der notwendigen Tiere als auch Schmerz, Unannehmlichkeiten, Stress und Belastungen minimieren. Das Projekt wurde im Hinblick auf Verwendung geringstmöglicher Tierzahl geprüft. Derzeit gibt es keine anderen Methoden, die wissenschaftlich aussagekräftig sind, um zu diesen Erkenntnissen zu kommen. Zusätzlich werden alternative Modelle analysiert und erforscht. Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den eingeforderten Standards.

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

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

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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind gemäß § 3 Abs. 1 Z 3 TVG 2012 dem Schweregrad „mittel“ zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die im Zeitraum von 4 Jahren zu untersuchenden Tiere sind 353 Ratten.

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

Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, der täglichen tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und der täglichen tierpflegerischen Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere verhindert 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

Myokardinfarkt stellt immer noch mit anderen Herzkreislauferkrankungen den "Killer Nummer 1" in den Ländern der "1. Welt" dar. Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass die frühe Wiedereröffnung (Reperfusion) des verschlossenen Gefäßes zu einer Verminderung der Infarktgröße und des einhergehenden Schadens (Ischämieschadens) bis hin zu höherem Überleben führt. Im vorliegenden Projekt soll nun der Effekt von einer kurzfristigen Unterbrechung des Blutflusses am Bein, vergleichbar mit dem Aufblasen einer Blutdruckmanschette, auf die Langzeitergebnisse nach Herzinfarkt untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Effektes erklären und so die Anwendung am Menschen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

192 Ratten

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

Vermeidung: 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.

Verminderung: Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Juli 2019 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

Trotz intensiver Forschungsbemühungen weisen kleinlumige Gefäßprothesen aus künstlichen Materialien keine zufriedenstellenden Offenheitsraten auf. Ursachen dafür sind die mangelnde Endothelialisierung der Kunststoffe und/oder eine ungehemmte Proliferation von glatten Muskelzellen. In diesem Projekt wollen wir untersuchen ob S-Nitroso-Albumin (SNA) einen positiven Effekt auf die Endothelialisierung und auf die Verhinderung der Entstehung von Intimahyperplasie von kleinlumigen Gefäßprothesen hat. Dazu sollen Kunststoffprothesen aus Poly-E-caprolacton und Polyetherurethan, die S-Nitroso-Albumin enthalten, mit nicht-modifizierten Prothesen verglichen werden. Nach der Biokompatibilitätstestung in-vitro werden die Gefäßprothesen in Schweinen, die aus einem Akutversuch stammen in Narkose hinsichtlich Thrombogenität in einem arteriovenösen Shuntmodell getestet. In einem Rattenmodell wird die Funktionalität der Implantate über einen längeren Zeitraum untersucht.

zu erwartender Nutzen: Es gibt sehr viele Patienten bei denen körpereigene Ersatzgefäße aufgrund Vorerkrankungen nicht verwendet werden können und die ein künstliches Ersatzgefäß benötigen würden. Die Verschlussraten von künstlichen Gefäßprothesen mit kleinem Durchmesser sind derzeit trotz aller Forschungsanstrengungen inakzeptabel hoch. Ein funktionell vollwertiges Implantat würde für ein großes Patientenkollektiv, das an kardiovaskulären Erkrankungen leidet, von großem Nutzen sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Prothesen werden mit frischem Schweineblut vorgetestet. Anschließend werden die Gefäßprothesen in Ratten in einem gut etablierten Tiermodell in chronischen Versuchen getestet. Die Belastung der Ratten ist postoperativ circa mittelgradig. Nach 1-2 Tagen zeigen die Tiere keinerlei Störungen des Allgemeinbefindens. Die Tiere erhalten eine suffiziente Schmerztherapie über 5 Tage.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Schweine (aus Vorversuch)

140 Ratten

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

Vermeidung: Nach einer umfangreichen Testung in der Zellkultur muss die Funktionalität von Implantaten letztendlich in-vivo getestet werden.

Verminderung: Es werden die geringstmöglichen Tierzahlen verwendet, die ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erlauben.

Verfeinerung: Die Versuche finden unter standardisierten Versuchsbedingungen statt. Das chirurgische Implantationsmodell ist gut etabliert.

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 und Plasmagewinnung

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 10000 Mäusen, 1000 Ratten und 500 Kaninchen für 5 Jahre

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

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

Verminderung:

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

Verfeinerung:

- Die Blutabnahme wird unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.
- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert.
- Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“
- Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen weiterhin die Liste der häufigsten Todesursachen der westlichen Industrienationen an. Zur weiteren Evaluierung vielversprechender Signaltransduktionskaskaden im Prozess der progressiven Herzinsuffizienz, planen wir das in vivo Studium multipler genetischer Mausmodellen mit Hilfe von bestens etablierten Herzinsuffizienzmodellen.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse ermöglichen gezielte pharmakologische Therapiestrategien zur Behandlung progredienter Herzerkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mit Hilfe der Herzinsuffizienzmodellen wird eine klinisch relevante ischämische Kardiomyopathie mit konsekutiver Herzinsuffizienz induziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

1440 Mäuse

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

Die geplanten Tierversuche basieren auf Ergebnissen vorangegangener Tierversuche unter Verwendung von etablierten und international akzeptierten Mausmodellen. Vor diesem Hintergrund wurden experimentelle Protokolle mit Verwendung von Tieren entwickelt, die sowohl die Anzahl der notwendigen Tiere als auch Schmerz, Unannehmlichkeiten, Stress und Belastungen minimieren. Das Projekt wurde im Hinblick auf Verwendung geringstmöglicher Tierzahl geprüft. Derzeit gibt es keine anderen Methoden, die wissenschaftlich aussagekräftig sind, um zu diesen Erkenntnissen zu kommen. Zusätzlich werden alternative Modelle analysiert und erforscht. Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den eingeforderten Standards.

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 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

zu erwartender Nutzen: Zweck der beantragten Versuche ist es, die Übertragbarkeit von in Zellkulturen Charakteristika neuer Pharmazeutika auf lebende Tiere zu überprüfen. Dabei sollen auch mögliche unspezifische Wirkungen erhoben werden.

zu erwartender Schaden: Die Belastung der Tiere besteht durch eine Injektion, welche jedoch unter Narkose erfolgt. Im Allgemeinen zeigen die Tiere weitgehend normales Verhalten und keine markanten Auswirkungen der Substanzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 80 Mäuse in insgesamt 3 Jahren untersucht.

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

Durch die Narkose wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Im Vorfeld zu diesen Untersuchungen laufen Experimente an Zellkulturen um mögliche toxikologische Nebenwirkungen der Therapie auszuschließen. Durch ein zweistufiges Verfahren werden nur so viele Tiere wie absolut notwendig 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

Trotz Kenntnis der Symptomatik und Funktionsstörungen von Parkinson sind die Krankheitsmechanismen, die zum neuronalen Zelltod führen, noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod deutlich zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Behandlungen sind bisher rein symptomatisch. Die Suche nach neuen Arzneimitteln, die in der Bekämpfung der Parkinson Erkrankung Einsatz finden könnten, ist daher ein vorrangiges Ziel von vielen Pharmaunternehmen.

zu erwartender Schaden: Die hier verwendeten Parkinsonmäuse wurden bereits zuvor erfolgreich für die Parkinsonforschung eingesetzt. Transgenen Mäusen und ihre nicht transgenen Geschwistertieren wird eine von zwei Testsubstanzen oder der Kontrollsubstanz in den lateralen Ventrikel injiziert. Die Tiere werden wöchentlich in unterschiedlichen Verhaltenstests auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand und motorische Defizite untersucht. Nach 5 Wochen werden die Tiere euthanasiert, unterschiedliche Gewebe entnommen und biochemisch und histologisch auf Parkinson-typische Pathologien untersucht.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt sollen neue monoklonale Antikörper auf ihre Wirksamkeit gegen das Alpha-Synuclein Protein im Tier untersucht werden. Ziel dieser Studie ist die Testung zweier neuer Testsubstanzen auf ihre Wirkung gegen Symptome der Parkinson Krankheit.

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Mäuse (60 männliche Mäuse und 40 nicht transgenen Geschwistertiere)

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

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.

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

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

Ziel ist die Zucht und Erhaltung einer transgenen Alzheimer Mauslinie für zukünftige Projekte zur präklinischen Untersuchung der mit der Alzheimer Erkrankung einhergehenden Plaque Pathologie und Neuroinflammation. Alzheimer ist eine der häufigsten humanen, altersabhängigen neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Das klinische Symptom der Erkrankungen ist der zunehmende Verlust der kognitiven Fähigkeiten.

zu erwartender Nutzen: Transgene Alzheimer Mausmodelle und ihre Anwendung in der Grundlagenforschung liefern wichtige Daten zur Krankheitsentstehung, und sind essentiell für die Entwicklung von neuen Therapieformen.

zu erwartender Schaden: Im Rahmen der Zucht entsteht für die Tiere Schaden bzw. Schmerz vom Schweregrad „mittel“. Die Genotypisierung erfolgt anhand einer Schwanzspitzenbiopsie, um entsprechende Gewebemengen für die DNA Analyse zu gewährleisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

1044 Mäuse

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

Vermeidung: In vivo Analysen der Alzheimer Erkrankung sind derzeit durch keine in vitro Versuche zu ersetzen, da die Nachstellung solcher komplexer Erkrankungen des Gehirns in vitro derzeit nicht möglich ist. Die bei der Zucht entstandenen transgen negativen Tiere werden nicht euthanasiert sondern für zukünftige Projekte als Kontrolltiere verwendet.

Verminderung: Die Anzahl der zu züchtenden Tiere wird so gering wie möglich gehalten, jedoch so gewählt, um noch statistische Signifikanz zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Tiere werden sorgfältig beobachtet und sollte ein allgemein negativer Eindruck oder eventuelle Anzeichen von Schmerzen auftreten, werden mit Rücksprache der tierhaltungsinternen Tierärztin sofortige Gegenmaßnahmen eingeleitet. Wir sind unter anderem bemüht Stress und Schmerzen für die Tiere

zu vermeiden. Für die Zucht werden den Tieren keine Schmerzen zugefügt und Stress wird bestmöglich 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

Die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren ist die Standardtherapie, die es hämophilen Menschen ermöglicht, ein normales Leben zu führen. Diese Substitutions-therapien führen allerdings in vielen Fällen zur Bildung von Antikörpern gegen den betreffenden Gerinnungsfaktor. Diese Hemmkörper verhindern die Wirksamkeit der applizierten Gerinnungsfaktoren und führen wieder zu erhöhter Blutungsneigung. Bei Eintritt dieser oft lebensbedrohenden Komplikationen ist die Therapie mit Anti Inhibitor Coagulant Complex (AICC) oder aktiviertem Gerinnungsfaktor VIIa die Standardtherapie. In diesem Projekt soll ein Kaninchenmodell etabliert werden, das für die Wirksamkeitstestung eines neu entwickelten AICC-Präparates verwendet werden kann. Gleichzeitig soll die pharmakologisch am besten wirksamste Präparation des AICC-Präparates in diesem Modell evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Herstellung eines verbesserten Produktes für Patienten mit Hämophilie

zu erwartender Schaden für die Tiere: alle Untersuchungen werden in Vollnarkose durchgeführt. Die Tiere werden anschließend getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Kaninchen

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit des Produktes muss nach der in-vitro Testung in einem lebenden Organismus bestätigt werden.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Etablierung des Modells und für die Evaluierung der geeigneten Formulierung und Konzentration des AICC notwendig sind.

Verfeinerung: Alle Untersuchungen finden unter standardisierten kontrollierten Bedingungen statt.

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

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

Projektziele: Hauptziel dieses Projekts ist es, falsch positive Reaktionen im Zuge von Allergietests zwischen erkrankten und gesunden Tieren anhand der Hausstaubmilben (HSM) Sensibilisierung zu charakterisieren, um den zugrunde liegenden Pathomechanismus zu beschreiben und dadurch Defizite in der Diagnostik von Allergien zu beheben.

zu erwartender Nutzen: Wichtige Erkenntnisse über die Wechselwirkung des Immunsystems mit Umweltbedingungen und der Hautbarriere sollen gewonnen werden, um die Diagnostik und Therapie von Allergien zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zusätzlich zum routinemäßig in Praxen als Hauttest und Patchtest durchgeführten Allergietest erfolgt eine Blut- und Speichelprobenentnahme.

2. Art und Anzahl der Tiere

156 Hunde

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

Vermeidung: Da die Allergie ein hochkomplexes Immungeschehen darstellt, sind die Allergieaustestung sowie die Blutprobengewinnung am lebenden Hund unabdingbar. Ein Ersatz steht daher nicht zur Verfügung.

Verminderung: Um die erforderliche Fallzahl, die mittels t-Test ermittelt wurde, zu minimieren, wird nach der Testung von 80% der Studienpopulation eine Interimsanalyse durchgeführt und auf Signifikanz überprüft. Bei ausreichender Signifikanz wird der Versuch beendet.

Verfeinerung: Der Routineintrakutantest wird bei erkrankten Hunden in Sedierung durchgeführt. Dadurch wird die intradermale Injektion der Allergene vereinfacht und das Blut kann schmerzfrei durch einen Venenkatheter gewonnen werden.

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

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

Ziel: Messungen der Milchproduktion und Jungtierentwicklung in Goldhamstern, denen das Fell dorsal durch Rasur zur Erleichterung der Wärmeabgabe entfernt wurde.

zu erwartender Schaden: Außer einer Injektion, einer 2-maligen Blutabnahme und der dorsalen Rasur der Fells, die während der Manipulationen zu einer mäßigen Belastung der Tiere führen können, werden die Tiere keinen weiteren Schaden erleiden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen helfen, optimale Aufzuchtbedingungen für Weibchen verschiedener Kleinsäugetierarten zu etablieren und einen Beitrag zur Kenntnis der Reproduktionsphysiologie von Heimtieren wie dem Goldhamster leisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 weibliche Goldhamster (*Mesocricetus auratus*).

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

Vermeidung: Da es in dieser Studie um Jungenaufzucht bzw. Reproduktion geht, gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen alternativen Forschungsansatz.

Verminderung: Die Tierzahl konnte durch den Verzicht auf eine Kontrollgruppe reduziert werden, da die entsprechenden Datensätze aus einer vorangegangenen Studie verwendet werden können. Mittels Poweranalyse wurde somit die optimale Stichprobengröße ermittelt, um mit der möglichst niedrigen Anzahl an Tieren noch ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichment-Material sowie spezies-angepasste Futtermittel werden eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das absolut notwendige Minimum reduziert. Die Rasur des Rückens erfolgt erst am 4. Laktationstag, um den Weibchen während der sensiblen Phase nach der Geburt ausreichend Zeit für die Milchproduktion und Gewöhnung an den Wurf

zu geben. Da die Weibchen bereits vor Beginn der Studie an die menschliche Hand gewöhnt werden, ist das Handling mit geringem Stress verbunden.

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

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

Im Rahmen dieses Projekts planen wir die biologische Rolle von Zelltod-kontrollierenden Proteinen welchen eine Rolle in der Pathogenese verschiedener Lebererkrankungen und bei Leberversagen zugeschrieben wird zu untersuchen. Bei den geplanten Analysen sollen insgesamt 210 genetisch modifizierte Mäuse verwendet werden, um den Einfluss veränderter Proteinniveaus auf die Funktionalität der Leber nach Vergiftung zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Mit diesen Versuchen können eine Reihe neuer Erkenntnisse in Hinblick auf die Rolle dieser Gene bei akutem Leberversagen und Regeneration gewonnen werden. Dieses Wissen soll verwendet werden die Behandlung akuter und chronisch Lebererkrankungen zu verbessern und somit diese Untersuchungen im Tiermodell rechtfertigen.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden für das Tier beschränkt sich auf Blutabnahme aus der Wange und einmalige Injektion eines Schmerzmittels in die Bauchhöhle, welches auch beim Menschen zur Anwendung kommt.

2. Art und Anzahl der Tiere

210 Mäuse

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Maligne Erkrankungen der Leber stellen eine multifaktorielle Pathologie dar, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Maße abgebildet werden kann. Wo immer möglich, und informativ, wird auf Zellkulturanalyse zurückgegriffen.

Verminderung: In der Regel werden nur so viele Tiere verwendet, die nötig sind, um statistisch signifikante Unterschiede zuverlässig erkennen zu können.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-5 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig ein Häuschen & Nistmaterial als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden nach Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen

durch Revierkämpfe zu vermeiden. Die Kontrolle der Tiere erfolgt im Akutversuch stündlich.

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

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

Patienten mit Diabetes Mellitus müssen sich täglich Insulin-Injektionen verabreichen. Dieser Applikationsweg hat allerdings mehrere Nachteile, dazugehören beispielsweise allergische Reaktionen und Schmerzen, welche sich negativ auf die „Compliance“ des Patienten auswirken. Daraus ergibt sich eine starke Nachfrage für die Entwicklung von oralen Verabreichungsformen. In unsere Forschungsgruppe wurden zwei richtungsweisende Strategien für die orale Insulingabe entwickelt, welche in in-vitro Studien bereits ein hohes Wirkungspotential aufwiesen. Deshalb möchten wir nun die Wirksamkeit beider entwickelter Systeme im Tierversuch prüfen.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen detaillierte Erkenntnisse über die orale Bioverfügbarkeit von Insulin, bei Verabreichung in verschiedenen Arzneiformen, gewonnen werden.

zu erwartender Schaden: Die Versuchsdurchführung ist auf 24h begrenzt und so geplant, dass die Tiere keinem Stress ausgeliefert sind. Der Versuch besteht aus oraler, intravenöser und subkutaner Verabreichung von Arzneiformen und venöser Blutentnahme. Durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 42 Ratten benötigt.

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

Es stehen bis dato keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung um die komplexen Einflüsse auf das in vivo Verhalten von Arzneistoffen zu untersuchen. Daher ist für eine verlässliche Beantwortung der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß die entwickelten Systeme die orale Bioverfügbarkeit von Insulin verbessern können, nicht durch tierversuchsfreie Methoden möglich. Um die Belastung der Versuchstiere auf ein nötiges Minimum zu reduzieren, erfolgen Probenentnahmen nur zu relevanten Zeitpunkten. Zahlreiche in vitro-

Studien sind im Vorfeld durchgeführt worden, so dass Experimente mit Tieren auf ein Mindestmaß begrenzt werden können.

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

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

Zytotoxische Immunreaktionen sind zur Bekämpfung verschiedener viraler Infektionen, sowie zur Abwehr von Tumorerkrankungen entscheidend. Dabei haben zytotoxische T-Zellen (CTL) eine maßgebliche Funktion. CTL erkennen und eliminieren infizierte oder Tumorzellen und verhindern damit eine Ausbreitung des Virus oder des Tumors. Dieser Prozess erfordert jedoch eine vorangehende Aktivierung von spezifischen, aber inaktiven CTL in den lymphatischen Organen wie Milz oder Lymphknoten. Diese Aktivierung erfolgt durch Immunzellen, den sogenannten antigenpräsentierende Zellen (APC) zu denen dendritische Zellen (DC) gehören. Die Haut ist ein attraktives Organ für die Verabreichung von Impfstoffen, da sie eine große Vielfalt an DC enthält, die in der Lage sind antigenspezifische Immunreaktionen gezielt einzuleiten. Die gängigste Immunisierungstechnik dabei ist die Nadelinjektion. Die Wirksamkeit vieler Impfstoffe liegt jedoch vor allem in der Generierung von Antikörperreaktionen und weniger in der Induktion einer zytotoxischen Immunantwort. In dem geplanten Projekt wollen wir untersuchen, unter welchen Bedingungen verschiedene Fremdproteine, wenn sie über die Haut eingebracht werden, zu einer effizienten CTL Reaktion führen. Dabei möchten wir zwei verschiedene Techniken, nämlich intradermale (i.d.) Injektion und Laser-unterstützte Immunisierung miteinander vergleichen. Zusätzlich möchten wir mit Hilfe von genetisch-modifizierten Mäusen herausfinden, welche Subklasse von DC für die Induktion einer zytotoxischen Immunreaktion wichtig ist.

zu erwartender Nutzen: Falls sich herausstellen sollte, dass mit dem Laser eine effiziente zytotoxische Immunreaktion induziert werden kann, ist diese Technik der intradermalen Injektion vorzuziehen, da sie eine nahezu schmerzlose Verabreichung des Proteins über die Haut ermöglicht und gut verträglich ist. Zusätzlich hätte das Laserverfahren einen großen Vorteil gegenüber der Nadelinjektion, da mit dieser Methode gezielt dendritische Zellen in der Haut angesprochen werden was bei intradermalen Injektion nicht möglich ist. Mit diesem Projekt könnte das erste Mal gezeigt werden, dass mittels Proteinimmunisierung über die Haut nicht

nur Antikörper, sondern zusätzlich auch zytotoxische Immunreaktionen gegen Proteinantigene eingeleitet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle, für dieses Projekt relevante Methoden stellen für die betroffenen Tiere eine geringe Belastung dar. Fallweise auftretende Hautreizungen werden von den Experimentatoren und von geschulten Tierpflegern engmaschig kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Mäuse

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

Vermeidung: Zweck des beantragten Projekts ist die Analyse von zytotoxischen Immunreaktionen, welche nach Proteinimmunisierung über die Haut eingeleitet werden sollen. Immunreaktionen entstehen durch die Wechselwirkung verschiedener Zelltypen, die im Körper in peripheren Organen/Geweben, in den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz) sowie in Blut und Lymphe zu finden sind. Eine authentische Repräsentation immunologischer Gesamtprozesse erfordert das Zusammenwirken dieser Zelltypen im Kontext des gesamten Organismus. Wegen der Komplexität und Dynamik all dieser Prozesse können die beabsichtigten Fragestellungen nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf.

Verfeinerung: Alle Eingriffe an lebenden Versuchstieren werden grundsätzlich so geplant, dass sie die geringstmögliche Belastung verursachen. In Relation zur geringen Belastung durch die Eingriffe selbst, stellt das Handling der Tiere. z. B. eine kurzzeitige Fixierung in der Hand einen nennenswerten Stressfaktor dar. Bei den Manipulationen am lebenden Versuchstier wird diesem daher, wo immer vertretbar, die größtmögliche Bewegungsfreiheit eingeräumt, die eine sichere Handhabung noch gewährleistet. Unnötiger Transportstress wird vermieden, indem Eingriffe die keine speziellen Instrumente erfordern in den Tierräumen durchgeführt werden.

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

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

Das Hauptziel des Projektes ist die Prävention des postischämischen akuten Nierentransplantatversagens durch eine microRNA Blockade im Spenderorgan. Das akute Nierenversagen (ANV) ist der Hauptrisikofaktor für einen vorzeitigen Transplantatverlust nach einer Nierentransplantation. Trotz intensiver Bemühungen gibt es keine etablierte Prävention des ANV. Daher hat unsere Studie das Potential eine völlig neue Präventionsstrategie dieses klinischen Problems zu etablieren. Spezifisch in diesem Tierversuch soll der Zeitpunkt und die Konzentration der microRNA Blockade Behandlung bestimmt werden und darauf folgend die Auswirkung der microRNA Blockade auf den Ischämie-/ Reperfusionsschadens in der Niere untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

weitere 21 Ratten (insgesamt 84 Ratten)

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

Obwohl zur Erreichung unserer Projektziele Tierversuche unabdingbar sind, versichern wir dass die Anzahl an Tieren (Ratten) die für konklusive Ergebnisse nötig sind (statistische Fallzahlberechnung) auf ein Optimum (Minimum) reduziert wurden. Um redundante Tierversuche zu vermeiden wurde die Fachliteratur mit themenspezifischen Suchbegriffen genauestens durchsucht. Erfahrenes und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnissen zur Verfügung stehen werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Das Projektziel ist es, die Mechanismen, die zu diesen Krankheiten führen zu verstehen und diese neuen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für die Menschen zu nutzen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie z. B. erhöhter Blutdruck, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit oder die Zahl der Atemzüge der Tiere unter Belastung kann leicht erhöht werden, sie können sich aber gut anpassen. Die Tiere erfahren möglicherweise kurzzeitigen milden Schmerz (z. B. bei der Injektion der Anästhetika für die Vorbereitung der Narkose).

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 1440 (Erhöhung um 352 Mäuse)

Ratten, insgesamt 84 (Erhöhung um 36 Ratten)

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

Vermeidung: Herz-Kreislauf-Krankheiten umfassen eine Gruppe von Krankheiten, die verschiedene Organe (wie Herz, Niere, Gehirn oder Lunge) betreffen. Die Mechanismen, die zu Schädigung dieser Organe führen sind noch nicht verstanden. Um die Entstehung dieser Krankheiten zu verstehen sind Tierversuche unerlässlich. Bisher sind zu diesen Erkrankungen nur Daten und Erkenntnisse aus Tierversuchen bekannt.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen Plan vor, der die Anzahl der Tiere in der Kontrollgruppe reduziert. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht.

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

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

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

Chronische Niereninsuffizienz (CNI) stellt zunehmend eine Gefährdung der öffentlichen Gesundheit dar. Gegenwärtig sind weltweit, unabhängig von ethnischer Herkunft, 10% der erwachsenen Bevölkerung von einer chronischer Niereninsuffizienz betroffen -schätzungsweise benötigen 1,5 Mio. Patienten eine Nierenersatztherapie. Zur Entwicklung der CNI tragen multiple Faktoren, wie Infektionen, Medikamente, Toxine, mechanische Obstruktion, Autoimmun- oder genetische Erkrankungen bei. In den Industrienationen stellen jedoch Diabetes mellitus Typ-2 und der Bluthochdruck die häufigsten Ursachen für eine CNI dar. Unabhängig von der Ursache kommt es bei CNI zur fortschreitenden Vernarbung der Niere. Durch den Prozess der sogenannten Fibrose kommt es zur vermehrten Ablagerung von Bindegewebe in der Niere- die die Niere versorgenden Gefäße, die harnproduzierenden Anteile (die Nierenkörperchen oder Glomeruli) und die harnableitenden Strukturen (Nierentubuli) werden zunehmend durch Binde- bzw. Narbengewebe ersetzt, gehen verloren und verlieren damit auch ihre Funktion. In der Folge wird weniger Harn produziert, die Ausscheidung von Toxinen wird eingeschränkt und die Niere erhält keine Nährstoffe aus dem Blutkreislauf. Dadurch schreitet die CNI bis zum totalen Verlust der Nierenfunktion fort, ein Endpunkt, der nur durch Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) behandelt werden kann. Die gegenwärtig verfügbaren Behandlungsmethoden einer CNI im Frühstadium sind rein symptomatisch und bestehen lediglich in der Optimierung der Kontrolle der bekannten Risikofaktoren, wie Hochdruck und Atherosklerose, unter Verwendung von Blutdruck- und Blutfett senkenden Medikamenten (ACE-Hemmer und Statine). Die Entwicklung neuartiger, auf den fibrotischen Prozess abzielenden Therapien erfordert jedoch ein besseres Verständnis des für die fortschreitende Nierenschädigung verantwortlichen molekularen Mechanismus. Früher nahm man an, dass Fibrose eine Folge der CNI sei, neuere Erkenntnisse aus Tiermodellen von Nierenerkrankungen zeigen aber ihre ursächliche Rolle. So konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zellen der Blutgefäße in der Niere (Perizyten, glatte Muskelzellen und Mesangialzellen), aber auch Zellen zwischen

den Nierentubuli (Fibroblasten) bei CNI beginnen, vermehrt Faserproteine und damit Binde- oder Narbengewebe zu bilden. Diese Zellen haben in der Entwicklung der Gewebe denselben Ursprung, sind Abkömmlinge der sogenannten Nieren(renale)-Stromazellen und spielen bei der Entwicklung der Niere eine wichtige Rolle. Nach Abheilung einer akuten Nierenerkrankung, aber auch beim Krankheitsprozess der Fibrose kommt es oft zu fortschreitender Vernarbung der Niere, wobei man nicht unterscheiden kann, wie und warum aus den "einfachen, ruhenden" Stromazellen "aktive" Tochterzellen werden, die vermehrt Bindegewebe produzieren und damit den pathologischen Prozess verursachen. Die Identifizierung von (genetischen) Markern, die diese Unterscheidung zuließen, würde neue Ansätze zur Untersuchung des Prozesses der Nierenfibrose und ihrer Therapie eröffnen.

zu erwartender Nutzen: Wir konnten in Vorarbeiten zeigen, dass ein Mitglied der GATA-Familie von Transkriptionsfaktoren (Moleküle in der Zelle, die an die DNA des Erbguts im Zellkern binden und die Produktion von Proteinen veranlassen) in allen von den Stromazellen abstammenden Zelltypen in der Niere gebildet wird. Um die Funktion des GATA-Moleküls bei der Entwicklung und Aktivierung renaler Stromazeilen zu untersuchen, möchten wir den Effekt des Fehlens des Gens, das für das Protein im Erbmaterial kodiert, bei Mäusen bestimmen. Die Analyse dieser Mäuse wird uns ermöglichen, die molekularen Mechanismen, die den GATA-Transkriptionsfaktor regulieren, zu identifizieren und Aufschluss über die bei CNI gestörten Zellprozesse geben.

zu erwartender Schaden: Wir erwarten, dass die Mäuse, in denen das GATA-Gen inaktiviert ist, vorerst in ihrer Entwicklung ohne Symptome bleiben, und sich die Folgen des Fehlens des Gens (sofern solche überhaupt feststellbar sind) erst in einem fortgeschrittenen Stadium feststellen lassen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 300 Mäuse (155 bereits verwendete; Aufstockung um 145 Mäuse).

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

Vermeidung: Das Design der vorliegenden Studie erfolgte unter Berücksichtigung des Konzepts der 3Rs. Wir werden konstant bemüht sein, die Anzahl von Tieren

möglichst gering zu halten und diese durch andere, angemessene in vitro Methoden, z. B. Zellkulturversuche, zu ersetzen. Allerdings kann die Untersuchung der Rolle des GATA-Transkriptionsfaktors in der Niere nur in Mausexperimenten durchgeführt werden, da die genetische Inaktivierung dieses Gens ausschließlich in Mausmodellen verfügbar ist. Mäuse stellen das niedrigste Wirbeltier dar, das ein ausreichend hohes Maß an physiologischer und genetischer Ähnlichkeit mit dem Menschen aufweist.

Verminderung: Die Tieranzahl wurde mittels Durchführung statistischer Power-Analysen so niedrig wie möglich gehalten. Unsere vorangehenden Untersuchungen haben etabliert, dass Mittelwerte und Standardabweichungen typischerweise eine Gruppengröße von 6 -20 Tieren erfordern, um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Diese Gruppengröße ist zur Erreichung der adäquaten statistischen Aussagekraft am besten geeignet, um weder Tierleben noch Geldmittel in den geplanten Experimenten zu vergeuden. Tierhaltung und Methodik der Versuche erfolgen unter standardisierten Bedingungen, um die biologische Variabilität der Ergebnisse zu minimieren.

Verfeinerung: Zur Minimierung jeglichen Stresses bei diesen Tieren werden wir sie sorgfältig beobachten und bei etwaigem Auftreten von Symptomen die Situation evaluieren. Bei Vorliegen von unzumutbarem Leid werden die Tiere auf humane Weise getötet. Die Mäuse werden in Gruppen in artgerecht ausgestatteten Käfigen (einschließlich Papier und Papprollen) gehalten, von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und von Veterinärmedizinern überwacht.

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

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

zu erwartender Nutzen: Die Projektziele und der zu erwartende Nutzen definieren sich primär über eine zukünftige verbesserte Bewahrung des Restgehörs und eine Reduktion der Nebenwirkungen nach Cochlea-Implantation durch die Evaluierung einer neuen Applikationsart (intratympanisches Hydrogel im Bereich der Rundfenster-Nische) des derzeitigen Goldstandards Dexamethason sowie des potenten Glucocorticoides Triamcinolon-Acetonid.

zu erwartender Schaden: inkludiert die Verabreichung des Wirkstoffs durch das Trommelfell in das Mittelohr (Tiere in Narkose), den operativen Eingriff der Cochlea-Implantation und die wiederholte Anästhesie zur Durchführung der objektiven Hörmessungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

70 Meerschweinchen (Erhöhung um 30 Tiere).

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

Um eine statistische Aussagekraft zu gewährleisten ist die angegebene Anzahl an Tieren nötig, wobei die Invasivität bereits auf ein Minimum reduziert wurde und der Einsatz eines etablierten Modells zur internationalen Vergleichbarkeit beiträgt. Die verwendete Gruppengröße wurde aufgrund einer Fallzahlplanung berechnet. Durch Standardisierung aller Versuchsbedingungen wird die Streuung der Versuchsergebnisse vermindert und somit die Tierzahl zusätzlich auf das notwendige Minimum gesenkt.

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

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

Fettleibigkeit, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in westlichen Zivilisationen Massenerkrankungen dar. In Westeuropa sind mehr als 50% der Bevölkerung übergewichtig und mit ca. 15 Mio. Todesfällen pro Jahr sterben ungefähr doppelt so viele Menschen weltweit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt und Gehirnschlag als an Krebs. All diesen Erkrankungen liegen unter anderem Fettstoffwechselstörungen zugrunde, die zur massiven Einlagerung von Fetten in Körperzellen und zur Ablagerung von Cholesterin in der Arterienwand führen. Fette dienen dem Körper nicht nur als Langzeitspeicher von Energie, sie sind auch wichtige Botenstoffe und Signalmoleküle im Körper. Deshalb wird Fett nicht nur im Fettgewebe, sondern zu einem kleinen Teil in fast allen Körperzellen gespeichert. Um gespeichertes Fett zu mobilisieren, besitzt der Körper spezielle fettspaltende Enzyme, sogenannte Lipasen. Jede Lipase ist für einen ganz bestimmten Schritt im Abbau verantwortlich. Der Körper besitzt ein äußerst kompliziertes Steuerungs- und Regelsystem, mit dem er jeden einzelnen Zellprozess sehr fein abstimmen kann. Zur Untersuchung des Energie- und Fettstoffwechsels werden neben Zellkulturexperimenten auch Modellorganismen herangezogen, wie z. B. Würmer, Insekten oder Fische. Jedoch können diese Modelle häufig nicht direkt mit einem Säugetier verglichen werden. Daher werden in der Forschung nach wie vor Mausmodelle hergestellt und untersucht. Die Maus hat einen komplexen Organismus und der weist Stoffwechselmechanismen auf, welche in allen Säugetieren ident sind. Dadurch können wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die Ansatzpunkte für die Prävention und Behandlung von Krankheiten bieten. Wir sind an der biologischen Charakterisierung von Enzymen interessiert, die den Abbau von Lipiden in Säugerzellen katalysieren. Diese lipolytischen Enzyme spielen eine wichtige Rolle in vielen biologischen und pathologischen Prozessen, da sie die Verfügbarkeit von Lipiden sowohl für die zelluläre Energieproduktion, als auch für Synthese- und Signaltransduktionsreaktionen kontrollieren. Es existieren zahlreiche genetische Erkrankungen, die einen Defekt im Phospholipid-, Triglyzerid-, oder Cholesterinester-Abbau aufweisen. Darüber hinaus

können Veränderungen von lipolytischen Aktivitäten auch die Entstehung von häufig vorkommenden Stoffwechselerkrankungen beeinflussen, wie z. B. Fettleibigkeit, Dyslipidämien, Typ 2-Diabetes, Atherosklerose, und auch Tumor-induzierte Kachexie. Dennoch sind viele Lipasen unzureichend charakterisiert oder unentdeckt. Ziel unserer Forschung ist es neue Lipasen zu identifizieren und deren biologische Funktion mithilfe von biochemischen, zell- und molekularbiologischen Methoden zu erklären. Um die Funktion von einem Enzym in einem komplexen Organismus zu verstehen, sind jedoch Tierversuche unumgänglich.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten aus den Experimenten neue Einblicke in den Fettstoffwechsel zu gewinnen, die auch medizinisch relevant sind. Die Erkenntnisse unserer Studien könnten unser Verständnis über die Entstehung von Stoffwechselerkrankungen wesentlich verbessern und neue Wege zur Therapie dieser Erkrankungen aufzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Experimente durchzuführen, müssen folgende Methoden angewandt werden (Schweregrad: gering bis mittel): Schwanzspitzenbiopsie (2 mm) zur Genotypisierung, Blutabnahme, Operation unter Narkose, Behandlung mit diversen Wirkstoffen (Insulin, Lipase-Inhibitoren, Cannabinoiden, orale Gavage, Opioidrezeptor Agonisten, Lipopolysacchariden), Diätstudien und kurzfristiger Nahrungsentzug (max. 12 Stunden).

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 30 Mäuse auf insgesamt 7096 Mäuse.

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

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

rungen zwischen Mausmodel und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 3 und 10 Tieren. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, sodass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere stark vermindert werden und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden können.

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

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

Infektionen der Lunge gehören zu den häufigsten und gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Selbst in der Antibiotika-Ära sind sie immer noch eine der Hauptursachen von Hospitalisierung und Tod. Wir studieren immunologische Mechanismen, die ganz wesentlich die Abwehr einer Infektion beeinflussen und erwarten uns wichtige neue Erkenntnisse, die zu einer verbesserten Abwehr führen können.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Abwehr von Bakterien durch das Immunsystem werden erwartet. Diese Erkenntnisse können sowohl für diagnostische als auch therapeutische Interventionen von Bedeutung sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Einige der Tiere werden mit Bakterien infiziert, was zu einer Lungenentzündung führt, die im fortgeschrittenen Stadium zu Krankheitssymptomen führt und im schlimmsten Fall tödlich sein kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Total 1252 Mäuse (Aufstockung um 698 Tiere)

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

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

Verminderung: Es wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt.

Verfeinerung: Sämtliche Eingriffe werden unter Narkose durchgeführt. Die Infektionen werden derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens **30. September 2018** vorgesehen.

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

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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der bisher medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der PSC ist die Bildung von Bindegewebe rund um den Gallengang, was zu Störungen des Gallenflusses und Infektionen führt. Da die komplexen Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsgepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), in der Pathogenese der PSC eine essentielle Rolle spielen sind Tierversuche leider unumgänglich. Es wird angenommen, dass bestimmte Gallensäuren (die nach ihrer Synthese in den Leberzellen über bestimmte Transportproteine in den Gallengang gepumpt werden) Auslöser für diese Gallenwegserkrankung sein könnten.

zu erwartender Schaden: Zu diesem Zweck wird untersucht ob transgene Mäuse, denen bestimmte Gallensäuretransporter bzw. deren regulatorische Transkriptionsfaktoren fehlen, gegenüber etablierten Auslösern einer Cholestase geschützt sind.

zu erwartender Nutzen: Auf diese Weise soll gezeigt werden, dass die Verringerung des Gallensäuretransportes durch die Leber in den Gallengang, die Entstehung von Gallenwegserkrankungen deutlich verlangsamt bzw. möglicherweise verhindert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 64 Mäuse auf 5184 Mäuse.

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

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell

erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsselgens verringert. Soweit möglich werden auch Ko-Kulturen der unterschiedlichen Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zelltypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

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

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

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

Die Durchtrennung eines peripheren Nervs führt zum Untergang des distalen (entlegenen) Nervenanteils. Verbindet man die durchtrennten Nervenenden jedoch rechtzeitig wieder miteinander, können von zentral kommende, regenerierende Nervenfasern über die Nahtstelle wieder ihr peripheres Zielorgan (z. B. Muskel) erreichen und reinnervieren. In vielen Fällen ist jedoch die direkte Naht der durchtrennten Nervenenden aufgrund des lokalen Gewebeschadens nicht möglich; dann sind entweder Nerventransplantationen, oder so genannte Nerventransfers therapeutische Optionen. Das vorliegende Projekt widmet sich einer relativ neuen und wenig beforschten Nerventransfer-Technik: dem sogenannten "Reverse End-to-Side- (RETS) Nerventransfer", eine Technik die vor allem bei inkompletten Nervenschädigungen von Interesse ist.

zu erwartender Schaden: Dabei wird ein benachbarter Spendernerv durchtrennt und seitlich an den in Kontinuität belassenen Empfängernerv genäht. Die internationale Datenlage zu dieser Technik ist äußerst spärlich und wichtige Fragestellungen müssen geklärt werden, ehe diese Nerventransfer-Technik für den klinischen Einsatz empfohlen werden kann.

zu erwartender Nutzen: In der vorliegenden Studie soll diese Technik und der Nervenregenerationsprozess in vivo am Tiermodell geprüft und evaluiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um zusätzliche 40 Ratten auf insgesamt 180 Ratten.

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

Um den Nervenregenerationsprozess nach Durchführung eines RETS-Nerventransfers exakt untersuchen zu können, sind spezifische Nervenfärbungen erforderlich. Diese können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden, da die Farbstoffe durch aktive Stoffwechselprozesse entlang der lebenden und durchbluteten Nervenenden/-stümpfen zum Rückenmark transportiert werden

müssen. Das spezifische Färbemuster im Rückenmark erlaubt wichtige Rückschlüsse auf Regenerationsart und -muster, sowie die Unterscheidung zwischen sensorischen und motorischen Neuronen. Dieses retrograde Labeling zeigt eine gewisse Spezies-Abhängigkeit, wobei der aktive neuronale Farbstofftransport in Ratten besonders gut funktioniert und mit bislang publizierten internationalen Studien verglichen werden kann. Die einzelnen Gruppen wurden auf die minimal erforderliche Tierzahl reduziert, bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis). Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz und Wundinfektion kontrolliert, um Krankheitszeichen, Schmerzen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

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

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

Das Bronchuskarzinom ist eine der häufigsten Todesursachen in Europa und eine effiziente Therapie im metastasierten Stadium der Erkrankung existiert nicht. Der vorliegende Tierversuch hat daher das Ziel, die Effekte einer Hemmung oder Überexpression von ANGPTL-4, eines im Tumor vorkommenden Faktors, zu untersuchen, um dessen Auswirkungen auf das Tumorstadium und das Metastasierungsverhalten des Bronchuskarzinoms zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: In den Versuchen soll das Tumorstadium von Bronchuskarzinomzellen und von einer aus der Maus isolierten, metastatischen Zelllinie in Nacktmäusen etabliert werden. In weiterer Folge soll das Potential dieser Zellen hinsichtlich des primären Tumorstadiums und der Metastasierungsrate untersucht werden. Nach den Tierversuchen wird das Tumorgewicht bestimmt und es werden RNA/Proteinanalysen und immunhistochemische Untersuchungen des Tumorgewebes durchgeführt. Zur Beurteilung der Metastasenbildung sollen zudem die Organe (Lymphknoten, Lunge, Leber, Niere und Hirn) entnommen und immunhistochemisch bzw. zellbiologisch auf Metastasen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die zu erwartenden Resultate sollen das Wissen um die bis dato unklare Rolle von ANGPTL-4 bei Wachstum und Metastasierung des Bronchuskarzinoms erweitern und idealerweise neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Bronchuskarzinoms aufzeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im vorliegenden Tierversuch werden 234 athymische Nacktmäuse verwendet.

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

Im Sinne der „3R“ werden die Tiere für Untersuchungen für mehrere Fragestellungen gleichzeitig verwendet. Es werden sowohl die Auswirkungen auf das Primärtumorstadium und die Metastasierung des Tumors untersucht. Dadurch

kann der Erkenntnisgewinn aus dem Tierversuch maximiert werden und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden.

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind.

Verminderung: Das verwendete Tiermodell ist ein gut etabliertes und akzeptiertes Tumormodell, das Versuche unter standardisierten Bedingungen ermöglicht, die zu einer Verminderung der Streuung der Ergebnisse führen und somit die Zahl der notwendigen Tiere reduziert. Durch die Vorkenntnisse aus mehreren anderen Tierversuchen, kann die Zahl der Tiere zusätzlich gering gehalten werden, da die bereits erhobenen Daten für den vorliegenden Versuch genutzt werden können.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt, der Stress der Versuchstiere wird minimal gehalten.

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

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

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

Patienten die Verletzungen an Armen oder Beinen erleiden, benötigen oft eine Wiederherstellung von Muskeln und Nerven. Eine neue Technik, die sich aufgrund ihrer schnellen Funktionswiederherstellung durchgesetzt hat, sind "selektive Nerven-transfers". In dieser Studie untersuchen wir die Langzeiteffekte auf den Muskel um diese Therapieoption für zukünftige Anwendungen noch zu verbessern.

zu erwartender Nutzen: Zur Untersuchung dieser Effekte wird in Ratten ein "selektiver Nerven-transfer" unternommen und die Langzeiteffekte auf den Muskel nach verschiedenen Regenerationszeiten untersucht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Narkose operiert und weisen danach geringe Defizite in der Ellbogenbeugung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung auf 235 Ratten

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

Die Untersuchung der motorischen Einheit, ist aufgrund ihrer Komplexität nur im lebenden Organismus möglich. Für die Evaluation der einzelnen Levels der motorischen Einheit, müssen Untersuchungen in mehreren Gruppen mit verschiedenen Techniken angewandt werden. Um die spinalen Effekte dieser Nerven-transfers exakt untersuchen zu können, sind spezifische Nervenfärbungen erforderlich. Diese können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden, da die Farbstoffe durch aktive Stoffwechselprozesse entlang der Nervenenden/-stümpfen zum Rückenmark transportiert werden müssen. Das spezifische Färbemuster im Rückenmark und den Spinalganglien erlaubt wichtige Rückschlüsse auf den Grad der Regeneration.

Vermeidung: Die einzelnen Gruppen wurden auf die minimal erforderliche Tierzahl reduziert, bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis).

Verminderung: Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz und Wundinfektion kontrolliert, um Krankheitszeichen, Schmerzen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

Verfeinerung: Sämtliche Prozeduren wurden im Vorfeld mit anerkannten Experten auf dem Feld der Neurowissenschaften evaluiert und verfeinert.

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

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

Seit 2013 gilt Adipositas in den USA offiziell als Krankheit und ist ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen, wie Diabetes, Fettleber, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Schlaganfall und bestimmte Krebsformen. Weltweit sind derzeit mehr als 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig, davon mehr als 300 Millionen fettleibig. Adipositas ist dadurch zu einer der größten Herausforderungen für nahezu alle Gesundheitssysteme der Welt geworden. Ziel des Tierversuches ist es, den Einfluss der Hämoxygenase-1 (HO-1) auf die Fettentstehung in den unterschiedlichen Fettdepots (subkutan gegen viszeral) zu untersuchen. Dem Enzym HO-1 wird eine große Bedeutung als Schutzfaktor mit zahlreichen anti-inflammatorischen Eigenschaften zugeschrieben. Interessanterweise konnten Studien auch zeigen, dass eine mit Chemikalien erzielte systemische HO-1 Aktivierung Adipositas und Diabetes in Mäusen und Ratten bessern kann. Diese Daten lassen vermuten, dass HO-1 eine wichtige Rolle im Säuerstoffwechsel spielen könnte. Alle bisher durchgeführten Studien haben aber schwere Limitationen: 1. die systemische (i.e. nicht organ-/zelltyp-spezifische) und 2. die nicht HO-1 spezifische Wirkung der verwendeten Chemikalien. Im vorgelegten Tierversuch planen wir, mit einem konditionalen Mausmodell das Enzym Hämoxygenase-1 gezielt in den Präadipozyten der Maus überzuexprimieren. Dadurch wird es erstmals möglich, die physiologische Rolle des Moleküls in der Adipozytenentwicklung zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Von diesem besseren Verständnis erwarten wir uns als Nutzen des Tierversuches im besten Fall auch Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser stark zunehmenden Krankheitsbilder.

zu erwartender Schaden: Der Tierversuch bedingt keine Operationen oder länger anhaltende Schmerzen. Die Belastung der Mäuse ist als "gering" einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Basierend auf unserem Ansuchen um **Erhöhung der Tierzahl um 300 Mäuse** beträgt die **neue Gesamtzahl an veranschlagten Tieren 800 Mäuse**.

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

Vermeidung: Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Präadipozyten-Hämoxxygenase auf Adipogenese zu studieren. Im Tierreich ist die Hämoxxygenase-1 nur bei Plazentatieren zu finden. Mäuse sind derzeit immer noch die einzige Wirbeltierspezies in der Gene einfach zelltyp-spezifisch ein- und ausgeschaltet werden können. Zellkultursysteme für Adipozyten können das Mausmodell nicht ersetzen, da in vitro differenzierte Zelllinien sich mit ihrer multilokulären Fettverteilung erheblich von reifen Adipozyten im Fettgewebe unterscheiden. Des Weiteren kann man mittels Zelllinien keine Aussage über Fettdepotspezifische Unterschiede treffen und primäre Vorläuferzellen aus Fettdepots von Wildtyp-Mäusen sind bereits zur Differenzierung vorprogrammiert, wodurch mögliche Effekte übersehen werden könnten. Daher existieren für den vorgelegten Tierversuch keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung: Um die Variabilität der Ergebnisse möglichst gering zu halten, werden alle Versuche standardisiert durchgeführt. Diese Vorgangsweise garantiert nicht nur eine internationale wissenschaftliche Vergleichbarkeit, sondern ermöglicht auch eine Reduktion der Anzahl benötigter Mäuse. Unterstützt von der Verwendung geeigneter statistischer Methoden hilft diese Vorgangsweise- unter Einhaltung der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt- die Anzahl der benötigten Tiere möglichst gering zu halten. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zellkultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

Verbesserung: Die Versuche werden unter möglichst stressfreien Bedingungen durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch "bekannte" Gesichter sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Geräusche, Gerüche, Licht, Luftfeuchtigkeit) sollen Dystress jeglicher Art möglichst vermeiden helfen. Damit einhergehen auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl benötigter Versuchstiere.

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

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

Das Projektziel ist es zu untersuchen, ob die Antagonisierung des Cannabinoid Rezeptors CB2 sowie die Antagonisierung von Prostaglandin E2 (PGE2) Rezeptoren einen positiven Effekt auf allergisch-entzündliche Erkrankungen wie Asthma bronchiale und bakteriell entzündliche Lungenerkrankungen haben. Asthma bronchiale ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit des Bronchialsystems und wiederkehrende Episoden einer Atemwegsverengung gekennzeichnet ist. Ebenso kann es durch bakterielle Auslöser zu akuten Lungenschädigungen kommen (acute lung injury: ALI). In vielen Fällen ist die Behandlung dieser Erkrankungen schwierig und nicht zufriedenstellend. Daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des bronchialen Asthmas und ALI spielen Entzündungsmediatoren, die die Einwanderung der Entzündungszellen regulieren. Wenn man diese Mediatoren selektiv blockiert, so resultiert daraus eine Hemmung der Entzündung und eine Verhinderung der Asthmaanfälle und der Lungenschädigung.

zu erwartender Schaden für das Tier: Sowohl das Allergiemodell als auch die bakteriell induzierte Lungenentzündung sind langjährig etablierte Methoden, die in dieser Form in unserer Einrichtung schon seit vielen Jahren angewandt werden. In beiden Modellen wird das Wohlbefinden der Tiere kaum beeinträchtigt. Es werden Mäuse verwendet, da das Immunsystem der Mäuse dem menschlichen ähnlich ist, und daher Rückschlüsse auf therapeutische Angriffspunkte beim Menschen gezogen werden können.

zu erwartender Nutzen: Unsere Hypothese ist, dass bisher nicht charakterisierte Entzündungsmediatoren einen neuen Angriffspunkt für die Therapie allergisch-entzündlicher Erkrankungen darstellen. Daher wird durch diese Versuche ein großer Wissenszuwachs gewonnen, der die Grundlage zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze genutzt werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

535 Mäuse (Erhöhung um 35 Mäuse)

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

Vermeidung: Wir haben bereits sehr positive Ergebnisse aus Studien an menschlichen Blutzellen, die nun im Tierversuch überprüft werden müssen. Die Annahme, dass die vorgeschlagenen Wirkstoffe eine neue Klasse von Therapeutika zur Behandlung von allergisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen darstellen, kann nur im Tierversuch bestätigt werden, da Asthma bronchiale und ALI jeweils eine systemische Pathophysiologie aufweisen und nicht z. B. in Zellkulturen nachgestellt werden kann. Da die Studie eine detaillierte Dokumentation der Lungenfunktion und der Zytokin-Ausschüttung im Gewebe umfasst, sind entsprechende Tiermodelle erforderlich. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verfeinerung: Es werden international etablierte Tierversuchsmodelle verwendet, sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen. Jegliches unnötiges Leid sowie Stresssituationen werden vermieden. Die Mäuse haben nachdem sie geliefert werden eine Eingewöhnungszeit von einer Woche bevor mit dem Versuch begonnen wird. Die Versuche erfolgen so, dass es gewährleistet ist, dass jene Tiere, die auf die Behandlung warten, visuell und akustisch getrennt sind. Die Tiere werden an die Umgebung und die Tierpfleger durch vermehrten Kontakt gewöhnt um Stress bei der Versuchsdurchführung zu vermeiden. Neben den Standardbedingungen der Haltung wird den Tieren ausreichend Enrichment wie Häuschen und Nestbaumaterial zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet, die für eine statistisch signifikante Aussagekraft der Ergebnisse notwendig ist. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nützen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

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

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

Morbus Parkinson wird klassisch als Bewegungsstörung angesehen welche hauptsächlich durch das Absterben der Dopamin-produzierenden Neuronen in der Substantia nigra gekennzeichnet ist. Es mehren sich nun aber Hinweise darauf, dass zusätzliche Symptome, wie z. B.: Depression und Angstzustände, die 35 -40 % der Parkinson-Patienten betreffen, sich bereits vor den Bewegungsstörungen bemerkbar machen. Das Auftreten von diesen nicht-motorischen Symptomen könnte durch den Verlust der dopaminergen Innervation Emotionskontrollierender Gehirnregionen, wie Amygdala, Hippocampus und präfrontaler Cortex bedingt sein. Das Fehlen dopaminerge Signale würde zu diversen neurochemischen Veränderungen führen (um die fehlenden dopaminergen Signale zu ersetzen), sowie letztendlich zu dem Umbau der Emotion-kontrollierenden Systeme. Die daraus entstehende, veränderte Verarbeitung von Erlebnissen und Emotionen könnten die Grundlage für die beobachteten Depressionen und Angstzustände sein. Diese psychiatrischen, nicht-motorischen Symptome von Parkinson können für gewöhnlich nur schlecht mit derzeitigen Medikamenten kontrolliert werden, und stellen deshalb eine große Herausforderung bei der Behandlung sowie eine zusätzliche Belastung für Parkinson-Patienten dar. Das Ziel dieses Projekts ist es daher ein Tiermodell für Depression und Angstzustände in der Bewegungsstörungs-freien Frühphase von Parkinson zu entwickeln. Die dadurch neugewonnenen Erkenntnisse werden zur Entwicklung von besseren Behandlungsmethoden beitragen. Von diesen verbesserten Behandlungsmethoden werden nicht nur Parkinson-Patienten, sondern auch andere an Angsterkrankungen leidenden Menschen profitieren können.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Rolle von dopaminerge Signalübertragung in der Entstehung psychiatrischen Symptome in (Parkinson und nicht-Parkinson) Patienten. Dies trägt zur Entwicklung verbesserter Behandlungen für Angsterkrankungen beim Menschen bei.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Projekt erfordert stereotaktische Injektionen in die Amygdala von narkotisierten Mäusen und die spätere Durchführung von Verhaltenstests zur Messung von Angst/Furcht wie z. B. das Hell-Dunkel-Feld, Vergraben unbekannter (und somit aversiver) Gegenstände (Murmeln) bzw. die Testung auf normales Bewegungsverhalten mit u. a. Messung der Schrittlänge, Entlanglaufen auf einem schmalen Balken und Herabklettern entlang eines Stabes.

Durch die uns bereits vorliegenden, vielversprechenden Ergebnisse beantragen wir die Ausweitung unsere Projekts zur intensiveren Untersuchung der Angst/Furcht-Symptomatik. Dazu wird eine Aufstockung der Tierzahl benötigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Aufstockung um 51 Mäuse auf insgesamt 300 Mäuse

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

Vermeidung: Im Rahmen unserer Studie können wir nicht auf die Verwendung von Tieren verzichten, da wir versuchen wichtige Aspekte von komplexen Verhalten wie Furcht und Angst und deren neuronalen Zusammenhängen bei Morbus Parkinson zu klären. Es ist nicht möglich dies mit Hilfe von Zellkulturen oder computerbasierter Anwendungen zu untersuchen.

Verminderung: Es wurden, soweit möglich, nicht- oder nur gering-belastende Verhaltenstests ausgewählt. Diese nützen hauptsächlich die angeborene Motivation der Mäuse, neue Umgebungen neugierig zu erkunden bzw. unbekanntem Gegenständen zuerst mit Misstrauen zu begegnen. Nach den Testungen werden die Tiere umgehend in ihren gewohnten Heimkäfig (Gruppenhaltung) zurückgebracht. Zwischen den einzelnen Verhaltenstests liegen mindestens 24 Stunden um den Stress und die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Wir werden die kleinstmöglichen Kanülen und Mengen verwenden, um den Tieren unnötiges Leid und Schmerzen zu ersparen. Die Tiere werden täglich von geschultem Personal auf ihren Gesundheitsstatus untersucht. In der postoperativen Phase wird zusätzliches Futter auf dem Käfigboden zur Verfügung gestellt um eine gute Versorgung sicherzustellen. Die Unterbringung in Käfigen mit Rückzugsmöglichkeit (Maushäuschen) und Nistmaterial gewährleistet ein

niedriges Stresspotential der Tiere. Die Tiere werden täglich (beinhaltet Wochenenden und Feiertage) versorgt (Futter, Wasser). Ebenso wird auf ihr allgemeines Wohl (saubere Käfige, warme Umgebung, Rückzugsmöglichkeit, soziale Haltung) geachtet. Treten irgendwelche Leidens- oder Stressanzeichen (Körperhaltung, Fellbeschaffenheit, signifikanter Gewichtsverlust, Entzündungen, Infektionen) bei den Tieren auf, werden angemessene Maßnahmen getroffen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.März 2018 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 1: Charakterisierung der nicht-spezifischen Immunantwort in der Haut von naiven Tieren, hervorgerufen durch mechanische Irritation.

Ziel 2: Nachweis der Induktion von Hautabstoßung als Folge eines mechanischen, standardisierten Reizes im Extremitätentransplantationsmodell in der Ratte.

Ziel 3: Untersuchung des immunologischen Mechanismus, welcher zur Hautabstoßung nach mechanischer Reizung im Extremitätentransplantationsmodell in der Ratte führt.

Ziel 4: Differenzierung zwischen Hautabstoßung ausgelöst durch mechanische Reizung und "konventioneller" Abstoßung als Folge einer alloimmunen Antwort eines Empfängers auf ein Spendertransplantat im Extremitätentransplantationsmodell in der Ratte.

zu erwartender Nutzen: Die vaskularisierte Gewebstransplantation ist ein relativ junges, aber stark expandierendes Feld im Bereich der Transplantation. Kliniker und Wissenschaftler haben begonnen, die Hautabstoßung, welche die häufigste Komplikation nach Hand- und Gesichtstransplantation darstellt, näher zu untersuchen, ohne jedoch die zugrundeliegenden Mechanismen und die Dynamik hinreichend zu entschlüsseln. Die vorliegende Studie soll das Phänomen der durch mechanische Stimulation hervorgerufenen Hautabstoßung näher untersuchen und entschlüsseln. Diese spezielle Art der Abstoßung in handtransplantierten Patienten kann nicht nur die Funktion und das ästhetische Ergebnis kritisch beeinflussen und vermindern, sondern in schweren Fällen auch zum Verlust des Transplantates führen. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen soll letztendlich zur Entwicklung spezifischer Therapien dieser Abstoßungsart führen.

zu erwartender Schaden: In unserer Studie führen wir Hinterlauftransplantationen im Rattenmodell durch. Je nach Studiengruppe erfolgt in einem weiteren Schritt die "konventionelle" Abstoßung des Hinterlauftransplantates oder eine durch eine mechanische Reizung hervorgerufene Abstoßung unter immunsuppressiver Therapie. Die in unserem Modell durchgeführte Hinterlauftransplantation wird nach einem streng standardisierten, seit Jahren etablierten Protokoll durchgeführt, welche ausreichende Anästhesie und Analgesie auf höchstem Standard beinhalten, um Belastung und Schmerz postoperativ und während der Observation zu minimieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

249 Ratten (Erhöhung um 156 Ratten)

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

Vermeidung: Klinische Beobachtungen in handtransplantierten Patienten haben dazu geführt, das Problem der Abstoßung im Detail im Labor unter standardisierten Bedingungen im Tierexperiment zu untersuchen und zu beleuchten. Dazu besteht dringender Bedarf, um einerseits solche Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, andererseits diese bestmöglich zu therapieren. Leider kann solch ein Phänomen nicht in einem in vitro Versuch oder Modell nachgestellt und untersucht werden. Wir haben in unserem Ansatz jedoch die Anzahl Tiere und Gruppen auf ein Minimum reduziert (siehe nächster Punkt), mit welchem wir aussagekräftige und signifikante Resultate erzielen werden.

Verminderung: In einer Pilotstudie konnte bereits die optimalen Stimulationsbedingungen (Druck und Dauer des mechanischen Reizes) im Extremitätentransplantationsmodell in der Ratte evaluiert und festgehalten werden. Daher ist es uns möglich, in der beantragten Studie die Anzahl der Tiere und Gruppen auf ein Minimum zu reduzieren (andernfalls müsste das optimale Setting erst getestet und angepasst werden, was eine höhere Gruppenanzahl mit sich bringen würde). Alle beantragten Gruppen sind unerlässlich für ein aussagekräftiges Resultat, und um unspezifische Ergebnisse auszuschließen. Die Anzahl der Tiere pro Gruppe ist notwendig, um ein statistisch signifikantes Resultat zu erlangen.

Verfeinerung: Alle Ratten werden erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche operiert, damit mögliche Belastungen während des Trans-

ports keine negativen Einflüsse auf die Versuchsbedingungen haben. Die Tiere werden in Gruppen von maximal fünf Tieren pro Typ IV Käfig mit artgerechtem Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten gehalten. Postoperativ werden die Tiere einzeln gehalten um eine Verletzung durch nicht operierte Versuchstiere zu vermeiden. Während der Versuchsdurchführung wird auf eine adäquate Betäubung, Schmerzmedikation, Flüssigkeitsersatz und Temperaturkontrolle geachtet. Um das Leiden der Versuchstiere zu verringern wurden humane Endpunkte gewählt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2018 vorgesehen.

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, Effektorproteine sowie Transkriptionsfaktoren, 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 krankheitsrelevanten 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 eu-

thansierten 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, Tumormunität) 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 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. Juni 2018** 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 Anbetracht von steigender Mortalität in der westlichen Bevölkerung durch Bluthochdruck, kardiovaskuläre Ereignisse, metabolische Erkrankungen und verschiedene Tumorentitäten und der verglichen dazu geringe Schaden für die Tiere (Schweregrad der Experimente) ist die Versuchsreihe ethisch vertretbar. Für eine zusätzlich beantragte Versuchsreihe, in der mit potentiell mehr Nebenwirkungen des Therapieansatzes gerechnet werden muss, werden klare Abbruchkriterien festgehalten. Die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur falls die ersten Versuche positiv (d. h. einen Erkenntnisgewinn liefern) verlaufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Mäuse (*Mus musculus*) für einen Zeitraum von 2 Jahren; plus zusätzlich **neu beantragt 80 Mäuse (*Mus musculus*) für einen weiteren Zeitraum von 1 Jahr**

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

Vermeidung: Es gibt kein in vitro System um dieses Tiermodell 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: Die Tiere werden in Gruppen gehalten, 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.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2016 vorgesehen.

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

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

Der Wiederverschluss von Bypass-Blutgefäßen am Herzen nach Bypassoperation bildet eine der Hauptursachen für eine erneute Operation. Um die Anzahl dieser, für den Patienten hochgradig belastenden, Eingriffe zu reduzieren wurde in einem Vorprojekt in Organkulturen nach Wirkstoffen gesucht. Ein pflanzlicher Wirkstoff zeigte sehr gute Ergebnisse. Ziel des vorliegenden Projektes ist es nun, den neuen Wirkstoff als Bestandteil von Aufbewahrungslösungen für Bypassgefäße zu testen.

zu erwartender Nutzen: Eine erfolgreiche Anwendung würde die Basis für die rasche Entwicklung eines Produktes bedeuten mit dessen Hilfe die Anzahl schwerer Herzoperationen am Menschen reduziert werden kann.

zu erwartender Schaden: Für dieses Projekt werden 720 Mäuse benötigt, wobei die Hälfte der Tiere als Spendertiere verwendet werden (Blutgefäßentnahme). Diese relativ große Anzahl von Tieren wird benötigt um, dann für den Menschen, die ideale Wirkstoffkonzentration, sowie Behandlungsdauer feststellen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

720 Mäuse

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

Obwohl in vorangegangenen Projekten- wo immer möglich- mit Organkulturen humaner Blutgefäße gearbeitet wurde, ist es in diesem Fall zwingend nötig die Untersuchungen im Tiermodell durchzuführen. Der Hauptgrund dafür besteht in der Tatsache, dass der Verschluss von Bypassgefäßen durch mehrere Faktoren bedingt ist, die durch Zell- bzw. Organkulturen nicht adäquat simuliert werden können. Neben lokalen Ereignissen in der Gefäßwand, sind v.a. die Blutgerinnung und das Immunsystem zentral beteiligt. Die Anzahl der benötigten Versuchstiere

wurde durch festlegen „absolut nötiger Behandlungsschemata“ so weit wie möglich reduziert. Durch den Eingriff am Versuchstier entsteht für das Tier eine deutliche Belastung (vgl. Bypassoperation beim Menschen). Die Tiere werden daher ähnlich klinischen Patienten – intensiv Schmerztherapiert und ständig überwacht. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens **31. August 2018** vorgesehen.

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

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

Laut WHO betrifft Hungersnot weltweit jeden achten Mensch. Im Zustand der Mangelernährung sind diese Personen besonders anfällig für Infektionskrankheiten. Leider gibt es bisher nur wenige Studien, die den Einfluss von Mangelernährung auf Infektionskrankheiten untersucht haben. So empfehlen beispielsweise die internationalen Behandlungsrichtlinien, bei unterernährten an Blutarmut leidenden Kindern, eine Supplementation mit Eisen und Folsäure. Dies hatte jedoch laut einer klinischen Studie zur Folge, dass die Sterblichkeit von Kindern an Malaria und bakteriellen Infektionen dramatisch anstieg. Das ist insofern von Bedeutung, da ein Eisenmangel (aufgrund der reduzierten Proliferation von Immunzellen) als auch ein Eisenüberschuss (aufgrund negativer regulatorischer Effekte auf zelluläre Immuneffektorwege) die Anfälligkeit gegenüber Infektionen verändern können. Dazu kommt, dass die meisten Mikroben Eisen als essentiellen Wachstumsfaktor benötigen. Demgegenüber führt ein persistierender Eisenmangel in der Kindheit zu geistiger Retardierung und Entwicklungsstörungen. Vor diesem Hintergrund erscheint eine prophylaktische Supplementation dieser zwei Ionen zur Verhinderung von eventuellen Mangelerscheinungen im Hinblick auf Infektionen unter Umständen problematisch. Diesbezügliche Daten wie Infektionsverlauf, Eisenstoffwechselfparameter und systemische Verteilung von Immunzellen sowie deren Funktionalität gibt es derzeit in Hinblick auf diverse Pathogene weder in klinischen Studien noch im Tiermodell.

zu erwartender Nutzen: Es ist also von größter Bedeutung, die Problematik der Mangelernährung und die Rolle des Eisenhaushaltes im Hinblick auf das Infektionsrisiko und die Immunfunktion in geeigneten Tiermodellen zu untersuchen, um daraus wichtige Schlüsse für die Optimierung von Prophylaxen und Therapien (Eisensubstitution) in den betroffenen Regionen ziehen zu können.

zu erwartender Schaden: Die Konfrontation mit einem infektiösen Erreger kann im Rahmen der Immunantwort zur Grippe-ähnlichen Symptomen sowie einer kurzfristigen Reduktion der Trinkwasser- und Nahrungsaufnahme der Versuchstiere führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpfle-

gern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert. Des Weiteren werden Blutabnahmen in Allgemeinnarkose getätigt.

Zusammenfassend ist dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel und Infektion zu lösen und somit vielen Millionen Menschen helfen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden in der Versuchsreihe **532 Mäuse benötigt (Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 204).**

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

Die benötigten Tierzahlen wurden von Referenzen mit ähnlicher Fragestellung abgeleitet und sind gerade so hoch gewählt, dass statistisch noch eine Aussagekraft gegeben ist. Der Antrag wurde unter der strikten Anwendung der "3R" verfasst.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2017 vorgesehen.

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. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt werden daher die Genehmigung für die Erhaltungszucht gentechnisch veränderter Ratten und transgener Mäuse beantragt, die in der Regenerationsforschung verwendet werden. Die Ziele des vorliegenden Projektes sind zum einen die Erhaltung der Stämme über die Projektdauer von 5 Jahren sowie zum anderen die systematische Untersuchung auf mögliche Beeinträchtigungen im allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten.

zu erwartender Nutzen: Die genetische Veränderung der Tiere bewirkt, dass in ihnen ein bestimmtes Gen entfernt ist. Dadurch können wir die genaue Funktion des Gens im Bewegungsapparat studieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Manche genetische Veränderungen können bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Aus der Literatur ist bekannt, dass die beantragte Mauslinie einen Katarakt, ein reduziertes Knochenvolumen, einen verminderten Kollagengehalt sowie ggf. Wundheilungsstörungen aufweisen kann. Die Rattenlinie hingegen weist literaturgestützt keinerlei pathologische Veränderungen auf, ihre genaue Belastung wird aber im gegenständlichen Projekt evaluiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung auf 480 Ratten und 360 Mäuse

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

Vermeidung: Ziel des beantragten Projekts ist die Zucht und Haltung von Versuchstieren für wissenschaftliche Zwecke im Bereich der biomedizinischen Forschung. Die Nutzer der Einrichtung werden jedoch durch das Tierschutzgremium

der lokalen Einrichtung dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht für wissenschaftliche Projekte benötigt 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. Für die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen müssen keine zusätzlichen Tiere gezüchtet und gehalten werden. Der Großteil der hier beantragten Tiere wird in anderen wissenschaftlichen Projekten weiterverwendet werden.

Verfeinerung: Die dazu erforderlichen Untersuchungen sind ausschließlich nicht-invasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen daher keinerlei Belastung für die Tiere dar. Der zu erwartende Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematisch erhobenen und dokumentierten Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

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

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

Der drastische Anstieg an Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten macht Allergien zu einem immer dringlicher werdenden Problem der heutigen Zeit. Deshalb sind neue, weiterführende Strategien in der Behandlung notwendig. Im Zuge der allergischen Sensibilisierung müssen Allergene, wie z. B. das Birkenpollenallergen Bet-v1, über das Lungenepithel transportiert werden, um mit den Zellen des Immunsystems wechselwirken zu können. In unseren Studien konnten reproduzierbar verschiedenste Bakterienspezies auf frischen Birkenpollen identifiziert werden, die einen bedeutsamen Einfluss auf den transepithelialen Transport von Bet-v1 ausüben. Am Beispiel des Umweltkeims *Bacillus cereus* (*B. cereus*) wurde in in-vitro Experimenten gezeigt, dass *B. cereus* den Transport von Bet-v1 über einen epithelialen Monolayer signifikant förderte, während andere Bakterienstämme (z. B. *Bacillus megaterium*) keinen Effekt auf die epitheliale Schutzbarriere ausübten. Ziel des vorgelegten Projektes ist zu testen, ob die identifizierten Bakterienspezies in vivo die allergische Reaktion auf das Birkenpollenallergen Bet-v1 oder das Graspollenallergen Phl-p5 verstärken können.

zu erwartender Nutzen: Nachdem bereits die medizinische Relevanz der gastrointestinalen Mikrobiota in den letzten Jahren in den Vordergrund getreten ist, könnte die Beeinflussung der nasalen Mikrobiota ebenfalls eine neue potentiell unterstützende Strategie in der Behandlung von (Pollen)Allergien eröffnen.

Dadurch könnte eine Verbesserung zukünftiger Therapeutika erzielt werden, die sich anschließend in einer Reduktion der Zahl und der Dauer der Behandlungen von Pollenallergien äußern würde. Die aus dem vorgelegten Projekt zu erwartenden Ergebnisse können einerseits helfen, den möglichen Einfluss von Umweltbakterien auf die Ausprägung von Allergien zu zeigen und somit besser zu verstehen. Ebenfalls könnte in fortlaufenden Projekten die Beeinflussung der nasalen Mikrobiota auf Pollenallergien getestet werden, indem die nasale Mikrobiota von Allergikern und Nichtallergikern analysiert wird beziehungsweise probiotische Bakterienstämme zur unterstützenden Therapie von Pollenallergien eingesetzt werden. Zusammenfassend kann erwartet werden, dass die im Rahmen des vor-

gelegten Projektes gewonnen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer effizienter Therapeutika gegen allergische Erkrankungen beitragen können. Das würde zu einer Reduktion der in den letzten Jahren enorm gestiegenen Kosten, die unser Gesundheitssystem zur Linderung der Symptome von Allergien ausgeben muss, führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Geplant ist ein erstes Experiment in etablierten Mausmodellen, in dem die Versuchstiere zunächst mit Bet-v1 oder PhI-p5 und einer steigenden Dosis an Bacillus cereus oder Bacillus megaterium als Kontrolle nasal behandelt werden. Die Infektiosität von Bacillus cereus ist als gering einzustufen und B. cereus-induzierte Pneumonien sind ausschließlich in Einzelfällen in stark immunsupprimierten Patienten beschrieben worden. Es ist daher nur eine geringe Belastung der Versuchstiere bei möglichst hohem Wissenszuwachs gewährleistet. Die verwendeten Methoden fallen daher ausschließlich in die Schweregradkategorie „gering“.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es resultiert in der neuen Versuchsplanung eine Erhöhung der Anzahl der Tiere **um zusätzlich 56 Mäuse auf 191 Mäuse.**

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

Vermeidung: Um die Zahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten, wurden sämtliche Vorexperimente mit Hilfe von Zellkulturtechniken ausführlich getestet. Daher werden die in vivo Experimente nur mit dem ausgewählten Bakterienstamm B. cereus durchgeführt, der sich zuvor in vitro als besonders effizient sowohl bezüglich seiner Beeinflussung der epithelialen Schutzbarriere und des verstärkten Transports von Bet-v1 über das Epithel gezeigt hat.

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

Verfeinerung: Sämtliche Eingriffe stellen nur eine geringe Belastung für die Tiere da. Um Fixationsstress zu vermeiden, werden die Tiere während der Eingriffe mit einer leichten Isofluran Narkose anaesthetisiert.

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 48 genetisch veränderten Mausstämmen** beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind 1. die Erhaltung der Mausstämmen über die Projektdauer von 5 Jahren sowie 2. die systematische Untersuchung der einzelnen Stämme auf mögliche Beeinträchtigungen in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten. 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: 14 der 48 beantragten Linien (5602 Tiere) 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. Die übrigen 34 Linien (12761 Tiere) sind genetisch vermutlich unbelastet. Die Be-

stimmung ihrer genetischen Eigenschaften erfordert jedoch die Entnahme einer Gewebeprobe (Schwanzspitzen- bzw. Ohrlochungsbiopsie oder Venenpunktion).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erhaltung von **48 Mausstämmen**, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl **von insgesamt 18363 Mäusen (Erhöhung um 602 Mäuse)** beantragt.

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 Gewebebiopsien durchgeführt werden, die im Zuge der Kennzeichnung durch Ohrlochung ohnehin anfallen.

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

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

Der Zweck des Projektes ist die Generierung und Zucht von genetisch veränderten Zebrafischen. Um dies zu ermöglichen ist die Identifizierung von genetisch veränderten Zebrafischen durch Gewebebiopsien notwendig. Es handelt sich hierbei um eine züchterische Maßnahme, die die Basis für spätere Experimente legt.

zu erwartender Nutzen: Die Erforschung der Grundlagen von Zellbewegungen erfordert zum einen die Markierung bestimmter zellulärer Komponenten um diese beobachten zu können, zum anderen aber auch die Inaktivierung oder Überaktivierung von Faktoren um deren Einfluss auf das Ganze zu untersuchen. Derartige Experimente können prinzipiell auch in isolierten Zellen durchgeführt werden. Jedoch ist es für ein Verständnis der Vorgänge während der embryonalen Entwicklung und der Bildung von Organen notwendig diese Experimente auch in komplexen Organismen durchzuführen. Um die Markierungen, Inaktivierungen und Überaktivierungen im Embryo zur Verfügung zu haben müssen die Elterntiere bereits die entsprechende genetische Veränderung tragen. Markierungen und Überaktivierung von Genen werden durch die Erzeugung von transgenen Zebrafischen erlangt, eine Inaktivierung von Genen üblicher Weise durch Mutation. In manchen Fällen ist es hierbei möglich mit reinerbigen Elterntieren zu arbeiten. Dies reduziert die Anzahl der für Experimente notwendigen Embryonen (alle nachkommen sind ebenfalls reinerbig) und so auch die Zahl der Elterntiere die für Experimente gehalten und gekreuzt werden müssen. Auch kann nur durch den Einsatz von reinerbig mutanten Elterntieren eine Weitergabe von wildtypischem Genprodukt (Protein) an die Nachkommen verhindert werden. Ein so erzeugter totaler Funktionsverlust kann für die Forschung unverzichtbar sein. Da Individuen, die Träger der genetischen Veränderung sind, nicht immer direkt (z. B. über Farbe, Streifenmuster, Flossengröße, etc.) erkennbar sind, ist der Züchter auf andere Methoden zur Identifikation angewiesen. Dazu existieren Routinemethoden, die eine rasche und sichere Identifizierung von Nachkommen

ermöglichen, aber auch die Entnahme einer Gewebeprobe aus den Individuen voraussetzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Erzeugung von genetisch veränderten und reinerbig mutanten Zebrafischen kann eine Behandlung von Embryonen notwendig machen. Die resultierenden Larven können hierdurch Beeinträchtigungen aufweisen. Nur Tiere mit leichten Beeinträchtigungen werden für die weitere Zucht aufgezogen. Mutante Stämme werden in der Regel als mischerbig gehalten und zeigen keinerlei Auffälligkeiten. Jedoch gibt es einige wenige mutante Stämme, die reinerbig lebensfähig sind, dann aber leichte Beeinträchtigungen zeigen können. Transgene Stämme zeigen üblicherweise auch als reinerbige Zebrafische keine erkennbaren vom wildtypischen Fischen abweichenden Erscheinungsbilder. In Ausnahmefällen können jedoch auch transgene Linie Auffälligkeiten zeigen. Für die molekulare Identifikation von Trägertieren werden wenige Millimeter der Schwanzflosse entnommen. Während der Entnahme sind die Zebrafische betäubt um einen Entnahmeschmerz zu verhindern. Die entstandene Wunde verheilt sehr schnell und das entnommene Material wächst innerhalb weniger Tage nach. Die Zebrafische tragen also keinerlei bleibende Schäden von einer solchen Flossenspitzenbiopsie davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

Geänderte Anzahl: 43.520 Zebrafische

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

Vermeidung:

- Die Notwendigkeit der Erzeugung einer neuen genetisch veränderten Linie wird in Bezug auf die Verfügbarkeit ähnlicher Linien hinterfragt.
- Wenn möglich werden Identifikationsverfahren angewandt, für deren Durchführung keine Gewebeentnahme notwendig ist.

Verminderung:

- Genetisch veränderte Zebrafische mit Beeinträchtigungen werden in der minimal möglichen Anzahl gehalten.

- Die Notwendigkeit der Nutzung von Linien mit Beeinträchtigungen wird in Bezug auf eine Verfügbarkeit ähnlicher Linien hinterfragt.
- Linien für deren Nutzung Alternativen existieren werden mittels Cryo-Konservierung von Spermien in ihrer Existenz gesichert und anschließend in ihrer Anzahl reduziert.

Verfeinerung:

- Neue genetisch veränderte Linien werden darauf geprüft ob sie als Alternativen zu bereits bestehenden und eventuell belasteten Linien genutzt werden 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

Diese Studie untersucht die Biodistribution eines neuen Vektors, der zur Impfstoffherstellung entwickelt wird. Dieser Vektor ist basierend auf einem genetisch modifizierten Virus, welches sich im Körper des Impflings nicht vermehren/ausbreiten kann. Um die Sicherheit und Effektivität des Vektors zu untersuchen wird er einmalig i.m. in das Tier appliziert und zu vorher festgelegten Zeitpunkten die Verteilung und Persistenz des Vektors in Organsystemen und im Blut festgestellt.

zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse zur Verteilung des Vektors in vivo. Sicherheit in der Entwicklung von Humanimpfstoffen und somit auch eine Sicherstellung der menschlichen Gesundheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den narkotisierten Tieren wird der Vektor einmalig intramuskulär verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden weibliche 81 Mäuse (Erhöhung um 1 Maus) beantragt.

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

Vermeidung: Eine Untersuchung zur Biodistribution in vivo ist im Zuge der Entwicklung von Impfstoffen unerlässlich.

Verminderung: Da es noch keine Informationen zur Verteilung und Langzeit-Persistenz des Vektors gibt wurde die Anzahl der Tiere basierend auf Erfahrungen aus früheren, ähnlichen Untersuchungen gewählt.

Verfeinerung: Tiere werden standardisiert in Gruppen gehalten und in Käfigen mit Enrichment untergebracht. Die Applikation des Untersuchungsmaterials wird unter Inhalationsnarkose durchgeführt und Tiere auf ihren Gesundheitszustand

täglich genauestens kontrolliert. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt um unnötige Schmerzen und unnötiges Leiden zu verhindern.

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

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

Onkolytische Viren stellen ein neues Behandlungskonzept für die Behandlung von Tumoren dar. Hierbei kann sich das Virus nur in Tumorzellen vermehren, wodurch diese spezifisch abgetötet werden, gesunde Zellen werden verschont. Dieses neue Therapiekonzept wurde bereits in Zellkulturexperimenten erprobt, wobei die Tumorzellen in vitro sehr effizient abgetötet werden.

zu erwartender Schaden: Es ist zu erwarten, dass ein Teil der Tiere leichte Grippe-ähnliche Symptome entwickelt.

zu erwartender Nutzen: Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, verlässliche Aussagen über die möglichen Gefahren bei einer Anwendung im menschlichen Patienten treffen. Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres neuen Therapiekonzepts zur klinischen Anwendung hin geben.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem geplanten Experiment werden insgesamt **maximal 20 Kaninchen (Erhöhung um 8 Kaninchen)** in einem **Zeitraum von 3 Jahren** verwendet.

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 Tierzahlen so gering wie möglich zu halten. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. 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

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

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

Bei diesem Projekt werden Mechanismen bei der Entstehung der Atherosklerose erforscht. Bei der Atherosklerose kommt es in den Blutgefäßen zur Entstehung sogenannter Plaques, die in weiterer Folge zu einem kompletten Gefäßverschluss führen können. Die Folgen eines solchen Gefäßverschlusses sind Durchblutungsstörungen von Organen, wie beispielsweise des Herzens, des Gehirns, der Nieren oder von Extremitäten. Im Rahmen dieses Projekts soll die Entwicklung dieser atherosklerotischen Plaques in der Aorta von Mäusen durch spezielle Wirkstoffe verringert werden.

zu erwartender Nutzen: Bei positiven Ergebnissen bei den Mäusen ist in weiterer Folge auch für menschliche Patientinnen eine Verringerung oder sogar Vermeidung von atherosklerotischen Plaques zu erwarten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen werden Antikörper intravenös verabreicht, wodurch das Immunsystem stimuliert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden **insgesamt 346 Mäuse (Erhöhung um 50 Mäuse)** über einen Zeitraum von 2 Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Die Experimente können nur in einem Gesamtorganismus durchgeführt werden, da bei der Entstehung der Atherosklerose viele Organsysteme zusammenspielen, z. B. Gefäßsystem, Immunsystem, Nervensystem, Hormonsystem, usw.

Verminderung: Das Personal zur Durchführung der Experimente ist sehr gut ausgebildet und verfügt über eine langjährige Sachkunde zur Durchführung der Behandlungen der Tiere.

Verfeinerung: Das Allgemeinbefinden der Mäuse wird täglich kontrolliert. Falls dieses sich im Laufe des Versuches verschlechtern sollte wird sofort eingegriffen.

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 24 genetisch veränderten Mausstämmen** beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind 1. die Erhaltung der Mausstämmen über die Projektdauer von 5 Jahren sowie 2. die systematische Untersuchung der einzelnen Stämme auf mögliche Beeinträchtigungen in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten. 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: 17 der 24 beantragten Linien (8150 Tiere) 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. Die übrigen 7 Linien (3250 Tiere) sind genetisch vermutlich unbelastet. Die Bestim-

mung ihrer genetischen Eigenschaften erfordert jedoch die Entnahme einer Gewebeprobe (Schwanzspitzen- bzw. Ohrlochungsbiopsie oder Venenpunktion).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die **Erhaltung von 24 Mausstämmen**, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von **insgesamt 11400 Mäusen (Erhöhung um 2500 Mäuse)** beantragt.

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 Gewebebiopsien 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

Kuhwarzen werden beim vor allem jungen Rind von den bovinen Papillomviren 1 und 2 (BPV1/2) verursacht. Diese Warzen bilden sich zwar in den meisten Fällen zurück, hinterlassen in einigen Fällen jedoch bleibende Schäden. Im Rahmen des geplanten Tierversuches soll getestet werden, ob ein BPV VLP-Impfstoff die natürliche Infektion mit BPV1/2 und damit die Entstehung von Kuhwarzen wirksam verhindern kann. Weiters wird die Häufigkeit des Vorkommens der Übertragung von BPV1/2 von Kühen auf ihre Kälber (vertikale Übertragung) im Rahmen einer deskriptiven epidemiologischen Studie ermittelt.

zu erwartender Nutzen: Kann die Wirksamkeit des Impfstoffes beim Rind nachgewiesen werden, so könnte dieser nach der arzneimittelrechtlichen Zulassung zur Vorbeugung von Kuhwarzen eingesetzt werden. Das Wissen um die Häufigkeit des Vorkommens der vertikalen Übertragung verbessert die Bekämpfungsstrategien gegen diesen Erreger.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere der Impfgruppe werden 2 Mal geimpft, die Kontrolltiere erhalten ein Adjuvans. Alle Tiere werden über einen Zeitraum von mindestens 1 Jahr auf die Inzidenz von Kuhwarzen überprüft. Den Tieren wird Blut abgenommen um einerseits den Infektionsstaus festzustellen sowie dann im weiteren Verlauf die Entwicklung der Serumantikörper Titer zu beobachten.

2. Art und Anzahl der Tiere

206 Rinder (Erhöhung um 130 Rinder)

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

Vermeidung: Impfstudien müssen an der Zielspezies (in diesem Fall Rind) durchgeführt werden und können nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Mithilfe von statistischen Methoden wurde die Anzahl von Versuchstieren festgelegt, die unbedingt erforderlich ist, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere bleiben während des gesamten Tierversuchs in ihrer gewohnten Umgebung. Abgesehen von den Impfungen und Blutabnahmen werden den Tieren durch den Tierversuch keine Belastungen zugefügt.