

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

Durch den Wechsel von Muttermilch auf feste Nahrung, kommt es bei Absetzferkeln häufig zu negativen Effekten wie reduzierter Wachstumsleistung und Durchfall. Dadurch kommt es zu hohen wirtschaftlichen Verlusten für die Schweineproduzenten. Häufig werden beim Auftreten von Durchfall Antibiotika eingesetzt. Aufgrund des steigenden Vorkommens von antibiotikaresistenten Bakterien, ist der Einsatz von Antibiotika allerdings sehr kritisch zu sehen. Eine Alternative ist der Einsatz von probiotisch wirksamen Mikroorganismen. In verschiedenen Studien konnten positive Effekte von Probiotika in der kritischen Absetzphase gezeigt werden, wie beispielsweise eine erhöhte Wachstumsleistung, ein geringeres Auftreten von Durchfall, eine Reduktion von pathogenen Mikroorganismen im Darm oder eine Modifikation der Immunantwort.

Ziel dieses Projektes ist die Wirksamkeit zweier probiotischer Mehrstammprodukte auf die Leistungsparameter und Darmgesundheit des Ferkels zu untersuchen. Es soll untersucht werden, ob die Zufütterung eines probiotischen Mehrstammproduktes Wachstumsverlusten entgegenzusteuern und ein mögliches Auftreten von Durchfall eindämmen bzw. unterbinden kann. Gleichzeitig soll durch die Untersuchung von Kot- und Blutproben die Wirkungsweise des probiotischen Produkts untersucht werden. Der Effekt auf die Wachstumsleistung der Tiere wird durch regelmäßiges Wiegen der Tiere kontrolliert. Zusätzlich werden Blut- und Kotproben gesammelt, um den Effekt der Probiotika auf das Immunsystem und die Darmflora zu beurteilen. Um die benötigte Stichprobengröße zu erhalten, werden in diesem Projekt zwei Versuchsdurchgänge mit je 72 Tieren kombiniert. Der Start des zweiten Durchgangs ist 3 Wochen zeitversetzt. In beiden Durchgängen werden die Tiere nach dem Absetzen je 56 Tage lang mit den Futtermittelzusatzstoffen gefüttert, wobei eine Dosierung gewählt wurde, die keine Belastung für die Tiere darstellt.

zu erwartender Nutzen: Es soll herausgefunden werden, ob die probiotischen Mehrstammprodukte im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Probiotika die Leistungsparameter und Darmgesundheit der Ferkel verbessern. Die daraus gewonnenen Resultate liefern wertvolles Wissen über die Wirkungsweise von Probiotika, dienen der Ferkelproduktion und leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Ferkel.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Bakterienstämme die in den Produktprototypen verfüttert werden, gelten als sicher, und werden nicht in Mengen verfüttert, die hoch genug sind, um klinische Symptome zu erwarten. Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome durch die Testsubstanzen zu erwarten. Die tierindividuellen Kotprobennahmen von bis zu 48 Tieren und Blutprobennahmen von bis zu 24 Tieren an je vier definierten Zeitpunkten (Versuchsdurchgang 1: Tage 0, 11, 41 und 56; Durchgang 2: Tage 21, 32, 62 und 77) stellen eine geringe Belastung der Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

144 ÖHYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben den Performanceparametern, insbesondere Blutproben als auch Kotproben analysiert werden sollen, um die Wirkung der Testsubstanzen auf Wachstum, Gesundheit, Mikrobiom, Blutparamete im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich. Es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (48 Tiere pro Gruppe) und Replikaten (8 Buchten pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (56 Tage) in Buchten zu je 6 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter. Sie werden von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Dysbiose charakterisiert einen Verlust nützlicher Mikroorganismen, ein übermäßiges Wachstum pathogener Organismen und einen Verlust der gesamten mikrobiellen Vielfalt im Darm. Diese Ereignisse können unabhängig voneinander oder auch gemeinsam auftreten. Im letzten Jahrzehnt hat sich die Dysbiose bei Nutztieren als ein Hauptproblem bei der intensiven Tierproduktion erwiesen. Dysbiose kann die Darmentwicklung und die Nährstoffaufnahme verringern, das Auftreten von Entzündungen erhöhen, sich negativ auf das Immunsystem auswirken und somit die Leistung, die Gesundheit und das Wohlbefinden der Tiere verringern. Produkte, die darauf abzielen die Darmgesundheit bei Nutztieren zu verbessern, sind bereits auf dem Markt erhältlich. Es besteht jedoch nach wie vor ein enormer Druck, effiziente Lösungen zu entwickeln, um Dysbiosis sowie den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren und gleichzeitig die Leistung bei Nutztieren zu steigern.

Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit verschiedener probiotischer Formulierungen für den Einsatz in der Geflügelproduktion zu vergleichen und Erkenntnisse über die genauen Wirkungsmechanismen zu gewinnen. Neben der Analyse von Leistungsparametern von Broilern, werden histologische Untersuchungen des Darms durchgeführt und Genexpression sowie Biomarker im Blut untersucht. Darminhaltsproben sollen Aufschluss über die mikrobielle Vielfalt im Darm liefern. Gewebeproben sollen positive Effekte auf das Immunsystem zeigen.

zu erwartender Nutzen: Die probiotischen Produkte sollen zu einer Verbesserung des mikrobiellen Darmgleichgewichts und der Darmgesundheit führen. Dadurch soll der Schutz vor Infektionen mit pathogenen Keimen erhöht werden, welches zu einer Verbesserung der Gesundheit und der Leistung führt. Der Einsatz von Antibiotika in der Geflügelproduktion kann dadurch verringert und das Tierwohl verbessert werden. Ziel dieses Projektes ist es die Wirksamkeit verschiedener Formulierungen von lebenden Bakterien (Probiotika), die die Darmgesundheit günstig beeinflussen zu untersuchen. Die Studie zielt darauf ab, effiziente Lösungen zu entwickeln, um Dysbiose sowie den Einsatz von Antibiotika weiter zu reduzieren und gleichzeitig die Leistung bei Nutztieren zu steigern. Die gewonnenen Resultate liefern wertvolles Wissen für die Mastgeflügel-Produktion und leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Das wiederholte Fangen zur Wiegung der Tiere kann eine geringe Belastung der Tiere darstellen. Zur Messung der Gesundheitsparameter im Blut, Gewebe, Darminhalt und Kot werden allerdings insgesamt 16.7 % der Tiere (insgesamt 64 Tiere) am Ende des Tierversuchs stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

384 ROSS 308 Küken

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich, da neben Leistungsparametern auch Blut-, Gewebe-, Darminhalts-, und Kotproben analysiert werden sollen, um die Effekte der Testsubstanzen im intakten Organismus zu untersuchen. Es kann daher nicht auf eine in vitro Studie oder auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: In diesem Versuch wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren ($n = 96$ Küken pro Gruppe für die Untersuchung der Leistungsparameter, und je $n = 8$ Küken pro Gruppe für die Probennahmen an den Tagen 15 und 35) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (Tag 0 bis Tag 35) in Buchten zu je 12 Tieren gehalten und an den Tagen 0, 15 und 35 gewogen. An den Tagen 15 und 35 werden insgesamt je 32 Tiere (8 Tiere pro Gruppe) schmerz- und stressfrei euthanasiert, um Blut-, Gewebe-, und Darminhaltsproben zu sammeln. Der Boden der Bucht ist mit Einstreu bedeckt. Die Tiere können sich in den Buchten frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem, gruppenspezifischem Futter versorgt (Futter ständig verfügbar). Während des Projektes werden weder stress- noch schmerzhaft Eingriffe durchgeführt. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Mykotoxine sind natürliche, sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze. Aufgrund der weltweiten Belastung von Getreide und Tierfutter mit Mykotoxinen sowie deren toxische Wirkung, sind Mykotoxine von großem Interesse für Schweine- und Geflügelproduzenten. Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine, das in Asien in bis zu 60 % und weltweit in bis zu 36 % des Futters und Mischfutters auftritt. Das Schwein ist die sensitivste Spezies für ZEN, welches aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions- als auch Fertilitätsstörungen verursachen kann. Da bei präpubertierenden Jungsauen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese besonders sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten von ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Zearalenon ist hitzestabil und kann daher während des Futterherstellungs- oder Bearbeitungsprozesses nicht eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise von ZEN im Tier zu blockieren, um die Belastung für das Tier zu reduzieren. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Zearalenon im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, stellt die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative dar.

Ziel der Studie ist es, die in einem Vorversuch ermittelte, vielversprechendste Enzymvariante in Kombination mit anderen Futtermittelenzymen und Formulierungsbestandteilen auf die enzymatische Entgiftungseffizienz in einem Fütterungsversuch im Schwein zu untersuchen. Als Kontrolle für die Effizienz des Enzyms wird zusätzlich reines Enzym dem konventionellen Futter zugesetzt. Der Versuch ist so angelegt, dass das Enzym in geringer Dosierung bei einer ebenso geringen, biologisch komplex zugänglichen Substratkonzentration seine Wirkung in Gegenwart anderer Enzyme oder Formulierungsbestandteile entfalten muss. In der für die Enzymaktivität herausfordernden Umgebung des Verdauungstraktes soll unter diesen Voraussetzungen ermittelt werden, ob die Gegenwart anderer Enzyme oder Formulierungsbestandteile einen Einfluss auf die Wirksamkeit des getesteten Enzyms hat. Die Wirksamkeit der Enzymvariante soll mittels Analyse der Metabolite in Kot und Urin der Tiere nachgewiesen werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Kot und Urin werden während der Projektperiode in mehreren Etappen jeweils über 24 Stunden gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 ÖHYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (12 Absatzferkel pro Gruppe mit vier Durchgängen, während denen zwei unterschiedliche Dosierungen des Enzyms mit und ohne anderer Futtermittelenzyme/Formulierungsbestandteile und Zearalenon aus gleichbleibender Quelle über das Futter verabreicht werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Anzahl der Tiere zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

Verfeinerung: Die Dauer des Versuchs beträgt insgesamt 25 Tage, davon stellen die ersten vier Tage eine Akklimatisierungsphase dar. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, werden je zwei Tiere in einem Stoffwechselkäfig (insgesamt 12 Stück mit je 2,25 m²) gehalten. Die Tiere können sich in den Stoffwechselkäfigen frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit Futter versorgt. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Kot und Urin werden während der Projektperiode in mehreren Etappen jeweils über 24 Stunden gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen

sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Seit acht Jahrzehnten werden sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, sogenannte Fusarium Mykotoxine, intensiv untersucht. Die Gründe für das enorme Interesse, insbesondere der Schweine- und Geflügelproduzenten, sind einerseits die toxische Wirkung von Mykotoxinen bei Menschen und Tieren und andererseits deren weltweites Auftreten im Getreide und Tierfutter. Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine, das in Asien in bis zu 60 % und weltweit in bis zu 36 % des Futters und Mischfutters auftritt. Das Schwein ist die sensitivste Spezies für ZEN, welches aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions- als auch Fertilitätsstörungen verursachen kann. Da bei präpubertierenden Jungsaunen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese besonders sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten von ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Da ZEN hitzestabil ist und während des Futterherstellungs- oder Bearbeitungsprozesses nicht eliminiert werden kann, ist es notwendig, die Wirkungsweise von ZEN im Tier zu blockieren, um somit die Belastung für das Tier zu reduzieren. Dabei stellt die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Option dar.

Ziel der Studie ist es, die enzymatische Entgiftungseffizienz neuer Enzymvarianten in einem Fütterungsversuch im Schwein zu untersuchen. Die Wirksamkeit der Enzymvariante soll mittels Analyse der Metabolite in Kot und Urin der Tiere nachgewiesen werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Kot und Urin werden während der Projektperiode in mehreren Etappen jeweils über 24 Stunden gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 ÖHYB Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

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

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (4-12 Absatzferkel pro Gruppe mit drei Durchgängen, während denen zwei unterschiedliche Dosierungen der Enzymvarianten und Zearalenon aus gleichbleibender Quelle aber unterschiedlicher Konzentration über das Futter verabreicht werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Anzahl der Tiere zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

Verfeinerung: Die Dauer des Versuchs beträgt insgesamt 20 Tage, davon stellen die ersten fünf Tage eine Akklimatisierungsphase dar. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, werden je zwei Tiere in einem Stoffwechselkäfig (insgesamt 24 Stück mit je 2,25 m²) gehalten. Die Tiere können sich in den Stoffwechselkäfigen frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit Futter versorgt. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Kot und Urin werden während der Projektperiode in mehreren Etappen jeweils über 24 Stunden gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Die Ausscheidung von Arzneistoffen kann sowohl über den Harn und als auch über die Gallenflüssigkeit erfolgen. Um ausgeschieden werden zu können, müssen diese zuerst von der Blutbahn in die Zellen der Leber beziehungsweise der Niere gelangen. Dort erfolgt entweder eine Metabolisierung der Arzneistoffe (Leber) gefolgt von einer Ausscheidung in die Galle oder eine Konzentration zum Urin (Niere). Dazu müssen Arzneistoffe beziehungsweise ihre Metaboliten Zellmembranen überwinden. In den meisten Fällen erfolgt dies nicht über passive Diffusion, sondern wird durch spezielle Transportproteine vermittelt, die in den Zellmembranen lokalisiert sind. Eine wichtige Gruppe sind die Proteine der „Solute Carrier“ Familie (SLC); speziell für die Leber das Protein SLC22A1 und für die Niere das Protein SLC22A2. In vielen Fällen ist die Aufnahme des Arzneistoffes über SLC22A1 und SLC22A2 der geschwindigkeitsbestimmende Prozess der Ausscheidung. Es ist auch bekannt, dass ein Vielzahl an Faktoren (Geschlecht, Alter, genetische Faktoren, Nahrung, Einnahme von Arzneimitteln, Krankheit) zu Variabilität in der Funktion von Transportproteinen in Leber und Niere führen kann. Dadurch variieren die Ausscheidung von Arzneistoffen und das Auftreten von Nebenwirkungen individuell. Ein sehr vielversprechendes diagnostisches Verfahren um die Variabilität der Funktion von Transportproteinen in Leber und Niere zu untersuchen, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit radioaktiv markierten Arzneistoffen (sogenannte „PET Tracer“), die von den zu untersuchenden Transportproteinen transportiert werden. Für PET Untersuchung wird eine sehr kleine Menge des radioaktiv markierten Arzneistoffes intravenös verabreicht und mittels einer PET Kamera dessen Gewebsverteilung über die Zeit gemessen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch keine effektiven PET Tracer zur Messung der Funktion von SLC22A1 und SLC22A2 im Menschen beschrieben worden. Metoclopramid ist ein häufig verwendetes Antiemetikum, das über Leber und Niere ausgeschieden wird. In vitro Experiment haben gezeigt, dass Metoclopramid ein Substrat von SLC22A1 und SLC22A2 ist.

Ziel eines vorangegangenen Projektes war es zu untersuchen, ob sich [^{11}C]Metoclopramid als PET Tracer zur Messung der Funktion von SLC22A1 und SLC22A2 in Leber und Niere eignet. Im ersten Teil dieses Projektes wurden [^{11}C]Metoclopramid PET Messungen in Mäusen mit und ohne Vorbehandlung mit SLC22A1/SLC22A2 Hemmstoffen durchgeführt. Diese Experimente zeigten eine signifikante Reduktion der Aufnahme von [^{11}C]Metoclopramid in die Leber und Niere in Inhibitor-behandelten Tieren im Vergleich zu Kontroll-Tieren. Diese Resultate deuteten darauf hin, dass

SLC22A1 und SLC22A2 eine Rolle bei der Aufnahme von [11C]Metoclopramid in die Leber und Niere spielen könnten. Da der beobachtete Effekt allerdings auch über andere Mechanismen, die nicht SLC22A1 und SLC22A2 involvieren, zustande gekommen sein könnte, möchten wir die bisher erlangten Ergebnisse weiter absichern, in dem wir im vorliegenden Projekt transgene Mäuse untersuchen, in denen die Slc22a1 und Slc22a2 Gene ausgeschaltet wurden (Slc22a1/2(-/-)). Da PET die totale Radioaktivität im Gewebe misst und nicht zwischen [11C]Metoclopramid und radioaktiven Metaboliten unterscheiden kann, sollen als Ergänzung zu den PET-Messungen in separaten Gruppen von Mäusen Experimente durchgeführt werden, in denen der Metabolismus von [11C]Metoclopramid untersucht wird. Diese Experimente dienen dazu zu untersuchen, ob sich der Metabolismus von [11C]Metoclopramid in Slc22a1/2(-/-) Mäusen unterscheidet, was neben Transporter Effekten ebenso zu Änderungen in der mit PET gemessenen Radioaktivitätsverteilung führen kann. Um in allen beschriebenen Experimenten den Metabolismus von [11C]Metoclopramid zu verlangsamen, wird [11C]Metoclopramid zusammen mit einer pharmakologischen Dosis von nicht radioaktivem Metoclopramid (2 mg/kg Körpergewicht) verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

56 Mäuse

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

Zu erwartender Schaden: Der größte zu erwartende Schaden ist einerseits der Tod der Tiere. Andererseits sollen alle Eingriffe schmerzfrei unter Anästhesie durchgeführt werden. Dies betrifft auch die Euthanasie, die in derselben Narkose erfolgt. Somit ist dieses Tierversuchsprojekt weitestgehend schmerzfrei.

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

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie war die chemische Induktion der Parkinson Krankheit in Mäusen mit einem Marker für mitochondriale Veränderungen. Dafür wurden 7-9 Monate alte transgene Mito-QC Mäuse an einem Tag insgesamt 4x intraperitoneal mit MPTP behandelt und 4 oder 7 Tage später zur Gewebeentnahme euthanasiert. Die Gewebe wurden auf mitochondriale Veränderungen untersucht. Es wurde erwartet, dass somit ein induzierbares Mausmodell der Parkinsonkrankheit entwickelt werden kann, bei dem die mitochondrialen Veränderungen präzise analysierbar sind.

Schaden und Nutzenabklärung: Die intraperitonealen Injektionen der wiederholten Behandlung und die Injektion der finalen Narkose stellten für die Tiere nur geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid dar. Die männlichen Versuchstiere waren durch die MPTP Behandlung nur am Tag der Behandlung selbst mittelgradig belastet. Die weiblichen Tiere haben die MPTP Behandlung nicht vertragen. Durch ein frühzeitiges Einschreiten konnte die Belastung dennoch auf einem mittleren Level gehalten werden. Durch dieses Projekt konnte ein induzierbares Mausmodell der Parkinson Krankheit etabliert werden, welches für zukünftige Studien zur Austestung neuer Behandlungsmöglichkeiten verwendet werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie waren insgesamt 18 transgene Mito-QC beiden Geschlechts und 18 nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von 7-8 Monaten beantragt. Durch eine Kürzung des Projekts wurden rückblickend nur 18 transgene Mito-QC Mäuse verwendet. Die bewilligten 18 nicht-transgenen Tiere wurden nicht verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie war es die Wirkung einer neuen Enzymersatztherapie gegen die Gaucher Krankheit im Mausmodell zu testen. Dafür sollten 4L/PS-NA Mäuse im Alter von 4 Wochen einmalig intraventrikulär mit einem Viruspartikel in vier unterschiedlichen Konzentrationen oder Vehikel behandelt werden. Rückblickend wurde nur eine Konzentration verwendet. Anschließend wurden die Tiere in unterschiedlichen Verhaltenstests auf ihre motorischen Defizite untersucht und am Ende des Projekts zur Gewebeentnahme euthanasiert.

Schaden und Nutzenabklärung: Die 4L/PS-NA Mäuse entwickelten bis zum Ende der Studie mittelgradigen bis starken Tremor und Ataxien. Die stereotaktische Injektion der Testsubstanz erzeugte bei den Tieren mittelgradigen Stress und geringen Schmerz, aber kein Leid. Da die Gefahr aggressiver Auseinandersetzungen nach der Operation zu groß war, mussten die Tiere anschließend einzeln gehalten werden. Diese Einzelhaltung löste geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid bei den Tieren aus. Sowohl die subkutane Injektion des Analgetikums als auch die intraperitoneale Injektion der finalen Narkosen führten kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Es wurden keine Nebenwirkungen durch die Behandlung beobachtet. Der Wire Hanging Test, Rota Rod Test und Beam Walk Test erzeugten bei motorisch nicht-defizienten Mäusen geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Bei motorisch defizienten Tieren stieg der Stresspegel und sie erfuhren somit mittelgradigen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid. Durch dieses Projekt war es möglich zu untersuchen, ob die Testsubstanz einen positiven Effekt auf die motorischen Defizite von 4L/PS-NA Mäusen in den verwendeten Verhaltenstests hat. Diese Studie war somit ein wichtiger Schritt in der Entwicklung potenzieller zukünftiger Behandlungsmöglichkeiten der Gaucher Krankheit.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie wurden insgesamt 80 4L/PS-NA Mäuse und 40 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts in einem Alter von 4 Wochen beantragt. Durch die Kürzung der Studie konnte sie rückblickend mit 12 4L/PS-NA Mäusen und 6 wildtyp Geschwistertieren durchgeführt werden.

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

Replace: Um die Gaucher Krankheit erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere

Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Reduce: In dieser Studie sollten pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße enthielt bereits Ersatztiere und wurde im Vorfeld aufgrund der unvorhersehbaren Erhöhung der Variabilität durch die intraventrikuläre Injektion gewählt. Diese fiel rückblickend geringer aus, weshalb die Gruppengröße verringert werden konnte. Durch die Kürzung der gesamten Studie wurden die Tierzahlen insgesamt ebenfalls verringert. Da die Kürzung rechtzeitig entschieden und die Studie in Kohorten durchgeführt wurde, konnte die Zucht weiterer Versuchstiere frühzeitig gestoppt werden. Somit wurden keine überzähligen Tiere für diese Studie gezüchtet.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wurde. Die Tiere wurden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Des Weiteren wurden sie bereits eine Stunde vor der Operation und vor jedem Verhaltensversuch in die entsprechenden Räume gebracht um zusätzlichen Stress zu vermeiden.

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel der Studie war die Erstellung des pharmakokinetischen Profils von sechs verschiedenen Testsubstanzen. Dafür wurde ein Mausmodell verwendet, in dem mitochondriale Veränderungen optisch dargestellt werden können. Homozygote Mito-QC Mäuse, hemizygoten Mito-QC Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere beider Geschlechter sollten im Alter von 8-12 Wochen einmalig mit der Testsubstanz behandelt und anschließend zu fünf verschiedenen Zeitpunkten zur Gewebeentnahme euthanasiert werden. Die Gewebe wurden dazu verwendet die Substanzkonzentrationen, die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität und den Effekt der Testsubstanzen auf Mitochondrien zu ermitteln. Rückblickend wurden keine homozygoten Mito-QC Mäuse verwendet.

Schaden und Nutzenabklärung: Das Transgen führte in den Mito-QC Mäusen zu keinem einschränkenden Phänotyp. Die einmalige intravenöse Behandlung löste geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid bei den Tieren aus. Auch die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugte bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, jedoch kein Leid. Die Testsubstanzen wurden gut vertragen und führten zu keinen Nebenwirkungen und damit verbundenen Belastungen. Mit dieser Studie war es möglich mehrere Aspekte der Substanzentwicklung abzudecken. Einerseits konnte das pharmakokinetische Profil der Substanzen mit ihrer Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität analysiert werden. Andererseits konnten auch erste Effekte der Substanzen auf die Mitochondrien untersucht werden. Dieses Projekt war somit ein wichtiger Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit von Morbus Parkinson.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie wurden insgesamt 120 homozygote Mito-QC Mäuse, 120 hemizygoten Mito-QC Mäuse und 140 nicht-transgene Geschwistertiere beider Geschlechter im Alter von 8-12 Wochen beantragt. Rückblickend wurde das Projekt mit 120 hemizygoten Mito-QC Mäusen und 140 nicht-transgenen Geschwistertieren abgeschlossen. Homozygote Mito-QC Mäuse wurden nicht verwendet.

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

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

Reduce: In dieser Studie wurden pro Gruppe 5 Tiere verwendet. Diese Gruppengröße war ausreichend, da die Tiere nur einmal behandelt und im Anschluss zur Gewebeentnahme euthanasiert wurden.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet wurden, deren Gesundheitszustand einwandfrei war. Alle Tiere standen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere wären in einem Patientenblatt vermerkt worden. Abhängig vom Schweregrad der Symptome hätte der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere entschieden.

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

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt soll die konzentrationsabhängige Wirksamkeit dreier Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen gegen die kognitiven Defizite und pathologischen Veränderungen in einem Mausmodell der Alzheimer Erkrankung ermittelt werden. Dafür werden männliche transgene APPSL Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere ab einem Alter von ca. 7 Monaten für 11 oder 19 Wochen über das Trinkwasser mit den Testsubstanzen oder Vehikel behandelt. Über die Behandlungsdauer hinweg werden die Tiere in unterschiedlichen Verhaltenstests auf ihre kognitiven Defizite untersucht. Am Ende der Behandlung werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf krankheitsspezifische Pathologien der Alzheimer Krankheit untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen konzentrationsabhängig die kognitiven Leistungen und die pathologischen Veränderungen verbessern.

Schaden und Nutzenabklärung: Die tägliche Behandlung über das Trinkwasser stellt für die Tiere keinen Stress, Schmerz oder Leid dar, da dafür keinerlei Intervention notwendig ist. Der modifizierte Irwin Test, der Open Field Test, der Y-Maze Test und der Elevated Plus Maze Test lösen bei den Tieren geringen Stress aber weder Schmerz noch Leid aus. Die Testung der Tiere im Morris Water Maze Test und im Contextual Fear Conditioning Test erzeugt geringen bis mittelgradigen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Substanzbehandlung erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose führt kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Durch dieses Projekt wird die Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Krankheit gefördert um sie schlussendlich Patienten dieser unheilbaren Erkrankung zur Verfügung stellen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 300 männliche transgene APPSL Mäuse und 120 männliche nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von ca. 7 Monaten beantragt.

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

Replace: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern,

für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt und ist somit notwendig um statistisch signifikante Unterschiede erkennen zu können.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist.

Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

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

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

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

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen die Verteilung und die konzentrationsabhängige Wirksamkeit von 2 Testsubstanzen gegen die pathologischen Veränderungen der Alzheimer Erkrankung im Mausmodell untersucht werden. Dafür werden transgene PS19 Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von ca. 12 Wochen einmalig mit einer der Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen oder mit Vehikel behandelt. Vor der Behandlung wird den Tieren einmal in vivo Blut abgenommen. Nach einer Inkubationszeit von 12 Wochen werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf die Ausprägung der krankheitsspezifischen Pathologien, sowie auf die Verteilung der Substanzen im Gehirn untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen zu einer Verbesserung der pathologischen Veränderungen führen.

Schaden und Nutzenabklärung: PS19 Mäuse entwickeln einen progressiven motorischen Phänotyp, der mit Muskelschwäche einhergeht und ab einem Alter von 10 Monaten zu Paralysen führt. Da die Tiere im vorliegenden Projekt bereits im Alter von 6 Monaten euthanasiert werden, entwickeln sie keine Paralysen und sind somit durch den motorischen Phänotyp nur maximal mittelgradig belastet. Bei nicht-transgenen Geschwistertieren entfällt diese Belastung. Die Lieferung der Tiere kann geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. Die intracerebroventrikuläre Injektion wird unter Vollnarkose durchgeführt und kann postoperativ zu mittelgradigem Stress, geringen Schmerzen, aber zu keinem Leid führen. Nach der Operation müssen die Tiere einzeln gehalten werden. Das erzeugt bei den Tieren geringen Stress, aber keine Schmerzen oder Leid. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Testsubstanzen zu Nebenwirkungen führen. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Tieren, die Vehikel bekommen, entfällt diese Belastung. Sowohl die subkutane Injektion des Analgetikums als auch die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose bedeuten für die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Auch die einmalige Blutentnahme über die V. facialis bedeutet für die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, jedoch kein Leid. Dieses Projekt stellt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit der Alzheimer Erkrankung und anderer Taupathien dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 100 transgene PS19 Mäuse und 40 nicht-transgene

Geschwistertiere beider Geschlechter ab einem Alter von ca. 12 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig um ausreichend Gewebe für die histologischen und biochemischen Analysen zur Verfügung zu haben. Nur so können wissenschaftlich signifikante Ergebnisse erzielt werden. Ersatztiere sind bereits mit einberechnet.

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: In dieser Effizienzstudie sollen 3 verschiedene Testsubstanzen gegen die Taupathologie der Alzheimer Erkrankung im Mausmodell untersucht werden. Dafür werden transgene PS19 Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere ab einem Alter von 6 Monaten 1x wöchentlich für 12 Wochen mit einer der Testsubstanzen in unterschiedlichen Konzentrationen oder mit Vehikel behandelt. Im Laufe der Studie werden zu verschiedenen Zeitpunkten in vivo Blutentnahmen durchgeführt. Am Ende der Behandlungsdauer werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf die Ausprägung der krankheitsspezifischen Pathologien untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen zu einer Verbesserung der Taupathologie führen.

Schaden und Nutzenabklärung: PS19 Mäuse entwickeln einen progressiven motorischen Phänotyp, der mit Muskelschwäche einhergeht und ab einem Alter von 10 Monaten zu Paralyse führt. Des Weiteren ist eine mediane Überlebensdauer von 9 Monaten beschrieben. Da die Tiere im vorliegenden Projekt bereits im Alter von 9 Monaten euthanasiert werden, werden keine Paralyse erwartet und sind somit durch ihren Phänotyp voraussichtlich nur mittelgradig belastet. Eine schwere Belastung kann aufgrund der verkürzten Überlebensdauer allerdings nicht vollständig ausgeschlossen werden. Bei nicht-transgenen Geschwistertieren entfällt diese Belastung. Die Lieferung der Tiere kann geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Testsubstanzen zu Nebenwirkungen führen. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Tieren, die Vehikel bekommen, entfällt diese Belastung. Die wiederholte Blutentnahme über die V. facialis bedeutet für die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, jedoch kein Leid. Durch die wiederholte intraperitoneale Injektion zur Behandlung und die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose können kurzzeitig geringer Stress und Schmerz ausgelöst werden, aber kein Leid. Durch die Wiederholung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und der Stresspegel kann weiter gesenkt werden. Durch dieses Projekt wird die Weiterentwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit der Alzheimer Erkrankung und anderer Taupathien gefördert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 84 transgene PS19 Mäuse und 48 nicht-transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts ab einem Alter von 6 Monaten beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 12 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig um ausreichend Gewebe für die histologischen und biochemischen Analysen zur Verfügung zu haben. Nur so können wissenschaftlich signifikante Ergebnisse erzielt werden. Ersatztiere sind bereits mit einberechnet.

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

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

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

Das Projekt wird bis längstens 30.11.2024 rückblickend bewertet.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Austestung der Effizienz eines neuen Medikaments gegen die Symptome der Huntington Krankheit (HD) im Tiermodell. Dafür sollen transgene Huntington Mäuse für 12 Wochen oral mit unterschiedlichen Konzentrationen der Substanz oder Vehikel mittels Gavage behandelt. Als Kontrolle werden nicht transgene Geschwistertiere ebenfalls mit Substanz oder Vehikel behandelt. Durch diese Behandlungsstudie wird es möglich sein die Effizienz der Substanz gegen HD Symptome zu untersuchen und somit ihre weitere Entwicklung zu fördern.

Schaden und Nutzenabklärung: Das zQ175 Transgen löst in den Tieren ab einem Alter von ca. 24 Wochen erste motorische Defizite, z.B. im Beam Walk Test, aus. Die Überlebensdauer der Tiere liegt jedoch bei mindestens 75 Wochen. Im vorliegenden Projekt werden die Tiere bereits im Alter von 24 Wochen euthanasiert. Bei den nicht-transgenen Geschwistertieren entfällt diese Belastung. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Testsubstanz zu Nebenwirkungen führt. Da unsere Einrichtung mit dieser Substanz allerdings noch nicht gearbeitet hat können Nebenwirkungen nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei Tieren die Vehikel bekommen entfällt diese Belastung. Sowohl die orale Behandlung mit der Substanz als auch die intraperitoneale Applikation der finalen Narkose bedeuten für die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Die Verhaltenstests können in den zQ175 Mäusen am Ende der Studie im Alter von 24 Wochen leichten Stress aber keinen Schmerz oder Leid verursachen. Für die nicht-transgenen Geschwistertiere entfällt diese Belastung. Durch diese Behandlungsstudie wird es möglich sein die Effizienz der Substanz gegen HD Symptome zu untersuchen und somit ihre weitere Entwicklung zu fördern. Aufgrund vielversprechender Ergebnisse in anderen Mausmodellen ist die Weiterentwicklung dieser Testsubstanz von großem Interesse um eine potenzielle zukünftige Therapie der HD zu verwirklichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 82 zQ175 Mäuse beider Geschlechter, und 45 nicht-transgene Geschwistertiere beider Geschlechter beantragt.

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

Replace: Um neue Medikamente gegen Chorea Huntington zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern,

für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Reduce: Es sollen 15 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für Behandlungsstudien mit Verhaltenstests üblich um signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Bis zur Operation werden gleichgeschlechtliche Tiere zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden (Barnard, 1991).

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel der Studie ist es zu bestimmen, ob ein bereits zugelassenes Medikament gegen Asthma auch eine relevante Wirkung gegen die Symptome der Parkinson Krankheit hat. Dafür werden männliche transgene α -Synuclein Line 61 Mäuse und männliche nicht-transgene Geschwistertiere für 10 Wochen oral mit dem Medikament oder Vehikel behandelt. Über die Behandlungsdauer hinweg werden die Tiere mittels verschiedener Verhaltenstests auf motorische Defizite, sowie auf ihre Aktivität und Ängstlichkeit untersucht. Am Ende des Projektes werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf krankheitsspezifische Pathologien der Parkinson Erkrankung untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanz sowohl die pathologischen Veränderungen als auch die in den Verhaltenstests nachweisbaren Defizite verbessert.

Schaden und Nutzenabklärung: Die 1x tägliche per orale Behandlung mit dem buccalen Film löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und somit kann der Stresslevel gesenkt werden. Da Montekulast ein bereits zugelassenes Medikament darstellt und auch in unserer Einrichtung schon verwendet wurde, werden keine Nebenwirkungen erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Wire Suspension Test, Grip Strength Test, Beam Walk Test und Rota Rod Test erzeugen bei den Tieren keine Schmerzen oder Leid. Bei motorisch nicht-defizienten Tieren stellen diese Tests nur geringen Stress dar. Bei motorisch defizienten Mäusen kann der Stresspegel jedoch leicht steigen. Schmerz oder Leid werden allerdings weder bei motorisch defizienten noch bei motorisch nicht-defizienten Tieren ausgelöst. Der Open Field Test und der Nest Building Behavior Test erzeugen bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Die Einzelhaltung der Tiere ab der 2. Studienwoche führt bei den Tieren zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch zu Leid. Da die Tiere im Passive Avoidance Test einen elektrischen Impuls erhalten, kann dieser Test geringen bis mittelgradigen Stress auslösen. Aufgrund der geringen Stärke und der kurzen Dauer des Impulses löst dieser allerdings weder Schmerz noch Leid aus. Die intraperitoneale Applikation der finalen Narkose erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid.

Dieses Projekt stellt einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit der Parkinson Krankheit dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 40 männliche transgene α -Synuclein Line 61 Mäuse und 40 männliche nicht-transgene Geschwistertiere ab einem Alter von ca. 2 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 14 bis maximal 20 Tiere verwendet werden. Die Gruppengröße von 14 Tieren wurde mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt. Aufgrund des frühen Behandlungsbeginns ist eine Gruppeneinteilung der Tiere nach ihrem Genotyp zum Anfangszeitpunkt noch nicht möglich. Daher müssen die Tiere nach Wurf behandelt werden, wobei zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt ist wie viele transgenen und nicht-transgene Tiere es pro Wurf gibt. Die Gruppengröße von 20 Tieren pro Gruppe entsteht somit durch diese Schwankung und stellt einen Maximalwert dar.

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

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

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So wird gewährleistet, dass die

Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Etablierung von 3 Mausmodellen für Autismus-Spektrum-Störungen und die Austestung der Wirkung von unterschiedlichen Positivsubstanzen gegen Symptome des Autismus. Dafür sollen BTBR Mäuse, Fmr1 KO Mäuse und das induzierte Valproinsäure-Autismus Mausmodell mit je einer serotoninerger und einer nicht-serotoninerger Positivsubstanz oder Vehikel behandelt werden. Anschließend werden die Tiere in unterschiedlichen Verhaltenstests auf ihren Phänotyp untersucht. Am Ende aller Verhaltenstests werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert. Es wird erwartet, dass die Mausmodelle erfolgreich etabliert werden können und für zukünftige Substanzaustestungen geeignet sind.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung der Zuchttiere und der bereits ovariektomierten C57BL/6JRj Weibchen kann bei den Tieren geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. BTBR Mäuse entwickeln zwar einen autistischen Phänotyp, dieser schränkt sie jedoch nicht in ihrem Alltag ein. Fmr1 KO Mäuse entwickeln zwar zusätzlich zu ihrem autistischen Phänotyp einen leichten motorischen Phänotyp, dieser ist allerdings nur mit motorischen Tests nachweisbar und schränkt die Tiere in ihrem Alltag voraussichtlich nicht ein. Die Mäuse des induzierten VPA-Autismus Modells entwickeln einen autistischen Phänotyp. Dieser führt zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch zu Leid. Bei den C57BL/6JRj wildtyp Mäusen entfällt diese Belastung. Die intraperitoneale Injektion der Behandlung und der finalen Narkose und die subkutane Injektion zur Behandlung können bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress und Schmerz auslösen, jedoch kein Leid. Ein Auftreten erheblicher Nebenwirkungen durch die Substanzen wird nicht erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Alle Verhaltenstests können bei den Tieren leichten Stress aber keinen Schmerz oder Leid auslösen. Bei Tieren mit ersten motorischen Defiziten kann der Stresspegel bis höchstens mittelgradig ansteigen. Es kommt aber auch bei diesen Tieren weder zu Schmerz noch zu Leid. Nach dem Grooming Test ist eine Einzelhaltung der männlichen Versuchstiere notwendig. Da diese allerdings nur kurz ist, löst sie bei den Tieren geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid aus. Die Zuchttiere und ovariektomierten Weibchen sind von dieser Einzelhaltung nicht betroffen. Die Ovariektomie der weiblichen C57BL/6JRj wildtyp Mäuse für den Ultrasound Vocalization Test wird von Fachleuten bei einem eingetragenen Zuchtbetrieb in Frankreich durchgeführt. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Prozedur nach EU-Richtlinien durchgeführt wird, so dass für

die Tiere nur mittelgradiger Stress und leichter Schmerz, aber kein Leid entsteht. In einem geplanten Folgeprojekt sollen neue serotoninerge Substanzen in den dafür am besten geeigneten Modellen auf ihre Wirkung untersucht werden. Da eine Substanzaustestung nur möglich ist, wenn das verwendete Modell zuvor erfolgreich etabliert wurde, stellt diese Studie einen wichtigen Schritt in der Entwicklung neuer zukünftiger Substanzen zur Behandlung des Autismus dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 80 männliche BTBR Mäuse, 60 männliche Fmr1 KO Mäuse und 270 C57BL/6JRj Mäuse beider Geschlechter beantragt.

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

Replace: Um Medikamente gegen soziale Verhaltensstörungen zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen und diese zu entwickeln und zu etablieren. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen stehen für diese Erkrankungen nicht zur Verfügung, da die pathologischen Mechanismen kaum bekannt sind.

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität der Verhaltenstests sehr hoch sein kann. Diese Tierzahlen inkludieren bereits Ersatztiere.

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Ermittlung der optimalen Dosierung von 4 verschiedenen Testsubstanzen um eine ausreichende und gleichmäßige Verteilung der Substanzen im Gehirn zu erreichen. Dafür werden transgene hTau Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere im Alter von 3 Monaten einmalig mit den Testsubstanzen in unterschiedlichen Konzentrationen oder Vehikel behandelt. Danach wird zu unterschiedlichen Zeitpunkten in vivo Blut abgenommen und die Tiere am Projektende zur Gewebeentnahme euthanasiert. Das Gewebe wird anschließend auf die Ausprägung der krankheitstypischen Pathologien und mittels pharmakokinetischer Analysen untersucht. Es wird erwartet, dass eine gleichmäßig verteilte Konzentration der Testsubstanzen im Gehirn erreicht wird, die mit der Verteilung des pathologischen Tau Proteins korreliert.

Schaden und Nutzenabklärung: Die einmalige intravenöse Injektion der Behandlung, sowie die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugen bei den Tieren geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Die zweimalige in vivo Blutentnahme führt ebenfalls zu geringem Stress und Schmerz, allerdings zu keinem Leid. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Substanzbehandlung erwartet. Negative Effekte durch die Substanzbehandlung können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Dieses Projekt stellt einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung dieser potenziellen zukünftigen Therapiemöglichkeit der Alzheimer Erkrankung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 238 transgene hTau Mäuse beiden Geschlechts und 70 nicht-transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts mit einem Alter von 3 Monaten beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen 14 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde durch eine Power Analyse historischer Daten bestimmt und ist somit notwendig um statistisch signifikante Daten zu generieren.

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Austestung einer neuen Testsubstanz zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose. Dafür werden transgene SOD1 Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere ab einem Alter von 8 Wochen über die Dauer von 8 Wochen mit der Testsubstanz oder mit Vehikel behandelt. Während der Studie wird den Tieren zu mehreren Zeitpunkten Blut abgenommen. Im Verlauf des Projekts werden die Tiere in unterschiedlichen Verhaltenstests auf motorische und kognitive Defizite untersucht und am Ende zur Gewebeentnahme euthanasiert. Diese werden mittels histologischer und biochemischer Methoden auf krankheitstypische Veränderungen untersucht. Es wird erwartet, dass durch die Substanzbehandlung eine Besserung der Beeinträchtigungen in den Verhaltenstest erreicht wird. Des Weiteren wird ein positiver Effekt auf die pathologischen Veränderungen der Gewebe erwartet.

Schaden und Nutzenabklärung: SOD1 Mäuse entwickeln einen progressiven Phänotyp, der sich als fortschreitende Paralyse der Hinterbeine äußert. Ab einem Alter von 16 Wochen treten dabei erste motorische Einschränkungen auf. Aufgrund der zusätzlichen erhöhten Sterblichkeit dieser Linie, sind die Tiere schwer belastet. Durch die Lieferung sind die Tiere geringem Stress, aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Die wiederholte intraperitoneale Behandlung erzeugt bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Durch die Wiederholung kann der Stresspegel der Tiere leicht steigen. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Testsubstanz erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die zweimalige Blutentnahme führt bei den Tieren kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Die Untersuchung der Tiere mittels Vercelli Scoring System führt bei den Tieren zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch zu Leid. Der Wire Suspension Test und Beam Walk Test lösen bei motorisch nicht-defizienten Tieren geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid aus. Bei motorisch defizienten Tieren kann der Stresslevel aufgrund ihrer Beeinträchtigung leicht ansteigen. Die intraperitoneale Injektion zur finalen Narkose erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Diese Studie fördert die Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Behandlungsmöglichkeit, damit sie in Zukunft Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose zugutekommen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 40 hemizygot transgene SOD1-G93A Mäuse und 20 nicht-transgene Geschwistertiere beiden Geschlechts im Alter von 8 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen 20 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße basiert auf der Power Analyse historischer Daten und beinhaltet bereits zusätzliche Ersatztiere. Sie stellt somit einen absoluten Maximalwert dar.

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

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

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

Die rückblickende Bewertung des Projekts wird bis längstens 31.01.2023 durchgeführt.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Austestung einer neuen Testsubstanz zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose. Dafür werden transgene SOD1 low expressor Mäuse und nicht-transgene Geschwistertiere ab einem Alter von 20 Wochen für 20 Wochen einmal täglich mit der Testsubstanz in unterschiedlichen Konzentrationen, einer Positivsubstanz, einem Kombinationspräparat aus Testsubstanz und Positivsubstanz oder Vehikel behandelt. Im Zuge des Projekts wird ein Teil der Tiere zusätzlich wiederholt mittels Verhaltenstests auf motorische Defizite untersucht. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten wird jeweils ein Teil der Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf krankheitstypische Pathologien untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanz einen konzentrationsabhängigen Effekt auf die Ausprägung der klinischen Symptome, der Gewebeveränderungen und auf das Überleben der Tiere zeigt. Des Weiteren wird erwartet, dass der Effekt vergleichbar mit jenem der Positivsubstanz ist, oder diesen sogar übertrifft.

Schaden und Nutzenabklärung: SOD1 low expressor Mäuse entwickeln einen progressiven motorischen Phänotyp, der ab einem Alter von ca. 29 Wochen zu fortschreitenden Paralysen führt. Da die Tiere erst im Alter von 40 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert werden, entwickeln sie im Laufe des Projekts voraussichtlich einen schweren Phänotyp. Bei den Tieren des Gewebearms die bereits im Alter von 20 und 29 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert werden fällt diese Belastung geringer aus und es wird nur eine höchstens geringe bis mittelgradige Ausprägung des Phänotyps erwartet. Die Lieferung bedeutet für die Tiere geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Die tägliche per orale Behandlung löst bei den Tieren kurzzeitig geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Wiederholung der Behandlung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und somit kann das Stresslevel gesenkt werden. Der Grip Strength Test und Rota Rod Test führen bei motorisch nicht-defizienten Mäusen nur zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch Leid. Bei motorisch defizienten Tieren kann der Stresslevel aufgrund ihrer Einschränkung ansteigen. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Substanzbehandlung erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Dieses Projekt ist notwendig, um diese potenzielle zukünftige Therapiemöglichkeit

der Amyotrophen Lateralsklerose weiter zu entwickeln. Somit soll sie in Zukunft Patienten dieser unheilbaren Erkrankung zugutekommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 männliche hemizygot transgene SOD1-G93A low expressor Mäuse im Alter von 20 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: Im Verhaltensarm sollen 16 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde durch eine Power Analyse historischer Daten bestimmt und beinhaltet bereits Ersatztiere. Der Gewebearm besteht aus 8 Tieren pro Gruppe. Diese Tierzahl wurde gewählt, um die notwendige Anzahl an Gewebeproben generieren zu können.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist.

Alle Tiere stehen unter ständiger Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt. Abhängig vom Schweregrad der Symptome entscheidet der Tierarzt über die weitere Behandlung oder Euthanasie der Tiere.

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die

Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung des Projekts wird bis längstens 31.01.2024 durchgeführt.

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

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie war es 4L/PS-NA Mäuse als Modell der Gaucher Krankheit auf Verhaltensdefizite zu untersuchen und im Anschluss eine Positivsubstanz in den Tieren zu testen. Für die Verhaltenscharakterisierung wurden die Tiere longitudinal zu 4 Zeitpunkten in unterschiedlichen Verhaltenstests untersucht. Im Anschluss wurden die Tiere euthanasiert und unterschiedliche neuronale und periphere Gewebe auf Krankheits-typische Pathologien untersucht. Für die Austestung der Positivsubstanz sollten die Tiere mit einer der Substanzen behandelt und im Anschluss auf positive Effekte auf das Verhalten und auf biochemische Veränderungen untersucht werden. Die Austestung der Positivsubstanz fand rückblickend nicht statt.

Schaden und Nutzenabklärung: Die homozygoten 4L/PS-NA Mäuse, die bis zu einem Alter von 12 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert wurden, waren aufgrund ihrer genetischen Veränderung gering bis mittelgradig belastet. Homozygote Tiere die erst im Alter von 18 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert wurden, hatten durch ihren Phänotyp eine mittelgradige bis schwere Belastung. Bei den wildtyp Geschwistertieren entfiel diese Belastung wie erwartet. Der Elevated Plus Maze Test führte bei die Tiere zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch zu Leid. Der modifizierte Irwin Test, RotaRod Test und Beam Walk Test führten bei motorisch nur leicht oder nicht-defizienten Tieren zu geringem Stress, aber zu keinem Schmerz oder Leid. Bei motorisch bereits beeinträchtigen Mäusen war der Stresspegel teilweise leicht angehoben, weshalb sie durch diese Tests gering bis mittelgradig belastet wurden. Der Pasta Gnawing Test führte zu keiner Belastung der Tiere, da die Mäuse die Nudeln sehr gerne knabberten und der Test im Heimkäfig durchgeführt wurde. Der Forced Swim Test erzeugte mittelgradigen Stress, aber weder Schmerz noch Leid, da die Tiere keinerlei Probleme beim Schwimmen zeigten. Die Schwanzspitzenbiopsie zur Genotypisierung erzeugte kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose löste ebenfalls kurzzeitig geringen Stress und Schmerz aus, aber kein Leid. Da der zweite Projektteil nicht durchgeführt wurde, sind alle damit verbundenen Belastungen entfallen. Durch diese Studie war es möglich das 4L/PS-NA Mausmodell zu etablieren und damit für zukünftige Substanzaustestungen zur Behandlung der Gaucher Krankheit verwenden zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie waren insgesamt 90 homozygote 4L/PS-NA Mäuse und 50 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts im Alter von 4 Wochen beantragt. Da der 2. Projektteil gestrichen wurde, konnte die Studie schlussendlich mit 28 homozygoten 4L/PS-NA Mäusen und 28 wildtyp Geschwistertieren durchgeführt werden.

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

Replace: Um neue Substanzen gegen die Gaucher Krankheit zu testen, ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu etablieren, charakterisieren und einzusetzen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. **Reduce:** In dieser Studie sollten pro Gruppe 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde ursprünglich gewählt, da die Behandlung mit der Positivsubstanz zu einer Erhöhung der Variabilität der Verhaltenstest geführt hätte. Zusätzlich waren Reservetiere bei dieser Anzahl inkludiert. Durch die Streichung des Behandlungsprojekts konnte rückblickend eine Gruppengröße von 7 Tieren verwendet werden.

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie war die Austestung 4 neuer Substanzen zur Behandlung des Sanfilippo-Syndroms in MPS IIIA Mäusen. Es wurde untersucht ob die Behandlung einen positiven Effekt auf das Verhalten, die Überlebenszeit der Tiere und die pathologischen Veränderungen in den unterschiedlichen Geweben hat. Dafür sollten MPS IIIA Mäuse oder wildtyp Tiere verschiedenen Alters für 10 bzw. 20 Wochen 1x wöchentlich intravenös mit einer der 4 neuen Testsubstanzen oder Vehikel behandelt werden. Während der Behandlungsphase sollten zu verschiedenen Zeitpunkten Blut abgenommen, sowie unterschiedliche Verhaltenstest durchgeführt werden. Rückblickend wurde das Projekt gekürzt, sodass es eine Behandlungszeit von 6 bzw. 10 Wochen gab und die Verhaltenstests nicht durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden nur 3 der 4 geplanten Testsubstanzen verwendet. Am Ende der Studie wurden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und die Gewebe auf typische Pathologien der Erkrankung untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Durch die Verkürzung des Projekts wurden die MPS IIIA Mäuse mit einem Startalter von 9 Monaten durch ihren Phänotyp maximal mittelgradig belastet. Die MPS IIIA Mäuse mit dem Startalter von 9-10 Wochen und 2,5 Monaten zeigten keinerlei linienspezifische Beeinträchtigungen und wurden somit durch ihren Phänotyp nicht belastet. Auch bei den wildtyp Tieren entfiel diese Belastung. Die Lieferung bedeutete für die Tiere geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Da weder Chlorpheniramin noch die Testsubstanzen zu Nebenwirkungen führten und gut vertragen wurden, waren die Tiere dadurch nicht sichtlich belastet. Durch die subkutane Applikation waren die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz ausgesetzt, aber keinem Leid. Die intravenöse Injektion führte aufgrund der Wiederholung kumulativ zu mittelgradigem Stress, geringem Schmerz, jedoch keinem Leid. Die wiederholte Blutentnahme führte kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, allerdings zu keinem Leid. Da einzelne Tiere eine verstärkte Kreislaufbelastung nach der ersten Blutentnahme zeigten, kann für diese Tiere angenommen werden, dass ihr Stresspegel stieg und sie somit dadurch bis zu mittelgradig belastet wurden. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugte kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, allerdings kein Leid. Da rückblickend keine Verhaltenstests durchgeführt wurden, entfiel die Belastung durch diese Tests. Durch diese Analyse war es möglich zu untersuchen, ob die Testsubstanzen einen positiven Einfluss auf die pathologischen Veränderungen von MPS IIIA

Mäusen aufweisen. Diese Studie lieferte wichtige Erkenntnisse und war somit ein notwendiger Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Therapiemöglichkeit.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie wurden insgesamt 165 MPS IIIA Mäuse und 45 wildtyp Geschwistertiere beantragt. Durch die Kürzung konnte das Projekt rückblickend mit 86 MPS IIIA Mäuse und 22 wildtyp Tieren durchgeführt werden.

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

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

Reduce: In dieser Studie wurden 15 Tiere pro Gruppe verwendet. Diese Gruppengröße wurde gewählt, um genügend Gewebe für die biochemischen und histologischen Untersuchungen zu generieren. Durch die Durchführung in Kohorten und die Verkürzung des Projekts konnten die Tierzahlen allerdings insgesamt verringert werden.

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

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

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen,

Gesundheitskontrolle u.s.w. durchgeführt wurden. So wurde gewährleistet, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt wurden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt waren.

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

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

Axolotl (*Ambystoma mexicanum*) sind in der Lage, nach einer Verletzung auch einen Großteil ihres Gehirns durch Bildung neuer Nervenzellen zu regenerieren. Das Telencephalon beim Axolotl ist ähnlich dem des Säugetiergehirns aufgebaut. Die Neurone liegen auf der Außenseite des Gehirns, sie sind ungefähr zehnmal größer als vergleichbare Fisch- und Säugetierzellen. Das Axolotlgehirn weist nur ca. 40.000 Neurone auf. Der Axolotl ist daher in Kombination mit effizienter Transgenese ein einmaliges Modell-System zur Untersuchung von Wachstums- und Regenerationsvorgängen neuronaler Zellen und zur Erforschung der funktionalen Integration solcher Zellen in existierende neuronale Netzwerke.

Ziel dieses Projektes ist es daher, im Axolotl die Mechanismen der neuronalen Regeneration genauer zu erforschen und soweit zu identifizieren, um daraus mögliche neue therapeutische Ansätze bei der Behandlung von Gehirnverletzungen des Menschen entwickeln zu können.

Die experimentelle Strategie in diesem Projekt ist daher darauf ausgerichtet,

- mittels Live-Imaging (2-Photonenmikroskopie am narkotisierten Tier) den Zeitverlauf der Gewebebildung während des Wachstums als auch nach spezifischen Verletzungen des Gehirns zu erfassen,
- die Dynamik der neuronalen Zellteilung mittels BrdU- (Bromdesoxyuridin) Inkorporation durch histologische Methoden zu quantifizieren,
- die Migration der neuronalen Zellen während Wachstums- und Regenerationsprozessen mittels Live-Imaging darzustellen,
- die Analyse funktionaler Netzwerke mittels Indikatoren für neuronale Aktivität (Kalziumsensoren) nach Anlegen eines Stimulus (Licht, Temperatur oder olfaktorischer Stimulus) sowohl mittels Live-Imaging als auch durch spezifische histologische Methoden darzustellen,
- den Einfluss von neu gebildeten Neuronen, die in ein existierendes neuronales Netzwerk integriert werden, mit einer Reihe von Verhaltenstests zu prüfen,
- die neuronalen Muster der Verschaltungen von Gliedmaßenfunktionen in bestimmten Gehirnregionen zu eruieren (somatotopische Repräsentation) und mittels Live-Imaging zu repräsentativen Zeitpunkten nach einer Amputation vergleichend darzustellen.

Zu erwartender Nutzen: Alle im Rahmen dieses Projekts gewonnenen Erkenntnisse dienen dem Verständnis, warum und durch welche Faktoren die Regenerationsfähigkeit bei den meisten Wirbeltieren - jedoch nicht beim Axolotl - begrenzt wird. Letztendlich könnte dieses Wissen dazu beitragen, in Zukunft neue therapeutische Ansätze bei Gehirnverletzungen des Menschen zu entwickeln.

Zu erwartender Schaden: Sämtliche Eingriffe erfolgen unter Narkose und unter angemessener

Behandlung mit Schmerzmitteln. Ein mögliches Auftreten von Leiden und/oder Ängsten in Zusammenhang mit den geplanten Eingriffen kann trotzdem nicht eindeutig ausgeschlossen werden.

Am Ende der Experimente werden die Tiere mit einer Überdosis Betäubungsmittel schmerzfrei getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 3196 Axolotl vorgesehen.

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

Wann immer möglich werden in-vitro Modelle angewendet, um die Regenerationsfähigkeit bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch wird die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren so gering wie möglich gehalten. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der WissenschaftlerInnen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Amphibien erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt“

Eine rückblickende Bewertung wird erfolgen (2024).

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

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 lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen.

Die zu untersuchenden Tiere sind 138 Spargue Dawley Ratten.

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

Ziel des Projekts ist die weiterführende Untersuchung der Wirkung einer Stosswellentherapie auf das verletzte Rückenmark zu einem subakuten und chronischen Zeitpunkt nach dem Trauma. Mit Hilfe erweiterter, nicht-invasiver Evaluierungsmethoden und einer verlängerten Beobachtungsdauer sollen nun neue Kenntnisse und Einblicke auf die Regeneration des Rückenmarks nach extrakorporaler Stosswellentherapie gewonnen werden, um damit dem Ziel, Rückenmarksschäden heilbar zu machen, einen Schritt näher zu kommen."

Eine rückblickende Bewertung wird nach Abschluss des Projektes (2025) erfolgen.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2016 bei 40.718 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.060 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 15.390 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches

ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringstmögliche Maß vermindert werden, und dies wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie,

2. Tägliche Gesundheitskontrolle,

3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens),

4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden,

5. Die Sachkunde der beteiligten Personen.

Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst. "

Eine rückblickende Bewertung wird nach Ablauf des Projektes (2023) erfolgen.

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

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

Krebserkrankungen und Infektionen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit und stellen eine signifikante Belastung für das Gesundheitssystem dar. Neue Behandlungsmöglichkeiten werden dringend benötigt. Das Projektziel des vorliegenden Tierversuchs ist die Evaluierung der Immunogenität neuartiger Vakzine mit unterschiedlichen Antigenen, welche in der Regel im Wechsel und Abstand von mehreren Wochen verabreicht werden, in Mäusen. Ziel ist hier die Immunantwort (humorale als auch B- und T-Zell Antworten) in Bezug auf die Dosisabhängigkeit, verschiedene Vakzin-Formulierungen, Immunisierungsintervalle und Kombinationstherapien zu ermitteln. Um die T-Zellantwort im Kontext humaner MHC-Moleküle zu bestimmen, sind HLA-transgene Tiere heranzuziehen. Diese zu generierenden Daten legen den Grundstock für die Entwicklung dieser neuartigen Therapeutika und entsprechende zukünftige klinische Studien in Menschen. Aus diesem Grund liegt der zu bemessende Schaden der Tiere wesentlich unter dem zu erwartenden Nutzen der zu ermittelnden Versuchsergebnisse, sowie dem Wohl der Patienten. Bei den geplanten Experimenten ist die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere, unter Berücksichtigung des experimentellen Aufbaus und der Fachliteratur als „mittel“ zu bemessen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In der beantragten Studienzeit von 5 Jahren werden maximal 51.980 Mäuse (*Mus musculus*; inklusive maximal 2.500 HLA-transgene Tiere) eingesetzt. Alle Versuche werden in Tieren, aus akkreditierten Zuchteinrichtungen durchgeführt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens der 5. Lebenswoche entspricht.

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

Die geplanten Versuche konnten aufgrund der in der Literatur publizierten Daten und Methoden aus vorangegangenen Tierversuchen, sowie Erkenntnissen zur statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Versuche, auf ein notwendiges Minimum an einzusetzenden Versuchstieren reduziert werden. Im Rahmen dieser Versuche wird allen Anforderungen Rechnung getragen, die zur Vermeidung, Verminderung sowie Verfeinerung der Tiermodelle beitragen.

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

Eine Infektion mit dem Chikungunyavirus (CHIKV) erfolgt durch den Stich einer infizierten Mücke der Gattungen Anopheles (Malaria-Mücken), Stegomyia, Culex und Mansonia. Die Erkrankung ist insbesondere im östlichen und südlichen Afrika, auf dem indischen Subkontinent, in Südostasien verbreitet. Seit einigen Jahren breitet sich die Krankheit auch auf den Inseln im Indischen Ozean, in der Karibik und im nördlichen Südamerika aus. Der beste Weg sich vor einer Erkrankung zu schützen, ist es Mückenstiche zu vermeiden. Derzeit ist keine Schutzimpfung verfügbar. Projektziel der geplanten Studien ist die ausführliche Testung eines Impfstoff-Kandidaten zur Vorbeugung von CHIKV Infektionen im gut etablierten Mausmodell. Die Testungen sollen die Sicherheit und Wirksamkeit des Vakzin-Kandidaten zeigen welche dann in den klinischen Studien zum Einsatz kommen. Diese Testungen werden für die Freigabe der jeweiligen Charge vor ihrem Einsatz in den Teilnehmern der klinischen Studien benötigt.

Der zu erwartende Nutzen der geplanten Studien liegt weit über dem Schaden der Versuchstiere, da derzeit noch kein Impfstoff zur Vorbeugung von CHIKV Infektionen beim Menschen verfügbar ist und die geplanten Experimente zur Immunogenitätsprüfung mit den Impfstoffkandidaten lediglich mit einer geringen Belastung der Versuchstiere verbunden sind (vorübergehend gering-gradige Schmerzen bzw. Stress infolge der Injektion bei den Immunisierungen oder der Anästhesie für die Blutentnahme).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Immunogenitätsstudien werden weibliche Wildtypmäuse benötigt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens 6 Lebenswochen beträgt. Die Anzahl der benötigten Versuchstiere beträgt innerhalb von 5 Jahren maximal 7980 Mäuse.

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

Die optimale Haltung von Mäusen in den geplanten Versuchen wird durch die Verwendung von hochqualitativen, zertifizierten, tierschutzgerechten und hygienischen Materialien wie z.B. Käfigsysteme, Labortierfutter, Einstreu-, Nestbau- und Beschäftigungsmaterial sichergestellt. Regelmäßig wird neues Nestbau- und Beschäftigungsmaterial getestet, um das Wohlbefinden der

Tiere in unserer Einrichtung zu verbessern. In den geplanten Studien werden in vitro Analysen zur Testung der Immunogenität bzw. Effektivität des Impfstoffkandidaten durchgeführt, um gezielt Experimente in den Tieren zu ersetzen und zu reduzieren. Wenn möglich werden Experimente kombiniert, um die Tierzahl gesamt reduzieren zu können, und so die Anzahl der benötigten Mäuse für die Immunogenitätstudien mit dem nötigen Minimum durchzuführen. Unter Voraussetzung der Erhaltung einer statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit zur Gewährleistung aussagekräftiger Resultate, ist die Versuchstierzahl basierend auf unserer langjährigen Erfahrung mit Mausmodellen, so gering wie möglich kalkuliert.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2018 weltweit bei 18,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 9,6 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2016 bei 40.718 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.060 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 5 844 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches

ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringstmögliche Maß vermindert werden, und dies wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet:

1. Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie,
2. Tägliche Gesundheitskontrolle,
3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens),
4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden,
5. Die Sachkunde der beteiligten Personen.

Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Eine rückblickende Bewertung wird nach Abschluss des Projektes (2023) durchgeführt.

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

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

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2018 weltweit bei 18,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 9,6 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2016 bei 40.718 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.060 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 1 022 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches

ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen

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

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringstmögliche Maß vermindert werden, und dies wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie,

2. Tägliche Gesundheitskontrolle,

3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines klinischen Bewertungsbogens),

4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden,

5. Die Sachkunde der beteiligten Personen.

Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.“

Eine rückblickende Bewertung wird nach Ablauf des Projektes (2023) erfolgen.

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

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

Ein 3D-gedrucktes Tricalciumphosphat (TCP) - wird patientenspezifisch angepasst und auf den Defekt und die erforderlichen Abmessungen zugeschnitten.

zu erwartender Nutzen: Dies kann zu mehreren Vorteilen führen: Da Augemtationsmaterial nicht mehr während der Operation angepasst werden muss ist es (i) schnellere chirurgische Eingriff, Die optimale Anpassung an die zu regenerierende Stelle führt zu einer (ii) bessere Heilung der transplantierten Stelle. Durch die eringere OP-Zeit und optimal angepasstes Augmetationsmaterial gibt es auch ein (iii) verringertes Risiko für peri- und postoperative Komplikationen, und demzufolge wahrscheinlich (iv) höhere Erfolgsraten des Knochens Augmentationsverfahren. All diese positiven Eigenschaften führen schlussendlich zu einer (v) höhere Patientenzufriedenheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Vollnarkose am Schädeldach und am oberen Schienbein operiert. Die Tiere erhalten vor dem Aufwachen schmerzlindernde Mittel und auch in den Tagen nach der OP. In der Regel zeigen die Tiere nach der OP wenig Beeinträchtigung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden gesamt 76 Sprague Dawley® Ratten um ein statistisches Ergebnis zu erzielen.

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

Vermeidung: In vitro Versuche haben gezeigt, dass das Material Zellverträglich ist. Nun soll untersucht werden, wie Gewebekomplexe und Kreislaufsysteme auf das Material reagieren und ob ein ausreichender Knocheneinwuchs stattfindet. Diese Gewebekomplexe und Kreislaufeinflüsse kann man nur in vivo, zum Beispiel in einem Tiermodell testen.

Verminderung: Zur Senkung der Tieranzahl auf ein Minimum, wurde angestrebt möglichst viele Versuche in vivo durchzuführen. Durch die nicht invasive und nicht destruktive Untersuchung mittels μ CT und Fluoreszenz Tomographie bleibt ein Teil des Gesamtkollektivs der Versuchstiere bis zum Ende Studienlaufzeit erhalten und erlaubt eine möglichst geringe, statistisch relevante Anzahl an Tieren. Organuntersuchungen, histologische sowie immunhistochemische Verfahren erfordern weiterhin zusätzliche Tiere. Die beidseitige Einbringung der Implantate reduziert senkt auf Grund von vier Testregionen pro Tier die Anzahl der Tiere im Versuch erheblich reduziert, da die statistische Varianz geringer ist als in unterschiedlichen Tieren.

Verfeinerung: Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden Blutabnahmen und Fluorophor Injektionen soweit möglich zum Zeitpunkt der μ CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen an der Biomedizinischen Forschung bis zum Ende der Studie nach tierärztlichem Protokoll betreut. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2023 vorgesehen.

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

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

Abgestorbenen Nervenzellen können im Gehirn von Säugetieren nicht ersetzt werden, so dass sowohl neurodegenerative Erkrankungen wie auch Defekte nach Schlaganfall oder Hirntraumata nicht kausal behandelt werden können. Da die Bildung von Nervenzellen während der Entwicklung sehr gut funktioniert, im erwachsenen Säugetier aber in den meisten Gehirnregionen zum Erliegen kommen, ist es wichtig, den Unterschied der Signalwege in diesen Stadien zu verstehen. Hierfür sind genetisch veränderte Mäuse unerlässlich und diese Untersuchungen sind unabdingbar, um die Mechanismen der neuronalen Stammzellenregulation zu verstehen, um sie dann zur Zellersatztherapie stimulieren zu können.

zu erwartender Nutzen: Die Erforschung von Mechanismen und die Identifizierung von Faktoren, die die Bildung von Nervenzellen regulieren. Da das Absterben von Nervenzellen ein Charakteristikum von neurodegenerativen Erkrankungen ist, sind Erkenntnisse zur Bildung neuer Nervenzellen im erwachsenen Gehirn und nach Hirnverletzungen von großem therapeutischem Interesse.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den beantragten Experimenten handelt es sich um Untersuchungen, die mit einer höchsten mittelgradigen Belastung für die Versuchstiere verbunden sind. Die Tiere werden kurzen chirurgischen Eingriffen in tiefer Narkose und begleitender Analgesie (Ausschaltung des Schmerzempfindens) unterzogen. Ein Teil der Tiere durchläuft anschließend verschiedene Verhaltenstests. Um die erhaltenen Daten anatomischen Gehirnregionen zuordnen zu können, wird ein Scan mit einem Magnetresonanztomographen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 4.895 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Die Interaktionen von Zellen im Gehirn beeinflusst wesentlich die Bildung von neuen Nervenzellen, sowohl während der Entwicklung als auch im erwachsenen Gehirn. Zudem üben Faktoren aus dem Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit Einflüsse aus, so dass diesen komplexen Vorgängen nur eingeschränkt in Zellkultur untersucht werden können. Durch sorgfältige Literaturrecherche und Experimentalplanung werden nur relevante Versuche durchgeführt. Durch

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

Verminderung: Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, um die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Damit wird sichergestellt, dass, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann. für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung.

Verfeinerung: Tierhaltung und Methodik werden unter standardisierten Bedingungen und Hygienemanagement durchgeführt, so dass die biologische Variabilität der Ergebnisse auf ein Minimum reduziert wird. Die Mäuse werden von ausgebildeten Tierpflegern/Tierpflegerinnen gepflegt und von Tierärzten/Tierärztinnen überwacht. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben die erforderlichen Kenntnisse und Fähigkeiten zum tierschutzgerechten Umgang mit Versuchstieren.

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

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

Durch erhöhte Nachlast, wie Aortenklappenstenose oder Lungenhochdruck, kommt es zum Gewebsuntergang im Herzmuskel und folglich zu einer Vernarbung der Ventrikel. Die Dadurch verminderte Pumpleistung des Herzens führt zu Symptomen wie geschwollenen Beinen, deutliche Verminderung der Leistungsfähigkeit und Atemnot. Neben dem drastischen Verlust an Lebensqualität ist die Herzmuskelschwäche mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden. Etablierte medikamentöse Therapien, wie Betarezeptor Blockierung, ACE Hemer und Angiotensin II Rezeptor Antagonisten führen nur zu einer Verlangsamung der Progredienz dieser Erkrankung. Auch nach Behebung des mechanischen Auslösers der Erhöhten Nachlast, wie ein Ersatz der verkalkten Aortenklappe, ist der linke Ventrikel nicht in der Lage zu regenerieren. Interessanterweise, ist der viel seltener betroffene rechte Ventrikel in der Lage sich von erhöhte Nachlast und der damit Verbundenen Muskelhypertrophie und Vernarbung zu regenerieren. Die genauen molekularbiologischen Prozesse der rechts Ventrikel Regeneration sind nicht verstanden und nur schlecht erforscht. Das Ziel dieses Projektes ist es die Regeneration es rechten Ventrikel zu verstehen und da daraus einen neuen Therapieansatz für die Regeneration des rechten Ventrikels zu Entwickeln. Um dies zu erreichen, wollen wir die beschriebenen chirurgischen/interventionellen Methoden durchführen, um so genauere Rückschlüsse auf die Mechanismen einer erhöhten Nachlast auf den rechten und linken Ventrikel zu erhalten. Die Ergebnisse und Rückschlüsse werden anschließend in einem Fachjournal publiziert.

zu erwartender Nutzen: Langfristig möchten wir in der Lage sein, die molekularbiologischen Abläufe des rechten Ventrikels in seiner Adaption und Regeneration, Medikamentös im linken Ventrikel zu simulieren und induzieren. Somit glauben wir einen Potentiellen Therapieansatz für bis dato therapielose Patienten zu generieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wollen wir die beschriebenen chirurgischen/interventionellen Methoden durchführen, um so genauere Rückschlüsse auf die Mechanismen einer erhöhten Nachlast auf den RV zu erhalten. Dazu benötigen wir die Genehmigung der in diesem Projektvorschlag beschriebenen Tierversuche.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartende Schaden für die Tiere ist auf Grund des chirurgischen Eingriffes unter Vollnarkose, sowie der postoperativen Schmerzen, welche jedoch analgisiert werden, und der verminderten kardialen Leistung als mittel einzuschätzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden in einem Zeitraum von 5 Jahren bis zu 150 Mäuse verwendet.

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

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

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

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

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

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

Es soll untersucht werden wie sich der Winterschlaf auf das Erinnerungsvermögen (Kognition und räumliche Orientierung) von Winterschläfern auswirkt. Zusätzlich sollen die Körpertemperatur und die Aktivität der Schlafmäuse über 4 Jahre aufgezeichnet werden, damit der Winterschlaf im Detail erfasst werden kann. Durch die genaue Erfassung der Körpertemperatur kann ermittelt werden wie lange die Tiere im Winterschlaf bzw. Torpor (Phasen tiefer Körpertemperatur und reduzierten Stoffwechsels) sind und wie tief die Temperaturen im Körperkern tatsächlich absinken. Auch die Aktivität gibt Aufschlüsse über die Winterschlafdauer bzw. darüber, ob die Tiere den Winterschlaf unterbrechen und auch im Winter aktiv sind.

zu erwartender Nutzen: Die erwarteten Ergebnisse liegen im Bereich der Grundlagenforschung zum Winterschlaf. Anwendung kann diese Forschung langfristig für Projekte liefern, die Menschen in einen künstlichen Tiefschlaf mit abgesenkter Körpertemperatur versetzen wollen, wie es z.B. von Raumfahrtagenturen oder in der Medizin geplant wird. Die Ergebnisse dieses Projekts können auch der Umwelt nutzen, da Erkenntnisse darüber gewonnen werden könnten, wie stark und langfristig sich baumbewohnende Schlafmäuse an ihr Habitat erinnern. Dies könnte Einfluss auf den Artenschutz und das Management von Ökosystemen haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird ein Aktivitäts- und Temperaturlogger in die Bauchhöhle implantiert. Der Eingriff findet unter Vollnarkose statt, die Tiere werden mit Schmerzmitteln versorgt. Mit den Tieren werden vor und nach dem Winterschlaf Verhaltenstests zur Kognition und räumlichen Orientierung durchgeführt. Im weiteren erfolgt eine Manipulierung der Winterschlafdauer, Umgebungstemperatur und Torpormuster.

2. Art und Anzahl der Tiere

Siebenschläfer (*Glis glis*) 106 Individuen

Haselmaus (*Muscardinus avellanarius*) 60 Individuen

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

Vermeidung: Da Verhaltenstests nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können, ist es nicht möglich, Alternativmethoden anzuwenden.

Verminderung: Durch die Durchführung einer Poweranalyse wurde die Tierzahl auf das für aussagekräftige Ergebnisse erforderliche Minimum reduziert.

Verfeinerung: Die Tiere sind Handaufzuchten, sodass sie an den Menschen gewöhnt sind; Stress durch das Handling wird dadurch reduziert. Die Tiere werden in Gruppen oder paarweise unter möglichst natürlichen Bedingungen gehalten. Sie sind in großen Volieren oder Käfigen untergebracht, die mit Klettermöglichkeiten ausgestattet sind. Qualitätsfutter und Wasser stehen immer uneingeschränkt zur Verfügung.

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

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

Laut WHO-Schätzung leiden ca. 6 – 8 % der Weltbevölkerung unter Diabetes, einer Erkrankung deren molekulare Entstehungsmechanismen meist noch im Dunkeln liegen. Die Therapiemöglichkeiten sind daher oft wenig zielgerichtet und meist auf die Injektion von Insulin oder insulinfreisetzende Medikamente beschränkt. Diabetes entsteht als Folge eines Mangels an oder einer Unempfindlichkeit gegenüber dem Peptidhormon Insulin, welches in allen Wirbeltieren einschließlich Menschen und Zebrafisch ausschließlich in den β -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird.

Ein zentrales Problem bei der Aufklärung diabetesrelevanter Genfunktionen ist die versteckte Lage der Bauchspeicheldrüse mitten im Bauchraum. Dies macht eine direkte Beobachtung der β -Zellen im lebenden Organismus so gut wie unmöglich. Im Gegensatz zu den bisher meist in der Diabetes-Forschung genutzten Säuger-Modellen entwickeln sich Zebrafische außerhalb der Mutter. Da die Embryonen und Larven des Fisches darüber hinaus sehr klein und fast durchsichtig sind, bieten sie optimale Möglichkeiten für hochaufgelöste in vivo Beobachtung auch intern liegender Zellen wie den β -Zellen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass sich die Bauchspeicheldrüsen von Menschen und Fisch sowohl in ihrem Aufbau als auch in ihrer Funktion sehr ähneln. Aufgrund der evolutionär hoch konservierten Regulation und Funktion der β -Zellen bei der Steuerung des Blutzuckerspiegels ist der Zebrafisch heute das wichtigste Nicht-Säuger-Modell der biomedizinischen Diabetes-Forschung.

Zentrales Ziel der hier beantragten Versuche am Modell Zebrafisch ist die Untersuchung von β -Zellen und Glukosehomeostase in Organismen mit Diabetes. Ausserdem wollen wir innovative in vivo Bildgebungsverfahren entwickeln um zugrundeliegende metabolische Prozesse im Zebrafisch zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Diese Versuche werden zu einem besseren Verständnis der Funktion der β -Zellen und des Glukosemetabolismus führen und damit neue Modelle und Methoden zur Erforschung von T2D-Therapieoptionen ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Standardprozeduren zur Zebrafischaufzucht und –erhaltung werden durch sachkundige und ausgebildete Forscher durchgeführt um Ursachen für Beschwerden und Leiden zu minimieren. Die geplanten Versuche werden an einem genetischen Zebrafischmodell für Diabetes durchgeführt und eine modifizierte Ernährung ist vorgesehen.

Aufgrund der hohen Toleranz des Zebrafischs gegenüber Hyperglykämie sind die erwarteten Schäden durch den Diabetes2 Phänotyp nicht allzu groß. Zebrafische mit dauerhafter Diabetes zeigen jedoch einen Grössenunterschied im erwachsenen Stadium und eine geringere Überlebensrate verglichen zu wildtyp Fischen. In den generierten transgenen Linien werden die exprimierten Proteine keinen negativen Einfluss auf die Zellfunktion haben oder es werden nur selektiv bestimmte Zellen beeinflusst werden. Daher ist der Einfluss auf den Organismus gering. Während der Bildgebungsverfahren, die die Immobilisierung der Tiere durch Anästhetika verlangen, wird mit Sorgfalt versucht werden die Länge und Behandlung so kurz und gering wie möglich zu halten. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Studien Schmerzen oder Leiden verursachen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*): 2471 Mutante/Transgene Tiere

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

Vermeidung: Um die im Rahmen dieses Projekts benötigten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu gewinnen ist es unumgänglich das in vivo Modellsystem Zebrafisch zu nutzen. Zebrafische haben gegenüber Nagetier-Modellen viele Vorteile, welche die Effizienz der Experimente verbessern, die erforderliche Anzahl an Tieren reduzieren und das Leiden der Tiere vermindern, unter anderem auch dadurch, dass invasive Verfahren seltener benötigt sind.

Verminderung: Alle Experimente werden sorgfältig und vorrausschauend geplant, um die Zahl der verwendeten Tiere zu reduzieren und gleichzeitig experimentelle Ergebnisse mit statistischer Signifikanz zu erhalten. Wenn Tiere euthanasiert werden, so wird deren Gewebe bzw. spezifische Organe für andere Versuche entnommen und ggf. für zukünftige Experimente entsprechend eingelagert.

Verfeinerung: Dieses Projekt trägt durch die Entwicklung von nicht-invasiven Bildgebungsverfahren, welche zur Untersuchung von Krankheitsprozessen verwendet werden können, zur Verfeinerung von Tierversuchen bei. Daten können generiert werden ohne der Notwendigkeit Tiere opfern zu müssen, und wiederholte Beobachtungen/Untersuchungen am selben Tier können Einblicke geben welche sonst wegen der Variabilität zwischen den Tieren unentdeckt bleiben würden. Durch tägliche Kontrolle werden etwaige auftretende Probleme frühzeitig erkannt und entsprechende Tiere fachgerecht und nach dem jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft euthanasiert. Sämtliche Experimente und Behandlungen der Tiere werden nur von

erfahrenem und geschultem Personal durchgeführt. Neueste Erkenntnisse bzgl. der Bedingungen für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren werden stets berücksichtigt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2024 vorgesehen.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren wird Histamin, alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten, verabreicht. Die Dosisfindung von Histamin, DAO und anderen Therapeutika erfolgt in Narkose ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion. Während des gesamten Versuchsablaufs werden die Versuchstiere durch Messung des Blutdrucks, der Körpertemperatur und klinisch überwacht.

Nach erfolgreicher Dosisfindung wird eine Reaktion durch Histamin ausgelöst, die durch Diaminoxidase behandelt werden soll. Die Körpertemperatur der Tiere, die nach Histamingabe sinken soll, wird überwacht; ebenso das klinische Erscheinungsbild.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die unterschiedlichen Gruppen werden maximal 167 Meerschweinchen (Dunkin Hartley) benötigt.

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

Vermeidung: Auf Grund der Komplexität der pathophysiologischen Reaktionen nach Histamingabe oder Induktion von Anaphylaxie sind in vivo Versuche unerlässlich, um valide Aussagen über den tatsächlichen Einfluss der Diaminoxidase zu treffen.

Verminderung: Auf Grund von bereits durchgeführten Pharmakokinetik Studien in Mäusen Ratten und Kaninchen, wissen wir bereits wie sich die DAO im Organismus, zwecks Halbwertszeit, verhält und gehen davon aus, dass sich die DAO im Meerschweinchen ähnlich verhält.

Verfeinerung: Die Experimente werden ausschließlich von erfahrenen und zertifizierten Personen durchgeführt. Da die Versuche für die Dosisfindung in Narkose erfolgen und terminal sind, bekommen die Tiere den Versuch nicht bei vollem Bewusstsein mit. Eine Woche vor Versuch wird ein Temperaturtransponder subkutan implantiert. Somit kann auf eine rektale Temperaturmessung verzichtet werden, wodurch die Tiere während der Messung nicht manipuliert werden müssen. Ebenso kann das klinische Erscheinungsbild ohne Manipulation im Heimkäfig abgelesen werden. Auf Grund einer vorherigen Dosisfindung in Narkose werden keine letalen Dosen an Histamin verabreicht und somit wird die Anzahl der Tiere mit starken Symptomen reduziert bzw. sogar verhindert.

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

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

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

Das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrom = ARDS) mit folglich ungenügender Sauerstoffversorgung des Körpers wird unter anderem durch schwere Systeminfektionen, Lungenentzündungen oder Gasvergiftungen verursacht. Beim akuten Lungenversagen kommt es zur schweren Schädigung der Lungenbläschen (Alveolen) und der Gefäße. Das Lungengewebe leidet schweren Schaden. Das akute Lungenversagen wird mittels Beatmung und wenn nötig auch kreislaufunterstützenden Maschinen behandelt. Zur international üblichen Therapie gehört auch eine möglichst rasche Antibiotikagabe. Trotz optimaler Therapie hat die Erkrankung nach wie vor eine hohe Sterblichkeitsrate (30%-50%). Ursächlich hierfür könnten Veränderungen in der Atmung und Durchblutung des geschädigten Gewebes sein. Es ist denkbar, dass durch die geänderte Lungendurchblutung manche Medikamente den Zielort nicht erreichen. Da beim akuten Lungenversagen meist beide Lungen betroffen sind und gesunde neben schwer geschädigten Bereichen innerhalb einer Lunge vorhanden sind, ist es schwierig, genaue Untersuchungen zur Gewebegängigkeit von Medikamenten beim akuten Lungenversagen vorzunehmen. Daher haben wir das Tiermodell eines einseitigen akuten Lungenversagens entwickelt. In diesem Modell sind Unterschiede, die rein auf die Lungengewebsschädigung zurückzuführen sind, klar vom Verhalten verschiedener Medikamente im gesunden Lungengewebe abzugrenzen. Als Beispiel kann man die Antibiotikakonzentrationen im geschädigten Lungengewebe im Vergleich zum gesunden Lungengewebe im gleichen Tier anführen. Ob dieses Modell reproduzierbar und funktionstüchtig ist, soll in dieser Studie an sechs Schweinen geprüft werden.

zu erwartender Nutzen: Verbesserte Dosierungsrichtlinien von Antibiotika und anderen Medikamenten bei Patienten mit schwerem Lungenversagen soll durch das neue Tiermodell überprüfbar werden. In Zukunft würde das Modell zu einer Reduktion der benötigten Versuchstiere führen, da sich das Kontrollorgan (gesunde Lunge) im gleichen Tier befindet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden am Ende des Versuches, der unter Vollnarkose stattfindet, durch eine Überdosis während Vollnarkose schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Sechs weibliche Schweine; Gewicht ca. 50 kg bis 60 kg

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

Vermeidung: Die Versuchstiere durchlaufen das gesamte Experiment unter Vollnarkose, die vergleichbar einer Narkose bei einem operativen Eingriff am Menschen geführt wird. D.h. die Tiere werden schmerzbehaftet, narkotisiert und muskelentspannt. Das Tier wird am Ende des Experiments in Vollnarkose durch eine Überdosis von Analgetika, Sedativa und K⁺-Lösung völlig schmerzlos getötet.

Verminderung: Dadurch, dass jedes Tier seine eigene Kontrolle darstellt (Lungenversagen wird nur einseitig erzeugt. Eine Lunge bleibt intakt und dient als „Kontrollorgan“.)

Verfeinerung: Durch die gewonnenen Ergebnisse soll die Antibiotikadosierung beim Lungenversagen z.B. durch Pneumonie am Menschen adaptiert werden. Für die Tierart wäre eine verbesserte Dosierung von veterinärmedizinisch verabreichten Antibiotika bei Infektionen vorstellbar. In Zukunft wären weniger Versuchstiere notwendig, um einen Effekt nachzuweisen.

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

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

Die Labormaus ist im Moment das am intensivsten genutzte Tiermodell in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Gründe dafür sind die gute Übereinstimmung zur Biologie des Menschen, die Verfügbarkeit genetisch stabiler und detailliert charakterisierter Stämme und die Verfügbarkeit von Techniken zur genetischen Modifikation.

zu erwartender Nutzen: Genetisch veränderte Labortiere werden als wichtige Modelle in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung benötigt. Im Rahmen des Projektes sollen Labormäuse gezüchtet werden, die sich dadurch auszeichnen, dass sie eine spontan entstandene oder gentechnisch induzierte Mutation in ihrem Erbgut tragen. Die genetisch veränderten Tiere dienen als Modelle in verschiedenen Bereichen der biomedizinischen Forschung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die genetischen Veränderungen in Erbfaktoren des Immunsystems können die Immunantwort im Fall einer Infektion herabsetzen oder ausschalten. Unter speziellen hygienischen Haltungsbedingungen erfahren die betroffenen Tiere jedoch keine Belastung und benötigen keine speziellen Behandlungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

4750 Labormäusen (*Mus musculus*) für einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Die Zucht kann nicht durch Ersatzmethoden vermieden werden.

Verminderung: Zuchtziele und Tierzahlen werden so festgelegt, dass möglichst nur die gewünschten Genotypen in der erforderlichen Anzahl produziert werden.

Verfeinerung: Die Ausprägung eines belastenden Phänotypes immundefizienter Tiere infolge einer unbeabsichtigten Infektion wird durch die Aufstallung in einer SOPF-Barrierhaltung in IVC-Käfigen mit hoher Sicherheit ausgeschlossen. Methoden zur individuellen Kennzeichnung werden dem Zweck entsprechend und wenig belastend (Kennzeichnung und Genotypisierung erfolgen durch einen einzigen Eingriff) durchgeführt. Die Zucht und Betreuung der Tiere erfolgt durch erfahrenes Personal.

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

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

Krankheiten des Immunsystems sind vielfältig und komplex. Krankheitsbilder reichen von akuten oder chronischen entzündlichen Krankheiten bis hin zu Autoimmunerkrankungen. Bis heute sind die Prozesse die einer Entzündung folgen nicht gänzlich aufgeklärt.

Die Beteiligung des (neuro)regulatorischen Peptides Galanin und dessen Rezeptoren wurde schon in früheren Studien zu entzündlichen Krankheiten erforscht. Je nach Art der entzündlichen Krankheit konnte man dem Galanin System pro- aber auch antiinflammatorische Eigenschaften nachweisen. In diesem Projekt soll es daher darum gehen, die zugrundeliegenden Mechanismen der Interaktion des Galanin Systems mit Immunzellen zu erforschen, um den Verlauf einer Entzündung besser zu verstehen und mögliche neue Therapieansätze finden zu können.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns wichtige Erkenntnisse über die Wirkungsmechanismen des Galaninsystems auf die Migration von Immunzellen in der Entzündung. Dies ist wichtig um die Prozesse einer Entzündung noch weiter aufzuklären und im Weiteren mögliche neue Therapieansätze für entzündliche Krankheiten zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch das Injizieren einer 4% Thioglykolatlösung entwickelt sich eine akute Entzündung des Bauchfells (Peritoneum). Die Belastung jener Tiere, welche 6 Stunden nach Peritonitis-Injektion analysiert werden, wird als mittel eingestuft. Die Belastung jener Tiere, welche 72 Stunden nach Peritonitis-Injektion analysiert werden, wird als schwer eingestuft. Während des Versuchs werden die Tiere engmaschig beobachtet und Maßnahmen ergriffen um Leiden und Ängste zu vermeiden (inkl. Verabreichung von schmerzlindernden Mitteln). Die Applikation von Vehikel in den Kontrollgruppen ist als gering einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

500 Mäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Der Verlauf einer Entzündung ist ein komplexes Zusammenspiel von vielen verschiedenen Zellen mit dessen Mikroumgebung und den ausgeschütteten Faktoren über eine längere Periode. Es ist nicht möglich diese Komplexität in vitro zu reproduzieren, daher ist es unumgänglich das Galanin System und dessen Beteiligung an entzündlichen Prozessen im in vivo Model zu erforschen.

Verminderung: Das angewendete Modell der Peritonitis ist vielfach publiziert und eine sehr robuste Methode zur Analyse von Immunzellmigration. Daher kann die Mausezahl reduziert werden, da schon kleinere Behandlungsgruppen signifikante Ergebnisse liefern. Weiters wird versucht die Mausezahl zu reduzieren, in dem wir versuchen pro Maus möglichst viele verschiedene Gruppen an Immunzellsubtypen zu charakterisieren.

Verfeinerung: Die induzierte Peritonitis ist ein vielfach studiertes und gut beschriebenes Modell der Entzündung. So finden sich zu diesem Modell in der Literatur viele Berichte, die wichtige Hinweise und Informationen im Umgang mit den Mäusen, in denen die Peritonitis induziert wurde, geben. Durch aufmerksame Literatursuche ist es möglich, die am Versuch beteiligten Personen auf die Bedürfnisse von den Versuchstieren aufmerksam zu machen, um somit die Versuchsdurchführung für die Tiere so angst- und schmerzfrei wie möglich gestalten zu können. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2025 vorgesehen.

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

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

Xenobiotikarezeptoren dienen der Verstoffwechslung und Entgiftung exogener Metaboliten. Diese Rezeptoren kommen vor allem in den zentralen Stoffwechselorganen wie der Leber, aber auch im Hirn, Darm und Blut vor. Xenobiotikarezeptoren koennen gezielt durch Medikamente, welche zum Teil bereits seit Jahrzehnten eingesetzt werden (z.B. das Rifampicin oder Johanniskraut) aktiviert werden. Ein seperater Stoffwechselweg zur „Zellreinigung“ stellt die Autophagie dar, ein zellulaerer Selbstverdauungsprozess mit dem Ziel eine gestoerte Zellhomeostase wieder herzustellen. Autophagie ist bei vielen Erkrankungen gehemmt und Wiederherstellung bzw. Aktivierung der Autophagie ist bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen, zB Mb Parkinson, Alzheimer Erkrankung oder Chorea Huntington, oder dem alpha4-Antitryosinmangel ein vielversprechender Therapieansatz.

zu erwartender Nutzen: Wir postulieren, dass ueber Xenobiotikarezeptoren Autophagie aktiviert werden kann und dass dies ein einsetzbares Behandlungskonzept bei Erkrankungen, bei denen Stimulierung der Autophagie hilfreich sein koennte, wie zB neurodegenerativer Erkrankungen, sein koennte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die vorgeschlagenen Tierversuche zielen darauf ab, zu beweisen, dass die Aktivierung von PXR mit bestimmten zur Behandlung am Menschen bereits zugelassenen Substanzen, Autophagie tatsaechlich steigert. Diese Substanzen werden nur kurz verabreicht und bisherige Ergebnisse zeigen kein Leid der Tiere durch die Verabreichung und Auswirkung dieser Substanzen. Der Nutzen aus den Ergebnisse koennte sich direkt in der Behandlung von Patienten mit den o.g. und bisher nicht oder nur ungenuegend behandelbaren Erkrankungen niederschlagen.

2. Art und Anzahl der Tiere

228 Mäuse

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

Vermeidung: Die komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge, die mehrere Organ- und Zellsysteme betreffen, können in der Zellkultur nur unzureichend nachgeahmt werden.

Insbesondere werden Xenobiotikarezeptoren in der Zellkultur nur ungenuegend exprimiert und

autophagische Vorgänge sind im Zellsystem selbst beeinträchtigt. Aus diesem Grund ist die Verwendung eines Ganztieransatzes erforderlich.

Verminderung: Die einzelnen Tierexperimente werden zur Beantwortung mehrerer unabhängiger Fragestellungen herangezogen. Somit wird vermieden, dass für jede einzelne Fragestellung ein einzelner Tierversuch notwendig werden würde. Aus einem einzelnen Tierversuch werden sowohl Veränderungen in der Leber, wie auch in den anderen Zielorganen (Hirn, Darm und Blut) gewonnen. Durch bereits durchgeführte Vorversuche lässt sich die benötigte Fallzahl an Versuchstieren exakt abschätzen und führt letztlich zu einer Reduktion der Versuchstierzahl. Die Gewinnung der Organe und deren Versorgung erfolgt nach einem standardisierten Protokoll

Verfeinerung: Zur Verminderung bzw. Vermeidung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod erfolgen die Tierversuche möglichst kurz, in der geringstmöglichen Schwere zur Beantwortung aller notwendigen Aspekte und falls notwendig unter adäquater Schmerztherapie (es werden aber keine Schmerzzustände oder Leid des Tieres erwartet). Die Tiere werden von ausgebildeten Tierhaltern gepflegt und in regelmäßigen Abständen von Tierärzten kontrolliert. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt

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

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

Die übergreifenden Ziele unserer Projekte sind, mittels aus den Model-Tieren isolierten Geweben, die Funktion von endokrinen Zell-Kollektive in der Bauchspeicheldrüse zu verfolgen und damit unsere Verständnis über die Natur der interzellulären Interaktionen auf zwei verschiedenen räumlich-zeitlichen Ebenen erheblich zu verbessern. Erstens, die Interaktionen zwischen Zellen im Micro-Organ (pankreatische Insel) und zweitens Interaktionen zwischen Inseln in der Bauchspeicheldrüse selbst.

zu erwartender Nutzen: Kenntnis über die Physiologie und Pathophysiologie der endokrinen Bauchspeicheldrüse zu erweitern und die Übertragung diesen Kenntnissen in Prävention und Behandlung der Krankheiten, wie Diabetes mellitus, bei Menschen und Tieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir werden ausschließlich an prä-genotypisierten genetisch-modifizierten Mäusen arbeiten. Die Mäuse werden vor der Organ-Entnahme oder nach der Anästhesie in CO₂ Atmosphäre getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

500 Mäuse.

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

Vermeidung: Die Methode der frischen pankreatischen Gewebeschnitten war ursprünglich entwickelt worden um die Zahl der, in Experimenten verwendeten, Tiere deutlich zu verringern.

Verminderung: Die pankreatischen Gewebeschnitten und die Möglichkeit der langfristigen Kultivierung von Gewebeschnitten um die Entzündung Prozesse und Immunsystem-Interaktionen oder progressive Zellsterben in induzierten genetischen Knockout-Tieren (z. B. Pax6) zu studieren, weiter reduziert die Zahl der bei Versuchen verwendeten Tiere.

Verfeinerung: Die Kenntnisse über die kollektiven Phänomene in isolierten Geweben helfen uns die neuen Tools der statistischen Physik und Data Science zu entwickeln und verfeinern die Prozeduren die uns Einblicke in funktionelle Muster an der Organ-Ebene liefern können.

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

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

Lungenkrebs ist die führende Krebstodesursache weltweit. Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor, jedoch tritt Lungenkrebs auch bei Nichtrauchern auf, bedingt z.B. durch krebsauslösende Stoffe in der Umwelt und Atemluft. Meist wird der Lungenkrebs erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Prognose ist ungünstig, trotz verbesserter Therapieoptionen in den letzten Jahren. Seit fast hundert Jahren ist bekannt, dass Tumorzellen einen veränderten Stoffwechsel aufweisen, der ihnen eine rasche Zellteilung und damit rasches Tumorwachstum ermöglicht. Erst seit einigen Jahren beginnt man jedoch zu verstehen, wie genau der Stoffwechsel in Tumorzellen umprogrammiert wird und wie sich diese an die teils unwirtlichen Bedingungen in ihrer Umgebung anpassen. In den vergangenen Jahren konnte unsere Arbeitsgruppe ein Enzym im Stoffwechsel von Lungentumorzellen identifizieren, PCK2, welches Tumorzellen das Überleben unter Mangelbedingungen erleichtert. Die Hemmung dieses Enzyms zeigte vielversprechende Ergebnisse in umfangreichen Zellkulturversuchen und in Tierversuchsmodellen, bei welchen in den Tumorzellen PCK2 dauerhaft mit genetischen Methoden vermindert wurde. Noch versteht man allerdings die Funktion des Enzyms in Tumorzellen in ihrem 3-dimensionalen Kontext wenig. Außerdem ist unbekannt, ob die spezifische Hemmung von PCK2 in Lungentumoren die Tumorgröße und –ausbreitung vermindert. Im Tiermodell soll nun die Funktion der PCK2 im Stoffwechsel mit Hilfe einer stabil markierten Aminosäure und genauen analytischen Verfahren (Massenspektrometrie) untersucht werden. Weiters wird der Einfluss einer Hemmung des Enzyms durch eine sogenannte induzierte shRNA (short hairpin RNA) in bereits etablierten Tumoren untersucht werden. Um eine genaue Information über die Stoffwechselbedingungen in den Tumoren zu erhalten, erhalten die Tiere unter Narkose zusätzlich einmalig in die Vene eine physiologische Kochsalzlösung, welcher ¹³C-markiertes (nicht radioaktives) Glutamin (eine natürliche Aminosäure) zugesetzt wurde („Tracing“).

zu erwartender Nutzen: Die Versuche werden helfen zu verstehen, ob PCK2 tatsächlich in Tumoren in ihrem 3D Kontext aktiv ist, und ob die Hemmung der PCK2 ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt ist. Die Untersuchung der Tumoren nach der Gabe von ¹³C-Glutamin erlaubt außerdem erstmalig die Aussage über die Aktivität dieses potenziell sehr wesentlichen Stoffwechselweges in Tumoren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es muss für diese Versuche ein Mäusestamm eingesetzt werden, der eine ständige Unterdrückung des Immunsystems aufweist, da sonst die menschlichen

Tumorzellen abgestoßen werden. Mögliche Infekte werden aber durch die Haltung in einer keimreduzierten Umgebung verhindert. Die Tiere werden außerdem engmaschig kontrolliert. Diese unter der Haut wachsenden Tumore beeinträchtigen die Tiere nicht, da eine Maximalgröße nicht überschritten wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

158 athymische, immunsupprimierte Mäuse werden benötigt.

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

Vermeidung: Über die Mechanismen und das Vorhandensein der Gluconeogenese in Krebszellen können wir zwar aus Zellkulturmodellen in der Petrischale (in vitro) einige Rückschlüsse ziehen, jedoch ist unklar, ob Gluconeogenese in Tumoren tatsächlich stattfindet, da dies stark von dem jeweiligen Stoffwechsellmilieu abhängig ist. Daher sind Versuche im Tumormodell in Mäusen in vivo unabdingbar, um die Relevanz des neu entdeckten Stoffwechselweges in Tumoren zu bestimmen und damit einzuschätzen, ob dieser Weg ein möglicher neuer therapeutischer Ansatzpunkt wäre. Durch die genaue Vorprüfung der Zelllinien in vitro bzw. Vordaten aus der Untersuchung von OP-Präparaten von menschlichem Lungenkrebs können unnötige Versuche vermieden werden (z.B. durch die Vermeidung von Zelllinien einer Tumoruntergruppe mit schwacher PCK2 Expression, wie dem Plattenepithelkarzinom).

Verminderung: Die Fragestellung wird mit so wenigen Mäusen wie möglich, jedoch in so vielen Mäusen wie nötig beantwortet. Die dafür notwendige Anzahl wurde mit statistischen Methoden bestimmt.

Verfeinerung: Es wird größter Wert auf eine sanfte Behandlung der Mäuse durch geschultes Personal, auf ausreichenden Platz und Haltung in Gruppen, sowie auf die Beibehaltung des natürlichen Tag/Nacht-Rhythmus gelegt. Den Mäusen wird ausreichend Nestbaumaterial angeboten. Nach Anlieferung der Mäuse bekommen diese eine Eingewöhnungszeit von zumindest einer Woche, bevor der Versuch startet.

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

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

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einem rapiden Verlust der Lungenfunktion und häufig tödlichem Ausgang assoziiert ist. Ein gleichzeitiges Auftreten des Lungenhochdrucks verschlechtert die Prognose zusätzlich erheblich. Derzeit eingesetzte Therapiemöglichkeiten sind beschränkt und können den Krankheitsverlauf nur verlangsamen, jedoch nicht stoppen. Die Pathomechanismen der Erkrankung sind komplex und basieren auf einem Zusammenspiel unterschiedlichster Zelltypen (z.B. Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Immunzellen) und Kompartimente innerhalb des Lungenverbands. In diesem Projekt werden wir die Beteiligung und Veränderungen des vaskulären Kompartiments während der Entwicklung und des Fortschreitens der pulmonalen Fibrose untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse aus dem vorgestellten Projekt sollten bei der Entwicklung von besseren Medikationen für Patienten mit pulmonaler Fibrose helfen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt: 200

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

Vermeidung: Die Entstehungsmechanismen der IPF und damit assoziiertem Lungenhochdruck sind komplex und werden durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Zellpopulationen, Mediatoren und Organe beeinflusst. Diese Zusammenhänge sind in vitro nicht rekonstruierbar, daher ist die Verwendung von Tiermodellen in diesem Zusammenhang unabdingbar.

Verminderung: Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und der Versuchsaufbau in einer Weise geplant, dass für jedes einzelne Tier alle Messungen und Analysen möglich sind. Zusätzliche Reduzierung der Tieranzahl wird durch eine optimierte Zuchtstrategie erreicht. Zusätzlich werden durch die Veröffentlichung neuer Ergebnisse zukünftige Tierversuche auf diesem Gebiet reduziert.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter optimalen und kontrollierten Bedingungen gehalten und täglich von ausgebildeten Tierpflegern hinsichtlich Unbehagen, Schmerzen und Stress untersucht. Um das Wohlbefinden der Tiere zusätzlich zu steigern, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt. Durch die gemeinsame Haltung mehrerer Tiere innerhalb eines Käfigs wird soziale Isolierung unterbunden.

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

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

Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Auswirkungen von Nierenversagens (Niereninsuffizienz) auf die benötigte Menge des Narkosegases Sevofluran zur adäquaten Aufrechterhaltung einer Vollnarkose.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Auswirkung von Nierenversagen auf die Narkose mittels Sevofluran (eines der am häufigsten beim Menschen eingesetzten Narkosegase). Dadurch können eine genauere Dosierung des Narkosegases erfolgen bzw. eine unnötig tiefe Narkose — und damit potenzielle Nebenwirkungen — vermieden werden. Dies gilt sowohl für die Anwendung von Sevofluran zur Narkose beim Menschen als auch beim Tier.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden ist gering. Die Niereninsuffizienz wird durch Veränderung der Nahrung herbeigeführt. Es ist keine Operation bzw. keine genetische Manipulation notwendig. Es wird in narkotisiertem Zustand ein standardisierter Schmerzreiz gesetzt bzw. die Reaktion des Tieres darauf getestet. Eine allfällige Abwehrbewegung stellt einen Reflex dar. Anschließend erfolgt eine Blutabnahme in aufrechter Narkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 56 Wistar Ratten in die Studie eingeschlossen werden.

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

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

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

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

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 Versuche ist es herauszufinden wie das Immunsystem auf eine Infektion reagiert, wenn es mit einem immunomodulatorischen Proteinbaustein (Peptid/Mimotop), immunisiert ist.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es herauszufinden, inwieweit eine vorausgehende aktive Immunisierung mit einem auf einem Checkpoint-Inhibitor (das Protein, das Immunsystem-Aktivität kontrollieren kann) basierenden Peptid (PD1-Mimotop), immunologische Parameter beeinflussen sowie Nebenwirkungen im Rahmen einer akuten Infektion hervorrufen kann. Zu diesem Zweck wird zunächst ein Mausmodell für Influenza mit BALB/c Mäusen etabliert. Anschließend wird anhand dieses Modells untersucht, ob es nach Influenza-Infektion zu Nebenwirkungen bei Mäusen kommt, welche zuvor mit dem untersuchenden Peptid immunisiert wurden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche werden an Mäusen durchgeführt. Dazu werden die Mäuse 6 Mal immunisiert, vor Beginn und abschließend werden Blutproben entnommen und letztendlich werden die Mäuse mit dem Influenza-Virus infiziert. Die Tiere werden engmaschig kontrolliert und bei Auftreten von deutlichen Krankheitszeichen sofort euthanasiert, weshalb die schwerste zu erwartende Belastung mittel ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 420 Balb/C Mäuse für diese Versuche benötigt.

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

Vermeidung: Die aktive Immunisierung mit dem PD-Mimotop zeigte bereits in vivo in einem Mausmodell eine signifikante Tumorreduktion. Die Behandlung mit dem PD1-Mimotop oder einem anderen Immun Checkpoint-Inhibitor-Kandidaten kann jedoch zu Veränderungen des Immunsystems führen. Diese Veränderungen kann man nur in einem Tiermodell der Infektion analysieren.

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

Verfeinerung: Die Tiere werden von Mitarbeitern und von ausgebildetem Fachpersonal versorgt. Durch eine engmaschige Überwachung und Kontrolle der Tiere wird ein angemessener

Gesundheitszustand gewährleistet. Die Durchführung der Versuche, Tierhaltung und Hygiene-Maßnahmen entsprechen dem TVG 2012. Die maximale Belastung der Tiere wird in diesem Versuch als mittel bemessen.

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

Es gibt derzeit keine kleinkalibrige Gefäßprothese (<4-6 mm Innendurchmesser) aus dezellularisierten (=ohne Zellen) menschlichen Nabelschnurarterien, die zufriedenstellende Ergebnisse zeigen. Gründe dafür sind die Thrombogenität (=Neigung zum Gefäßverschluss durch Blutgerinnsel) der Materialien bzw. Unterschiede in den biomechanischen Eigenschaften von Gefäßprothese und Aufnahmegefäß des Patienten. Wir wollen in diesem Projekt die Verwendung dieser aus menschlichem Gewebe gewonnenen und mit speziellen Mitteln „gesäuberten“ Implantate am Großtier testen, um möglichst patientennahe Bedingungen zu simulieren. Dazu wird eine Bypass-Operation am Herz durchgeführt und die Nabelschnurarterie als Bypassmaterial verwendet. Nach sechs Monaten werden die Tiere angiographiert und anschließend wird in tiefer Narkose das Herz sowie die Gefäße entnommen und weiter histologisch und molekularbiologisch analysiert.

zu erwartender Nutzen: Bei entsprechender Langzeitfunktionalität der neuentwickelten Implantate könnten in Zukunft Patienten schwere Komplikationen bzw. Reoperationen erspart bleiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine mittelgradige Belastung für die Tiere ist nur in der unmittelbaren postoperativen Phase (bis zu 72 h) gegeben. Anschließend erholen sich die Tiere sehr schnell und können auch auf der Weide gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Schafe, weiblich, 70-80 kg

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

Vermeidung: Die Implantate werden umfangreich in-vitro getestet. Vor der Anwendung im Menschen muss die Funktion des Implantates in-vivo bestätigt werden, um Komplikationen weitgehend auszuschließen.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Funktionsbeurteilung der Implantate 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

Die aseptische (nichtinfektiöse) Implantatlockerung ist die häufigste Ursache von Folgeoperationen bei orthopädischen Hüft- und Knieimplantaten, welche mit beträchtlichen Belastungen, Bewegungseinschränkungen und Schmerzen für PatientInnen einhergehen können. Die Ursache für die aseptische Implantatlockerung ist nicht vollends geklärt, allerdings scheint eine mangelhafte Verbindung des Implantats/der Prothese mit dem Knochen dabei eine große Rolle zu spielen. Insbesondere Patienten mit Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels (v.a. Osteoporose/Knochenschwund) haben ein erhöhtes Risiko einer schlechten Einheilung.

Derzeit gibt es nur eine einzige zugelassene Therapie für die Osteoporose, die tatsächlich zum Aufbau von neuem Knochen führt und somit das Einheilen von Implantaten fördert: Parathormon. Dieses Hormon wird in der Nebenschilddrüse hergestellt und hat viele Funktionen, wie z.B. die Regulation des Kalziumspiegels im Blut. Parathormon kann bei schweren Formen der Osteoporose verabreicht werden. Allerdings hat es den Nachteil, dass es nach ein bis zwei Jahren seine Wirkung verliert.

Bone Morphogenetic Protein (zu Deutsch „Knochengestalt gebendes Protein“) Typ 6 (BMP-6) ist ein Eiweiß einer Familie von Wachstumsfaktoren, die in geringen Mengen natürlich im Knochengewebe vorkommen und in allen Altersstufen maßgeblich an der Entstehung und Heilung von Knochen beteiligt sind. BMP-2, ein dem BMP-6 sehr ähnlicher Wirkstoff, ist bereits in klinischer Verwendung für spezielle Anwendungen in der Orthopädie, Unfallchirurgie und Zahnheilkunde. BMP-6 hat allerdings in den letzten Jahren gezeigt, dass es noch stärker knochenaufbauend wirkt als alle anderen BMPS und befindet sich derzeit in klinischer Erprobung für die Anwendung in der ärztlichen Praxis. In der Knochenbruchheilung sowie der Wirbelsäulenchirurgie, wo es lokal die Knochenbildung fördern soll, zeigt es vielversprechende Ergebnisse. Allerdings wurde der Effekt von BMP-6 auf das Einheilen von Metallimplantaten im Knochen noch nicht untersucht. Wir wollen zeigen, dass sich BMP-6 positiv auf das Einheilen von Implantaten im Knochen auswirkt und erhoffen uns damit, vielen PatientInnen Mehrfachoperationen und damit zusätzliche Schmerzen und Leiden zu ersparen.

zu erwartender Nutzen: Verbesserung der Einheilung von Knie- und Hüftimplantaten und Vermeidung von Implantatlockerung. Vermeidung von Folgeoperationen und Verbesserung der Lebensqualität mit Knie- und Hüftprothesen, vor allem bei PatientInnen mit schlechter Knochenheilung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Entfernung der Eierstöcke unter Vollnarkose zur Simulation einer Osteoporose (Östrogen-Hormonmangel). Implantation jeweils einer Schraube in beide Unterschenkel unter Vollnarkose. Injektionen von Parathormon oder BMP-6 unter die Haut oder in die Vene. Mehrfache Blutabnahmen. Tötung der Tiere unter schmerzfreien Bedingungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 weibliche, 16 Wochen alte (erwachsene) Ratten von der Unterart „Sprague-Dawley“, welches das gängigste Rattentiermodell in der präklinischen Wissenschaft für Ovariectomie ist.

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

Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Rattenmodell zur Implantation von Metallschrauben bei Osteoporose und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen.

Vermeidung: Unnötige Tierversuche wurden durch vorgeschaltete Untersuchungen in vitro (Zellkulturen, isoliertem Gewebe etc.) vermieden. Es wurde die Wirkung unterschiedlicher Wachstumsfaktoren (inklusive Parathormon und BMP-6) auf isolierte Knochenstammzellen von Mäusen, Ratten und Menschen, untersucht. BMP-6 hat hier die stärkste knochenbildende Wirkung gezeigt. Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Bezugnehmend auf diese Voraussetzung wurde mithilfe eines Statistikers eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringen Tierzahlen aussagekräftige Resultate zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird ein etabliertes und bereits oft angewandtes Ratten-Modell zur Simulation einer Metallimplantation bei Osteoporose verwendet. Alle chirurgischen Eingriffe erfolgen durch einen trainierten Operateur in Tiefschlaf, unter Schmerzausschaltung und mit Intensivbetreuung. Zur Standardisierung der Implantation und Vermeidung von Wiederholungen wird eine 3D-gedruckte chirurgische Schablone verwendet, die eine wiederholbare präzise Setzung des Implantats ermöglicht. Die Unterschenkel der Ratten inklusive der Schrauben werden nach der schmerzfreien Euthanasie mittels neuester wissenschaftlicher Methoden analysiert, um eine Maximierung des Erkenntnisgewinns bei möglichst geringer Tieranzahl zu ermöglichen.

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

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

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

Ziel der Studie ist, neue Therapien für schwere Erkrankungen der Nierenglomerula (den Orten der körpereigenen Blutreinigung) zu finden. Diese Erkrankungen sind bisher in vielen Patienten mit Medikamenten nicht behandelbar, es bleiben nur Nierentransplantation oder Dialyse. Es ist daher wichtig neue Therapiemöglichkeiten zu finden. Wir versuchen das mittels Repositionierung bereits für andere Krankheiten zugelassener Medikamente, was durch bekannte toxikologische Profile und Wirkmechanismen schnellere Zulassung bei geringerer Belastung ermöglicht.

Zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt könnte aufzeigen, welche bereits in der Humantherapie zugelassenen Medikamente auch in Erkrankungen der Nierenglomerula helfen könnten, was eine enorme Verringerung der Patientenlast bedeuten würde.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Glomeruläre Nierenerkrankungen führen zu einer Schädigung der Nierenfunktion, einhergehend mit Proteinverlust in den Urin und dem Verlust der Filter- bzw. Reinigungs-Funktion. Der erwartete Schaden wird im vorgesehenen Zeitraum der Beobachtung als mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die tatsächlichen Versuche werden maximal 1008 Mäuse mit verschiedenem genetischen Hintergrund benötigt. Weitere Tiere sind lediglich für die Züchtung wichtig, zusätzlich 504 Mäuse.

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

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in verschiedenen Studien gezeigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung im Kontext glomerulärer Erkrankungen in einem Tierversuch um Vorhersagen für die mögliche Humantherapie machen zu können.

Verminderung: Durch Standardisierung der Tierhaltung und der Versuchsbedingungen wird die biologische Streuung der Versuchsergebnisse deutlich vermindert und die Anzahl der Tiere auf ein Minimum gesenkt. Die Belastung der Versuchstiere wird durch folgende Maßnahmen auf ein Minimum reduziert: Mäuse werden getötet bei mehr als 20 % Gewichtsverlust, bei stark eingeschränkter Futter- bzw. Wasseraufnahme, bei erheblich reduzierter Motilität, oder wenn durch neurologische Symptomatik der Tiere eine Fortsetzung des Versuchs nicht vertretbar erscheint. Die Beurteilung des klinischen Zustandsbildes erfolgt täglich. Das Töten der Mäuse erfolgt schmerzfrei durch Genickbruch oder CO₂.

Verfeinerung: Die Analyse und Durchführung der Experimente wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreichen Kenntnisse mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben. Die sofortige Auswertung der Experimente gewährleistet professionelle Durchführung der Experimente und Erhalt neuer Erkenntnisse.

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

Krebs gehört noch immer zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Die gezielte Entwicklung von neuen Behandlungsmöglichkeiten gegen behandlungsresistente Tumore ist darum von großer Wichtigkeit. T Zellen sind Teil des Immunsystems und können Krebszellen erkennen und zerstören. In der Krebserkrankung ist die Effizienz von T Zellen oft verringert oder inhibiert. Dieses Projekt hat zum Ziel die Wirksamkeit von T Zellen zu erhöhen und damit das Wachstum von Tumoren abzuwenden. Um dies zu erreichen, werden unter anderem modifizierte Viren verwendet, um Krebszellen aufzubrechen und diese damit leichter für die Bekämpfung durch T Zellen zugänglich zu machen. Außerdem werden T Zellen direkt genetisch verändert mit dem Ziel ihre Effizienz in der Krebsbekämpfung zu verstärken.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll verschiedene Möglichkeiten untersuchen, die die Effizienz und Wirksamkeit von T Zellen gegen Krebswachstum erhöhen. Die Versuche werden mit geläufigen Zusatztherapien kombiniert und immunologisch aufgearbeitet, mit dem Ziel neues Wissen zu generieren und menschliches Leiden zu reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäusen mit und ohne veränderten genetischen Hintergrund werden subkutane Tumore gesetzt, die mit einem onkolytischen Virus oder TLR Liganden behandelt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1595 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche werden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, deren Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche.

Verminderung: Die Anzahl der benötigten Mäuse ergibt sich aus einer statistischen Fallzahlberechnung um sicherzustellen, dass eine Signifikanz erzielt werden kann und dadurch den Tierversuch rechtfertigt. Die Tieranzahl ist dabei so gering wie möglich gehalten um das Leiden der Tiere zu reduzieren.

Verfeinerung: Wir werden unsere Experimente verfeinern, um sicherzustellen, dass die Tiere so wenig als möglich leiden. Die Tiere werden unter standardisierten Haltungsbedingungen betreut und Experimente werden ausschließlich von ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt.

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

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

Osteozyten spielen in den metabolischen Vorgängen des Knochens eine zuvor unterschätzte Rolle. Die Knochenresorption wird maßgeblich durch die osteozytische Ausschüttung von receptor activator of NF- κ B (RANK) ligand (RANKL) reguliert. Des Weiteren senden apoptotische (sterbende) Osteozyten Signale an weitere Knochenzellen in ihrem Umfeld (z.B. Osteoklasten), welche in weiterer Folge die Knochenresorption, aber auch die -Bildung beeinflussen können. Von großem Nutzen wäre es deshalb, Einblicke in die Mechanismen der osteozytischen Signaltransduktion zu gewinnen.

Ziel dieses Projektes ist, die osteozytische Signaltransduktion in verschiedenen, auch klinisch relevanten Modellen zu untersuchen. Die Versuche in diesem Projekt beinhalten i) einen Versuch zur dentalen Phänotypcharakterisierung; ii) einen Versuch zur Untersuchung der Knochenresorption nach Zahnextraktion; iii) einen Versuch zur Untersuchung der Knochenregeneration in einem Defekt in der Schädeldecke; iv) einen Versuch zur Untersuchung der Resorption und Konsolidation eines Knochentransplantates.

Zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse, die wir aus dieser Studie gewinnen, helfen die Physiologie des Knochens (insbesondere der Knochenregeneration) besser zu verstehen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

157 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Alternativen zum vorliegenden Projekt stellen in vitro Gewebe- und Zellkulturversuche dar. Mit diesen Methoden ist es jedoch nicht möglich, Veränderungen des Knochenmetabolismus und der Knochenregeneration zu beurteilen. Die hier beschriebenen Methoden sind wissenschaftlich anerkannte präklinische Modelle.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere in diesem Projekt wurde so niedrig wie möglich gehalten, um noch der statistischen Fallzahlplanung gerecht zu werden. Die gewählten Modelle sind einfach und reproduzierbar. Die meisten gewählten Modelle sind in der Forschungsgruppe erprobt und Routine.

Verfeinerung: Alle experimentellen Modelle werden sorgfältig, in Allgemeinanästhesie und möglichst atraumatisch durchgeführt. Die Pflege der Tiere erfolgt ausschließlich durch erfahrene Tierpfleger/innen. Die Analysen erfolgen mit hochauflösenden histologischen und radiologischen Methoden sowie mit moderner Analysesoftware.

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

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

Projektziele: Das Ziel des Projekts ist es herauszufinden, ob mit einem homologen Stamm von *S. Infantis* eine Reduktion der bakteriellen Besiedlung im Darm und den inneren Organen erreicht werden kann.

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

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden je nach Gruppenzuteilung oral mit *S. Infantis* infiziert. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft führt die Infektion beim Huhn zu keiner klinischen Symptomatik. Während des Projekts werden regelmäßig Kloakal-Tupferproben und Blutprobenentnahmen durchgeführt. Zum Zweck der Organentnahme werden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten tierschutzkonform getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

69 Hühner

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

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

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

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

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

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

Bei PatientInnen, die auf Intensivstationen betreut werden, kommt es oft zu Versagen des Herzkreislaufsystems oder der Lungenfunktion. Eine Behandlung mit Medikamenten alleine ist dann mitunter nicht ausreichend. Eine überbrückende Therapie, bis sich die Organfunktion wieder erholt, ist die sogenannte extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Hierbei wird Blut aus einem venösen Gefäß über einen Schlauch abgeleitet, in einer „künstlichen Lunge“ von Kohlendioxid gereinigt und mit Sauerstoff angereichert, und anschließend zurück in den Körper geleitet (entweder in eine Arterie oder in eine Vene). Häufige Komplikationen dieses Verfahrens sind jedoch sowohl Blutgerinnsel, die entweder im ECMO-System oder in den Blutgefäßen auftreten können, als auch Blutungen. Beides wird durch die „ECMO assoziierte Koagulopathie“ (= Blutgerinnungsstörung) begünstigt: Diese entsteht durch den Kontakt des Blutes mit dem körperfremden Material des ECMO-Systems und die hohen Scherkräfte, die durch die Pumpe des ECMO-Systems auftreten. Die genaue Entstehungsweise dieser Gerinnungsstörung, und wie sie IntensivmedizinerInnen am besten erkennen und therapieren können, ist aber noch nicht abschließend untersucht. Um den Wissensstand über diese Blutgerinnungsstörung zu verbessern, soll in diesem Pilotprojekt eine ECMO Therapie bei 2 Schweinen über einen Zeitraum von 72 h durchgeführt werden. Dabei soll regelmäßig der Zustand des Blutgerinnungssystems überprüft werden um eine Blutgerinnungsstörung zu erkennen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Pilotprojekt dient dazu, zu evaluieren, ob eine ECMO Therapie bei Schweinen über 72 h ohne das Auftreten von Komplikationen durchgeführt werden kann (beim Menschen ist eine Therapie über Wochen möglich). Weiters soll untersucht werden, ob es zu Veränderungen der Thrombingeneration (als Hinweis auf Blutgerinnungsstörungen) im Therapieverlauf kommt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der geplante Pilotversuch wird in Narkose durchgeführt, wodurch die Belastung der Tiere minimiert wird. Am Versuchsende werden die Tiere bei laufender Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

2 weibliche Schweine (Edelschwein), Gewicht 60-70 kg

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

Vermeidung: Ziel von zukünftigen Studien soll es u.a. sein, im Tiermodell unterschiedliche Methoden zur Blutgerinnungshemmung bei ECMO-Therapie zu erproben. Hierfür eignet sich ausschließlich das Tiermodell, da die gesundheitliche Belastung für Patienten oder gar gesunden Probanden ethisch nicht rechtfertigbar wäre.

Verminderung: Das geplante Projekt dient hauptsächlich dazu, die die Tauglichkeit des experimentellen Protokolls zu überprüfen bevor eine größere Studie mit mehreren Versuchstieren durchgeführt wird. Darum wurde eine geringe Anzahl an Versuchstieren gewählt.

Verfeinerung: Die Anwendung von ECMO in Schweinen ist ein international anerkanntes Verfahren und wird zur Erforschung unterschiedlicher Fragestellungen regelmäßig durchgeführt, wenn auch nicht über einen so langen Zeitraum wie 72 h. Die Versuchstiere sind während des Versuches durchgehend in Narkose. Die Durchführung der Studie erfolgt entsprechend den standard operating procedures der zertifizierten Einrichtung durch dafür ausgebildete und befähigte Personen.

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 Osteoporose zählt zu einer der häufigsten Erkrankungen des Knochenstoffwechsels und ist mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Eine Kernspinnresonanzbehandlung (KSRT) stellt ein nichtinvasives Therapieverfahren zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates dar. Starke wissenschaftliche Beweise, die den Mechanismus und die Effekte der KSRT auf den Knochen- und Knorpelstoffwechsel in der Osteoporose beschreiben, sind noch nicht ausreichend vorhanden. Das Ziel dieses Versuches ist neue Erkenntnisse über die molekularen und zellulären Wirkmechanismen der KSR Therapie bei Knochenstoffwechselerkrankungen zu erzielen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Experimentes ermöglichen neue Erkenntnisse über eine nicht invasive Therapiestrategie für degenerative Erkrankungen des Bewegungs- und Stützapparates zu gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die KSR Behandlung führt zu keiner bis geringgradigen Belastung der Tiere. Beim Osteoporosemodell kommt es zu einer mittleren Belastung durch die operative Entfernung der Eierstöcke bzw. Scheinoperation (unter Narkose).

2. Art und Anzahl der Tiere:

Mus musculus(C57BL/6 Stamm): 224 Tiere

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: Das in dieser Studie verwendete Osteoporosemodell ist an der Abteilung sehr gut etabliert und optimiert. An der Verbesserung der Durchführung wird stetig weitergearbeitet.

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

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

Die Cochleaimplantation (das chirurgische Einführen eines Hörimplantates in das Innenohr) ist eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit ausgeprägtem Hörverlust oder Taubheit. Seit einigen Jahren können auch Patienten mit noch vorhandenem Gehör im Tieftonbereich implantiert werden. In dieser Patientengruppe ist es erstrebenswert, das bestehende Restgehör bei der Operation zu schonen und wenn möglich zu erhalten. Durch den operativen Eingriff können sowohl direkte mechanische Verletzungen als auch Spätschäden wie eine Entzündung oder Vernarbung um die Elektrode, knöchernen Umbauten in der Hörschnecke und Minderung von Nervenzellen auftreten. Ein weiterer Effekt der Entzündung ist die Reduktion der Verbindungen zwischen Nervenzellen und inneren Haarzellen. Mögliche wirksame Methoden zur Vermeidung dieser Spätschäden sind die Implantation mit Wirkstoff-überzogenen Elektroden und die präoperative Medikamentenapplikation. Diese Studie untersucht einen neuen Wirkstoff zur möglichen Verbesserung des Restgehörerhalts. Dieser besitzt entzündungshemmende und radikalfangende Effekte, wodurch die Haarsinneszellen und Nervenzellen geschützt werden sollen. Außerdem könnte der Wirkstoff eine mögliche Neubildung der zerstörten Verbindungen zwischen Nerven- und Haarzellen bewirken. In einer vorangegangenen Pilotstudie konnte der Wirkstoff bereits erste positive Effekte nach der Cochleaimplantation zeigen. Das Ziel dieser Studie ist es, die Limitationen der einmaligen präoperativen Applikation und die Wirkung der beschichteten Implantate in der restgehörerhaltenden Cochleaimplantation über einen lang andauernden Zeitraum zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in der Erkenntnis, ob dieser Wirkstoff einen andauernden restgehörerhaltenden Einfluss in der Cochleaimplantation zeigt, und ob der Wirkstoff einen positiven Effekt auf den Erhalt von Nervenzellen, von Haarzellen sowie deren Verbindungen besitzt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer präoperativen lokalen Medikamentenapplikation, einer Cochleaimplantation sowie in den folgenden Narkosen zur Hörmessung. Nach der letzten Hörmessung werden die Tiere unter tiefer Narkose schmerzlos getötet, um im Anschluss die Gehörschnecken histologisch aufarbeiten zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 mongolische Wüstenrennmäuse

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

Vermeidung: Derzeit existiert noch keine Alternative zum Tiermodell, um restgehörverbessernde Maßnahmen nach der Cochleaimplantation zu untersuchen.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung ist die Gruppengröße so groß wie nötig und so gering wie möglich gewählt, um einen tatsächlichen Unterschied der Interventionen aufzuzeigen.

Wir hoffen durch die gewonnene Expertise in der Cochleaimplantation und späteren Interventionen die Variabilität der Resultate und damit die Anzahl der zu verwendeten Tiere weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Während des gesamten Projekts werden Operation, Narkose, pre-, intra- und postoperative Behandlung sowie Messmethoden konstant für mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

In der Hörforschung werden verschiedene Kleintiermodelle wie Mäuse, Ratten, Gerbils und Meerschweinchen häufig zur Beantwortung von grundlegenden aber auch translationellen Fragestellungen verwendet. Eine dieser Fragestellung ist der Restgehörerhalt nach Cochlea-implantation, eine wichtige Therapieoption bei Patienten mit ausgeprägtem Hörverlust und Taubheit. Bei dieser Operation wird eine Elektrode über das runde Fenster oder durch einen gebohrten Zugang in die Hörschnecke eingeführt. Zur Untersuchung des hier entstehenden Schadens wurden bisher vor allem Kleintiere verwendet. Die Größe und der Aufbau des Innenohrs dieser Tiere sind jedoch um ein Vielfaches kleiner als im Menschen. So können in diesen Studien keine Cochlea-implantate verwendet werden, wie sie auch im Menschen genutzt werden. Minipigs sind ein vielversprechendes Tiermodell um diese Größenunterschiede zu vermeiden. Im schon erforschten chinesischen Miniaturschwein konnte man bereits eine vergleichbare Anatomie und Größe des Innenohrs zum Menschen feststellen. Auch der Hörbereich dieser Tiere deckte den der Menschen gut ab. Zum europäischen Miniaturschwein, dem Göttingen Minipig, gibt es jedoch noch zu wenige Informationen über das Hörvermögen und den Aufbau des Innenohrs. Das Ziel dieser Studie ist es daher, mittels objektiven Hörmessungen das Hörvermögen der Göttingen Minischweine zu beschreiben und deren Mittel- und Innenohr mithilfe von radiologischer Bildgebung zu untersuchen. Anschließend soll eine Cochlea-implantation durchgeführt werden, und der verursachte Hörschaden durch die Implantation über einen Zeitraum von drei Monaten nachbeobachtet werden. Am Endpunkt der Studie werden die Felsenbeine zur histologischen Aufarbeitung und Beschreibung entnommen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in der Erkenntnis, ob die anatomischen Abmessungen der Cochlea denen der Menschen ähneln, die Hörmessungen repräsentative Ergebnisse zeigen und ob die Cochlea-implantation bei diesen Tieren möglich ist. Die Etablierung dieses Großtiermodells stellt die Grundlage für zukünftige potenzielle Forschungsexperimente in der otologischen Forschung dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Cochlea-implantation und den wiederholten Narkosen für Hörmessungen und der radiologischen Bildgebung. Nach der letzten Hörmessung werden die Tiere unter tiefer Narkose eingeschläfert, um im Anschluss die Innenohre histologisch aufarbeiten zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

8 weibliche Göttinger Miniaturschweine

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

Vermeidung: Derzeit existiert noch keine Alternative zum Großtiermodell, um zum Menschen idente Implantate im Rahmen von Cochleaimplantationen zu erproben.

Verminderung: Die Gruppengröße wurde so groß wie nötig und so gering wie möglich gewählt, um das Hörvermögen und die Innenohrstrukturen des Tieres bestmöglich beschreiben zu können. Wir hoffen durch die gewonnene Expertise in der Cochleaimplantation und der Hörmessungen die Variabilität der Resultate und damit die Anzahl der zu verwendeten Tiere weiter zu reduzieren.

Verfeinerung: Während des gesamten Projekts werden Operation, Narkose, prä-, intra- und postoperative Behandlung sowie Messmethoden konstant für mögliche Verbesserungen evaluiert.

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

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

Patienten mit Leberzirrhose (Leberverhärtung/-vernarbung durch chronischen Leberschaden) entwickeln wegen erhöhtem Widerstand in der verhärteten Leber einen Überdruck im Pfortadersystem. Im Tiermodellen wird der Druck intraoperativ und unter Narkose direkt gemessen, wobei es sich jedoch um eine invasive Methode handelt und das Tier nach der Messung in Anästhesie euthanasiert werden muss. Durch das Implantieren von Telemetrie-Geräten mit Blutdrucksensoren können langfristige Pfortaderdruckmessung im stressfreien Wachzustand der Tiere durchgeführt werden.

zu erwartender Nutzen: Validierung der Pfortaderdruck-Messung über Telemetrie-Geräte, welche Pfortaderdruck-Messungen im Wachzustand und über einen längeren Zeitraum zulassen würden. Zudem wird es dadurch möglich sein erstmals der Einfluss der Narkose auf den Pfortaderdruck zu erforschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erwartet ein chirurgischer Eingriff unter Anästhesie mit anschließender Nachversorgung durch Schmerzmittelgabe. Zur Erzeugung eines chronischen, aber schmerzfreien Leberschadens werden einem Teil der Tiere mehrere Injektionen tierschonend verabreicht. Der andere Teil der Tiere wird für Kontrollmessungen kurz in Narkose versetzt, jedoch nur zur Beobachtung, ohne chirurgischen Eingriff und mit intensiver Nachbetreuung in der Aufwachphase. In Summe kommt es zu einer mittelgradigen Belastung, welche durch Schmerzmittel weitgehend abgeschwächt wird

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung werden 65 männliche Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

Vermeidung: Der Beitrag zur Vermeidung von Tierversuchen in diesem Forschungsfeld ist gering. Zum heutigen Stand der Wissenschaft können multifaktoriell bedingte hämodynamische Vorgänge wie der Pfortaderhochdruck noch nicht ausreichend mit Ersatz- und Ergänzungsmittel simuliert werden.

Verminderung: Durch langfristige Messungen des Pfortaderdruckes im Wachzustand könnten in Zukunft deutlich weniger Tiere pro Versuch nötig sein.

Verfeinerung: Die Etablierung von on-line Pfortaderdruck-Messungen im Wachzustand und über einen langen Zeitraum entsprechen im Gegensatz zu Messungen in Narkose den realen Bedingungen und liefern daher einen qualitativ weitaus höher anzusehenden wissenschaftlichen Beitrag.

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

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

Etwa 400000 Patienten jährlich in Europa oder USA trifft das Schicksal eines plötzlichen Herztodes. Trotz modernen Gesundheits- und Rettungswesen gelingt es nur etwa 4-10% dieser Patienten erfolgreich zu reanimieren und in Folge in guter Verfassung aus dem Spital zu entlassen. Tiermodelle liefern Ansätze und Strategien zur Verbesserung von Wiederbelebarkeit und neurologischem Outcome nach erfolgter Wiederbelebung.

zu erwartender Nutzen: Mittels eines Rattenmodells sollen die Schadensmechanismen des Herzstillstands weiter erforscht werden, um die Vorgänge rund um den Herzstillstand und dessen Auswirkungen auf das Nervensystem besser verstehen zu können. Ein Medikament, das in Österreich und mehreren europäischen Ländern für Schlaganfallpatienten und Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems bereits zugelassen ist, wird in dieser Studie auf sein erhofftes Potential untersucht, auch erstmalig in Anwendung nach Herzstillstand eine Verbesserung in der Regeneration von Nervenzellen zu erwirken. Der Zellschaden, der durch den Herzstillstand im Gehirn verursacht wird und ein Problem darstellt einerseits für das Überleben an sich, aber auch die Lebensqualität von Patienten nach erfolgreicher Reanimation, könnte so verhindert oder abgeschwächt werden; aufgrund der bisherigen umfangreichen präklinischen und klinischen Daten besteht berechtigte Hoffnung insbesondere die Erholung des Nervenzellgewebes in der späten Phase nach Wiederbelebung mit diesem Medikament zu fördern und so den betroffenen Patienten den Weg in ein unabhängiges Leben nach einem überlebten Herzstillstand zu ermöglichen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind während Herzstillstands und Wiederbelebung in Vollnarkose und werden danach unter Schmerzausschaltung intensiv betreut. Auftretende gesundheitliche Probleme werden tierärztlich behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

106 Ratten

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

Vermeidung: aufgrund des bereits etablierten Modells kann man sich nun auf die spezifischen Fragestellungen konzentrieren ohne große Tiermengen für den Modellaufbau zu verbrauchen.

Verbesserung: Wir haben uns ausführlich mit Verbesserungen und Verminderung der zu verbrauchenden Tierzahlen in unseren Modell beschäftigt, ein erfahrenes Team aus geschulten Ärzten und Tierärzten ist mit der Durchführung des Versuches betraut.

Verminderung: Mittels Schmerztherapie und Intensivbetreuung der Tiere garantieren wir eine möglichst umfassende Reduktion der Belastung der Tiere während des Versuchs.

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

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

Das Ziel des Projektes besteht darin, Auswirkungen von klinischen und subklinischen Gebärmuttererkrankungen bei Milchkühen auf das Mikromilieu des Eileiters zu untersuchen. Der Informationsgewinn soll zum Verständnis der Rolle des Eileiters bei Fruchtbarkeitsstörungen beitragen, um dadurch neue Erkenntnisse zu den postpartalen Erkrankungen des Reproduktionstraktes zu gewinnen. Ergänzend soll geprüft werden, ob die gestörte Integrität der Eileiterfunktion Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit erkrankter Kühe hat. Ein weiteres Ziel ist es, aus gleichzeitig entnommenen Blutproben ein Hormon- und micro-RNA-Profil zu erstellen, um Fruchtbarkeitsprobleme früh identifizieren und ihnen entgegenwirken zu können.

Zu erwartender Nutzen: Bisherige Informationen über die Entzündungsvorgänge im Eileiter stammen meist aus Untersuchungen von Schlachthofpräparaten. Der Einsatz der transvaginalen Endoskopie und Probenentnahme mittels Cytobrush-Technik und Eileiter-Spülung soll erstmalig Ergebnisse von vive-Untersuchungen liefern. Durch die wiederholte Beprobung im Verlauf des Puerperiums soll der dynamische Prozess der Eileiterentzündung untersucht werden. Mit dem Vergleich zu analog gewonnenen Proben aus dem Uterus wird der Bezug zu dem Gesundheitsstatus des Uterus (gesund, klinische und subklinische Endometritis) hergestellt und das Voranschreiten der Erkrankungen innerhalb des Reproduktionstraktes erforscht. Schließlich wird bei diesen Kühen ein Embryotransfer durchgeführt, um Rückschlüsse auf die Einflüsse entzündlicher Prozesse im Eileiter auf die embryonale Entwicklungsfähigkeit ziehen zu können.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittels Cytobrush-Technik und Spülung werden wiederholt Proben (Zellmaterial) aus dem Uterus und Eileiter entnommen. Zusätzlich werden mehrmals Blutproben entnommen. Um Embryonen zu gewinnen, wird nach Ablauf der freiwilligen Wartezeit ein Embryotransfer durchgeführt, für den die Kühe zuvor hormonell synchronisiert werden. Unter Kontrolle mittels transvaginaler Endoskopie werden dann Embryonen in den Eileiter transferiert. Zur Entnahme der Embryonen werden die Eileiter 3 Tage später gespült.

2. Anzahl und Art der Tiere

180 Kühe

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

Vermeidung: Da komplexe, dynamische Prozesse im Reproduktionstrakt von Milchkühen können nur an Tieren der Zielspezies durchgeführt werden, die sich in einem entsprechenden Lebenszyklus befinden. Die Anwendung alternativer Methoden ist daher unmöglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf jene Zahl beschränkt, die erforderlich ist, um eine statistisch aussagekräftige Analyse durchführen zu können.

Verfeinerung: Die transvaginale Endoskopie stellt eine deutliche Entlastung der Tiere dar. Es entfällt der operative Eingriff über die Flanke oder Mediane, der als weitere Methode zur Probenentnahme möglich wäre, und die damit verbundene Anästhesie und postoperative Belastung. Die Methoden der Gewinnung von Zellmaterial aus Gebärmutter und Eileiter sowie der Embryotransfer werden nach derzeitigem Wissensstand der „Good Clinical Practice“ (GCP) durchgeführt. Die Entnahme der Proben erfolgt durch geschulte Tierärztinnen und Tierärzte und dauert nur wenige Minuten. Die Tiere befinden sich währenddessen im Fixierstand und erhalten zudem ein Lokalanästhetikum (Procainhydrochlorid). Danach werden die Kühe sofort wieder in die Herde verbracht.

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

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

Obwohl die Grundmechanismen der Entstehung der Hypokalzämie beim Rind bekannt sind, gibt es nach wie vor zahlreiche offene Fragen zur Ätiologie dieser bedeutenden Stoffwechselerkrankung. Von besonderem Interesse scheint dabei FGF-23 (Fibroblast growth factor-23) zu sein, der die Phosphorausscheidung über die Niere regelt und die renale Vitamin-D-Hormonsynthese unterdrückt. Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von FGF-23 und PTH (Parathormon) beschrieben, der nahelegt, dass FGF-23 auch ein relevanter Regulator der PTH-Sekretion sein könnte. Ziel des Projektes ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der FGF-23-Konzentration und dem Auftreten der Gebärpause herzustellen. Zusätzlich soll ein möglicher Einsatz der FGF-23-Konzentrationen im Blut als prädiktiver Parameter für das Auftreten einer Gebärpause evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Sollte sich eine Beteiligung des FGF-23 an der Entstehung der Hypokalzämie des Rindes bestätigen, wäre dies ein wichtiges Erkenntnis für weitere Forschungsansätze. Jeder Beitrag zur Entschlüsselung der dieser Stoffwechselerkrankung zugrundeliegenden Mechanismen kommt letztlich den betroffenen Tieren zugute, da diese entweder frühzeitig identifiziert oder besser therapiert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den geplanten Maßnahmen handelt es sich um die Entnahme von Blutproben aus der Jugularvene (V. jugularis), sowie die Gewinnung von Harn mittels Katheters. Diese Maßnahmen können an im Fressgitter fixierten Tieren im Herkunftsbestand durchgeführt werden. Kommt es während der Untersuchungen zum spontanen Harnabsatz kann das Setzen eines Katheters entfallen.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 Milchkühe

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

Vermeidung: Das Ziel der Untersuchung ist es, einen eventuellen Einfluss von FGF-23 auf die Entstehung der Hypokalzämie beim Rind aufzuzeigen. Dabei handelt es sich um komplexe biologische Vorgänge, die den Mineralstoffhaushalt und das Immunsystem betreffen. In vitro-Ersatzmethoden oder andere alternative Ansätze, die diese Vorgänge simulieren können, stehen daher nicht zur Verfügung.

Verminderung: Da die benötigte Stichprobengröße nur geschätzt werden kann und keinerlei Daten vorliegen, die als Vergleichswerte herangezogen werden können, ist eine Verminderung der Tierzahl nicht möglich.

Verfeinerung: Sämtliche Manipulationen und Probenahmen im Rahmen der Untersuchung werden von erfahrenen Personen in der gewohnten Umgebung der Tiere durchgeführt. Sowohl die Blutentnahme aus der Jugularvene als auch die Harnentnahme stellen minimalinvasive Techniken dar. Die Entnahme beider Proben kann ohne Zwangsmaßnahmen oder Sedierung in wenigen Minuten durchgeführt werden und wird von den Tieren im Allgemeinen sehr gut toleriert. Die Tiere verbleiben in ihrer gewohnten Umgebung.

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

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

Ziel des Projektes ist es, ausreichende Mengen von Parasitenstadien der beiden Myxozoen-Arten, *Myxobolus cerebralis*, Erreger der Drehkrankheit der Salmoniden, und *Tetracapsuloides bryosalmonae*, Erreger der proliferativen Nierenerkrankung der Salmoniden, das ganze Jahr über bereit zu stellen. Die Entwicklung beider Arten erfolgt in zwei Wirtsorganismen: in einem wirbellosen Tier (*Tubifex tubifex* bzw. *Fredericella sultana*) und einem lachsartigen Fisch. Beide Entwicklungszyklen sind in unserem Labor nicht immer reproduzierbar. Ziel der geplanten Arbeit ist es, die Entwicklungsabläufe von *M. cerebralis* und *T. bryosalmonae* auf Dauer in Gang zu halten, sodass genügend Parasitenstadien für die Lehre, aber auch für die laufenden und zukünftigen Forschungsprojekte vorhanden sind.

zu erwartender Nutzen: Die Aufrechterhaltung der Entwicklungszyklen von *Myxobolus cerebralis* und *T. bryosalmonae* ermöglicht es, die erforderliche Menge von Parasitenstadien ganzjährig für Lehr- und Forschungszwecke (insbesondere für molekulargenetische Forschung) zu gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mit der Infektion der Fische gehen Krankheitssymptome wie Skelettdeformation, neurologische Symptome und lymphatische Hyperplasie des interstitiellen Nierengewebes einher.

2. Anzahl und Art der Tiere

150 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) und 150 Bachforellen (*Salmo trutta*)

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

Vermeidung: Die geplanten Infektionsversuche bezwecken die Verfügbarkeit von Parasitenstadien der beiden Erreger für Lehre und Forschung. Da hierfür derzeit keine Alternative (kein In-vitro-Modell) zur Verfügung steht, ist der Ersatz durch ein in vitro-Modell unmöglich.

Verminderung: Erfahrungsgemäß kann für eine ausreichend erfolgreiche Infektionsrate und für die Infektion von *T. tubifex* und Bryozoen-Kolonien erforderliche Sporenausbeute die Anzahl der Fische im Versuch nicht weiter reduziert werden.

Verfeinerung: Um optimale Lebensbedingungen zu gewährleisten, werden die Fische in möglichst geringer Besatzdichte in fließendem Wasser (in Durchfluss-Becken) mit adäquater Sauerstoffversorgung gehalten. Die Wasserwerte werden wöchentlich kontrolliert und

erforderlichenfalls den Bedürfnissen der Fische angepasst. Gesamthärte, Karbonathärte, Nitrat und Nitrit. Sauerstoffgehalt, Temperatur und pH-Wert werden täglich erhoben. Die Fische werden artgerecht gefüttert. Um ihnen ausreichend lange Ruhephasen zu ermöglichen, wird ein Tag/Nacht-Rhythmus mit mindestens 8 Stunden Dunkelheit eingehalten. Um unnötigen Stress zu vermeiden, wird jegliche Manipulation auf ein Minimum reduziert. Wenn nötig werden die Tiere entsprechend den Abbruchkriterien fachgerecht euthanasiert.

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

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

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

Das vorgeschlagene Projekt beschäftigt sich mit dem Beginn des Vogelzuges. Über das Leben von Singvögeln zwischen der Brut und dem Beginn der jährlichen Wanderungen im Herbst ist erstaunlich wenig bekannt. Dennoch erscheint gerade dieser Zeitraum insbesondere für junge Singvögel wichtig, da sie in dieser Phase unter einem sehr hohen Selektionsdruck stehen. Die Untersuchung wandernder Singvögel birgt jedoch logistische Herausforderungen, da relativ kleine Individuen über größere Entfernungen und für längere Zeiträume (auch nachts) verfolgt werden müssen. Die Miniaturisierung und Weiterentwicklung radiotelemetrischer Methoden macht dies nun jedoch zunehmend einfacher. Im vorgeschlagenen Projekt soll der Zeitraum zwischen Brut und dem Beginn der Wanderung bei einer weit verbreiteten, ziehenden Singvogelart untersucht werden, um den Einfluß von Umweltfaktoren auf Aktivität während der Vorbereitung und auf Zugbeginn zu untersuchen. Insbesondere ist das Ziel dieses Projekt, die Unterschiede zwischen Adulttiere und Jungtiere zu erkennen und anhand von den grundlegenden Umweltfaktoren zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Die in diesem Projekt gewonnenen Daten werden wichtige Informationen über die nachbrutzeitlichen Bewegungen von Jung- und Adultvögeln liefern. Die Ergebnisse dieser Studie sind auch aus der Sicht des Tier- und Umweltschutzes wichtig. Da die höchste Mortalität bei Zugvögeln während des ersten Lebensjahr und insbesondere während des ersten Zuges passiert, es ist sehr wichtig, das bisher schlecht erforschte Prozess der Vorbereitung auf den Zug zu verstehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schilfrohrsänger werden mit Japannetze gefangen. Der Fang kann kurzfristig zu einer akuten Stressreaktion führen, die im Normalfall aber keine ausdauernde Wirkung auf Gesundheit und überleben des Tiers hat. Unmittelbar nach den Fang werden die Vögel mit Radiotelemetriesendern (Gewicht 0,41 g) versehen. Diese Sender sind mit einen sog. Leg-loop-harness angebracht und fallen nach etwa 2 Monaten von selbst ab. Im Zuge des Senderanbringens wird eine Blutprobe für die Geschlechtsbestimmung abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Schilfrohrsänger (*Acrocephalus schoenobaenus*): 120 Tiere

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

Vermeidung: Da Daten über das Verhalten von Zugvögeln erhoben werden, ist die Verwendung lebender Tiere erforderlich. Ein Ausweichen auf Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Anhand dieser Methode können mehr Daten generiert werden als durch Fang-Wiederfang-Statistiken von beringten Vögeln, da die Wiederfangraten bei der Beringung sehr gering sind (<1 % bis 20 % je nach Bedingungen). Im Gegensatz dazu ist die Wiederbeobachtungswahrscheinlichkeit von besenderten Tieren mit der oben beschriebenen Methode höher als 80 %. Im Vergleich zur Beringung kann man bei der automatisierten Radiotelemetrie also von einer Verminderung der Stichprobengröße sprechen.

Verfeinerung: Der Fang und die Anbringung der Sender erfolgt innerhalb sehr kurzer Zeit (<10 Minuten), damit der Stress für die Vögel möglichst vermindert wird. Die Fangmethode mit Japan netze ist seit Jahrzehnte etabliert und die Verletzung- und Sterberaten sind bei dieser Methode sehr niedrig (<1%, Sterberate ~0.1%). Im sehr unwahrscheinlichen Fall einer Verletzung werden die Veterinäre des eigenen Instituts kontaktiert. Verletzte Vögel werden nicht besendet. Gleich nach der Besendung werden die Vögel sofort wieder freigelassen. Die Materialien zur Anbringung des Senders werden so ausgewählt, dass der Sender nach Erlöschen der Batterie vom Vogel abfällt (nach etwa 2 Monaten). Diese weltweit angewandte Methode wird ständig verfeinert und die Forscher informieren sich stets über den aktuellsten Stand der Forschung, um die Vorgehensweise gegebenenfalls sofort an etwaige Verbesserungen anzupassen. Die Blutentnahme wird von trainiertem Personal durchgeführt.

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

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

Der Antrag dieses Tierversuchsprojektes wird vor dem klinisch wichtigen Hintergrund gestellt, dass die Anzahl von ein- und beidseitigen Stimmlippenlähmungen mit Stimmproblemen und Atemnot unterschiedlichen Ausmaßes zunimmt. Auf der Suche nach Behandlungsmethoden, die weder einen Luftröhrenschnitt mit lebenslang notwendiger Kanüle oder eine operative Kehlkopferweiterung mit bleibender Heiserkeit bedeuten, stellt die Implantation eines sogenannten Kehlkopfschrittmachers eine vielversprechende Alternative dar. Dieser stimuliert den gelähmten, aber elektrisch erregbaren Stimmlippenöffner. Ein solcher Kehlkopfschrittmacher funktioniert jedoch nicht bei allen Patienten. Um die Patienten herauszufinden, bei denen dieser Eingriff geeignet wäre, sind verschiedene elektrophysiologische Untersuchungen notwendig. Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines medizintechnischen elektrischen Stimulations- Prototypen, mit dem die elektrische Stimulierbarkeit des Stimmlippenöffners untersucht werden kann. Dazu soll ein Silikon Aufsatz, der Elektroden führt, so gebaut werden, dass er unter endoskopischer Sicht zu diagnostischen Zwecken an den richtigen Platz im Kehlkopf geführt werden kann. Bevor dieser elektrodenführende Endoskopaufsatz am Menschen eingesetzt werden kann, muss zunächst ein optimierter Prototyp entwickelt und am Tier getestet werden.

zu erwartender Nutzen: hoher diagnostischer Nutzen

zu erwartender Schaden für die Tiere: kein Schaden für Tiere zu erwarten. Schmerzen bzw. zusätzliches Leiden der Tiere ist durch die geplanten Untersuchungen nicht zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Diese Testung soll an maximal 5 Schweinen durchgeführt werden.

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

Vermeidung: Die Tierstudien im Rahmen dieses Studienantrages sind für spätere Zulassungen der elektrischen laryngealen Stimulation mit dem Endoskopaufsatz für die Anwendung am Menschen unverzichtbar. Eine Vermeidung dieses Tierversuches scheint nicht möglich, da in diesem Versuch der Grundstein für die Entwicklung eines neuen Diagnostik-Tools gelegt werden soll. Dieser zu entwickelnde Endoskopaufsatz soll später in humanen Untersuchungen zum Einsatz kommen. Bis zum humanen in-vivo-Einsatz gilt es die Validität der Messungen und die praktische Einsatzfähigkeit des neu konstruierten Aufsatzes zu testen.

Verminderung: Von den Antragstellern wird eine minimale Anzahl von Versuchstieren angestrebt und dabei die Möglichkeit der Mitnutzung von Tieren aus anderen Studien geplant. Darüber hinaus wird die Studie vorzeitig beendet, wenn bereits nach einigen Testläufen valide Messergebnisse und sichere Produktentwicklungen gewährleistet werden konnten.

Verfeinerung: Die Schweine werden unter kontrollierten, standardisierten Bedingungen gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich durch geschulte TierpflegerInnen kontrolliert. Die Tiere stammen aus der Zucht von heimischen Bauern und werden entsprechend den bestehenden Qualitätskriterien gehalten. Tierärztliche Versorgung, insbesondere im Falle erkennbarer Schmerzen, wird von Seiten der Veterinärmediziner gewährleistet. Die Tiere, die ausschließlich im Zuge dieses Projektes verwendet werden sollen, sollen nach Ende der Studie in private Pflege abgegeben werden.

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

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

Diese Pilotstudie dient dazu, ein neu entwickeltes Beatmungsgerät auszutesten, wodurch ein Engpass in diesem Bereich verhindert werden könnte und somit die intensivmedizinische Notfallbehandlung schwerst erkrankter COVID-19 Patienten unterstützt werden könnte. Ein Austesten der Methode im lebenden Organismus ist notwendig, um untersuchen zu können, ob die Methode funktioniert und ob diese in Notsituationen auch im Patienten eingesetzt werden könnte.

zu erwartender Nutzen: Wenn im Rahmen dieses Tierversuchs bestätigt werden kann, dass die neue Methode zufriedenstellende Ergebnisse liefert, könnten die Geräte sofort in großer Stückzahl produziert werden und die Kapazitäten in den österreichischen Intensivstationen könnten aufgestockt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden für einen chirurgischen Eingriff in Narkose intubiert und beatmet. Wenn der Versuch beendet ist, werden die in tiefer Narkose befindlichen Tiere wiedererweckt. Falls es notwendig ist, werden auftretende Schmerzen der Tiere therapiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diesen Tierversuch werden drei Duroc-Schweine verwendet.

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellung nur in vivo zu beantworten ist. Da es sich bei diesem Versuch um eine eventuelle Bewältigung der COVID-19 Problematik handelt, kann der Tierversuch nicht vermieden werden und muss unbedingt durchgeführt werden, um optimalerweise so rasch als möglich Notfallpatienten intensivmedizinisch betreuen zu können.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit der kleinstmöglichen Versuchsgruppe, mit welcher es möglich ist, trotzdem aussagekräftige Daten zu erhalten. Es geht hier nur darum, eine Aussage zu treffen, ob das entwickelte Beatmungsgerät funktionsfähig ist und ob es im lebenden Organismus angewandt werden kann. Da die Tiere davor bereits in einem anderen Versuch verwendet wurden, reduziert sich die Anzahl an Tieren, die für Tierversuche verwendet werden.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 7-14 Tagen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung

(„enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Auch werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Die Tiere werden nicht für den Versuch angekauft, sondern werden von einer anderen Forschungsgruppe zur Verfügung gestellt. Das bedeutet, dass die Eingewöhnungszeit trotz der Dringlichkeit des Experiments gegeben ist.

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

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

Aus ersten high-throughput Screening-Ergebnissen ergeben sich Hinweise darauf, dass in den genetisch veränderten Mäusen eine phänotypische Veränderung des Verhaltens vorliegen könnte, welche im vorliegenden Antrag mit Hilfe gängiger Verhaltenstest genauer charakterisiert werden soll.

zu erwartender Nutzen: Die vorgeschlagenen Untersuchungen werden im Erfolgsfall die Rolle des deletierten Gens im Stoffwechsel des Gehirns der Maus ans Licht bringen, mit Implikationen für ein besseres Verständnis von Verhaltensstörungen beim Menschen. Aus den verfügbaren Vordaten ergibt sich eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit, dass die Hypothese bestätigt werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden gängigen Verhaltenstests unterzogen. Die maximale Belastung der Versuchstiere ist (in Abstimmung mit einem vom Ministerium veröffentlichten Beurteilungskatalog für Schweregrade bei Verhaltensexperimenten) als mittel einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 120 Wildtyp-, 120 heterozygote und 120 Knockout Mäuse (C57BL/6N) verwendet, die Hälfte davon weiblich, die andere Hälfte männlich.

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

Vermeidung: Wo möglich, werden Tierversuche durch Alternativmethoden ersetzt. Es wird in jedem Fall geprüft, ob es zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung ausreicht, auf einfache Organismen wie wirbellose Tiere zurückzugreifen oder Zell- und Gewebekulturen als Ersatzmethoden zu verwenden. Für alle Detailfragestellungen, die in Zellkulturexperimenten und Gewebekulturen beantwortbar sind, werden Tierversuche unterlassen! Da es aber keine alternativen Methoden gibt, um Verhalten zu studieren, ist eine Vermeidung von Tierversuchen nicht möglich.

Verminderung: Für sämtliche Versuche sind modernste Analyseverfahren bzw. -geräte vorgesehen, sodass Effekte mit einer möglichst geringen Tierzahl detektiert werden können. Die Anzahl der Versuchstiere wird somit im vorliegenden Antrag auf ein notwendiges Minimum reduziert.

Verfeinerung: Die Tiere werden artgerecht gehalten, mit genügend Platz, Einstreu und Nistmaterial, in einer Umgebung, die ihr Wohlbefinden fördert. Beim Umsetzen von einzelnen

sitzenden Tieren wird gebrauchtes Nistmaterial und Einstreu in den frischen Käfig eingebracht. Bereits vor Versuchsbeginn werden die Tiere vom Experimentator öfters gehandelt um sowohl Tier als auch Experimentator an das Prozedere zu gewöhnen. Durch die ständige Verbesserung der Untersuchungsmethoden (minimalinvasive Beobachtungsstrategien) werden Stress und Leiden so weit wie möglich reduziert.

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

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

Der "lower body negative pressure" (LBNP) ist ein einzigartiges Tool um die Physiologie systemischer Kompensationsmechanismen bei veränderten Verhältnissen der Blutflüsse, bei einem Zustand mit zentralem Volumenmangel oder bei einem Blutdruckabfall beim Aufstehen aus dem Sitzen oder bei einem Blutungsschocks zu erforschen. Darüber hinaus kann es eine Methode zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Schwindels beim Aufstehen aus dem Sitzen sein, dies kann besonders bei geriatrischen Patienten eingesetzt werden, denn jene sind durch diesen Schwindel nach dem Aufstehen limitiert und können dadurch nicht remobilisiert werden. Aufgrund diverser Anwendungsmöglichkeiten erscheinen innovative Applikationen des LBNP zur Erforschung und Behandlung komplexer physiologischer Mechanismen entscheidend zu sein.

Der zu erwartende Nutzen ist, dass bei sehr geringer Fallzahl geklärt wird, worin die Aus- und Nebenwirkungen im Herzen bei Anwendung des LBNP bestehen. Jene Messungen im Herzen selbst (Wandspannung, Volumenverschiebungen, Drücke im Verhältnis zur Volumenänderung, ...) wurden noch nie durchgeführt und sind aber essentiell, denn noch weiß man nicht, wie sich das LBNP am Herzen auswirkt, die Volumenverschiebungen müssen vor allem vor einem Einsatz bei einem älteren Kollektiv erforscht werden. Aufgrund der großen und raschen Flüssigkeitsverschiebungen Richtung des Herzens entweder im Sinn eines Volumenmangels bei Beginn des LBNP oder im Sinn einer akuten Volumenüberlastung bei Beendigung des LBNP müssen jene vor dessen Einsatz bei nicht herzgesunden Patienten und va. beim Einsatz in der Geriatrie zur Behandlung des orthostatischen Kollaps abgeklärt werden.

Der zu erwartende Schaden: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe an den Versuchstieren inklusive ihrer Tötung erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose, die Tiere werden am Ende der Experimente bei fortlaufender Narkose getötet. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert. In bisherigen humanen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Probanden bei der Anwendung des LBNP.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hausschweine

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des hier beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da bei Menschen die Funktionsdiagnostik „im“ Herzen mit einer „Millar-Messanlage“ (Methode zur on-

line Vermessung aller derzeit meßbarer Funktionsparameter im Herzen) nicht gestattet ist. Auch andere, validierte Methoden sind zu invasiv, als dass sie bei Probanden eingesetzt werden könnten. Die Prüfung der Methode toten Tieren ist nicht möglich, es handelt sich um einen Versuch auf dem Gebiet der Physiologie.

Verminderung: Um dabei die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden die Versuche mit der LBNP nach einem erfolgtem Versuch und einer Ruhephase (Steady-State) nochmals beim selben Tier wiederholt.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach Anlieferung zumindest für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Zudem findet in dieser Zeit ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch die Tierpfleger statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und mit so geringem Stress wie möglich sediert werden können. Die Schweine werden in Gruppen gehalten, haben Rüsselkontakt, stehen auf Mikrostroh und haben Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung. Unsere Veterinärmediziner halten sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung permanent am Laufenden, um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen und gewährleisten zu können.

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

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

Die aktuelle SARS CoV-2 Pandemie breitet sich rapide aus und ist mit verheerenden Auswirkungen auf die Gesundheit der betroffenen Personen und auf das Gesundheitssystem verbunden. Während viele Infektionen mit milden Symptomen einhergehen, kommt es bei 15% der Infizierten zu schwerem Lungenversagen, und bei 1-2% zum tödlichen Ausgang. Ein Teil der schweren und fatalen Ausgänge entsteht in Verbindung mit einer den ganzen Organismus betreffenden, unkontrollierten Entzündungsreaktion. Die Gründe für das Entstehen dieser Reaktion sind unbekannt. In diesem Projekt versuchen wir, die Mechanismen hinter dieser überschießenden Entzündungsreaktion zu verstehen. Durch genaue Kenntnis dieser Mechanismen kann einerseits die Identifikation von Patienten, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung haben, erleichtert werden. Außerdem hoffen wir, durch gezieltes Eingreifen in diese Mechanismen neue Ansätze zur Behandlung der Erkrankung zu finden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere besteht in der intranasalen Infektion (unter Anästhesie), sowie der gelegentlichen Verabreichung von Injektionen.

Zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist ein verbessertes Verständnis Immunmechanismen zur Abwehr von SARS CoV2 Infektionen und soll dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, um virale Infektionen besser zu behandeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 1632 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

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

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt, die Anzahl der Tiere beruht auf statistischen Berechnungen. Zur Reduktion potentieller Streuungen werden nur Tiere aus derselben Tierzuchteinrichtung verwendet.

Verfeinerung: Die Infektionsstudien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt; 2. Werden die Manipulationen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich

vermieden werden; 3. Wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2025 vorgesehen

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

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

Das Ziel dieses Tierversuches ist die Etablierung eines neuen Bildgebungs-Konzeptes, welches die Messung zweier Imaging Biomarker erlaubt.

zu erwartender Nutzen: Dadurch wird mehr Information für eine genauere Tumordiagnostik erzielt. Dies verkürzt zukünftig auch die Untersuchungsdauer für den Patienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden nach Entwicklung eines subkutanen Tumors für die Bildgebung herangezogen. Die Untersuchungen erfolgen unter Narkose, welche zur Ruhigstellung des Versuchstieres dient. Bildgebende Verfahren sind nichtinvasiv und verursachen keine Schmerzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 110 immundefiziente Mäuse für die Versuche benötigt.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche wurden vorab moderne und dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft entsprechende Testmessungen mit geeigneten Phantomen durchgeführt. Eine Übersetzung auf den Menschen ist allerdings nicht zulässig. Somit stoßen die verfügbaren in vitro Methoden an ihre Grenzen.

Verminderung: Die verwendeten Zellmodelle und Messmethoden stellen Standardverfahren dar und sind umfassend evaluiert und etabliert. Dadurch wird die Variabilität reduziert und die Anzahl der benötigten Tiere vermindert. Die Reihenfolge der Tests wurde so geplant, dass sich in Abhängigkeit von Zwischenergebnissen weitere Versuche womöglich erübrigen und somit die Anzahl Versuchstiere reduziert werden kann.

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

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

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

Tumore können mithilfe eines radioaktiv markierten Zuckers und bildgebenden Verfahren im Körper erkannt werden. Obwohl diese Methode weltweit häufig eingesetzt wird, ist unklar, warum manche Tumore diesen Radioaktivzucker nicht aufnehmen und somit im Körper nicht sichtbar gemacht werden können. Um dies näher zu untersuchen, werden immundefiziente Mäuse mit humanen Tumorzellen beimpft. Nach intravenöser Applikation des radioaktiven Zuckers wird dessen Verteilung im Körper mittels Tomographie abgebildet. Bildgebende Verfahren sind nicht invasiv und verursachen keinen Schaden.

zu erwartender Nutzen: Es ergeben sich Verbesserungsmöglichkeiten der Tumordetektion im Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vor der bildgebenden Untersuchung werden die Tiere 6 Stunden lang gefastet. Zur Messung des Blutzuckers wird ein Tropfen Blut über die Schwanzvene entnommen. Die Verabreichung der Testsubstanz erfolgt 60 Minuten vor der Bildgebung in den Bauchfellraum. Die Gabe des Radioaktivzuckers erfolgt über Punktion der Schwanzvene. Die Tiere werden für die Dauer der Bildgebung (tomographischer Scan) in Tiefschlaf versetzt (Inhalationsnarkose). Die Bildgebung zählt zu den nicht invasiven Methoden. Insgesamt wird die Belastung der Tiere als mittelgradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 8-10 Wochen alte, weibliche Fox Chase SCID Beige Mäuse

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

Vermeidung: Entsprechende Zellversuche mit verschiedenen humanen Tumorzelllinien wurden durchgeführt. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen sind allerdings Tierversuche von Nöten.

Verminderung: Alle Parameter des Tierversuchs werden weitestgehend standardisiert. Die benötigte Tieranzahl wurde so berechnet, dass möglichst wenige Tiere verwendet werden, aber dennoch kleine Unterschiede zwischen den Gruppen erkannt werden können.

Verfeinerung: Die Substanzen, die im Rahmen des Tierversuchs verwendet werden sollen, wurden bereits häufig in Tierversuchen verwendet und sind dementsprechend gut untersucht. Durch die

Verwendung modernster Methoden und Technologien können das Ausmaß der Belastung und jegliches Leid im Rahmen des Möglichen minimiert werden. Alle Handgriffe im Rahmen des Tierversuchs werden stets von entsprechend geschultem Personal durchgeführt.

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

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

Im hier vorliegenden Projekt soll die Wirksamkeit einer etablierten Substanz gegen Rhinovirusinfektionen (Erreger des „Schnupfens“) untersucht werden. Es wurden bereits mannigfaltige Vorversuche in Zellkulturmodellen durchgeführt sowie kleinere Versuchsreihen in Mäusen, bei denen bereits eine gute Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Im hier vorliegenden Projekt werden nun noch detailliertere Daten gewonnen, mit denen eine erste Studie im Menschen geplant werden kann. Hierfür werden Mäuse mit Rhinoviren infiziert, und anschließend im Infektionsverlauf mit der Substanz behandelt.

zu erwartender Nutzen: Es ist bereits eine konkrete Testung im Menschen mit der Substanz geplant, die gewonnen Daten werden direkt in die Studienplanung einfließen. Durch das vorliegende Projekt wird entsprechend eine Therapiefindung gegen den Schnupfen unterstützt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird durch gezielte Infektion eine Form der Rhinovirusinfektion hervorgerufen, also in etwa etwas was man als einen schweren „Schnupfen“ mit beginnender Bronchitis ansehen könnte. Ähnlich der Infektion beim Menschen verläuft diese Erkrankung bei Mäusen eher milde und selbstlimitierend, d.h. dass sie sich nach einigen Tagen von selbst zurückbilden würde. Der maximal zu erwartende Schweregrad, dem die Tiere ausgesetzt sein werden, beurteilen wir als „mittel“.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden für die Beantwortung der im Projekt definierten Fragestellungen maximal 400 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung:

Es sind bereits alle Infektionsversuche an isolierten humanen Zellen in vitro durchgeführt, sodass eine Tierbelastung hintangestellt werden konnte. Außerdem sind bereits kleinere Versuchsreihen in Mäusen durchgeführt worden, die positiv verliefen, bevor jetzt in einem größeren Versuch detaillierte Daten vor Beginn von Humanstudien gewonnen werden sollen. Diese Studie im Mausmodell ist der nächste Schritt dahin, dass die Substanz an Menschen erprobt werden kann.

Verminderung:

-Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, und die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Damit wird sichergestellt, dass, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann.

Verfeinerung:

-Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen, etc.) gehalten.

- Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden. Auch eine medizinische Versorgung der Tiere ist zu jeder Zeit gewährleistet.

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

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

Das Ziel unsere Studie ist zu verstehen, welche Rolle das Immunsystem in der Plastizität des Gehirnes hat. Unsere Experiment untersuchen, inwieweit extrazelluläre Strukturen im Gehirn verantwortlich sind für die Plastizität und ob Mikroglia aktiv mit diesen Strukturen interferieren. Da jeder Nervenzelltyp bestimmte extrazelluläre Strukturen aufzuweisen scheint, müssen unsere Studien direkt im Gewebe untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Arbeit wird wichtige Erkenntnisse bezüglich der Rolle der Mikroglia gegenüber der Gehirnplastizität haben und damit die Grundlage für neue Behandlungsstrategien zum Verhindern des Verlustes von Gehirnplastizität führen, wie zum Beispiel in neurologische und psychiatrischen Erkrankungen des Menschen. Zugleich wird unser Grundlagenverständnis für den Einfluß der Mikroglia in das Nervensystem vertieft.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für unsere Experimente verwenden wir gut etablierte Strategien, um beim Mäusen einen Stressantwort zu induzieren. In parallel werden in einigen Mäusen chirurgische Eingriffe vorgenommen, um Aufzeichnungselektroden in Miniaturgröße ins Gehirn zu implantieren. Diese Eingriffe erfolgen unter Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) mit den drei unterliegenden Zielen des Bewusstseinsverlust, Entspannung, und Schmerzmanagement. Nach Abschluss des chirurgischen Eingriffes werden die Tiere während der Aufwachß und Erholungsphase tierärztlich begleitet. Der höchste Belastungsgrad wäre hier bei „mittel“ anzusetzen und wir erwarten keine schwerwiegenden und heftige Schmerzbelastungen für die Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die nächsten fünf Jahre beantragen wir insgesamt 8515 Mäuse.

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

Vermeidung: Für unsere Experiment müssen wir Mausmodelle verwenden, weil Mikroglia sensibel auf Veränderungen in ihrer natürliche Gehirnumgebung reagieren. Wenn Mikroglia in Kultur gehalten werden, entsprechen sie nicht dem Phänotyp der natürlicherweise im Gehirn vorkommt. Leider ist unser momentaner Wissensstand bezüglich Mikroglia im Gehirn limitiert, weshalb wir unsere Experimente nicht anhand von Computermodellen durchführen können. Auf Grund dessen ist die Verwendung von Tieren unumgänglich.

Verminderung: Um die Gesamtanzahl der Tiere zu minimieren, werden alle Studien zuerst als Pilotstudie durchgeführt. Dieses erlaubt uns, die optimalen experimentellen Konditionen zu bestimmen, bevor wir in die Tiefe der Analyse gehen, und eine angemessene Anzahl der Tiere zu ermitteln, um statistisch den Effekt zu bestätigen. Datenanalyse wird parallel zu den fortlaufenden Experimenten durchgeführt, um die minimal notwendige Anzahl an Tieren zu gewährleisten.

Verfeinerung: Wir werden strikte Vorsichtsmaßnahmen anwenden, um unnötigen Schmerz zu vermeiden, weil Mikroglia mitverantwortlich für chronische Schmerzen sind. Um sicher zu gehen, dass wir keine experimentellen Nebeneffekte erhalten, haben wir zusammen mit unserem tiermedizinischen Fachpersonal die Kunst der Narkose (Bewusstlosigkeit, Entspannung, und Schmerzvermeidung) für alle Experimente überarbeitet. Zusätzlich bleiben wir im permanenten Kontakt zu den neusten technischen Entwicklungen im Bereich der Operationstechnik, Verhaltensmethodik und Analyse, um sicherzugehen, dass wir die neusten Standards nutzen.

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

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

Das Ziel dieses Tierversuchs besteht darin, die analgetische Wirkung zweier Applikationsformen eines Lokalanästhetikums (ultraschallgestützter intrafunikulärer vs. intratestikulärer Applikation) bei der Kastration von Rüden zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass durch die intrafunikuläre Applikation eine wirksamere Analgesie erzielt werden kann. Sollte sich dies bestätigen, so könnte die Schmerzabdeckung bei der Vornahme dieses Eingriffs künftig optimiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Lokalanästhesie wird in Vollnarkose durchgeführt. Sollte intraoperativ eine Schmerzreaktion festgestellt werden, erfolgt intraoperativ eine intravenöse Gabe von Schmerzmitteln. Postoperativ werden bei Schmerzsymptomen intravenös Schmerzmittel verabreicht. Zusätzlich werden Blutproben für eine Cortisol-Bestimmung entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

40 Hunde

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

Vermeidung: Da eine Evaluierung der schmerzausschaltenden Wirkung eines Lokalanästhetikums nur an lebenden Tieren erfolgen kann, können keine alternativen Methoden eingesetzt werden.

Verminderung: Für eine ausreichende statistische Aussagekraft sind min. 20 Hunde pro Gruppe notwendig.

Verfeinerung: Die Lokalanästhesie wird unter Vollnarkose durchgeführt. Perioperativ werden bei Schmerzreaktionen zusätzlich Schmerzmittel verabreicht.

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

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

Das Peptidhormon Insulin like growth factor-1 (IGF-1) ist bereits seit lange für seine zentrale Rolle in der Stimulation und Regulierung von Wachstum, Zelldifferenzierung und -proliferation bekannt. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass IGF-1 mitunter die Lebenserwartung sowie die Geschlechtsreife von Lebewesen beeinflusst. Wieweit diese Eigenschaften den Lebenszyklus von wildlebenden Tieren bestimmen wurde bisher kaum untersucht. Diese Mechanismen zu erforschen ist essentiell, um zu verstehen wie sich Lebewesen an ihre Umwelt anpassen. Insbesondere die physiologischen Prozesse, welche Lebensereignisse wie z.B. die Geschlechtsreife regulieren, sind dabei von großem Interesse. In der vorgelegten Studie soll die Bedeutung von IGF-1 in der Entwicklung und der Regulation des reproduktiven Lebenszyklus sowie der Einfluss auf die Geschlechtsreife von Bartmeisen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die angestrebten Informationen über die Bedeutung von IGF-1 in der Entwicklung der Jungvögel soll Erkenntnisse über die Anpassung von Lebewesen an ihre Umwelt liefern. Das Wissen um diese Wirkung beschränkt sich bis dato jedoch vorwiegend auf Versuche an wenigen Modellorganismen, die meist im Labor gezüchtet wurden. IGF-1 ist, phylogenetisch betrachtet, ein sehr ursprüngliches Hormon, das in fast allen tierischen Lebewesen eine ähnliche Wirkung aufweist. Die Ergebnisse dieser Studie haben daher ein hohes Potential wertvolle Erkenntnisse auch für Säugetiere inklusive des Menschen zu gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 5 Tage alte Nestlinge werden aus dem Nest geholt und per Hand aufgezogen. Eine zweimalige Hormonapplikation mittels Injektion in eine Hautfalte erfolgt am Tag 6 und Tag 28 nach der Nestentnahme. Es folgen mehrere Blutabnahmen in unregelmäßigen Abständen.

2. Art und Anzahl der Tiere

70 Bartmeisen (*Panurus biarmicus*).

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

Vermeidung: Bisherige Studien über IGF-1 und dessen Rolle in der physiologischen Steuerung von Wachstum, Entwicklung und bestimmten Lebensereignissen (z.B. Geschlechtsreife) fokussierten sich vorwiegend auf Labortiere. Diese Lebewesen sind oft auf spezifische Eigenschaften (z.B. auf schnelles Wachstum) gezüchtet, sodass sie nicht immer die gleichen Entwicklungszyklen aufweisen wie Wildtiere. Um die ökologische Relevanz natürlicher Schwankungen im IGF-1 Haushalt von

Lebewesen zu verstehen, ist es notwendig Studien an lebenden Wildtieren durchzuführen und deren Wachstum, Verhalten und auch deren Fortpflanzungserfolg zu messen. Es gibt keine bekannten Alternativen, um diese Studienziele zu verfolgen.

Verminderung: Durch die Anwendung moderner statistischer Methoden wird die Stichprobengröße auf ein Minimum an Tieren reduziert. Die angewandte Methodik wurde ausführlich getestet die Stichprobengröße ist ausreichend, um biologisch relevante Effekte zu zeigen.

Verfeinerung: Es kommen ausschließlich erprobte Methoden zur Anwendung. Die in das Projekt involvierten Personen sind sehr erfahren im Umgang mit Singvogelarten; dadurch ist gewährleistet, dass alle notwendigen Maßnahmen und Untersuchungen sorgfältig und rasch durchgeführt werden. Die Tiere werden stetig beobachtet; ihr Gesundheitszustand wird regelmäßig tierärztlich überprüft. Nach Abschluss der Maßnahmen werden die Vögel sofort in ihre gewohnte Umgebung zurückgebracht.

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

Beim Einsatz von zahnärztlichen Implantaten im Kiefer ist es wichtig, dass diese fest und sicher mit dem Kieferknochen verwachsen. Von der Insertion des Implantates im Kieferknochen bis zur problemlosen Druck-, Scher- und Zugbelastung, und somit sicheren Osseointegration, vergehen abhängig von der Beschaffenheit des Implantates mehrere Wochen bis Monate. Die Verkürzung dieses Zeitraums, die Verbesserung der Osseointegration des Implantats und die schnellere Heilung des umliegenden Knochen- und Weichgewebes sind somit von hohem medizinischem und volkswirtschaftlichem Interesse.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Experiment wird untersucht, ob durch den Zusatz eines speziellen Proteins Gewebeheilung, Knochenbildung und stabile Integration des Füllmaterials in den Knochen beschleunigt werden, während die Einwanderung von Fibroblasten möglichst geringgehalten wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt und die Tiere werden nach der Operation von TierärztInnen nach aktuellen veterinärmedizinischen Standards versorgt und von vertrauten Tierpflegerinnen täglich betreut und beobachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 8 Schafe verwendet werden

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des Tierversuches ist nicht möglich, da die Untersuchung der Knochenneubildung möglichst realitätsnahe geschehen soll. Neben dem Einfluss von Neovaskularisation ist auch eine regelmäßige mechanische Belastung rund um die Eingriffsstelle (Kauprozess) unerlässlich, um valide Aussagen zu dieser Fragestellung tätigen zu können.

Verminderung: Die Experimente wurden so geplant, dass die Anzahl der Tiere möglichst geringgehalten wird, aber die Ergebnisse trotzdem statistisch auswertbar sind und somit aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können. Durch Verwendung der zweiten Seite als Kontrolle, können zusätzlich Tiere vermieden werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl VeterinärmedizinerInnen als auch entsprechend ausgebildete TierpflegerInnen, betreut. Die gesamten Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt, sodass die Tiere keine Schmerzen erleiden müssen. Auch die Nachbehandlung der Tiere wird nach höchsten Veterinärmedizinischen Standards durchgeführt um jegliche Schmerzen für die Tiere zu vermeiden.

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

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

Das Einbringen von Impfstoffen und Therapeutika über die Haut ist in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus gerückt, da die Haut im Gegensatz zum Muskel und dem subkutanen Fettgewebe ein immunologisch hochkompetentes Zielorgan darstellt. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass epikutane Applikation von Impfstoffen über laser-generierte Mikroporen in der Haut eine wirksame und schmerzfreie Alternative zu konventionellen Immunisierungsmethoden darstellt. Im geplanten Projekt soll die Wirksamkeit eines neuartigen Impfstoffpflasters zur Impfung gegen SARS-CoV-2, dem Erreger von CoVid19, im Tierversuch getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Diese präklinische Studie ist die Voraussetzung für die Durchführung einer geplanten klinischen Studie. Die in dieser Studie getestete neuartige Formulierung kann auch für neue Therapeutika zur Behandlung von Typ I Allergien, Krebs und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden. Durch eine neue, schmerzfreie Methode der Verabreichung über die Haut könnte zudem die Akzeptanz von Impfungen bei den Patienten gesteigert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Experimente fallen ausschließlich unter die Schweregradkategorie gering, da in dieser Versuchsreihe keine Mäuse mit dem Virus infiziert werden. Die Wirksamkeit der durch die Immunisierung erzeugten Antikörper wird nur in vitro getestet. Daher ist mit einer sehr geringen Belastung der Versuchstiere bei gleichzeitig hohem Wissenszuwachs zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung des geplanten Projekts werden 27 Mäuse vom Stamm BALB/c beantragt.

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

Vermeidung: Durch umfangreiche Vorarbeiten sind die optimalen Immunisierungsparameter und geeignete Adjuvanzen bereits bekannt. Deshalb ist eine sehr geringe Anzahl von Versuchstieren ausreichend, um die Wirksamkeit der neuen Formulierung mittels eines Hautpflasters zu testen.

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

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

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

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

Das Ziel dieser Studie ist die Tagesglukoseprofile gesunder Hunde zu erfassen und mittels Kenngrößen der glykämischen Variabilität zu beschreiben. Diese Profile sollen dabei helfen, Therapieziele für Insulintherapien diabetischer Hunde zu formulieren. Die glykämische Variabilität soll es auch ermöglichen, den Therapieerfolg bei Anwendung desselben Insulins und bei Verwendung verschiedener Insuline objektiv zu vergleichen. Therapieziele und Bewertungen von Insulintherapien beruhen derzeit auf Expertenmeinungen und sind teilweise empirisch wenig belegt. Die Kontrolle der glykämischen Variabilität diabetischer Hunde ist ein potenzielles Tool, welches zur Optimierung von Insulintherapien beitragen könnte. Dadurch könnte das Auftreten diabetischer Komplikationen reduziert und die Lebenserwartung der Patienten erhöht sowie ihre Lebensqualität verbessert werden. Die Daten dieser Pilotstudie dienen zur Ermittlung der benötigten Anzahl von gesunden Hunden, die zur Erstellung von Referenzwerten notwendig sind.

zu erwartender Nutzen: Die glykämische Variabilität soll als objektiver Parameter für die glykämische Kontrolle Tierärzten und Tierärztinnen dabei helfen, Tagesglukoseprofile zu interpretieren und dadurch die Insulintherapie beim diabetischen Hund verbessern. Mögliche positive Folgen einer optimierten Therapie sind eine Reduktion der Inzidenz, diabetische Komplikationen und eine längere Überlebenszeit mit einer besseren Lebensqualität. Wissenschaftlich könnte die glykämische Variabilität dabei helfen, verschiedene Insuline besser zu vergleichen und somit der Zulassung besser geeigneter Insuline dienlich sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein handtellergroßes Areal seitlich am Hals wird geschoren und das Glukose Monitoring-System wird angebracht. Außerdem werden mehrmals Blutabnahmen aus der Vena Jugularis durchgeführt. Die Hunde verbleiben während der Messzeiten in Einzelhaltung.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hunde, Beagle

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

Vermeidung: Da es sich bei der glykämischen Kontrolle und der daraus folgenden glykämischen Variabilität um eine komplexe Homöostase handelt, können die Daten nur am lebenden Tier erhoben und nicht durch in-vitro Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Die Daten werden erhoben, um eine Poweranalyse zur Referenzwerterstellung der glykämischen Variabilität durchzuführen. Dadurch wird kann die Versuchstierzahl in zukünftigen Versuchen auf ein Minimum reduziert werden. Obwohl das kontinuierliche Glukosemesssystem potenziell 14 Tage lang Daten aufzeichnen könnte, wurde ein möglichst kurzer Versuchszeitraum gewählt. Zwei der Individuen werden für einen längeren Zeitraum (fünf Tage) benötigt, um interdiane Schwankungen zu beurteilen und folglich die Länge des Aufzeichnungszeitraumes für die zukünftige Referenzwerterstellung zu ermitteln

Verfeinerung: Platzierung der Sonde und Venenpunktionen werden durch geschultes routiniertes Personal durchgeführt. Während der Einzelhaltung der Tiere wird für adäquate Beschäftigung und Spaziergänge gesorgt.

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

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

Zur Therapie von sogenannten late stage-Patienten mit Morbus Parkinson wird derzeit Apomorphin als Therapeutikum verwendet. Dabei entstehen beim Menschen nicht schmerzhaftes Knoten in der Haut, welche nach längerer Therapiephase zu ästhetischen und psychischen Belastungen des Patienten führen können. Die Entwicklung von neuen Apomorphinformulierungen kann wesentlich dazu beitragen, die unerwünschten Nebenwirkungen in Form von Hautknoten zu reduzieren bzw. zu verhindern. Durch eine Formulierung, in der die Substanz erst im Körper durch Verstoffwechslung in einen aktiven Wirkstoff überführt wird, kann die Anwendung auf die early stage-Patienten erweitert werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse lassen wertvolle Informationen über die Verträglichkeit und Wirksamkeit der neu entwickelten Apomorphinformulierungen erwarten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchsschweine werden einzeln unter ständigem Sicht- und Rüsselkontakt gehalten. Während der Versuchsperiode wird den Tieren der Wirkstoff über ein Pumpenapplikationssystem auf der einen Halsseite bzw. ein Placebo auf der anderen Halsseite appliziert. Die Applikation des Wirkstoffs kann zu Hautrötungen und Knötchen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 Hausschweine (*Sus scrofa domestica*)

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

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

Verminderung: Für diese Studien wird keine statistische Signifikanz benötigt, deshalb wird erwartet, dass die Gesamtzahl an eingesetzten Versuchstieren unter 18 Tieren liegen wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden einzeln auf Stroh unter ständigem Sicht- und Rüsselkontakt untergebracht, dass die physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere so weit wie möglich berücksichtigt werden. Die Fütterung erfolgt ad libitum, sauberes Trinkwasser steht ständig zur Verfügung. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal. Sämtliche Versuchstiere werden nach Beendigung euthanasiert.

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

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

In der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten kommt oftmals eine extrakorporale Nierenersatztherapie zum Einsatz. Bedingt durch unterschiedliche Medikamentenelimination im Vergleich zur Niere besteht große Dosisunsicherheit im Hinblick auf Antiinfektiva. Ziel des Projektes ist die Wechselwirkung zwischen Wirkstoffen und verschiedenen Dialysemembranen umfassend zu beschreiben und die gewonnenen Erkenntnisse dann in einem mathematischen Modell (integriertes Dialysemodell) zur Dosisvorhersage zu verwenden. Für die zur Anwendung kommenden in vitro Nierenersatzverfahren soll Rinderblut verwendet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse aus diesem Projekt sollen dazu beitragen, dass sowohl Über- als auch Unterdosierungen von Antiinfektiva zukünftig vermieden werden könnten, was einen großen Nutzen für kritisch kranke Patienten mit reduzierter Nierenfunktion darstellen würde.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine kurzfristige Belastung ergibt sich durch wiederholte Blutabnahmen von ca. 4 l Blut pro Rind.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Rinder

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Substanzen als Blutersatz für die durchzuführenden in vitro-Nierenersatzverfahren ist nicht möglich; daher ist für dieses Projekt die Verwendung lebender Tiere zur Blutgewinnung erforderlich.

Verminderung: Die zur Blutgewinnung verwendeten Tiere und die Blutmenge werden auf jenes Volumen beschränkt, das zur Durchführung der in vitro-Versuche unbedingt erforderlich ist.

Verfeinerung: Die Tiere verbleiben während des Projektzeitraums in ihrer vertrauten Umgebung und Herde. Die Blutentnahmen erfolgen im Abstand von ca. 6 Wochen, um die Belastung der Tiere zu minimieren.

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

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

Eisen ist für fast alle Zellen ein essentieller Nährstoff und die Vermehrung von vielen bakteriellen Erregern ist von der Verfügbarkeit von Eisen abhängig. Im Falle einer Infektion muss der Körper sehr restriktiv mit dem vorhandenen Eisen umgehen, um eine Eisen-abhängige Verbreitung der vorhandenen Pathogene zu verhindern. Viele pathogene Mikroorganismen haben sogar Systeme entwickelt, mit denen sie Eisen effektiv vom Wirt aufnehmen können, um so ihre Eisenversorgung sicher zu stellen. Im Rahmen dieses Projektes versuchen wir den Stellenwert eines rezent beschriebenen Proteins im Eisenstoffwechsel im Falle einer Infektion zu ergründen. Durch eine Deletion dieses Proteins konnten wir im Zellkultursystem eine Veränderung des intrazellulären Eisenstoffwechsels feststellen, welcher im Falle einer Infektion zu einem vermehrten Wachstum des Bakteriums führte. Das Verständnis dieses Mechanismus und dessen Aufklärung, kann zur Entwicklung von neuen antibakteriellen therapeutischen Ansätzen in einer Ära zunehmender Antibiotika-Resistenzen führen.

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

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes wird eine Infektion mit zwei verschiedenen intrazellulären Erreger nachgeahmt. Dies kann im Laufe der Immunantwort zu grippeähnlichen Symptomen und einer kurzfristigen Reduktion der Nahrungs- und Wasseraufnahme führen. Die Symptome der Mäuse werden anhand eines standardisierten Bewertungsbogens regelmäßig geprüft. Sollten der Gesundheitszustand einer Maus zu schlecht werden wird sie von ihrem Leiden erlöst. Die Mäuse werden von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut und versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Etablierung und Erhaltungszucht der Mausstämme sowie für die Experimente werden 3628 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Die Belastung für die Tiere wird in diesem Projekt durch die Injektion von Salmonella Typhimurium und Listeria monocytogenes und damit verbundenen Symptomen verursacht. Sobald

eine starke Belastung der Tiere auftritt werden die Versuche unverzüglich beendet. Der Zustand der Tiere wird täglich von geschultem Personal kontrolliert.

Verminderung: Durch eine Fallzahlanalyse mit dem Programm GPower 3.1, wurde die Gruppengröße, individuell auf jeden Versuch angepasst. Sorgfältige Datenaufzeichnungen und die Zusammenarbeit als Gruppe führen dazu, dass die Versuche nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen und möglichst viele relevante Daten aus einem Versuch gewonnen werden können.

Verfeinerung: Während des ganzen Projektes werden detaillierte Aufzeichnungen geführt, damit die Durchführung der nachfolgenden Experimente gegebenenfalls vereinfacht und verbessert werden kann und maximale Informationen aus den Versuchen erhalten werden können.

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

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

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

Das konkrete Ziel unserer Forschung ist es im molekularen Detail zu verstehen, wie die Aktivierung und Funktion von Immunzellen insbesondere T-Lymphozyten reguliert wird. Wir konnten in vitro bzw. ex vivo zeigen, dass Proteinkinasen, die in T-Lymphozyten vorkommen, nach Zell-Aktivierung in Ihrer Menge verändert werden. Außerdem sind diese Enzyme wichtig für die Funktion von T-Lymphozyten. Jedoch ist momentan nicht klar, welche Rolle das Enzym, welches wir hier genauer untersuchen wollen, für die Funktion von Lymphozyten spielt. Im beantragten Projekt liegt der Schwerpunkt auf der funktionellen Analyse dieses Enzyms für Immunantworten bei denen T-Lymphozyten eine wichtige Funktion ausüben. Diese Fragestellung bearbeiten wir In vivo mittels Tumor-Modellen, dem Autoimmun-Modell EAE und Vakzinierungen.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, mittels der geplanten Tierversuche, eine Antwort auf die oben aufgeführte Fragestellung zu erhalten. Darüber hinaus hoffen wir, dass wir mit dem untersuchten Enzym einen Regulator identifiziert haben, der nach ausführlicher Charakterisierung als ein Zielmolekül zur Verfügung steht um in der Zukunft Tumor-Immuntherapie oder Vakzinierungserfolge zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden durch die beschriebenen in vivo Modelle (Tumor, EAE und Immunisierungen) Beeinträchtigungen erfahren, die insbesondere im Fall des Autoimmunmodells als schwer einzustufen sind. Jedoch haben wir entsprechende Endpunkte und Abbruch-Kriterien definiert um erkrankte Tiere frühzeitig zu identifizieren und dann zu euthanasieren, damit den Tieren unnötiges weiteres Leiden erspart wird.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

1655 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren.

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 werden Immun-Zelllinien verwendet. Des Weiteren werden zur Vermeidung von Versuchen am Tier wenn möglich isolierte Zellen (ex vivo) verwendet- d.h. primäre Immunzellkulturen gewonnen aus den entsprechenden Organen von euthanasierten Mäusen. Um jedoch die für Krankheitsprozesse relevanten Mechanismen in einem komplexen Organsystem zu untersuchen, müssen wir auf lebende Organismen zurückgreifen. Dabei stellen Mausmodelle eine

etablierte Methode in der Immunologie dar. Das Immunsystem der Maus ist dem des Menschen sehr ähnlich und erlaubt Rückschlüsse, die für die Behandlung von Patientinnen genutzt werden können. Dank der verschiedenen genetisch modifizierten Mauslinien, wird es uns möglich sein die Funktion des untersuchten Enzyms umfangreich 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 Tierpflegerinnen und trägt dazu bei, die Tiere an den Umgang mit Menschen zu gewöhnen und somit Stress zu reduzieren. Gruppenhaltung sowie Anreicherung der Umgebung mit Nestbaumaterialien und kleinen Beiß-Hölzern tragen des Weiteren dazu bei, dass sich die Tiere wohlfühlen. Während der geplanten Tierversuche werden die Tiere verstärkt kontrolliert, d.h. zusätzlich zu der Kontrolle durch TierpflegInnen kümmern sich die Wissenschaftlerinnen, 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 Schmerztherapie oder frühzeitiger Tötung. Dabei werden strenge, zuvor definierte Abbruchkriterien („humane endpoints“) angewandt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2026 vorgesehen.

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

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

Ziel unserer Forschung ist es im molekularen Detail zu verstehen, wie die Aktivierung und Funktion von Immunzellen, insbesondere T-Lymphozyten, reguliert wird. In früheren Projekten konnten wir bereits „molekulare Schalter“, die T-Lymphozyten-vermittelte Immunantworten kontrollieren, identifizieren. Im beantragten Projekt liegt der Schwerpunkt auf der funktionellen Analyse bzw. in vivo-Validierung von neu-identifizierten Zielmolekülen, welche potentiell eine Funktion für T-Lymphozyten-Aktivierung ausüben. Diese Fragestellung wollen wir in einem in vivo-Allo-Modell (parent-into-F1) bearbeiten.

zu erwartender Nutzen: Wir gehen davon aus, dass wir neue Zielmoleküle identifizieren können, die wichtig sind um T-Zell-vermittelte Immunantworten zu kontrollieren. Langfristig hoffen wir, diese mittels Antagonisten oder Agonisten zu modulieren und so z.B. die Effizienz von Tumor-Immuntherapien zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden durch das beschriebene in vivo Modell eine Beeinträchtigung erfahren, die wir als gering bis mittel einstufen. Es handelt sich dabei um eine einmalige intravenöse Injektion mittels der wir den Tieren Immunzellen (T-Lymphozyten) transferieren. Diese transferierten Zellen werden in den Tieren dann aktiviert und können eine Immunantwort vermitteln. Um evtl. auftretende Symptome, verursacht durch aktivierte Immunzellen gering zu halten, planen wir ex vivo Analysen zu frühen Zeitpunkten; d.h. maximal 8 Tage nach ACT. Zu diesem Zeitpunkt sind noch keine (erkennbaren) Symptome einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion zu erwarten. Jedoch haben wir entsprechende Endpunkte und Abbruch-Kriterien definiert, um erkrankte Tiere frühzeitig zu identifizieren und dann zu euthanasieren, damit den Tieren jedes Leiden erspart wird.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

708 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren.

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 werden Immun-Zelllinien verwendet. Des Weiteren werden zur Vermeidung von Versuchen am Tier, wenn möglich isolierte Zellen (ex vivo) verwendet – d.h. primäre Immunzellkulturen gewonnen aus den entsprechenden Organen von euthanasierten Mäusen. Um

jedoch die für Krankheitsprozesse relevanten Mechanismen in einem komplexen Organsystem zu untersuchen, müssen wir auf lebende Organismen zurückgreifen. Dabei stellen Mausmodelle eine etablierte Methode in der Immunologie dar. Das Immunsystem der Maus ist dem des Menschen sehr ähnlich und erlaubt Rückschlüsse, die für die Behandlung von PatientInnen genutzt werden können.

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. Außerdem werden wir zum Wohle des Tieres zunächst einen Etablierungs-Versuch (mit 48 Tieren) durchführen, um den frühesten Zeitpunkt für die ex vivo Analysen zu bestimmen. Regelmäßiger Umgang mit den Tiere trägt dazu bei diese an den Menschen zu gewöhnen und somit Stress zu reduzieren.

Gruppenhaltung sowie Anreicherung der Umgebung („enrichment“) und Nestbaumaterialien und Nagehölzer tragen des Weiteren dazu bei, dass sich die Tiere wohlfühlen und Aggressionen gegen Artgenossen verringert werden. Während der geplanten Tierversuche werden die Tiere verstärkt kontrolliert, d.h. zusätzlich zu der Kontrolle durch TierpflegInnen kümmern sich die WissenschaftlerInnen, die den Versuch durchführen, um das Wohlergehen der Tiere und dokumentieren mittels sogenannter „Score-Sheets“ die Mausgesundheit. Wenn dabei Anzeichen für Belastung oder Leiden beobachtet werden, wird das entsprechende Tier aus dem Versuch genommen; d.h. euthanasiert und ex vivo analysiert.

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

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

Das konkrete Ziel unserer Forschung ist es im molekularen Detail zu verstehen, wie die Aktivierung und Funktion von Immunzellen insbesondere T-Lymphozyten reguliert wird. Wir konnten in vitro bzw. ex vivo zeigen, dass Proteinkinasen, die in T-Lymphozyten vorkommen, nach Zell-Aktivierung in ihrer Menge verändert werden. Diese Enzyme sind wichtig für die Funktion von T-Lymphozyten. Jedoch ist momentan nicht genau bekannt, welche Rolle das Enzym, welches wir hier genauer untersuchen wollen, für die Funktion von Lymphozyten spielt. In diesem Projekt beantragen wir die Generierung einer genetisch veränderten Mauslinie (durch Züchtung aus zwei bereits bestehenden Linien), der das zu untersuchende Enzym spezifisch in T-Lymphozyten fehlt bzw. eine konstitutiv-aktive Form dieses Enzyms spezifisch in T-Lymphozyten besitzt.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, dass wir mit dieser neu-generierten Maus-Linie neue Erkenntnisse gewinnen können, welche Funktion das zu untersuchende Enzym in T-Lymphozyten ausübt. Darüber hinaus hoffen wir, dass wir mit dem untersuchten Enzym einen Regulator identifiziert haben, der nach ausführlicher Charakterisierung als ein Zielmolekül zur Verfügung steht um in der Zukunft Tumor-Immuntherapie oder Vakzinierungserfolge zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir erwarten, dass die Tiere durch den konstitutiven Knockout in T-Lymphozyten keinen Schaden erfahren, da die Gesamt-Knockout-Maus nicht beeinträchtigt ist. Jedoch wird die Belastung im Rahmen des Projektes ermittelt und dokumentiert. Wie sich die genetische Veränderung, die zur Expression einer konstitutiv-aktiven Form dieses Enzyms spezifisch in T-Lymphozyten führt, auf das Wohlergehen der Tiere auswirkt, ist bisher noch nicht bekannt und soll im Rahmen des Projektes ermittelt werden.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

765 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren.

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 molekulare Analyse von Signalwegen werden überwiegend Immun-Zelllinien verwendet.

Die Tiere, die in dem vorliegenden Projekt beantragt werden, sind für die Züchtung von zwei neuen konditionalen Knockout-Mauslinien sowie deren Charakterisierung ex vivo/post-mortem bestimmt. D.h. wir werden zur Vermeidung von Versuchen am Tier isolierte Zellen (ex vivo)

verwenden: primäre Immunzellkulturen gewonnen aus den entsprechenden Organen von euthanasierten Mäusen. Um jedoch die für Krankheitsprozesse relevanten Mechanismen in einem komplexen Organsystem zu untersuchen, planen wir auch Tierversuche (in vivo Krankheits-Modelle), die jedoch Teil eines anderen Tierversuchsantrages sind.

Verminderung und Verfeinerung: Die tägliche Versorgung der Tiere erfolgt durch ausgebildete TierpflegerInnen und trägt dazu bei, die Tiere an den Umgang mit Menschen zu gewöhnen und somit Stress zu reduzieren. Gruppenhaltung sowie Anreicherung der Umgebung mit Nestbaumaterialien und kleinen Nagehölzer tragen des Weiteren dazu bei, dass sich die Tiere wohlfühlen. Da es sich um die Generierung einer noch nicht detailliert analysierten Maus-Linie handelt werden wir die Belastung im Projekt erfassen. Wenn es der Fall sein sollte, dass die genetische Veränderung das Wohlergehen der Tiere beeinträchtigt, werden wir entsprechend handeln. Tiere, die Schmerzen zeigen, werden euthanasiert.

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

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

Ziel des Projektes ist das Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Risikofaktoren bei Morbus Crohn zu untersuchen. Mit Hilfe von Mäusen, die durch genetische Veränderung einen Transkriptionsfaktor, der im unfolded protein response involviert ist, in Darmepithelzellen nicht bilden können, haben wir die Möglichkeit die Rolle eines Morbus Crohn Risikogenes im Darm zu untersuchen. Die Rolle dieses Gens während viraler Infektionen wurde bis jetzt nicht untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch unsere Versuche erhoffen wir uns ein besseres Verständnis wie Morbus Crohn entstehen kann und dadurch neue Therapieansätze.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere entwickeln eine latente Infektion, die nach der akuten Phase symptomlos verläuft. Während der akuten Infektion kann es zu einem leichten Gewichtsverlust (<10%) kommen. Die Tiere während der gesamten Versuchsdauer monitorisiert. Sollten die Tiere unerwarteter Weise einen schweren inflammatorischen Phänotyp entwickeln (Symptome in den Abbruchkriterien festgelegt) werden sie lege artis mittels terminaler CO₂-Inhalation und anschließender zervikaler Dislokation euthanasiert. Bei Beendigung des Versuches werden die Tiere narkotisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Mäuse für einen Zeitraum von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Es wurden bereits eine Vielzahl von Zellkulturversuchen durchgeführt, auf Grund der Komplexität der Erkrankung und der Interaktion verschiedener Organsysteme (Darmepithelimmunologie, Mikrobiota, Ernährung) ist es zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich dieses Tiermodell völlig durch ein in vitro System zu ersetzen.

Verminderung: Die Gruppengrößen wurden so gewählt, dass es möglich ist statistische Aussagen zu treffen (g-Power). Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es wird ihnen Nestmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Alle Versuche werden von ausgebildetem und geschulten Personal durchgeführt um Ängste, Stress und eine mögliche Belastung der Tiere zu minimieren.

Während des gesamten Versuches werden die Tiere regelmäßig überwacht und mittels eines scoring Systems objektiv bewertet. Die Versuche werden zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet.

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

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

Bandscheibenerkrankungen und Rückenschmerzen, sowie Bandscheibenvorfälle, sind heutzutage eine der weitverbreitetsten Erkrankungen und führen zu ausgedehnten Krankenständen. Bei den zu untersuchenden Mäusen konnten bereits Bandscheibenvorfälle nach dem 12. Lebensmonat nachgewiesen werden. Bei der zu untersuchenden Maus, wurden solche Untersuchungen bereits durchgeführt, konnten aber noch nicht fertig gestellt werden. Derzeit sind noch nicht alle Altersgruppen gleichsam untersucht (histologisch und elektronenmikroskopisch). In eigenen Voruntersuchungen konnte bei Patienten, die wegen eines Bandscheibenvorfalles operativ versorgt wurden, ultrastrukturell ein neuer Zelltyp beschrieben werden. Diese konnte bei den zu untersuchenden Mäusen auch in Bandscheiben nachgewiesen werden, jedoch nicht bei Wildtyp (Kontroll-) Mäusen bis zum 6. Lebensmonat (entspricht einem 35 Jahre alten Menschen), also jungen Mäusen. Derzeit gibt es keine geeignete humane Kontrollgruppe für elektronenmikroskopische Untersuchungen. Da alle Untersuchungen beim Menschen auf eine genetische Disposition hinweisen, scheint dies ein geeignetes Model zu sein um Vorgänge, die zum Bandscheibenvorfall und zur Osteochondrose (Verschleißerscheinungen des Knochens und des Knorpels) führen, zu untersuchen.

Zu erwartender Nutzen: Vergleichsuntersuchungen mit einer Kontrollgruppe, die derzeit bei humanen Untersuchungen fehlt; histologische und elektronenmikroskopische Vergleichbarkeit mit degenerativer Erkrankung beim Menschen. Schaffung einer reproduzierbaren Grundlage zur Untersuchung eines speziellen Zell-Typs.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Neben einem Auftreten einer Bandscheibendegeneration und eines Bandscheibenvorfalles mit all den daraus resultierenden Symptomen, ist dies als Schaden für das Tier zu bewerten.

2. Art und Anzahl der Tiere

knockout, sowie littermate controls und heterozygote Tiere. Anzahl der Tiere: 199 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Wir haben dem angesuchten Tierexperiment ex vivo-Voruntersuchungen vorangehen lassen, die die Hypothese dass die Zell-Morphologie im Bandscheibengewebe dieser Mäuse

auftreten und wollen nun die Experimente durch weitere Beobachtung in genauem Zeitlichem Ablauf durch Einteilung in Altersgruppen absichern.

Verminderung: Für unseren Experimentaufbau wird die kleinste statistische Fallzahl ($n=3$ Lendenwirbelsäulen a 5 Segmenten) für histologische als auch ultrastrukturelle Untersuchungen bis zum 18. Lebensmonat herangezogen. Dies hilft entscheidend mit, die Anzahl der zu verwendenden Tiere zu begrenzen. Danach wird die Anzahl der Tiere auf $n=10$ für histologische Untersuchungen erhöht. Dies führt zu einer entscheidenden Verbesserung der experimentellen Ergebnisse und damit zu einer weiteren Verminderung der einzusetzenden Tierzahlen.

Verfeinerung: Der jetzige Ansatz wird mit genetisch modifizierten Tieren durchgeführt, bei denen durch Deletion des entsprechenden Gens Zielstrukturen ausgeschaltet sind. Dadurch werden reproduzierbare Ergebnisse gewonnen.

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

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

Die Hauptziele dieses Projektes lauten wie folgt: (i) festzustellen, ob Stress in Prä-Migrationsphasen das Migrationsverhalten beeinflusst (Verfettung und Zugunruhe); (ii) festzustellen, ob molekulare/physiologische Faktoren, die an der Kontrolle des Energiemetabolismus beteiligt sind, Auswirkungen auf Stress auf das Migrationsverhalten beeinflussen; (iii) festzustellen, ob die Auswirkungen von Stress auf das Migrationsverhalten von Glucocorticoid-Stresshormonen abhängig sind.

Zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt wird das Verständnis der physiologischen und metabolischen Kontrolle des Migrationsverhaltens maßgeblich vorantreiben. Weiters erlaubt das Verständnis der Mechanismen, welche die rapide Veränderungen des Energiemetabolismus in Verwandten von domestizierten Hühnervögeln bedingen, interessante Einblicke sowohl in die Geflügelforschung als auch in die biomedizinischen Forschungsfelder, die sich vorwiegend mit Ernährung beschäftigen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Vögeln werden Akzelerometer am Körper angebracht und während der Versuche werden mehrmalige subkutane Injektionen von Corticosteroid-Antagonisten sowie Blutabnahmen durchgeführt. Die Tötung der Vögel erfolgt am Ende des Projekts.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Wachteln (*Coturnix coturnix*)

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

Vermeidung: Da der Einfluss (ernährungs-)physiologischer Prozesse auf das Migrationsverhalten untersucht werden soll, kann der Versuch nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Stichprobenumfang wurde anhand einer Poweranalyse, basierend auf bereits vorhandenen Arbeiten mit Vögeln, festgelegt.

Verfeinerung: Die Vögel werden für den größten Teil ihres Lebens in kleinen sozialen Gruppen gehalten. Dazu werden ihnen entsprechende Anreicherungen ihrer Umgebung zur Verfügung gestellt (Sitzstangen, Nestmaterial, Staubbad). Alle Maßnahmen an den Tieren werden von Fachpersonen durchgeführt, um den Stress für die Tiere 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

Eine der häufigsten Nebenerkrankungen von dialysepflichtigen Patientinnen mit chronischem Nierenleiden ist die Entstehung von Gefäßverkalkungen. Diese Nebenerkrankung erhöht die Gefahr, dass Patientinnen zusätzlich zur chronischen Nierenerkrankung auch einen Schlaganfall oder sonstige koronare Herzerkrankungen erleiden. Diese Studie soll ein Großtiermodell ebendieser Erkrankungen nachbilden, und Möglichkeiten untersuchen, den Gefäßverkalkungen vorzubeugen/ diese zu behandeln.

zu erwartender Nutzen: Chronische Nierenerkrankungen und die damit verbundene Dialyse bedeuten für betroffene Patientinnen eine enorme psychische und physische Belastung. Mit Fortdauer der Dialyse steigt zudem das Risiko für das zusätzliche Auftreten von Gefäßverkalkungen und damit verbundenen zusätzlichen gesundheitlichen Belastungen. Die Etablierung eines Großtiermodells dieses Krankheitsbildes ist somit ein wesentlicher Schritt in Richtung Prävention dieses zusätzlichen Gesundheitsrisikos für dialysepflichtige Patientinnen. Im Anschluss an die erfolgreiche Etablierung dieses Modells und die Auswertung der ersten Daten wird es möglich sein, viele verschiedene Methoden zur Vorbeugung/Behandlung der Gefäßverkalkung zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden innerhalb von 2 Wochen 2 mal operiert, um ein chronisches Nierenleiden nachzustellen. Außerdem werden CT Scans zur Abklärung des Krankheitsverlaufes gemacht. Alle chirurgischen Eingriffe erfolgen, wie beim Menschen auch, unter Narkose und die Tiere erhalten eine adäquate Schmerztherapie, menschliche Zuwendung sowie Nahrung und Wasser zur freien Verfügung. Am Ende des Versuches werden die Tiere in Narkose gelegt und tragen, da sie aus dieser nicht mehr aufwachen, keinen nachhaltigen Schaden davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Schafe

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

Vermeidung: Der Tierversuch ist notwendig, da das für diesen Versuch nötige komplexe Zusammenspiel vieler Faktoren nur in einem lebenden Organismus nachgestellt werden kann. Die Tierzahl ist so gewählt, dass nur die absolut geringstmögliche Anzahl an Tieren, die für eine sinnvolle Auswertung vorhanden sein muss, verwendet wird. Die Daten des Versuches sollen

international publiziert werden, so dass eine Wiederholung des Versuches vermieden werden kann.

Verminderung: Für die Etablierung des Modells werden die Tierzahlen so gering wie möglich gehalten und detaillierte Aufzeichnungen erstellt, um das Model auch für mögliche zukünftige Projekte verwenden zu können. Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend, um die Fragestellung der Versuche verlässlich zu beantworten.

Verfeinerung: Die Tiere erfahren während des gesamten Versuchsablaufes menschliche Zuwendung. Für das Wohlergehen der Tiere sorgen unsere VeterinärmedizinerInnen und TierpflegerInnen. Es erfolgt eine adäquate Schmerztherapie. Durch die geplante Veröffentlichung der Studienergebnisse/protokolle, soll es in Zukunft möglich sein, klinisch relevante Modelle dieser Erkrankung ohne weitere Etablierungsarbeit zur Untersuchung/Prävention der Gefäßverkalkung zu verwenden.

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

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

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zählt heutzutage zu den weltweit häufigsten Lebererkrankungen mit steigender Prävalenz. Übergewicht und Insulinresistenz sind Hauptrisikofaktoren in der Entstehung von NAFLD. Studien weisen darauf hin, dass eine veränderte Mikrobiotazusammensetzung und intestinale Barrierefunktion bei Patienten mit NAFLD eine wichtige Rolle spielen. Tierexperimentelle Studien und Humanstudien konnten zeigen, dass eine Supplementation von Lecithin, eine Klasse von Phospholipiden, die Entwicklung von alkoholinduzierten Leberschäden abschwächen konnte und auch positive Effekte bei entzündlichen Darmerkrankungen zeigte. Ergebnisse zeigten auch, dass die positiven Effekte von Lecithin mit Effekten auf die intestinale Barrierefunktion assoziiert sein könnten. Im vorliegenden Versuchsvorhaben soll nun geklärt werden, ob eine Supplementation von Lecithin sich positiv auf die Entstehung von NAFLD auswirkt.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Versuchsvorhaben sollen die molekularen Mechanismen, die dem protektiven Effekt der Supplementation von Lecithin auf die Entstehung der NAFLD zu Grunde liegen, untersucht werden, um so langfristig zu Entwicklung neuer Behandlungsstrategien der NAFLD beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Blut- und Gewebeentnahme erfolgt jeweils unter terminaler Narkose mit anschließender zervikaler Dislokation. Während des Versuchs sind geringe Belastungen zu erwarten. Die Mäuse werden engmaschig kontrolliert und bei auftretenden Abbruchkriterien aus dem Versuch entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tierart: *Mus musculus*

Gesamttieranzahl: 64

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

Vermeidung: Bis heute steht kein in-vitro System zur Verfügung, das die komplexe Interaktion der Leber und des Darms, an welchen die pathophysiologischen Zusammenhänge, die der Entstehung der NAFLD unterliegen, untersucht werden können. Vergleichbare Versuche sind beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

Verminderung: 1. Die Versuchstiere der einzelnen Gruppen werden unter standardisierten Bedingungen gehalten, so dass eine statistische Streuung innerhalb der Gruppen reduziert werden kann. 2. Die Bestimmung der Gruppengröße erfolgte aufgrund der im Rahmen früherer Tierversuche ermittelten Stichprobenstreuung der Zielparameter, sowie der Ergebnisse der A priori Poweranalyse mittels "GPower".

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden während des gesamten Versuchs in Gruppen gehalten und haben Zugang zu üblichem Enrichment (Einstreu, Häuschen, Nistmaterial, Nagehölzchen), sowie auch Zugang zu Futter und Wasser. Außerdem werden die Versuchstiere täglich überwacht. Zum Versuchsende erhalten die Tiere eine terminale Narkose. Zudem wurde die Anwendung schmerzloser Endpunkte (Abbruchkriterien) definiert.

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

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

Eine ungestörte Spermienfunktion ist Voraussetzung für die Fruchtbarkeit des männlichen Tieres. Wesentliche Funktionen des Spermiums beruhen auf einer intakten Spermienplasmamembran. Diese besteht zu einem großen Teil aus langkettigen ungesättigten Fettsäuren (PUFA). Beim Pferd wurden Zusammenhänge zwischen der Widerstandsfähigkeit der Spermienplasmamembran bei der Samenaufbereitung mit ihrer PUFA-Zusammensetzung nachgewiesen. Es fehlen bisher Informationen über die Synthese von Fettsäuren und deren Regulation während der Spermatogenese und Spermienmaturation in den Hoden und Nebenhoden. Ziel des Versuchs ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der endokrinen Hodenfunktion und der Fettsäuresynthese in den Hoden und Nebenhoden.

zu erwartender Nutzen: Durch eine vorübergehende Hemmung und nachfolgende Stimulierung der gonadalen Testosteronsynthese mittels immunologischer Kastration werden Informationen über Zusammenhänge zwischen der Testosteronsekretion, dem Fortpflanzungsverhalten, der Fettsäuresynthese in den Hoden und Nebenhoden sowie der Spermienfunktion gewonnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere ergibt sich durch eine subkutane Immunisierung der Hengste gegen das GnRH-Hormon, einer zweimaligen chirurgischen Hemikastration (pro Eingriff werden ein Hoden und ein Nebenhoden pro Tier entnommen) und regelmäßigen Blutprobenentnahmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pferde (n=20)

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

Vermeidung: Da die Untersuchung der komplexen Fortpflanzungsregulation und des Sexualverhaltens von Pferden nur an lebenden Tieren möglich ist, kann die Studie nicht durch Alternativen ersetzt werden.

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

Verfeinerung: Alle Eingriffe an den Tieren werden von Fachpersonen durchgeführt. Die Tiere werden nur eine Woche nach dem chirurgischen Eingriff einzeln, jedoch mit Sichtkontakt zu anderen Pferden, gehalten; danach werden sie wieder in die ihnen vertraute Herdeeingegliedert.

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

Aborte in der frühen Trächtigkeit spielen bei Stuten eine große Rolle, wobei eine unzureichende Plasmagestagenkonzentration als eine wesentliche Ursache diskutiert wird. Im geplanten Versuch soll der Einfluss einer erniedrigten Plasmagestagenkonzentration bei Stuten auf die Entwicklung der Frucht (Konzeptus) und ihrer Eihäute bis zur Geburt des Fohlens untersucht werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach medikamenteller Induktion einer niedrigen Plasmagestagenkonzentration bei tragenden Stuten werden Ultraschalluntersuchungen und Blutproben bis zum Vorliegen eines Trächtigkeitsverlustes bzw. bis zur Geburt des Fohlens durchgeführt. Die abortierten Feten bzw. geborenen Fohlen werden auf ihren Entwicklungsstand und ihre Reife untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere:

48 Pferde

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

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

Verminderung: Durch die Verwendung derselben Pferde für Kontrolle und Behandlung kann eine interindividuelle Variabilität herausgerechnet und die Anzahl der Pferde reduziert werden.

Außerdem werden nur Pferde einer Rasse verwendet (Shetlandponies), um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch rassespezifische Unterschiede zu vermeiden.

Verfeinerung: Alle Maßnahmen an den Tieren werden von erfahrenem Fachpersonal durchgeführt. Die Tiere werden laufend medizinisch überwacht und verbleiben in ihrer gewohnten Umgebung.

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

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

zu erwartender Nutzen: Phosphatasen gelten wegen ihrer breiten Wirkungsweise allgemein als schwierige Angriffspunkte in der Medikamentenentwicklung, obwohl sie wegen ihrer wichtigen Rolle in vielen Krankheiten als hochinteressant für neue Therapien gelten. Eine Inhibierung der zellulären Phosphataseaktivität ist einerseits sehr unspezifisch, sowie in vielen Fällen äußerst giftig und somit für eine Anwendung in vivo ungeeignet. Die Hemmung von regulatorischen Andockstellen von Phosphatasen stellt jedoch eine innovative Alternative dar: Die Testsubstanzen für die hier vorgeschlagenen Tierversuche wurden bereits in umfangreichen präklinischen Studien hinsichtlich Wirkung, Toxizität, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Metabolisierung und Abbau evaluiert. Ziel des Projekts ist es, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Substanzen nach oraler Applikation zu evaluieren. Dieser mögliche Applikationsweg wird wichtige Hinweise auf die mögliche Entwicklung eines Therapeutikums geben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Ermittlung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ist eine einmalige orale Gavage der zu untersuchenden Substanzen vorgesehen. Darauf folgen Blutabnahmen aus der Schwanzvene bzw. der vena facialis in verschiedenen Abständen nach der Verabreichung. Pro Einzeltier finden nur zwei Blutabnahmen in 24 Stunden statt. Um das sicher zu stellen, werden die Mäuse in alternierende Gruppen aufgeteilt und die Blutabnahmen erfolgen nach einem festgelegten Schema durch fachkundiges Personal. Insgesamt kann die Belastung für diese Mäuse als höchstens mittelgradig eingestuft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 C57/BL6 Mäuse

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

Vermeidung: Nach Ausschöpfen aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die Anzahl der benötigten Tierversuche wurde durch vorgeschaltete Optimierung in der Zellkultur sowie die Dosisfindung der Verträglichkeit in vivo stark reduziert.

Verminderung: Die zu testenden Substanzen wurden ausführlich in vitro und in vivo auf ihre Wirksamkeit und Metabolisierung hin getestet. Dadurch besteht (1) keine Notwendigkeit für

Vorversuche zur Bestimmung der Dosisfindung und (2) können die Beobachtungszeiträume möglichst gering gehalten werden. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird zudem eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert.

Verfeinerung: Die im Rahmen der hier beantragten Versuche zu untersuchenden Verbindungen sind die vielversprechendsten Vertreter ihrer Substanzgruppe und wurden unter strengen Qualitätskriterien ausgewählt und getestet. Der innovative Wirkmechanismus der Substanzen umgeht das bestehende Problem von Toxizität und unspezifischer Hemmung anderer Enzyme. Die zu untersuchenden Substanzen können demnach dazu eingesetzt werden die Wirksamkeit zu erhöhen und die Nebenwirkungen zu senken. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches beobachtet und es sind Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden. Auch eine medizinische Versorgung der Tiere ist zu jeder Zeit gewährleistet. Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gehalten. Es wird sichergestellt, dass die Tiere keinem unnötigen Stress oder Schmerzzuständen ausgesetzt sind.

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

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

Zentrales Ziel der hier beantragten Versuche im Modell Zebrafisch ist die Untersuchung von TLR3 Aktivitäten bei der neuronalen und kardialen Regeneration. TLR3 (Toll-like receptor 3) ist ein konserviertes Protein mit bereits seit längerem bekannten, wichtigen Funktionen in der Pathogenabwehr und bei der Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Aktuelle klinische Studien und Versuche an Mausmodellen deuten auf zusätzlich wichtige konservierte Funktionen von TLR3 als Initiator und Regulator von Heilungs- und Regenerationsprozesse hin. Wie TLR3 diese Aktivitäten auf molekularer Ebene steuert ist jedoch noch weitestgehend unbekannt. Um die Rolle von TLR3 in der Regeneration besser zu verstehen, sollen im Rahmen dieses Antrags verschiedene TLR3-Modelle im Zebrafisch erstellt werden und anschließend detaillierte Studien zur molekularen Funktion von TLR3 bei neuronaler und kardialer Regeneration durchgeführt werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist ein tieferes Verständnis über Regulation und Funktion von TLR3 bei der neuronaler und kardialer Regeneration, und damit neue Erkenntnisse und Ansätze zur verbesserten Behandlung von Herzinfarkten und Rückenmarksverletzungen .

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mehrzahl der Versuche betrifft die Haltung und die auf Schwanzflossenbiopsien basierende Genotypisierung von verschiedenen Fischlinien. Diese Fischlinien sind Träger von Transgenen und von Mutation für die keine schädigenden Effekte erwartet werden. Da die Schwanzflossenbiopsien unter Betäubung durchgeführt werden, und die entfernte Schwanzflossenspitze innerhalb weniger Tage bei Zebrafischen regeneriert, werden die Leiden der Tiere im Rahmen dieser Versuche als gering eingestuft. Zur Untersuchung der neuronaler und kardialer Regeneration ist es aber auch notwendig eine geringe Anzahl von Versuchen mit schwere Schäden für die Tiere durchzuführen. Ziel dieser Versuche die Auslösung von Verletzung ähnlich einem Herzinfarkt und einer Querschnittslähmung. Im Unterschied zu Menschen und Mäusen kann der Fisch diese Schäden jedoch weitestgehend in wenigen Wochen regenerieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*):

- 1140 Wildtypische und Mutante Tiere in 4 Jahren
- 1720 Transgene Tiere in 4 Jahren

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

Vermeidung: Um die im Rahmen dieses Projekts benötigten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu gewinnen ist es unumgänglich das in vivo Modellsystem Zebrafisch zu nutzen. Eine Vermeidung von Tierversuchen durch Nutzung anderer System ist im Rahmen dieses Projekts nicht möglich.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu reduzieren werden alle Experimente sorgfältig und vorrausschauend geplant, um die Zahl der verwendeten Tiere zu reduzieren und gleichzeitig experimentelle Ergebnisse mit statistischer Signifikanz zu erhalten. Wenn Tiere euthanasiert werden, so wird deren Gewebe bzw. spezifische Organe für andere Versuche entnommen und ggf. für zukünftige Experimente entsprechend eingelagert.

Verfeinerung: Durch tägliche Kontrolle werden etwaige auftretende Probleme frühzeitig erkannt und entsprechende Tiere fachgerecht und nach dem jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft euthanasiert. Sämtliche Experimente und Behandlungen der Tiere werden nur von erfahrenem und geschultem Personal durchgeführt. Neueste Erkenntnisse bzgl. der Bedingungen für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren werden laufend berücksichtigt.

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

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

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

Die Experimente an Mäusen sollen Untersuchungen an Patienten ergänzen. Ziel ist herauszufinden, ob und in welcher Weise Medikamente, die häufig bei Fettstoffwechselstörungen verschrieben werden, Nebenwirkungen auf den Knochen ausüben. Die Substanzen werden Mäusen ins Futter gemischt. Am Ende werden die Tiere getötet und unter anderem besonders wichtige Messungen an entnommenen Knochen durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen können zusammen mit den parallel durchgeführten Studien an Patienten einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion von gefährlichen Nebenwirkungen vielfach verschriebener Medikamente leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse durchlaufen Protokolle, die als gering- bis mittelgradig belastend einzustufen sind. In der Literatur finden sich keine Hinweise, dass die Verfütterung der untersuchten Medikamente bei Mäusen irgendwelche nachteiligen Effekte hat. Es werden nur an wenigen Tagen geringgradig belastende Manipulationen wie Injektionen oder Abnahme von Blutstropfen aus der Schwanzspitze durchgeführt. Alle Protokolle enden mit dem Sammeln von Blut und Gewebeproben, wofür die Mäuse in tiefe Narkose versetzt werden, aus der sie nicht mehr erwachen. Eine Minimierung der Belastung ist durch engmaschige Kontrollen und klar definierte Maßnahmen und Abläufe betreffend Narkose und Analgesie (=Schmerzstillung), sowie durch strenge Abbruchkriterien sichergestellt.

2. Art und Anzahl der Tiere

300 Mäuse

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

Vermeidung: Die Parameter des Knochen- und Lipidstoffwechsels, die Gegenstand der Untersuchungen sind, werden im Zusammenspiel verschiedenster Organe, sowie nervöser und hormoneller Mechanismen reguliert. Es ist daher unumgänglich, die Untersuchungen am intakten Organismus durchzuführen. In diesem Sinne ist Ersatz durch Untersuchungen an Zellkulturen oder durch Computersimulationen nicht möglich. Die Gestaltung der Protokolle zielt jedoch auf Wissensgewinn bei geringstmöglichem Tierbedarf. So sind die Experimente bewusst in einer Abfolge geplant, die es ermöglicht, auf Basis von Zwischenbefunden zu prüfen, ob nachfolgende Protokolle im Sinne reduzierten Tierverbrauchs adaptiert werden können.

Verminderung: Durch entsprechende Planung der Abläufe, standardisierte Haltungsbedingungen und Versuchsprotokolle wird die Streuung der Daten und damit der Tierbedarf soweit möglich reduziert. Im Sinne der Verminderung von Tierversuchen wird so maximaler Informationsgewinn bei minimaler Tierzahl sichergestellt. Die gewählten Gruppengrößen von n=15 stellen einen gangbaren Kompromiss zwischen Verlässlichkeit der Befunde und geringem Tiereinsatz dar. Die eingesetzten Stämme und Krankheitsmodelle, sowie das Verwendungsalter der Tiere entsprechen langjährigen Konventionen, sodass bestmögliche Vergleichbarkeit und Interpretationssicherheit in Bezug auf zuvor publizierte Ergebnisse besteht. Wie schon oben erwähnt, sind die Untersuchungen schrittweise so konzipiert, dass auf Basis von Zwischenergebnissen die Möglichkeit nachfolgend geplante Protokolle zu reduzieren, nochmal geprüft werden kann.

Verfeinerung: Um Schmerz und Leid der Tiere bestmöglich reduzieren, folgen die vorgesehenen Versuchsabläufe, Unterbringung, Narkose und Tötungsmethode modernen Standards. Die Versuchsabläufe sind so wenig belastend wie unter Erreichung der Projektziele möglich. Für die verwendeten Testsubstanzen liegen Literaturdaten vor, die in ähnlichen Protokollen keine Hinweise auf belastende Nebenwirkungen bei Mäusen berichtet haben. Der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere wird durch tägliche Kontrollen engmaschig überwacht, nur augenscheinlich ganz gesunde Tiere werden für Tests herangezogen. Bei relevanten Gesundheitsproblemen stehen Tierärzte zur Beratung in Hinblick auf Schmerzlinderung und Heilung bereit. Bei schweren, voraussichtlich irreversiblen Problemen ist Euthanasie mit möglichst stressarmen und schmerzfreien Methoden 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

Ein ideales System zur Prothesensteuerung für Patienten nach Verlust einer funktionierenden Gliedmaße ist voll implantierbar und von geringer Größe. Auch aufgrund der Fremdkörperreaktionen von Implantaten sollten nur die wirklich nötigsten Komponenten implantiert werden. Um dies zu erreichen, ist eine kabellose Ansteuerung der implantierten Komponenten zielführend. Eine neuartige Methode der kabellosen Energie- und Informationsübertragung soll für diesen Zweck getestet und auf Funktionalität sowie biologische Verträglichkeit evaluiert werden.

Zu erwartender Nutzen: Die Testung des erwähnten Systems ermöglicht eine zukünftige Anwendung am Menschen zur verbesserten Handhabung und Integration einer elektrisch gesteuerten Prothese. Durch die Anwendung eines solchen Systems soll eine akkurate Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine mit einer hochentwickelten Prothese auf einfachstem und verlässlichstem Weg verbunden werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Testung der Funktionalität der Übertragung ist die Implantation durch einen einmaligen operativen Eingriff unter Vollnarkose der Tiere erforderlich. Auftretende Schmerzen sind nicht über ein mittleres Maß hinaus zu erwarten und werden durch entsprechende Schmerzbekämpfung möglichst reduziert. Durch eine kleine Öffnung ist der Durchtritt eines Verbindungsstücks durch die Haut notwendig, wodurch ein gering erhöhtes Infektionsrisiko für die Tiere besteht. Diese ist jedoch nicht zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Sprague Dawley Ratten

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

Vermeidung: Zur funktionellen Testung und Verträglichkeit des Systems ist es erforderlich einen Tierversuch durchzuführen, um etwaige Verbesserungsansätze sowie Problematiken für die Anwendung am Menschen berücksichtigen zu können. Vorstudien, die sich mit ähnlichen Fragestellungen befassten, wurden hierfür miteinbezogen.

Verminderung: Zur Verminderung der Anzahl der verwendeten Tiere wird mit der geringstmöglichen Anzahl zur statistisch verwertbaren Auswertung gearbeitet. Es ist weiters keine Kontrollgruppe für die Auswertung notwendig.

Verfeinerung: Das Projekt wird unter standardisierten Versuchsbedingungen und mit professioneller Betreuung von erfahrenem Tierpflegepersonal durchgeführt. Eine engmaschige Kontrolle von möglichen Anzeichen von Schmerzen, Infektionen oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Gewichtsverlust etc.) der Tiere ist daher gewährleistet. Auftretende Schmerzen werden durch adäquate Schmerzbekämpfung möglichst geringgehalten. Die Anzahl der Nachuntersuchungen sind auf ein Minimum reduziert und geben den Tieren größtmögliche Freiheit. Die Messungen sind für die Tiere nur gering belastend und verursachen keine zusätzlichen Schmerzen oder Einschränkungen. Die eingesetzten Komponenten werden in den auswertungsfreien Intervallen nicht stimuliert wodurch die Tiere möglichst wenig beeinträchtigt werden. Eine Stimulation erfolgt lediglich zu den Messzeitpunkten

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

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

Chlamydia trachomatis ist der häufigste bakterielle Krankheitserreger von sexuell-übertragenen Infektionen. Für Betroffene bleibt die Infektion oft unentdeckt, es kann aber durch die andauernde Entzündung zu Unfruchtbarkeit bei der Frau kommen. Aus diesem Grund ist die Entwicklung einer Impfung gegen Chlamydien dringend notwendig. Um eine wirksame Impfung entwickeln zu können, ist ein besseres Verständnis über die Funktion von Abwehrzellen in den Schleimhäuten nötig. Mit Hilfe von Impf-Versuchen an der Maus soll erforscht werden, wie Gewebszellen der genitalen Schleimhaut mit Abwehrzellen kommunizieren.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Interaktion zwischen Gewebszellen und Abwehrzellen in Schleimhäuten wird dazu beitragen, die Forschung und Entwicklung von Impfstoffen gegen Chlamydia trachomatis, aber auch andere Erreger von Schleimhautinfektionen, voranzutreiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Projekt beinhaltet Hormoninjektionen und eine einmalige Impfung über den intranasalen, intravaginalen, intrauterinen oder rektalen Weg. Die Belastung bei der Impfung ist für die Tiere gering und wird kaum Schmerzen nach sich ziehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

857 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Die beschriebenen Experimente können nur in Tiermodellen durchgeführt werden, da nur diese die Komplexität und Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zelltypen aufweisen. Die Auswirkungen einer Impfung auf den ganzen Körper sowie die Bewegungen von Abwehrzellen durch den Körper können nur im lebenden Organismus studiert werden.

Verminderung: Durch das Versuchsdesign inklusive aller verbundenen statistischen Planungen wurde sichergestellt, dass die benötigte Tieranzahl so gering wie möglich berechnet worden ist. Des Weiteren wird durch standardisiertes Experiment-Design die experimentelle Variabilität minimiert und dadurch auch das Prinzip der Verminderung erreicht.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere wurde dem Anspruch des „refinement“ angepasst und daher wird den Tieren ein sogenanntes „enriched environment“ geboten. Alle Versuche werden ausschließlich von hochqualifiziertem Personal durchgeführt.

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

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

In der Schmerzmedizin ist die effektive Behandlung chronischer Schmerzen immer noch ein großes Problem. Besonders belastend für viele Patienten ist, dass ansonsten normale Berührungsreize unter Krankheitsbedingungen als sehr schmerzhaft empfunden werden. Außerdem ist die Ausbreitung von Schmerzen über das Ursprungsgebiet hinaus häufig zu beobachten. Im Extremfall kann es bis zu ausgedehnten Schmerzen in mehreren Körperregionen kommen. Obwohl diese Ausbreitung von Schmerzen und die große Empfindlichkeit gegenüber einfachen Berührungen erheblich zum Leidensdruck der Patienten beiträgt, ist wenig über die zugrunde liegenden Mechanismen bekannt. Eine Annahme ist, dass die Ausbreitung von Schmerzen die Konsequenz einer übersteigerten Aktivität von Nervenzellen im Rückenmark ist. Die Ursache dafür kann eine krankheitsbedingte verminderte Schmerzabwehr sein. Es ist auch bekannt, dass diese wichtige Schmerzabwehr in jungen Tieren (und auch Menschen) besonders verletzlich ist. In dieser Studie werden Ratten klinisch-bedeutsamen Schmerzmodellen unterzogen. Anschließend werden die Tiere getötet, und Schnittpräparate des Rückenmarks hergestellt. Es wird gemessen, welche Auswirkungen diese Schmerzmodelle auf die Ausbreitung der Nervenzellaktivität in Regionen hat, die für die Verarbeitung von Schmerzen wesentlich sind. Außerdem wird untersucht, ob sich diese Ausbreitung in jungen und erwachsenen Tieren unterscheidet.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie erlaubt einen zuvor nicht vorhandenen Einblick in die umfassende Verarbeitung von Schmerzen im Rückenmark, insbesondere das Krankheitsgeschehen von Schmerzsymptomen, wie stark erhöhte Berührungsempfindlichkeit und die Ausbreitung von Schmerzen. Beides ist für die Patienten besonders belastend. Die Ergebnisse der Studie werden vor allem Menschen zugutekommen, da sie Wege für neue therapeutische Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten aufzeigen könnten. Aber auch Tiere, die unter Schmerzen leiden, könnten von den Ergebnissen profitieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden etablierten Schmerzmodellen unterzogen, die über viele Jahre ständig verfeinert wurden, um die Belastung möglichst gering zu halten. Dazu wird ein Teil der Tiere einem kurzen chirurgischen Eingriff in tiefer Narkose unterzogen. Die restlichen Tiere erhalten Injektionen unter kurz dauernder Anästhesie. Der Schweregrad der Versuche wird maximal mittel sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 256 Ratten benötigt.

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

Vermeidung: In diesem Projekt soll die Auswirkung experimenteller Schmerzmodelle auf die Erregungsausbreitung im Rückenmark untersucht werden. Deshalb muss dies im intakten Tier durchgeführt werden. Allerdings werden die eigentlichen Experimente dann ausschließlich in vitro im Schnittpräparat durchgeführt, wodurch das Leiden der Tiere auf ein Minimum beschränkt wird.

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

Verfeinerung: Die chirurgischen Eingriffe werden unter fachgerechter tiefer Narkose durchgeführt. Die Tiere werden während der Dauer der Versuche ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu reduzieren oder zu beenden.

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

Mit Ausnahme der wenigen Operationen am schlagenden Herzen wird bei jeder Herzoperation das Herz durch eine kardioplege Lösung zum Stillstand gebracht. Währenddessen hält die Herz-Lungenmaschine den Kreislauf aufrecht. So kann einerseits ein ruhiges und übersichtliches Operationsfeld geschaffen werden und andererseits Sauerstoff- und Substratverbrauch auf ein Minimum reduziert werden. Das Ziel dieses Tierversuches ist die Entwicklung einer neuen Herzschutzlösung, wie sie bei jeder Herzoperation oder jeder Herztransplantation verwendet wird. zu erwartender Nutzen: Durch diese neue Lösung, die bereits in ersten Experimenten erfolgreich getestet wurde, soll die Herzoperation bei Patienten mit höherem Risiko wie lange OP-Dauer oder Vorschädigung durch Herzinfarkt sicherer werden. Die Untersuchungen sind als Organentnahmen geplant.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren wird das Herz in tiefer Narkose schmerzfrei entnommen und das Organ danach ex vivo am „isolierten Herz“ außerhalb des Körpers untersucht. In einer Gruppe von Tieren wird das Herz vorher durch einen Herzinfarkt geschädigt und das kranke Herz im Anschluss nach einer bestimmten Beobachtungszeit entnommen und ebenfalls ex vivo am „isolierten Herz“ untersucht. Diese Tiere erhalten während der Entwicklung des Herzinfarktes eine entsprechende ausreichende Schmerztherapie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden maximal 110 Ratten für die Versuche benötigt.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung wurden alle bereits vorhandenen Ergebnisse aus Zellkultur und Tierexperiment zu diesen neuen Lösungen analysiert. Um allerdings in den Menschen übertragbare Ergebnisse zu liefern, die sich vor allem auf vorgeschädigten Herzmuskel beziehen, müssen diese ex vitro Versuche durchgeführt werden.

Verminderung: Die verwendeten ex vivo und in vivo Methoden stellen Standardverfahren dar und sind umfassend evaluiert und etabliert. Dadurch wird die Variabilität reduziert und die Anzahl der benötigten Tiere vermindert. Die Reihenfolge der Tests wurde so geplant, dass sich in Abhängigkeit von Zwischenergebnissen weitere Versuche womöglich erübrigen und somit die Anzahl Versuchstiere reduziert werden kann.

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

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

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

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

Aufgrund der dramatischen Knappheit an geeigneten Spenderherzen, ist in den letzten Jahren die Organspende nach Herzkreislaufstillstand als Möglichkeit diskutiert worden. Bei dieser Art der Organspende verstirbt der Patient meist nach Einstellung der Therapie und nach einer gesetzlich bestimmten Zeit dürfen die Organe entnommen werden. Dies hat zur Folge, dass das Gewebe einer warmen Ischämiezeit ausgesetzt ist und insbesondere das Herz sehr empfindlich darauf reagiert. Obwohl die ersten klinischen Fälle erfolgreich durchgeführt werden konnten, ist die Rettung dieser Herzen sehr schwierig. Es benötigt den Einsatz einer speziellen Maschine, die es ermöglicht Herzen außerhalb des Körpers mit warmem, sauerstoffreichem Blut zu perfundieren.

Zu erwartender Nutzen: In der klinischen Anwendung sind zwei sehr unterschiedliche Strategien, wie diese Rettung erfolgen kann. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es aber keinerlei Hinweis, welche Methode für die Herzrettung vorteilhafter ist. Unser Ziel ist die grundlegende Aufarbeitung beider Methoden auf ihre Vor- und Nachteile.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden für die Tiere wird möglichst geringgehalten. Sie werden noch vor dem Transport vom Bauernhof in den Operationssaal sediert und bekommen dort eine tiefe Narkose. Es erfolgt die Extubation und Explantation in tiefer Narkose. Die Tiere werden nicht mehr aufwachen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Um diese Fragestellung beantworten zu können werden 42 Hausschweine verwendet

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

Vermeidung: Die klinische Durchführung der Studie am Menschen ist nicht möglich und ethisch nicht denkbar/vertretbar. Bei Kleintieren wie Ratten, Mäusen oder Kaninchen ist eine extrakorporale Membranoxygenierung, sowie eine ex-situ Perfusion des Herzens nicht möglich. Die Herztransplantationsforschung erfolgt international seit Jahrzehnten am Schweinemodell, da Kreislauf- und Atmungssystem des Schweines dem Kreislauf- und Atmungssystem des Menschen sehr ähnlich sind. Die Versuchsergebnisse sind daher besser interpretier- und vergleichbar. Eine Untersuchung an Zellkulturen ist ebenfalls nicht sinnvoll und klinisch nicht relevant, da nur die Betrachtung des gesamten Organes aussagekräftige Ergebnisse gewonnen werden können.

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

Verfeinerung: Das Leiden der Tiere ist im Wesentlichen auf eine intramuskuläre Injektion reduziert, über die die Tiere sediert werden. Die Tiere schlafen danach ein und verspüren während des gesamten Versuches keinerlei Schmerzen oder Leiden. Die Narkose wird durch mindestens einen erfahrenen Anästhesisten durchgeführt und entspricht Humanstandard. Die Tiere werden in tiefer Narkose schmerzfrei eingeschläfert.

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

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

Ziel der Pilotstudie ist die Erforschung der flusskontrollierten Beatmung im Vergleich zu einer konventionellen druckkontrollierten Beatmung bei extrapulmonal bedingtem Lungenversagen durch intra-abdominellen Hypertonus. Erste Studien mit flusskontrollierter Beatmung konnten bereits eine bessere Sauerstoffanreicherung des Blutes bei gleichzeitig effizienterer CO₂-Abatmung zeigen. Da sich erhöhte intra-abdominelle Drücke negativ auf das Lungenvolumen auswirken und der intra-abdominelle Hypertonus zu extrapulmonal bedingtem Lungenversagen führen kann, stellt dieses Krankheitsbild eine große Herausforderung für die maschinelle Beatmung dar. Flusskontrollierte Beatmung, welche eine schonendere Beatmungsmethode zu sein scheint, dürfte daher von großer Bedeutung sein. Der Untersuchungszeitraum umfasst 8 Stunden, wobei das Versuchstier von mindestens zwei erfahrenen Anästhesisten überwacht wird.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung und Etablierung einer lungenschonenden Beatmungsform im extrapulmonal bedingtem Lungenversagen durch intra-abdominellen Hypertonus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere ist weitgehend auf geringen Stress beim Transport und der Vorbereitung in Sedierung, sowie auf eine intramuskuläre Spritze für die Prämedikation beschränkt. Es erfolgt ein schmerzfreier Versuchsablauf in tiefer Narkose und eine Euthanasie in tiefer Vollnarkose nach Versuchsende.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Schweine

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

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

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

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

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

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

Magnesium (Mg)-basierte Implantate werden so hergestellt, dass sie den Knochen unterstützen bis sich neues Knochengewebe aufgebaut hat und der Knochen in der Lage ist die Lasttragung wieder selbst zu übernehmen. Eine der wichtigsten Rollen spielt hierbei natürlich die Degradationskinetik. Bis heute ist nicht bekannt, welche Auswirkungen die Degradation auf die Mikro- und Nanostruktur des Knochens haben. Zusätzlich spielt das Knochen-Implantat-Interface auf Grund ihrer kontinuierlichen Veränderung eine wesentlichen Rolle. Bei der Versorgung von Patienten mit Knochenbrüchen setzt man immer mehr auf die früh-funktionelle Nachbehandlung. Durch neue operative Versorgungstechniken können die Knochenbrüche jedoch bereits beübt werden, dies bedeutet dass eine schmerzadaptierte Belastung durchgeführt werden darf. Je mehr der geschädigte Knochen bewegt wird, umso mehr wird die Durchblutung gefördert und Knochen können schneller heilen.

Zu erwartender Nutzen: In den letzten Jahren haben sich Mg-basierte Legierungen als vielversprechendstes Material herausgestellt. Mg zeigt gute biomechanischen Eigenschaften, eine gute Verträglichkeit und resorbierbare Eigenschaften auf. In den letzten Jahren ist es erfolgreich gelungen eine Mg-Legierung herzustellen, die die notwendigen Eigenschaften erfüllt und ohne Beimischung von seltenen Erden auskommt: ein Durchbruch in der Materialentwicklung.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe (Implantation und Blutabnahme) bei den Versuchstieren inklusive der Tötung zur abschließenden Probenentnahme erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden analog auch in der Behandlung von Patienten eingesetzt. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere.

2. Anzahl und Art der Tiere

300 Sprague Dawley Ratten

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

Replace – In vitro Untersuchungen und Zelltestungen ohne Tierversuche wurden bereits mit den genannten Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut von den Zellen verstoffwechselt wird. Weitere Versuche zur Sicherstellung der gewünschten

Materialeigenschaften, speziell unter Einfluss physischer Aktivität sind nur im Tiermodell möglich und daher unerlässlich.

Reduce - Zur Senkung der Tieranzahl auf ein Minimum, wurde angestrebt möglichst viele Versuche in vivo bzw. gekoppelte Versuche ex vivo (durch Einbettung der Knochen, können mehrere Versuchsmethoden mit demselben Knochen durchgeführt werden) durchzuführen.

Biomechanische Untersuchungen bzw. Organuntersuchungen, histologische sowie immunhistochemische Verfahren erfordern weiterhin zusätzliche Tiere. Jedoch reduziert die beidseitige Einbringung der Implantate nicht nur den individuellen Stress und das Leiden eines Tieres (in einer Narkose werden beide Beine versorgt), sondern senkt auf Grund von zwei Implantaten/Tier auch die Anzahl der Tiere im Versuch.

Refine - Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden die Blutabnahmen zum Zeitpunkt der μ CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen bis zum Ende der Studie nach tierärztlichem Protokoll betreut.

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

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

In dieser Studie werden die Schlüsselmechanismen zwischen Übergewicht, Magnesium-Defizit und der Knochenbrüchigkeit in einem Mausmodell mittels Mikrocomputertomographie, Histomorphometrie, Metabolomics und molekularbiologischen Standardverfahren getestet. Ob Magnesium die Knochenformation in Hinblick auf die Frakturheilung im übergewichtigen, magnesium-defizienten Mausmodell positiv unterstützen kann, wird durch Einflechtung einer zweiten Studie mit Magnesiumimplantaten evaluiert. Hierbei ist nicht nur das statische und resorptive Verhalten der Implantate von Interesse, sondern auch Magnesium als Pharmakon vor Ort. Die knöchernen Regeneration könnte durch lokal im Knochen frei werdendes Magnesium positiv beeinflusst werden.

Zu erwartender Nutzen: Ein Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und Knochenfrakturen ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Ähnlich wie bei Erwachsenen, vertragen übergewichtige Kinder und Jugendliche Narkosen oftmals schlechter. Kommt es zu einer Fraktur die in einer Operation stabilisiert werden muss, werden bis heute konventionelle Implantate aus Titan oder Stahl eingesetzt. Diese werden meistens in einer zweiten Operation entfernt, um das Wachstum nicht zu stören. Um diese zweite Operation entfallen lassen zu können, eignen sich auflösbare Biomaterialien die keine schädlichen Rückstände hinterlassen. In den letzten Jahren haben sich Mg-basierte Legierungen als vielversprechendstes Material herausgestellt.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe (Implantation) bei den Versuchstieren inklusive der Tötung zur abschließenden Probenentnahme erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. Alle weiteren Eingriffe (Fütterung, Insulintoleranztest, Blutabnahme, etc.) werden dem Schweregrad gering zugeordnet und erfordern daher keine Narkose. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert oder wurden bereits von der durchführenden Person eigenständig durchgeführt. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere.

2. Anzahl und Art der Tiere

168 C57BL/6J Mäuse

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

Replace – In vitro Untersuchungen und Zelltestungen ohne Tierversuche wurden bereits mit den genannten Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des

Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut von den Zellen verstoffwechselt wird. Bezüglich der Magnesium-Defizienz und die Auswirkungen auf den Knochen, speziell auf die Knochenformation, sind Tierversuch unerlässlich.

Reduce – Um die Tieranzahl auf ein Minimum zu beschränken, werden viele Versuche, speziell die μ CTs, in vivo durchgeführt. Durch die nicht invasive und nicht destruktive Untersuchung mittels μ CT bleibt alle Versuchstiere bis zum Ende der Studienlaufzeit erhalten und erlaubt somit eine statistisch relevante Anzahl an Tieren. Für weiterführende Untersuchungen, wie z.B.

Genexpressions- und Proteinanalysen, wird auf Grund der Intervarianz einer Gruppe eine höhere Tierzahl benötigt. Jedoch reduziert die beidseitige Einbringung der Implantate nicht nur den individuellen Stress und das Leiden eines Tieres (in einer Narkose werden beide Beine versorgt), sondern senkt auf Grund von zwei Implantaten/Tier auch die Anzahl der Tiere im Versuch.

Refine - Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden Blutabnahmen soweit möglich (mit Ausnahme des Insulintoleranztests) zum Zeitpunkt der μ CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen bis zum Ende der Studie nach tierärztlichem Protokoll betreut.

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

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

Ursache einer Hyperammonämie beim Menschen (d.h. eines krankhaft erhöhten Ammoniumgehalts im Blut) ist meist ein angeborener Enzymdefekt im Harnstoffzyklus. Die defekten Enzyme können Ammoniak nicht abbauen, sodass es sich im Blut anhäuft. Unbehandelt führt Hyperammonämie zu Gehirnschäden und Behinderung. Auch mildere Formen können im Laufe des Lebens zu lebensbedrohlichen hyperammonämischen Krisen führen. Die bisherigen Therapieoptionen sind ungenügend durch hohe Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen. Eine prinzipiell neue Therapieoption ist die Behandlung mit modifizierten Enzymen. Im Zuge der Entwicklung dieses Ansatzes ist es nötig, deren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Verteilung, Wirkung, Abbau und Ausscheidung therapeutischer Substanzen) zu erheben, um Entscheidungsgrundlagen für die weitere präklinische Vorgangsweise zu erhalten. Eine spontane Mutation bei Mäusen am selben Gen wie bei den meisten Hyperammonämie-Fällen des Menschen führt zu einem milden Krankheitsbild, dass durch Hochproteinfutter kurzfristig in ein dem Menschen ähnliches überführt werden kann. Dieses Modell soll zum Einsatz kommen.

zu erwartender Nutzen: neue Therapie einer schweren angeborenen Erkrankung

zu erwartender Schaden für die Tiere: mittlere Belastung durch Hyperammonämie, i.v. Injektion und Blutabnahmen

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Mäuse

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

Vermeidung: Da Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nur im Gesamtorganismus studiert werden kann, ist kein Ersatz durch eine andere Methode möglich.

Verminderung: Es wird mit die minimale Tierzahl verwendet, die verwertbare Ergebnisse liefert.

Verfeinerung: Standardisierte Methoden der Tierhaltung und experimentellen Durchführung und das engmaschige Gesundheitsmonitoring unter Verwendung von Score sheets und klar definierte Abbruchkriterien limitieren die Belastung der Tiere auf das unabwendbare Minimum.

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 eingereichten Tierversuchsantrages ist der Nachweis, dass die mittels 3D-Druck gefertigten und mit Knorpelzellen besiedelten Konstrukte im Tierkörper einwachsen und ausreichend durchblutet werden. Der gefertigte 3D-Hohlkörper, der die Zellen aufnimmt, soll sich nach ca. 180 Tagen im Tierkörper selbständig abbauen und das gebildete Knorpelskelett soll Stützfunktion übernommen haben.

zu erwartender Nutzen: Proof of concept

Wenn die Versuchsreihe erwartungsgemäß beendet werden kann, können individuelle Konstrukte für die Wiederherstellungschirurgie im Bereich z.B. Ohrmuschel und Nase am Menschen getestet und später zum Routineeinsatz kommen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unter Vollnarkose erfolgt eine Entnahme von Ohrknorpel, der nachfolgend zerkleinert, in die 3Dgefertigten Hohlkörper eingefüllt und unter die Haut implantiert wird. Die Konstrukte werden zu definierten Zeitpunkten wieder entfernt und histologisch untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Studiengruppe umfasst sechs weibliche Kaninchen der Rasse "Weisser Neuseeländer".

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

Vermeidung: Diese Studie kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da die Vitalität von Knorpelverbänden und deren Integration in einen lebenden Körper nicht anders nachgewiesen werden kann.

Verminderung: Die Anzahl der Kaninchen ist auf ein Minimum beschränkt, das unbedingt erforderlich ist, um einen proof of concept zu führen. Sollte vor Ablauf des geplanten Versuchszeitraumes nachgewiesen werden, dass die Knorpelrekonstrukte vital eingewachsen sind und die 3-D-Hohlkörper erwartungsgemäß resorbiert sind, wird der Versuch beendet.

Verfeinerung: Die erforderlichen chirurgischen Eingriffe werden unter fachgerechter tiefer Narkose und begleitender Analgesie durchgeführt. Die Durchführung der Tierversuche erfolgt in einer für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren geeigneten Einrichtung. Auf artgerechte

Haltung und Unterbringung wird besonderen Wert gelegt. Die behandelten Tiere werden täglich bezüglich des Allgemeinzustandes kontrolliert und durch geschultes Pflegepersonal betreut.

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

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

Experimentelle Daten legen nahe, dass das Eiweißmolekül TRPA1 in die Entwicklung von diabetischen Spätfolgen involviert ist. Dies betrifft sowohl Herzschwäche als auch Nervenschäden (sog. Neuropathie).

Der zu erwartende Nutzen ist, dass mit diesem Projekt die Basis für neue Therapiemöglichkeiten bei Diabetes gelegt wird. Besonders relevant ist, dass der zu erwartende Nutzen unabhängig von der Blutzuckersenkung ist, worauf aktuelle Therapien abzielen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei Beeinträchtigung durch diabetische Spätfolgen, vergleichbar mit Spätfolgen, die bei DiabetikerInnen zu beobachten sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

52 Mäuse

375 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, moderne experimentelle Methoden eingesetzt sowie angemessene Methoden zur Schmerzlinderung angewendet.

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

Verfeinerung: Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimiert werden. Nur erfahrenes Personal die Tierversuche durchführen, was die Varianz weiter minimiert.

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

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* kann schwere Infektionen verursachen, die zu Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Knochenentzündung, Entzündung des Herzens und der Lunge sowie Sepsis und Toxic Shock Syndrome (TSS) führen können. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. In diesem Projekt soll nun die Unschädlichkeit ausgewählter und in der Zellkultur vorgetesteter Kandidat-Impfstoffe im Kaninchenmodell überprüft werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden ist mittel. Alle Kandidaten wurden vorab in Zellkulturen auf ihre fehlende toxische Wirkung hin geprüft, und es wird nur mit entsprechend entgifteten Kandidaten weitergearbeitet. Auf Grund der Erfahrung aus den Toxizitäts-Studien von den vorhergegangenen Impfstoffkandidaten können wir sagen, dass die fehlende in vitro Toxizität sehr gut mit der fehlenden in vivo Toxizität korreliert. Pro Applikation und Blutabnahme erfolgt ein Kanülen Einstich gemäß guter tierärztlicher Praxis. Die Tötung der Tiere findet nach dem Ende des Beobachtungszeitraumes in Vollnarkose statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 74 weiße Neuseeländerkaninchen in einem Zeitraum von 2 Jahren verwendet.

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

Vermeidung: Die Kandidaten werden zuerst in vitro vorselektiert, die endgültige Testung muss aber in einem lebenden Organismus stattfinden, Daher kann der Tierversuch nicht vermieden werden.

Verminderung: Es werden pro Impfstoffkandidat geringste Tierzahlen gewählt. Alle Untersuchungen finden unter standardisierten kontrollierten Bedingungen statt

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

Herzinfarkte haben nach wie vor dramatische Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten. Trotz des großen Fortschritts in der regenerativen Forschung gibt es nach wie vor keine therapeutischen Optionen für Betroffene. Stoßwellen sind Schalldruckwellen, die seit den 70er-Jahren zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt werden. Seit einigen Jahren hat sich Stoßwelltherapie (SWT) mit niedriger Energieflussdichte als Standardtherapie oder alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von orthopädischen Krankheiten und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes etabliert. Am Herzen als auch in anderen Geweben konnte gezeigt werden, dass SWT einen potenten regenerativen Effekt hat. In diesem Projekt soll untersucht werden, über welchen zellulären Mechanismus der regenerative Effekt der SWT wirkt. Die Aufdeckung dieses Mechanismus ist vonnöten, um eine zukünftige klinische Anwendung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden bei genetisch veränderten Mäusen Herzinfarkte herbeigeführt und SWT angewandt. Danach werden die Tiere untersucht, um festzustellen, ob sich eine Besserung der Pumpfunktion des Herzens einstellt. Dies wird mittels spezieller Untersuchungsmethoden wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie untersucht. Zum Endzeitpunkt wird das behandelte Herz molekulargenetischen Analysen zugeführt, mittels derer evaluiert werden soll, ob und wie die SWT regenerative Signalwege aktiviert. Dieses Projekt wird mit einer möglichst geringen Tierzahl durchgeführt.

zu erwartender Nutzen: Ein Herzinfarkt resultiert oft in einer chronisch verminderten Pumpfunktion des Herzens. Dies hat fatale Folgen für den Patienten und bedeutet eine massive Einschränkung der Lebensqualität. Diese Komplikation ist bis dato unbehandelbar. Aufgrund der bekannten Vordaten könnten die betroffenen Patienten von der Stoßwellentherapie profitieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Versuchstiere liegt dabei in der nötigen Narkose, dem operativ herbeigeführten Herzinfarkt sowie postoperativen Schmerzen, welche schmerztherapiert werden. Obwohl der Versuch mit Strapazen seitens der Versuchstiere einhergeht, könnten die dadurch erworbenen Kenntnisse zu einer Therapie für derzeit unheilbar kranke Menschen führen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Insgesamt werden bis zu 150 Mäuse verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

Um die tumorsuppressive Wirkung von zwei Transkriptionsfaktoren bei aggressiven Lymphomen (=Lymphdrüsenkrebs) zu untersuchen, werden transgene Mäuse, welche im Schnitt nach 12-16 Wochen Lymphdrüsentumore entwickeln, mit der Knockoutmaus des zu untersuchenden Transkriptionsfaktoren gekreuzt und phänotypisch charakterisiert.

Zu erwartender Schaden: Die Mäuse entwickeln ohne Manipulation zu 90% innerhalb des ersten Lebensjahres ein aggressives B-Zelllymphom, welches meist asymptomatisch wie beim Menschen verläuft. Sobald das Lymphom sich entwickelt hat, wird das kranke Tier mittels zervikale Dislokation unter Narkose euthanisiert, um Schmerzen zu vermeiden.

Zu erwartender Nutzen: Der Versuch dient zur in vivo Charakterisierung bis dato unbekannter Tumor Suppressorgene, die in weiterer Folge ggf. auch als neue molekulare „Targets“ therapeutisch verwendet werden können. Die Versuchsanordnung wird unter Bedachtnahme des größtmöglichen Schutzes der Labortiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Hierfür werden insgesamt 3093 transgene Mäuse (C57Bl/6) verwendet.

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

Vermeidung: Im Rahme des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die somit ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden.

Verminderung: Die benötigte Anzahl der Tiere wurde so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine weitere Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird.

Verfeinerung: Eine analgetische Behandlung der Tiere erfolgt obligat, um die Belastung der Tiere maximal herabzusetzen. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen von den TierpflegerInnen und vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

400 Mäuse

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

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

Verminderung: Alle Daten hinsichtlich Zellzahl und Anwachsen der Tumore werden in Datenbanken erfasst und anderen Forscherinnen zur Verfügung gestellt. Alle Organe der Tiere

werden in Paraffin eingebettet und stehen als Kontrollorgane auch den anderen Forscherinnen zur Verfügung.

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 sowie bis spätestens 30. November 2023 vorgesehen

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

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

Ziel dieser Studie ist der Nachweis des Austausches von Mitochondrien zwischen Zellen in vivo. Bisher ist dieser Nachweis nur in vitro gelungen, obwohl bekannt ist, dass Zellen Material wie Proteine und mRNA auf verschiedenen Wegen austauschen können. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen Embryonen von rot fluoreszierenden Mäusen mit Embryonen von grün fluoreszierenden Mäusen in vitro aggregiert und auf Ammen übertragen werden. Da die Zellen der beiden Stämme unterschiedliche mtDNA-Varianten enthalten, weisen die Nachkommen Zellen unterschiedlicher Fluoreszenz und verschiedener mtDNA auf, sodass im Falle eines interzellulären Mitochondrienaustauschs Mitochondrien einer mtDNA-Variante in Zellen des jeweils anderen Mäusestammes nachweisbar sein sollten.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie soll ein neuer Weg zum Einbringen funktioneller Mitochondrien in die Zellen eines lebenden Organismus erprobt werden, da dies eine Voraussetzung für eine zukünftige therapeutische Anwendung zur Behandlung mitochondrial bedingter Erkrankungen darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Großteil der Tiere (90%) bekommt zwei Hormoninjektionen, um die Reifung und Ovulation möglichst vieler Eizellen zu fördern. Die restlichen 10% der Tiere werden als Ammen zum Austragen der aggregierten Embryonen verwendet. Dazu ist ein kurzer chirurgischer Eingriff unter Vollnarkose mit anschließender Schmerztherapie notwendig.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Labormäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Da eine Gewinnung von Embryonen und eine Austragung von Jungtieren ohne Embryonenspende und Ammen nicht möglich ist, kann nicht auf Ersatzmethoden zurückgegriffen werden.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde mittels statistischer Methoden berechnet und auf die zur Erreichung des Projektziels erforderliche Mindestanzahl beschränkt. Eine weitere Verminderung der beantragten Tierzahl ist bei guten Zwischenergebnissen (viele Embryonen, gute Trächtigkeitsrate, große Würfe) möglich und beabsichtigt.

Verfeinerung: Eine Verminderung der Belastung ist durch die Anwendung eines für Mäuse erprobten Anästhesie- und Analgesieregimes gewährleistet. Es wird eine Reihe von Maßnahmen ergriffen, die die Belastung durch den Eingriff reduzieren (Augensalbe, beheizte Arbeitsfläche). In der Haltung wird den Tieren diverser Enrichment zur Verfügung gestellt (Nestbaumaterial, Röhren).

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzerkrankung mit schlechter Prognose, und die führende Indikation für Herztransplantationen. Die Erkrankung ist auch eine wichtige Ursache für Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod. Die derzeit einzige kurative Behandlungsform für DCM- Patienten ist eine Herztransplantation. Die Medikamente zur Behandlung, auf der anderen Seite, führen nur zur Besserung der Symptome und/oder verlangsamen in geringem Maße das Fortschreiten der Erkrankung. Folglich wird es die Herausforderung der Zukunft sein, neue und bessere therapeutische Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren und zu validieren. Die erfolgreiche Erforschung solcher Ansatzpunkte erfordert ein detaillierteres Verständnis der DCM Pathophysiologie. Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine abnormale Expression und/oder Funktion spannungsabhängiger Ionenkanäle in Herzmuskelzellen von DCM- Herzen Faktoren sind, die zur Pathophysiologie der Erkrankung beitragen. Ionenkanalabnormalitäten werden sogar als neue Ursachen oder zugrunde liegende Mechanismen für DCM- Entwicklung betrachtet. Folglich erscheinen Ionenkanalmodulatoren als vielversprechende Kandidaten zur Entwicklung von neuen pharmakologischen Behandlungsstrategien zur Verhinderung von DCM- Entstehung und Progression. Im Rahmen der geplanten Studien sollen Herzmuskelzellen aus dem Herzen von DCM- Tiermodellen isoliert werden, mit dem Zweck diese systematisch auf Ionenkanalabnormalitäten zu untersuchen. Danach sollen potentiell heilsame Effekte von Ionenkanalmodulatoren an "kranken" Herzmuskelzellen getestet werden. Mit den geplanten Studien erwarten wir Ionenkanalabnormalitäten als neue DCM- Erkrankungsmechanismen aufzudecken, und als solche potenzielle therapeutische Targets zur Verhinderung der Erkrankung, und für ein verbessertes Management von Herzrhythmusstörungen in Patienten. Es werden pro Mauslinie (mdx, AlFinact, mdx-utr) jeweils 1130 Tiere benötigt. Zusätzlich werden 500 Mäuse (Cx40 eGFP) und 110 Ratten (Dmdmdx) benötigt

2. Art und Anzahl der Tiere

3890 Mäuse und 110 Ratten.

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

Vermeidung: Die Untersuchungen finden an isolierten Herzmuskelzellen und Organen statt.

Gemäß Tierversuchsgesetz 2012 stellt aber die geplante Genotypisierung (durch Schwanzspitzen-

Biopsie) selbst einen Tierversuch mit geringem Schweregrad dar. Die Studien können nur mittels Verwendung von Tiermodellen für DCM durchgeführt werden. Es gibt dazu keine Alternative.

Verminderung: Die Anzahl der Zuchttiere wird genau auf die erforderliche Anzahl der benötigten Zellpräparationen abgestimmt. „Wild type litter-mates“ werden als Kontrolltiere eingesetzt, um die Streuung bei den Versuchen zu verringern.

Verfeinerung: Die Elterntiere werden unter standardisierten Bedingungen spezifisch pathogenfrei unter Verwendung einzelbelüfteter Käfige gehalten. Zell- und Organisolierungen bei Verwendung von Tierlinien mit stärkerem Krankheitsphenotyp sollen an möglichst jungen Tieren (3-4 Wochen) durchgeführt werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 und bis spätestens 28. Februar 2026 vorgesehen.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

113 Mäuse

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

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

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

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

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

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

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

Non-Hodgkin Lymphome sind bösartige Lymphdrüsenerkrankungen, welche durch unkontrollierte Vermehrung von Lymphozyten gekennzeichnet sind. Bestimmte Untergruppen der Non-Hodgkin Lymphome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Standard-Behandlung dieser aggressiven Lymphome besteht aus mehreren Zyklen zytostatischer Chemotherapie, doch können Resistenzen und Rezidive auch nach erfolgreicher Therapie bei einem Teil der Patienten auftreten.

Ziel dieses Projekts ist es, die Funktion und Wirkweise epigenetische aktiver Enzyme und Inhibitoren dieser Enzyme in einem Mausmodell, welches das humane Lymphom simuliert, zu studieren. Epigenetische Therapien zielen darauf ab, nicht die DNA selbst, sondern DNA verändernde Enzyme zu inhibieren, und werden bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems bereits in der Klinik angewendet.

In vitro Versuche haben vielversprechende Ergebnisse mit epigenetischen Therapien in Bezug auf eine Verlangsamung der Tumorzellteilung gezeigt. Allerdings demonstrierten kürzlich publizierte in vivo Studien, dass der Verlust von epigenetisch aktiven Enzymen in T-Zellen das Tumorstadium auch beschleunigen kann. Um diese Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Daten – auch auf Hinblick auf eine möglicherweise unerwartete und unerwünschte Nebenwirkung von Inhibitoren in vivo - zu klären, ist es unumgänglich, die Experimente auf Ebene des Mausmodells (Knock-Out und Inhibitor-Studien) anzusiedeln. Es ist auch zu beachten, dass der Einfluss von epigenetisch aktiven Enzymen und deren Inhibition auf die Tumorentwicklung sehr stark vom Differenzierungsgrad und dem Entwicklungsstadium der einzelnen Zelle abhängt, was mit in vitro durchgeführten Versuchen nicht ausreichend simuliert werden kann.

Erreichte Ziele: Die bisherigen Resultate haben neue Erkenntnisse zur Wirkung von Therapeutika ergeben, die epigenetische Enzyme inhibieren. Die getesteten Inhibitoren zeigten eine Tumorentstehung inhibierende Wirkung. Des Weiteren konnten wichtige molekulare Erkenntnisse zur Tumorentstehung gewonnen werden. Die Resultate der Studie werden in Fachjournalen publiziert und wurden bereits auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert. Neben wichtigen Erkenntnissen zur Krebsentstehung könnten unsere Studien auch neue therapeutische Optionen für erkrankte Patienten eröffnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geschilderte Studie wurden insgesamt 738 Mäuse eingeplant. Es wurden bisher 575 Tiere verwendet, von welchen 290 als schwer belastet eingestuft wurden. Für weitere Versuche ergibt sich eine Erhöhung der Tierzahl um 155 auf insgesamt 893 Tiere.

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

Das Design dieser Studie fand unter Berücksichtigung der 3R Regeln (Replacement, Reduction, Refinement) statt. Die Anzahl der belasteten Tiere wurde durch optimierte Zuchtplanung so gering wie möglich gehalten und die Anzahl der Tiere für die Knockout und Inhibitor-Studien wurde nach Berechnung der Stichprobengröße auf das erforderliche Minimum reduziert. Durch zwischenzeitliche statistische Analysen, konnte die Stichprobengröße verkleinert werden, da bereits mit einer geringeren Anzahl von Versuchstieren signifikante Ergebnisse erzielt wurden. Der Versuchszeitraum der Inhibitor-Studien wurde auf das erforderliche Mindestmaß beschränkt. Stress als auch Schmerz der Mäuse wurden während der Studien möglichst minimiert. Die Versuchstiere wurden generell drei Mal wöchentlich untersucht und physische Parameter dokumentiert. Während der Inhibitor Behandlung wurden die Mäuse täglich beobachtet. Die Mäuse wurden in Gruppen in angereicherten Käfigen (Papier, Papierrollen) gehalten und von ausgebildeten TierpflegerInnen betreut und die Behandlungen wurden von geschulten ProjektmitarbeiterInnen durchgeführt und tierärztlich überwacht. Im Laufe des Tierversuchs wurden auch in vitro Zellkulturmodelle entwickelt, welche künftig dazu beitragen werden mögliche Tierversuche zu vermindern.

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

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

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

Die atypische Proteinkinase mTOR stellt einen zentralen Knotenpunkt im Regulationsnetzwerk des Energiestoffwechsels einer jeden Zelle dar. Je nach Nahrungsangebot ist durch dieses Protein eine schnelle Transition zwischen katabolen und anabolen Stoffwechselwegen möglich und erlaubt damit den Eukaryota in einer Umgebung mit variablem Nahrungsangebot zu überleben und zu wachsen. Fehlregulationen des mTOR Signalweges spielen eine entscheidende pathophysiologische Rolle bei metabolischen Krankheiten, Tumorerkrankungen und auch beim Alterungsprozess. Ziel des Projektes ist die Charakterisierung der Folgen einer Fehlregulation des mTOR Signalweges und die damit verbundene Entgleisung des Lysosomalen vesikulären Transportes (mTOR ist an Lysosomen gebunden und reguliert deren Funktion) im Mausmodell im Besonderen in Bezug auf die hepatobiliäre Physiologie („Galle-Transport). Der Fokus liegt hierbei auf Störungen des Gallensäuren-, Fett- und Energiestoffwechsels der Leber. Addendum: Das Zusammenspiel mit dem von mTOR regulierten Vorgängen und den Botenstoffen FGF21 und FGF15 sind erforderlich; Die Hormone Fibroblastenwachstumsfaktor 21 und 15 regulieren entscheidend den Fettstoffwechsel und das Körpergewicht. Durch ihre gemeinsame Wirkung kommt es zu einer erhöhten Fettverbrennung, deshalb sind die Botenstoffe als vielversprechende Kandidaten für die Behandlung von Übergewicht und Typ 2 Diabetes derzeit in der klinischen Entwicklung. Die Aktivierung der Gallensäurerezeptoren FXR und TGR5 führen zur Regulation des Lipid- und Glukosestoffwechsels und sind an der Synthese und Zirkulation von Gallensäuren beteiligt. Beide Rezeptoren werden durch den mTOR Signalweg reguliert und könnten entscheidend and den Effekten der mTOR kinase beteiligt sein.

zu erwartender Nutzen: Die weitere Erforschung des mTOR Signalweges führt zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge die hinter häufigen, metabolischen Krankheiten (wie der Leberverfettung, Diabetes, Fettleibigkeit) stecken. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass sich neue Erkenntnisse für eine effiziente und erfolgreiche therapeutische Intervention erschließen. Die gewonnenen Erkenntnisse würden somit Humanmedizin, Veterinärmedizin und Grundlagenforschung bereichern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Neben den genetischen Modellen werden den Tieren Substanzen oral und intraperitoneal zugeführt. Die geplanten Untersuchungen erfolgen mit bereits etablierten Methoden, die in dieser Form in unserer Einrichtung bereits angewandt werden und

das Tierleid auf ein absolutes Minimum begrenzen. Die Schwere der Tierversuche ist als Großteils gering, teilweise mittel anzusehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im vorliegenden Änderungsantrag ersuchen wir um eine Aufstockung der Tierzahl sowie um zusätzliche Beobachtungsstrategien. Wir suchen daher in Summe um die Zucht und Genotypisierung von insgesamt 3425 Mäusen an (Ursprünglich 2225 Tiere – Aufstockung um 1200) die für weitere Tierversuche herangezogen werden.

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

Vermeidung: Der Tierversuch kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da es sich bei den Experimenten um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen handelt, die zum jetzigen Zeitpunkt nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierten Interaktionen der verschiedenen Organe im Gesamtorganismus erfordern. Wann immer möglich wurden und werden die nötigen Untersuchungen mit bewusstem Verzicht auf Tierversuche geplant und durch ex vivo Experimente („Isolation von primären Zellen) oder Zellkulturansätze ersetzt.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt. Sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise in flüssigem Stickstoff und Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen (und auch die Interaktion mit anderen Forschergruppen, „Gewebebank“) unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführungen von Tierversuchen minimiert. Durch ein präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnenen Gewebe und Körperflüssigkeiten zusammen mit einem streng standardisiertem Versuchsplan haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnenen Materialien weiter steigern können.

Verfeinerung: Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. Die Injektionen werden von geschultem Personal durchgeführt. Eine engmaschige Überwachung der Tiere durch Fachpersonal stellt sicher, dass unerwartet auftretende gesundheitliche Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden. Es wird ausreichend Nistmaterial zur Verfügung gestellt,

dass den Tieren als Enrichment dient. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und Stress zu reduzieren.

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

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

Die Rolle der Prostaglandine und Apolipoproteine bei Rheuma. Rheuma ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung. Sie betrifft etwa 0,2 bis 1% der Bevölkerung weltweit. Der Anteil der Frauen unter den Erkrankten übertrifft den der Männer um etwa das 3-fache und der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr. Rheuma kann bereits in der Kindheit ausbrechen und auch erstmals in höherem Alter auftreten. Die Erkrankung führt zu schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Die zur Therapie eingesetzten Medikamente umfassen Immunsuppressiva, Schmerzmittel, Kortison-haltige Präparate und sogenannte Biologika. Diese Therapien führen jedoch oft zu einer unvollständigen Remission. Die durch die chronische Natur der Krankheit erforderlichen Langzeit-Therapien bergen für die Patienten das Risiko ernster Nebenwirkungen und verursachen hohe Kosten für das Gesundheitssystem. Die Entdeckung effektiverer Therapieansätze ist daher von großem Interesse. In unserem Forschungsvorhaben wollen wir die Rolle der Prostaglandine und Apolipoproteine in den Mausmodell der Kollageninduzierten Arthritis (CIA) und der Kollagen-Antikörper induzierten Arthritis (CAIA) untersuchen. Unsere Hypothese ist, dass diese Mediatoren eine zentrale Rolle in der Entstehung der Erkrankung spielen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studie für den Menschen ist sehr groß. Die Ergebnisse dieser Studie werden sowohl Hinweise auf die Entstehung der Erkrankung liefern, als auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue pharmakotherapeutische Ansätze für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis beim Menschen eröffnen. Darüber hinaus, hoffen wir, dass durch die Kombination aus experimentellen in vitro und in vivo Daten neue diagnostischen und pharmakotherapeutischen Ansatzpunkt für die Therapie anderer chronisch entzündlicher Erkrankungen mit autoimmunem Charakter charakterisiert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Struktur des murinen Immunsystems ist im Großen und Ganzem dem humanen sehr ähnlich. Dies erlaubt uns verschiedene, beim Menschen auftretende Krankheiten in der Maus nachzuahmen um somit immunologische Mechanismen zu untersuchen und besser verstehen zu können. Außerdem ermöglicht es, potentielle Medikament und deren systemische Wirkung in vivo zu testen. Murine Entzündungsmodelle wie die Kollagen-induzierte

Arthritis (CIA) und Kollagen-Antikörper induzierten Arthritis (CAIA) bieten somit eine gute Möglichkeit regulatorische Mechanismen und potentielle Schlüsselproteine/-lipide der Entzündungsreaktion zu identifizieren. Es ist zu erwarten, dass bei diesen Modellen mittelstarke bis starke Schmerzen im Bereich der Gliedmaßen, und Leiden oder Ängste auftreten. Diese Modelle können somit zu einer mittelschweren bis schweren Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands der Tiere führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Studie wird mit einem dafür besonders geeigneten Mausstamm durchgeführt. Alter der Tiere. In die Studie werden 8-40 Wochen alte gesunde Mäuse beiderlei Geschlechts eingeschlossen. Anzahl. Die Anzahl an Mäusen, die benötigt wird, um die Rolle der Prostaglandine und Apolipoproteine mittels statistisch aussagekräftigen Daten zu untersuchen, wurde aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt. 360 Mäuse beiderlei Geschlechts werden über einen Zeitraum von 5 Jahren in diese Studie einfließen.

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

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

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Juli 2020 sowie bis spätestens 31.Juli.2022 vorgesehen.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

500 Mäuse

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

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

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

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

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

Staphylokokken Infektionen sind in ihren klinischen Manifestationen und in ihrem Schweregrad breit gefächert. Diese Erreger sind auch die zweithäufigsten Ursachen von Blutvergiftungen mit steigender Tendenz und mit einer Todesrate von 20 bis 40 Prozent. Besonders in Kliniken (z.B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken Infektionen mit schwerwiegenden Folgen. In diesem Projekt soll nun ein Challenge-Modell für die Wirksamkeit von Impfstoffkandidaten in 36 Kaninchen etabliert werden und in weiterer Folge die Unschädlichkeit von 3 Impfstoffkandidaten in 12 Kaninchen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von Staphylokokkus aureus (*S. aureus*) stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Ein Impfstoff gegen Staphylokokkentoxine würde einen enormen Fortschritt bedeuten, durch die Hemmung der von den Bakterien abgegebenen Toxine können schwere und oft tödliche Folgen verhindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Tiere, die nur eine Komponente oder ein eine sublethale Dosis bekommen (91,3 %) werden kurzfristig eine erhöhte Körpertemperatur bekommen. Tiere, die eine lethale Dosis bekommen (8,7%) werden gemäß den Abbruchkriterien euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

46 Kaninchen

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten muss nach der in vitro-Testung in lebenden Organismen bewiesen werden.

Verminderung: Durch die Etablierung eines guten Challenge-Modells können bei zukünftiger Testung der Impfstoffkandidaten die Anzahl der Tiere, die als Positivkontrolle dienen, reduziert werden.

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen statt, und es sind Abbruchkriterien definiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2022 vorgesehen.

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

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

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation, WHO, stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Im folgenden Projekt sollen deshalb neuartige Therapieverfahren zur Verbesserung der Sterblichkeit und der Erholung der Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt im Mausmodell untersucht werden. Da die Anzahl an Spenderherzen sehr limitiert ist sind neue alternative Therapieformen bei chronischer Herzschwäche dringend notwendig. Ziel des Projektes ist es neuartige Therapieansätze aufgrund eines verbesserten Einwanderns von Zellen ins Herzgewebe zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Der Erkenntnisgewinn dient der Verbesserung der Behandlung der chronischen Herzschwäche sowie des akuten Herzinfarktes beim Menschen, der nach wie vor eine sehr hohe Sterblichkeit von ca. 30-40% aufweist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird ein akuter Herzinfarkt induziert, was mit einer schweren Belastung für die Tiere einhergeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden insgesamt 316 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Zur Aufklärung Wirkmechanismen von Prolyl-hydroxylase Inhibitoren, werden zusätzlich zu den „in vivo“ Versuchen auch Zellkulturversuche an HEK -Zellen durchgeführt. Leider kann ein so vielseitiger Komplex wie das kardiovaskuläre System in vitro nicht nachgestellt werden, sodass für diesen Zweck Versuche an Mäusen herangezogen werden müssen.

Verminderung: Es werden nur die unbedingt nötigen Versuche an Mäusen durchgeführt. Dabei ist die Anzahl der Tiere so gewählt, dass eine statistisch wertvolle Aussage getroffen werden kann, ohne dass Versuche mit weiteren Tieren wiederholt werden müssen.

Verfeinerung: Durch eine im Detail geplante Versuchsdurchführung werden möglichst wenige Tiere für möglichst viele Analysen herangezogen (Auswertung von mehreren Organen innerhalb eines Versuchs). Die Tiere werden während des gesamten Versuchs regelmäßig (1-2mal täglich)

klinisch kontrolliert. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden feststellbar sein, werden die Tiere sofort mit Schmerzmitteln behandelt oder schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 sowie bis spätestens 28. Februar 2023 vorgesehen.

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

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

Ziel der geplanten Untersuchungen ist es, im Maus-Tiermodell zu bestätigen, dass die Aktivierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen in Abwesenheit des inhibitorischen Nogo/NgR1 (Nogo-Rezeptor Typ 1) Signal-Systems eine verbesserte Regeneration von Nervenfasern bei Läsionen des peripheren Nervensystems erlaubt. Unsere Untersuchungen können damit in der Zukunft zu einer besseren Behandlung von Nervenverletzungen beim Menschen beitragen. Die beantragten Versuche sind zur Überprüfung der in Zellkulturen gewonnenen Erkenntnisse unabdingbar und bilden eine wissenschaftliche Grundlage für die Behandlung von Hirn- und Nervenerkrankungen, die mit Nerven-Degeneration einhergehen. Die operativen Eingriffe (einseitige periphere Nervenläsion) erfolgen — wie auch beim Menschen — in Narkose und eine fachgerechte Schmerzbehandlung ist sichergestellt. Die durch die operativen Eingriffe resultierenden Belastungen sind im mittleren Bereich einzuordnen (Ausfall einer Extremität). Bei keinem der Verhaltens-Teste werden den Tieren Schmerzen zugefügt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl und Art der beantragten Versuchstiere: 240 Mäuse im Zeitraum von 4 Jahren

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

Sämtliche Versuchsansätze sind unter strikter Einhaltung der 3R-Regel aufgestellt worden, Tierversuche sind nicht gänzlich zu vermeiden. Das Krankheitsgeschehen bei peripheren Nervenläsionen ist komplex und nicht vollständig durch in-vitro-Versuche zu verstehen. Daher sind Tierversuche unabdingbar. Allerdings sind wir uns der Problematik durchaus bewusst, dass Mäuse eine dem Menschen ähnliche Empfindungsfähigkeit besitzen. Zur Verminderung und Verfeinerung der Versuche werden daher keine die Tiere unnötig belastenden Versuche durchgeführt. Der operative Eingriff selbst geschieht in tiefer Narkose, ein peri- und postoperatives Analgesie-Management wird durchgeführt, und die Tiere werden nach Ablauf der Beobachtungsdauer schmerzfrei getötet. Die gewählten Tierzahlen sind mathematisch ermittelt, die beteiligten MitarbeiterInnen speziell eingeschult und auf eine genaue Einhaltung aller Arbeitsschritte und Operations-Protokolle wird sorgfältig geachtet. Alle Experimente werden nach den internationalen Richtlinien der IASP (International Association for the Study of Pain) durchgeführt. Weiterhin

werden die Empfehlungen von EMPRESS (European Mouse Phenotyping Resource of Standardised Screens; <http://empress.har.mrc.ac.uk>) befolgt.

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

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

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

Verletzung von peripheren Nerven führt bei betroffenen Patienten zu ausgeprägten Beeinträchtigungen und Nervenregeneration ist trotz mikrochirurgischer Rekonstruktion eingeschränkt. Nervendefekte können mit Nerventransplantaten, welche von Spendernerven der betroffenen Patienten gewonnen werden, rekonstruiert werden. Die mögliche Anzahl der Spendernerven ist jedoch begrenzt und durch deren Durchtrennung entsteht ein gewisser (meist sensibler) Ausfall für den Patienten. Daher ist die Erforschung von künstlichen Nervenleitstrukturen, sogenannten „Nervenconduits“, für die Rekonstruktion nach Nervenverletzungen wichtig, da sie die Behandlung von betroffenen Patienten deutlich verbessern könnte. Im Rahmen dieses Projektes werden unterschiedliche Nervenconduits im Rattenmodell zur Rekonstruktion von Nervendefekten an der unteren Extremität untersucht. Es werden unterschiedliche Zusammensetzungen der Nervenconduits eingesetzt und deren Einfluss auf Nervenregeneration, im Vergleich zur Standardtherapie des Nerventransplantats, untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch Ergebnisse dieser Studie können künstlichen Nervenleitstrukturen („Nervenconduits“) untersucht werden. Der Einsatz von Nervenconduits soll in Zukunft die Behandlung von Patienten mit peripherer Nervenverletzung verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Projekt wird ein Nervendefekt an der unteren Extremität der Ratte mittels Nerventransplantat oder Nervenconduit rekonstruiert. Während die Nervenfasern auswachsen tritt bei den Tieren ein motorischer und sensibler Ausfall im Bereich des operierten Beins auf. Die Tiere können weiter laufen und haben keine Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme und Pflege, allerdings können sie die Hinterpfote nur eingeschränkt heben. Die chirurgischen Eingriffe werden unter Narkose und Schmerzmedikation durchgeführt um eine schmerzfreie Behandlung der Tiere zu garantieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt sollen insgesamt 300 Sprague Dawley Ratten untersucht werden.

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

Vermeidung: Die Nervenrekonstruktion der unteren Extremität der Ratte ist das für die medizinische Forschung am häufigsten eingesetzte Modell. Die Untersuchung der Nervenregeneration ist nur im Tiermodell möglich. Hier können für den klinischen Einsatz wichtige Ergebnisse zu Nervenfaserverwachstum und sowohl sensibler, als auch motorischer Regeneration gewonnen werden.

Verminderung: Die Anzahl der untersuchten Tiere umfasst die statistische Mindestgröße für die Auswertung der Ergebnisse der jeweiligen Untergruppen. Die Verminderung der Tierzahl wird durch Standardisierung aller Faktoren (Tiere, Tierhaltung, Methodik) erreicht.

Verfeinerung: Soweit technisch möglich, werden am Endpunkt mehrere Parameter pro operiertem Tier erhoben, sodass die Anzahl der Tiere so gering wie möglich gehalten werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2021 sowie bis 31. Mai 2023 vorgesehen.

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

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

Bei der Entwicklung neuer Impfstoffe gegen die von Geflügeladenoviren (FAdV) hervorgerufenen Krankheiten muss die Beteiligung unterschiedlicher Serotypen berücksichtigt werden, was einen möglichst breit wirksamen Impfschutz erforderlich macht. Ziel des vorliegenden Versuchs ist es, die breite Schutzwirkung eines speziellen in vitro entwickelten rekombinanten Fiberproteins zu testen. Erste Ergebnisse, die unter Verwendung der bisher beantragten Tierzahl gewonnen wurden, zeigen, dass das getestete Fiberprotein, welches sich aus zwei unterschiedlichen Serotypen derselben FAdV-Spezies zusammensetzt, gegen Infektionen mit ebenjenen Serotypen gleichsam schützt. Somit bildet dieser Impfstoff die Grundlage zur Abdeckung eines breiteren Schutzspektrums als dies bis dato möglich war. Dies gilt jedoch nicht nur für Serotypen derselben, sondern darüber hinaus auch für Serotypen unterschiedlicher FAdV-Spezies, welche genetisch, und damit hinsichtlich ihrer Kreuzimmunität, noch stärker divergieren. Aufbauend auf den bereits vorliegenden Ergebnissen soll nunmehr unter Verwendung zusätzlich beantragter Tiere ein analoges, in vitro generiertes Fiberprotein getestet werden, welches speziesübergreifenden Schutz gegen die beiden wirtschaftlich bedeutsamen Krankheitsbilder der Einschlusskörperchenhepatitis und des Hepatitis-Hydroperikard-Syndroms bieten soll. Unter Beibehaltung des dem Versuch zugrundeliegenden Aufbaus ergibt sich daher eine Erhöhung der Tierzahl um 120 Tiere. Dabei sind für das geplante Setting, basierend auf den erwarteten Auswirkungen des Challenges und eines verfeinerten Read-out Systems, Lege- statt Masthühner vorgesehen.

Zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über die breite Schutzwirkung eines auf rekombinantem Protein -basierten Impfstoffes gegenüber Infektion mit unterschiedlichen Serotypen des Geflügeladenovirus.

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

2. Art und Anzahl der Tiere:

120 SPF Legehühner (zusätzlich zu den bereits genehmigten 216 SPF-Broilern)

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

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

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

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 für die Tiere: Durch die geplanten Eingriffe, welche unter Narkose stattfinden, wird der Verschluss eines Herzgefäßes beziehungsweise eines Beingefäßes 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

Die Anzahl der benötigten Versuchstiere beträgt maximal 1310 Mäuse für einen Zeitraum von 4 Jahren + 20 Monate.

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-vive-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 sowie bis spätestens 30. Juni 2022 vorgesehen.

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren wird Histamin alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten und Substanzen, die zu einer erhöhten Histamin-Empfindlichkeit führen sollen, verabreicht. Es werden auch unterschiedlichen Anaphylaxie Formen ausgelöst, welche durch die Gabe von Diaminoxidase behandelt werden sollen.

Während des gesamten Versuchsablaufs werden die Versuchstiere mittels implantierten Mikrochips zur Temperaturmessung, sowie durch die Messung der zurückgelegten Strecke mittels Kamera überwacht. Sterblichkeit wird versucht möglichst zu vermeiden und wir werden auch nicht wie sonst üblich anale Temperaturmessungen durchführen.

Die Dosis der verabreichten Substanzen wird so gering wie möglich gehalten, um noch einen messbaren Effekt auszulösen. Des weiteren werden die Versuchstiere laufend mittels eines klinischen Kriterienkatalogs überwacht. Insgesamt wird der Belastungsgrad als „Mittelgradig“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die unterschiedlichen Gruppen werden maximal 746 Mäuse benötigt.

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

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

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

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

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

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

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

Die chronische Polyarthrititis ist durch entzündliche Gelenkschädigungen gekennzeichnet. Diese Schäden wurden bislang als irreversible betrachtet. Unter Verwendung von hochauflösenden in vivo Bildgebungsmodalitäten konnte eine vollständige Auflösung der Gelenkentzündung sowie eine Verbesserung des Gelenkschadens nach therapeutischer Behandlung im Tiermodell gezeigt werden. Die Identifizierung neuer am Krankheitsgeschehen beteiligter Moleküle ermöglicht die Entwicklung neuer Substanzen für die nuklearmedizinische Bildgebung. Zudem sollen neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen der Gewebsregeneration die Reparaturfähigkeit bestehender Gelenkschäden fördern.

zu erwartender Nutzen: Die Studie liefert neue Erkenntnisse über die chronisch entzündliche Gelenkschädigung und deren Regenerationsfähigkeit in Folge einer therapeutischer Intervention.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer mittleren Belastung durch die Gelenkentzündungen der Tiere, sowie einer geringen Belastung durch die PET-CT/SPECT Bildgebung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tiere Mus musculus (Genotypen: 316 hTNFtg und 214 Wildtyp, C57BL/6 Hintergrund), 530

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: Das in dieser Studie verwendete Mausmodell ist seit Jahren an der Abteilung sehr gut etabliert und optimiert. An der Verbesserung der Durchführung wird stetig weitergearbeitet.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Auflösung von Blutgerinnsel steht.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Mäuse

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

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

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen soll die in-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung ermöglichen. Dadurch ist es uns erlaubt, die Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier zu erfassen, was eine Reduktion der Zahl der benötigten Versuchstiere erlaubt. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2020 sowie bis spätestens und 31. Juli 2021 vorgesehen.

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

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

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 Arthritismausmodell detailliert untersucht. Weiters wird der Effekt einer kardioprotektiven Behandlung auf die Arthritis und das kardiovaskuläre System erforscht.

Zu erwartender Nutzen: Die Studie lieferte neue Erkenntnisse über TNF-medierte Mechanismen chronischer Entzündungsprozesse auf die Herzfunktion.

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 geringen bis mittleren Belastung bei Magnetresonanz- oder Ultraschalluntersuchungen sowie Messungen hämodynamische Parameter am Herzen unter Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

Tiere Mus musculus (Genotypen: hTNFtg und Wildtyp, C57BL/6 Hintergrund), insgesamt 232 Mäuse

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

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

Verminderung: Im Rahmen dieses Projektes wurde die Zahl der Tiere entsprechend einer genauen Fallzahlberechnung (Poweranalyse) so gering wie möglich gehalten. Außerdem trugen 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 2020 sowie bis spätestens 30. September 2022 vorgesehen.

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

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

Beim abdominellen Aortenaneurysma (AAA) handelt es sich um eine degenerative Erweiterung der Aorta, die zur Gefäßruptur (verbunden mit einem hohen Todesrisiko) führen kann. In rezenten wissenschaftlichen Publikationen ist die Beteiligung von so genannten 'neutrophil extracellular traps' (NETs) in der AAA Pathogenese gezeigt. Neue Behandlungsmethoden, um die Ausbildung von NETs in Aneurysmen zu unterbinden, sollen in dieser Studie mittels AAA Tiermodellen getestet werden.

Der zu erwartende Nutzen dieser Tierstudie liegt in der Evaluierung neuer Therapiemöglichkeiten für das abdominelle Aortenaneurysma.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere: Ein abdominelles Aortenaneurysma wird bei Versuchstieren mittels Operation (Pumpen Implantation oder Aorta Perfusion) ausgelöst, und die Mäuse werden über einen Zeitraum von maximal 28 Tagen beobachtet. Zur Therapie erhalten die Tiere einen venösen Blutzugang, um die tägliche Verabreichung der Substanzen so schmerzarm wie möglich zu gestalten. Alle Versuchstiere werden im Studienzeitraum schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 498 Tiere vom Typ *Mus musculus* für die Studie benötigt.

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

Vermeidung: Durch die sorgfältige Auswahl der AAA Tiermodelle (mit zu erwartender NET Beteiligung) soll ein Fehlschlag bzw. der unnötige Einsatz von Versuchstieren in einem inadäquaten Modell vermieden werden. Weiters wird die Dosis neuer therapeutischer Substanzen optimiert, um Wirksamkeit bei geringst möglicher Belastung der Tiere zu erzielen.

Verminderung: Ultraschall wird verwendet, um mehrere Datensätze von einem einzigen Tier zu sammeln. 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. Durch Standardisierung der Tierhaltung und des methodischen Vorgehens wird die Streuung der Ergebnisse deutlich vermindert.

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 sowie auch grelles, persistierendes Licht vermieden werden. Außerdem werden potentielle Schmerzen durch adäquate Medikation verhindert.

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

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

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

Die demographischen Entwicklungen der letzten Jahrzehnte führen zu einem gehäuftem Auftreten von Erkrankungen, die mit dem Altern in engem Zusammenhang stehen und die Lebensqualität im Alter stark einschränken. In den letzten Jahren wurden bereits einige vielversprechende Ansätze gefunden, um die Lebenserwartung von einfachen Modellorganismen zu verlängern und die Gesundheit im Alter zu verbessern. Ein möglicher Mechanismus, um dieses Ziel zu erreichen, ist die gezielte genetische Veränderung der Proteinsynthese, die eine erhöhte Stressresistenz, z.B. gegenüber freien Radikalen, und damit eine Verlängerung der Lebensspanne bewirkt.

zu erwartender Nutzen: Die zu untersuchende genetische Modifikation der Proteinsynthese wird erstmals in Wirbeltieren durchgeführt, sowie deren Auswirkungen auf den Organismus im Laufe der Lebensspanne getestet. Falls erfolgreich, wird möglicherweise in der Zukunft die Entwicklung neuartiger Therapieverfahren für Alterungs-assoziierte Erkrankungen des Menschen ermöglicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu erwartenden Schäden für die Versuchstiere sind als gering bis mittel einzuschätzen. Bei der Ermittlung der Lebensspanne wurden genaue Abbruchkriterien definiert, die das Leid der Tiere durch das Auftreten von schweren alterungs-assoziierten Erkrankungen minimieren sollen. Einige Tests zur Messung der Körperfunktionen sind invasiv (z.B. die Messung der Glukose-Toleranz oder der Koordination mittels Rotarod), die Versuchstiere werden diesen Tests jedoch nur einmalig für einen kurzen Zeitraum ausgesetzt und genug Erholungsphasen zwischen den Tests gewährt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1164 Mäuse

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

Vermeidung: Die vorgeschlagenen Experimente in Mäusen sind erforderlich, um eine mögliche Übertragbarkeit vielversprechender Vorergebnisse aus einfachen Modellorganismen zu testen, weil Messungen alters-assoziierten Körperfunktionen, die auch für Menschen relevant sein können, nur in Säugetieren möglich sind. Die Testung der Stress-Resistenz wird zur Vermeidung von Tierversuchen in menschlichen und Maus-Zellen in vitro durchgeführt.

Verminderung: Die minimale Anzahl an benötigten Versuchstieren wurde sorgfältig mittels statistischer Teststärkenanalyse berechnet. Dieselbe Kohorte an Mäusen wird sowohl für die

Messung der Lebensspanne, als auch für die Messung alterungs-assoziiertes Körperfunktionen herangezogen, um die Anzahl der benötigten Mäuse zu verringern.

Verfeinerung: Mäuse werden unter SPF Bedingungen gehalten, um deren Exposition mit Krankheitserregern zu minimieren. Pro Käfig werden nur kleine Gruppen an Versuchstieren gehalten und Enrichment wird lt. GV-SOLAS/FELASA Guidelines zur Verfügung gestellt. Die meisten Methoden wurden bereits in der Vergangenheit von den am Projekt beteiligten Personen durchgeführt. Versuche werden ausschließlich von erfahrenen Technikern oder anderem geschulten durchgeführt. Die Standardisierung der verwendeten Testmethoden erlaubt eine hohe Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse.

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

195 Vögel (60 Tauben, 125 Wellensittiche, 10 Nymphensittiche)

5 Zwergbartagamen

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

Vermeidung: Die zu übenden Maßnahmen werden zunächst an Phantomen erlernt. Eine vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich, da die Untersuchungen zur Erhebung physiologischen Befunde nur an lebenden Tieren geübt werden können.

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

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

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

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

Ziel: Zucht und Haltung genetisch veränderter Labormäuse

Zu erwartender Nutzen: Genetisch veränderte Labortiere werden als wichtige Modelle in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung benötigt. Im Rahmen des Projektes sollen Labormäuse gezüchtet werden, die sich dadurch auszeichnen, dass sie eine humanrelevante Mutation in ihrem Erbgut tragen. Die genetisch veränderten Tiere dienen als Modelle in verschiedenen Bereichen der biomedizinischen Forschung, vor allem der Krebsforschung.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Genetisch veränderte Mäuse, bei denen mit einer möglichen schweren Belastung zu rechnen ist, werden engmaschig kontrolliert. Werden im Verlauf dieser Kontrollen negative Einflüsse der genetischen Veränderung auf die Gesundheit der Tiere erkennbar, so werden Maßnahmen ergriffen, um diese Effekte zu reduzieren oder es kommen humane Endpunkte zur Anwendung. Die beobachteten phänotypischen Veränderungen vor und nach den ergriffenen Maßnahmen werden dokumentiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

2800 Labormäuse (*Mus musculus*) auf einen Zeitraum von 5 Jahren + 5 Jahren.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: Zuchtziele und Tierzahlen werden so festgelegt, dass möglichst nur die gewünschten Genotypen in entsprechender Menge produziert werden.

Verfeinerung: Altersabhängige phänotypische Veränderungen werden bei der Zucht und Haltung der Tiere berücksichtigt, indem bestimmte Altersgrenzen nicht überschritten werden. Methoden zur individuellen Kennzeichnung werden dem Zweck entsprechend und möglichst wenig belastend durchgeführt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2020 sowie bis spätestens 30. September 2025 vorgesehen.

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

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

Etwa 1 % der Weltbevölkerung ist von Autismus betroffen. Obwohl in manchen Fällen die genetischen Ursachen für die Erkrankung identifiziert werden konnten, gibt es im Wesentlichen keine Heilungsmöglichkeiten für „ASD“ (Autism Spectrum Disorders). Immer noch existiert zu wenig Wissen über die Mechanismen und Ursachen, die hinter der Erkrankung Autismus stehen. Daher gibt es auch nach wie vor praktisch keine Anhaltspunkte für wirksame Behandlungsmöglichkeiten.

Die Ziele des Projektes sind

- die Ursachen und kausalen Zusammenhänge zu verstehen, die die Erkrankung Autismus auslösen. Um diesen Ursachen auf den Grund zu gehen, planen wir die zeitlich aufeinander folgenden Ereignisse, die der Entwicklung von Autismus ähnlichen Verhaltensausrägungen zugrunde liegen, mit Hilfe von speziellen „Knock Out“ Mäusen, zu untersuchen.

- Wir wollen herausfinden, ob „ASD“ (Autism Spectrum Disorders) –ähnliche Verhaltensausrägungen immer von Defekten in der Entwicklung herrühren oder ob nach abgeschlossener Entwicklung bestimmte Gene – die eigentlich inaktiv sein sollten - aktiv bleiben und daher das Entstehen von Autismus „mit“ verursachen.

- Wir möchten jene Entwicklungsstadien beleuchten, die speziell sensibel sind gegenüber der Unterbrechung von Signalwegen in Verbindung mit der Entwicklung von ASDs. Auch möchten wir die molekularen Ereignisse untersuchen, die pathologischen Veränderungen in einem Gehirn zugrunde liegen, das autistische Strukturen entwickelt.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns fundamentale neue Erkenntnisse und Einsichten betreffend die Entwicklung von Autismus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf klinischen Fällen beim Menschen, die Mutationen in diversen ASD-assozierten Genen tragen, werden wir Mausmodelle („Knock Out Mäuse“) verwenden, die diese Mutationen heterozygot in ihrem Erbgut angelegt haben. Wir erwarten, dass wir mit diesen Tieren unsere Fragestellung gezielt untersuchen können, dass die Tiere selber aber nur mild ausgeprägte neurologische Symptome (z.B. reduziertes Sozialverhalten und Lernschwäche) aufweisen. Regelmäßig angewandte Beurteilungsbögen („Score Sheets“) helfen uns allfällig auftretendes Leiden der Tiere früh zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu

ergreifen. Die Tiere werden hauptsächlich in Verhaltensstudien eingesetzt, es werden keine operativen Eingriffe vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Labormäuse. Insgesamt werden 46483 Tiere über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

Die Belastung dieser Tiere wird folgendermaßen bewertet:

21,55% keine Wiederherstellung der Lebensfunktion

51,07% gering

27,38% mittel

Gesamt beurteilen wir das die maximale Belastung, der Tiere ausgesetzt sein könnten als „mittel“.

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

Vermeidung: Autismus gehört zu komplexesten Erkrankungen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Gehirns und wir wissen noch sehr wenig über die Entwicklung dieser Erkrankung. Mehr Erkenntnisse über die Entwicklung und die Komplexität der Erkrankung können wir nach unserem Verständnis nur durch die Beobachtung der Gehirnentwicklung bei lebenden Tieren bekommen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung können die zugrunde liegenden Mechanismen nicht an oder in „einfacheren“ Systemen studiert werden (z.B. in Zellkultur). Das Beobachten sich verändernder oder nicht ausgebildeter (sozialer) Verhaltensweisen von betroffenen Tieren im Vergleich zu Tieren, die die erwähnten Mutation nicht aufweisen, können nicht in der Zellkultur sondern nur in komplexen Verhaltenstests überprüft und vergleichend ausgewertet werden.

Verminderung: Generell versuchen wir mit der kleinsten möglichen kleinen Anzahl an Tieren auszukommen, mit der wir noch statistisch signifikante Differenzen zwischen Kontroll-experimentellen Bedingungen darstellen können. Trotzdem benötigen wir aufgrund der großen Zahl an, voneinander unabhängigen Variablen und der Variabilität der unterschiedlichen Phänotypen – Ausprägungen - Gruppengrößen, die statistisch signifikant Auswertungen zulassen. Ein gut durchdachtes und geplantes Design der Experimente, penible Sammlung, Speicherung und Analyse der Daten mit den korrekten Programmen sowie die Mehrfachnutzung von (archivierten) Daten wo das möglich ist, hilft uns des Weiteren die Anzahl der benötigten Tiere so klein als möglich zu halten.

Verfeinerung: Alle Manipulationen an Tieren, beginnend bei der Auswahl für die Zucht, das Training für die verschiedenen zuchtbedingten und experimentellen Eingriffe, werden nur von Personen durchgeführt, die eine entsprechende Ausbildung sowie lange Erfahrung in der Durchführung der Tests aufweisen.

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

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

Primäres Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung der Protektion von Gamma-bestrahlter Escherichia coli gegen heterologe und homologe Stämme in Hühnern.

Erwarteter Nutzen: Die Nutzung von ionisierender Bestrahlung ist eine einzigartige Technik in der Entwicklung von Vakzinen. Die potentielle Anwendung dieser Methode zur Entwicklung einer Vakzine gegen homologe oder heterologe E. coli Stämme wird hiermit untersucht.

Erwarteter Schaden für die Tiere: Die Infektion bzw. Immunisierung der Tiere erfolgt mittels Aerosols. Basierend auf den Ergebnissen aus dem vorangegangenen Tierversuch kann es durch die Infektion mit E. coli möglicherweise zu klinischen Anzeichen und/oder makroskopischen Läsionen in einigen Organen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

168 Hühner

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

Vermeidung: Der gesamte Organismus wird benötigt, um die Fragestellung zu beantworten, daher kann dieses Vorhaben nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

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

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu vermeiden. 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. Definierte Abbruchkriterien werden angewandt, um unnötiges Tierleid zu vermeiden.

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

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

40 FasL Mäuse und 40 Kontrollmäuse

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

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

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

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

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

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

Chronische Herz-Kreislaufkrankungen wie etwa eine Aortenklappenstenose oder Bluthochdruck können zu einer deutlichen Vergrößerung des linken Herzens und in weiterer Folge zu einer beeinträchtigten Herzfunktion führen. Die Funktionsstörungen können bis zum tödlichen Herzversagen reichen. Welche molekularen Prozesse bei dieser Neu-Modellierung des Herzmuskels entscheidend sind, ist noch nicht vollends geklärt. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die neueste Klasse von Blutzucker-senkenden Medikamenten (Gliflozine) positiv auf chronische Herzerkrankungen auswirkt. Eine Behandlung mit Gliflozinen führte zu weniger Bindegewebeinlagerungen (Fibrose) in den Herzmuskelzellen und verbesserte dadurch die Herzfunktion. Wir wollen durch eine künstlich erzeugte Linksherzvergrößerung und anschließender Behandlung mit Gliflozinen, die Wirkmechanismen dieser Medikamente auf die Herzmuskelzellen in Mäusen untersuchen. Um stammspezifische Unterschiede ausschließen zu können, werden zwei verschiedene Stämme (C57/BL6 und AJ) herangezogen. Die Erkenntnisse aus diesem Vergleich lassen die Effektivität der SGLT2-Therapie besser evaluieren. Augenmerk werden wir hierbei vor allem auf sogenannte extrazelluläre Matrixproteine legen.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen wird in Vollnarkose ein Gefäßclip auf die herznahe Hauptschlagader gesetzt. Damit erfolgt eine Einengung des Gefäßes, welche letztlich eine Linksherzvergrößerung zur Folge hat. Der dadurch entstehende Schaden am Tier wird als schwergradig eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

133 Mäuse vom Stamm C57/BL6

133 Mäuse vom Stamm AJ

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

Vermeidung: Es gibt derzeit keine Alternativmethoden, welche die komplexen Vorgänge von chronischen Herz- Kreislauferkrankungen in-vitro abbilden. Deshalb kann hier auf den Einsatz von Tieren (in vivo- Modell) nicht verzichtet werden. Durch den durchgeführten Vergleich der beiden Stämme können weitere Versuche im weniger dafür geeigneten Stamm vermieden werden.

Verminderung: Die Tierzahl wird durch ein anerkanntes statistisches Verfahren auf jenes Minimum gebracht, bei welchem noch aussagekräftige und somit wissenschaftlich relevante Ergebnisse erzielt werden können. Zudem wird die Varianz in den Ergebnissen durch standardisierte Haltungsbedingungen und geschultes Personal so gering wie möglich gehalten. Dies sorgt für eine weitere Verminderung der notwendigen Anzahl an Mäusen. Die Ergebnisse der Vorstudie können als Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe in diese Studie inkludiert werden und damit kann die Gesamtanzahl dementsprechend gesenkt werden.

Verfeinerung: Um mögliche Schmerzen, die durch die Operation entstehen können zu reduzieren, erhalten alle Mäuse vor, während und nach der Operation Schmerzmittel und werden in dieser kritischen Zeit engmaschig überwacht. Die Haltungsbedingungen entsprechen dem internationalen Gold- Standard. Da alle Operationen in beiden Stämmen vom selben Team durchgeführt werden bzw. die Vor- und Nachbehandlung gleichermaßen erfolgt, können inter-chirurgische Unterschiede vermieden werden. Zusätzlich trägt der Erfahrungsgewinn/die Routine durch die hohe OP-Zahl der Operateure zu geringerem Stress und niedriger Belastung für die Tiere sowie einer verminderten Drop-out-Rate bei.

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

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

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

Es gibt derzeit keine kleinkalibrige Gefäßprothese (<4-6 mm Innendurchmesser) aus dezellularisierten (=ohne Zellen) menschlichen Nabelschnurarterien, die zufriedenstellende Ergebnisse zeigen. Gründe dafür sind die Thrombogenität (=Neigung zum Gefäßverschluss durch Blutgerinnsel) der Materialien bzw. Unterschiede in den biomechanischen Eigenschaften von Gefäßprothese und Aufnahmegefäß des Patienten. Wir wollen in diesem Projekt die Verwendung dieser aus menschlichem Gewebe gewonnenen und mit speziellen Mitteln „gesäuberten“ Implantate am Großtier (12 Schafe) testen, um möglichst patientennahe Bedingungen zu simulieren. Dazu wird eine Bypass-Operation am Herz durchgeführt und die Nabelschnurarterie als Bypassmaterial verwendet. Zusätzlich werden jeweils 11 Tiere mit einem künstlich-hergestellten Gefäßgraft bzw. einen biologisch abbaubaren künstlichen Graft versehen. Als Kontrolle dienen in Summe 6 Tiere, die einen Herzbypass aus körpereigenen Gefäßen (Venen) erhalten (Goldstandard in der humanen Herzchirurgie). Nach sechs Monaten werden die Tiere aller 4 Kohorten angiographiert und anschließend werden in tiefer Narkose das Herz sowie die Gefäße / Grafts entnommen und weiter histologisch und molekularbiologisch analysiert.

zu erwartender Nutzen: Bei entsprechender Langzeitfunktionalität der neuentwickelten Implantate könnten in Zukunft Patienten schwere Komplikationen bzw. Reoperationen erspart bleiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine mittelgradige Belastung für die Tiere ist nur in der unmittelbaren postoperativen Phase (bis zu 72 h) gegeben. Anschließend erholen sich die Tiere sehr schnell und können auch auf der Weide gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 weibliche Schafe (70-80 kg)

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

Vermeidung: Die Implantate werden umfangreich in-vitro getestet. Vor der Anwendung im Menschen muss die Funktion des Implantates in-vivo bestätigt werden, um Komplikationen weitgehend auszuschließen.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die für die Funktionsbeurteilung der Implantate 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

Ziel: Chronische Niereninsuffizienz (CKD = chronic kidney disease) trägt bekanntermaßen zur Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen bei und führt auf diese Weise zum frühzeitigen Tod vieler Nierenpatienten. Bei den typischen Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf das Herz handelt es sich meist um eine Linksherzhypertrophie, die letztendlich zum Tod durch Herzversagen führen kann. Die Faktoren, die bei der Entstehung dieser schweren Komplikation der CKD eine Rolle spielen, sind noch weitgehend unklar. Vorliegende Daten deuten jedoch darauf hin, dass Fgf23 (fibroblast growth factor 23), das eine zentrale Rolle bei der Regulation des Phosphathaushalts und der Vitamin-D-Synthese in der Niere spielt, zumindest teilweise für diesen Effekt verantwortlich sein könnte. Im Rahmen dieses Projektes soll an verschiedenen gut etablierten Tiermodellen (Induktion von CKD, bezüglich Fgf23-Funktion genetisch veränderte Tiere) in vivo untersucht werden, wie sich die Beeinflussung der Fgf23-Funktion unmittelbar auf verschiedene Organe, v.a. aber auf den vermuteten systemischen Zusammenhang zwischen Herz und Niere, auswirkt.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Schäden durch die genetischen Veränderungen sind nicht zu erwarten, allerdings muss bei einem großen Teil der Mäuse chirurgisch eine chronische Niereninsuffizienz induziert werden. Die Tiere werden lückenlos medizinisch überwacht. Während des laufenden Versuchs werden die Tiere verschiedenen klinischen Untersuchungen/Probenahmen unterzogen. Am Ende des Versuchs werden alle Tiere zur Organgewinnung schmerzlos getötet.

Zu erwartender Nutzen: Der Gewinn von Informationen, die dazu beitragen können, die Entstehung schwerer kardialer Nebenwirkungen bei Nierenpatienten besser zu verstehen und dadurch Möglichkeiten für Prävention oder Therapie entwickeln zu können.

2. Anzahl und Art der Tiere

786 Mäuse (345 Wildtyp-Mäuse und 441 genetisch veränderte Mäuse)

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

Vermeidung: Da sich die Fragestellung der Studie auf systemische Effekte (Zusammenspiel Niere/Herz Kreislaufsystem/Blutdruckregulation im Verlauf einer chronischen Erkrankung) bezieht,

kann sie nur im lebenden Tier durchgeführt werden. Soweit dies möglich ist, werden in-vitro Methoden zu einzelnen Fragestellungen parallel zum Tierversuch eingesetzt.

Verminderung: Das Versuchsdesign beruht auf Standards, die anhand umfangreicher bereits vorhandener Daten und Erfahrungen mit diesen Tiermodellen erarbeitet wurden. Dadurch ist es möglich, die Gruppengrößen auf das statistisch erforderliche Mindestmaß zu reduzieren.

Verfeinerung: Die Studie wird durch bzw. unter der Anleitung von Personen durchgeführt, die mit den Tiermodellen und den geplanten Techniken (auch Monitoring und Schmerzmanagement) Erfahrung haben, sodass die Belastung für die Tiere gut einschätzbar ist. Es wird ein Mausstamm verwendet, von dem bekannt ist, dass die Erkrankung milde verläuft und lange Zeit ohne schwer belastende klinische Symptome bleibt. Sofern dies erforderlich ist, werden Eingriffe bzw. Maßnahmen unter Narkose durchgeführt. Während der gesamten Versuchsdauer werden die Mäuse laufend medizinisch betreut und, falls erforderlich, behandelt. Abbruchkriterien sind definiert; falls bei den Tieren unerwartete Belastungen auftreten, werden sie aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet. Alle Mäuse erhalten standardisiertes Enrichment-Material (Lagenzellstoff und Papprollen). Tiere, die versuchsbedingt über längere Zeit nicht in der Gruppe gehalten werden können, erhalten einen „Sozialpartner“ (i.d.R. ein älteres weibliches Tier).

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 sowie bis 30. November 2021 vorgesehen.

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

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

Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Evaluierung des therapeutischen Potentials von selektiven BET-Inhibitoren (bromodomain and extraterminal) bei progressiver Niereninsuffizienz. Zu erwartender Nutzen: Vorausgehende Untersuchungen weisen deutlich darauf hin, dass eine selektive BET Inhibierung effektiv gegen die Entwicklung von Nierenfibrose sein könnte und daher vermutlich auch präventiv gegen die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz wirkt. Es wird erwartet, dass die Studie neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der Nierenfibrose eröffnet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden drei verschiedene Tiermodelle verwendet. Die erforderlichen Operationen/Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt. Alle weiteren invasiven Untersuchungen, außer Blutentnahme, finden erst bei der Enduntersuchung statt. Während des akuten Nierenversagens befinden sich die Tiere unter strenger Beobachtung, bis die Normalfunktion der Niere wieder hergestellt ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

1674 Mäuse

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

Vermeidung: Die geplanten Untersuchungen können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden. Die Anwendung von Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde statistisch berechnet und beschränkt sich auf das Minimum, das zur Erzielung valider und aussagekräftiger Ergebnisse erforderlich ist.

Verfeinerung: Erfahrens und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit gehalten. Futter und Wasser stehen ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird auf das unvermeidbare Minimum reduziert. Alle operativen Eingriffe werden unter Vollnarkose mit angemessener postoperativer Schmerzbehandlung durchgeführt. Falls Mäuse Anzeichen eines gestörten Allgemeinbefindens oder andere Auffälligkeiten zeigen, werden sie genauer untersucht und je nach Befund unter Beobachtung gestellt oder aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2021 sowie bis 31. August 2022 vorgesehen.

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

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

Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden, ist es, eine Gentherapie für Anfallserkrankungen zu entwickeln. Sehr viele Anfallserkrankungen sind derzeit nicht ausreichend behandelbar. Die beantragten Experimente dienen zur Validierung bestehender Daten und der Vorbereitung der klinischen Prüfung (kombiniert Phase 1/2). Dazu ist es notwendig Transmitter, Elektroden und Führungskanülen zu implantieren und Krampfanfälle auszulösen. Für weiterführende Analysen des Gehirns wird Gewebe nach Perfusion und Tötung von narkotisierten Tieren gewonnen.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen liegt in der möglichen Etablierung einer Therapie für bisher nicht behandelbare Epilepsien

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es ist notwendig Elektroden und Transponder sowie Führungskanülen zu implantieren und Krampfanfälle auszulösen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 113 Ratten in insgesamt 30 Monaten untersucht.

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

Vermeidung: Durch die Verknüpfung mehrerer Experimentreihen und genaue statistische Zwischenevaluationen werden nur soviel Tiere wie absolut notwendig behandelt.

Verminderung: Durch den Einsatz verfeinerter Methoden erwarten wir eine massive Reduktion der Mortalität gegenüber anderen etablierten Methoden. Damit fällt in den Bereich Verminderung eine erwartete Reduktion von Tieren, die Abbruchkriterien erreichen.

Verfeinerung: Durch die Narkose sowie begleitende und postoperative Analgesie wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2022 vorgesehen

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

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

Die chirurgische Kastration männlicher Ferkel darf in Österreich nach geltender Rechtslage bis zum siebten Lebensstag bei Anwendung einer Schmerzbehandlung, die auch postoperativ wirksam ist, ohne Sedation oder Anästhesie durchgeführt werden. Die betäubungslose Ferkelkastration stößt in der Gesellschaft zunehmend auf Ablehnung und ist aus der Sicht des Tierschutzes bedenklich, da sie erhebliche Schmerzen verursacht. Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, eine Kombination aus Sedation bzw. allgemeiner Anästhesie, Lokalanästhesie und postoperativer Analgesie durch nichtsteroidale Antiphlogistika auf ihre Tauglichkeit zur Schmerzausschaltung bei der Kastration männlicher Ferkel zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Kombination aus intranasal verabreichter Anästhesie und Lokalanästhesie stellt eine mögliche Alternative zur chirurgischen Kastration unbetäubter Ferkel dar, da die Nebenwirkungen der alleinigen Anästhesie (keine ausreichende Schmerzausschaltung, Stress der Tiere während der Manipulation im Falle der alleinigen Lokalanästhesie oder langer Nachschlaf mit erhöhter Erdrückungsgefahr der Ferkel durch die Sau und Auskühlen der Ferkel bei Allgemeinanästhesie mittels Injektion) durch die geringere Dosis reduziert und gleichzeitig eine ausreichende Schmerzausschaltung garantiert werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im vorliegenden Versuch stellen die Kastration und die Betäubung eine Belastung der Tiere dar. Zur Minimierung der durch die Kastration verursachten Schmerzen wird neben der Lokalanästhesie und der zu erprobenden Anästhesie eine postoperativ wirksame Schmerzbehandlung angewendet. Zur Verringerung der negativen Auswirkungen der Betäubung werden die Tiere bis zu ihrem vollständigen Erwachen warm und getrennt von der Sau und den nicht verwendeten Wurfgeschwistern gehalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

306 Schweine (*Sus scrofa domestica*)

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

Replace -Vermeidung: Für die Erprobung der Wirksamkeit von Anästhesiemethoden für die Ferkelkastration stehen keine alternativen Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Reduce -Verminderung: Die Anzahl der beantragten Tiere wird durch die Durchführung des Versuches in 2 Phasen reduziert; zunächst wird die Wirksamkeit von acht Wirkstoffen bzw. Wirkstoff-Kombinationen in unterschiedlichen Dosierungen nach intranasaler Applikation an einer geringen Tierzahl getestet. Nur Kombinationen mit guter Wirksamkeit werden in die zweite Phase des Versuches aufgenommen, in der an einer größeren Tierzahl ein Vergleich der intranasalen mit der intramuskulären Applikation durchgeführt wird. In der zweiten Phase wird die Tieranzahl mit zehn Tieren pro Gruppe auf ein statistisch vertretbares Minimum reduziert, welches in bereits publizierten Studien zu statistisch signifikanten Ergebnissen führte.

Refine - Verfeinerung: Die Betreuung, sämtliche Maßnahmen an den Tieren und die Überwachung der Tiere während des Versuches erfolgen durch Fachpersonen. Die Tiere befinden sich mit ihren Wurfgeschwistern bei der Muttersau. Fütterung und Trinkwasserversorgung gemäß den physiologischen Bedürfnissen sind sichergestellt. Auch für adäquates Beschäftigungsmaterial wird gesorgt.

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

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist es, den Effekt neuer Substanz auf die Pathologie von homozygoten 129X1/SvJ Col4A3 knockout Mäusen als Modell des Alport Syndroms zu testen. Dafür werden 4 Wochen alte Tiere für 4 Wochen mit verschiedenen Konzentrationen der Substanzen oder Vehikel behandelt. Einem Teil der Tiere wird während der Studie 4 Mal in vivo Blut entnommen. Nach 4 Wochen Behandlung werden diese Tiere euthanasiert und die Nieren der Tiere für histologische Analysen entnommen. Der andere Teil der Tiere wird weiterhin behandelt und die Überlebensdauer der Tiere ermittelt. Es wird erwartet, dass die neuen Substanzen die Pathologie der Erkrankung verlangsamen oder evtl. sogar aufhalten können und die Tiere daher nach 4 Wochen Behandlung einen weniger schweren Phänotyp aufweisen als Kontrolltiere. In der Überlebensanalyse wird erwartet, dass Substanz-behandelte Tiere länger leben.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 176 Alport Mäuse und 22 wildtyp Geschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechts sollen verwendet werden. Da das Projekt nicht durchgeführt wurde, wurden KEINE TIERE verwendet!

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Alport Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. Ersatzmethoden wie z.B.

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 8 bzw. 14 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse in den histologischen Analysen (N=8) und in der Überlebensanalyse (N=14) zu erhalten.

Verbesserung: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden (Barnard, 1991).

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

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

Das Projekt wurde nicht durchgeführt!

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

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

Rückblickende Bewertung: Wir konnten erfolgreich mehrere neue diabetische Mausmodelle etablieren und dadurch neue Erkenntnisse in der Homöostase des Metabolismus von braunen und weißen Fettzellen identifizieren. Unsere Daten lieferten wertvolle Informationen über die Rolle dieses Zellbestandteils im Fettgewebismetabolismus. Dies kann dabei helfen Therapien für metabolische Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes und Fettleibigkeit zu entwickeln. Die Ziele dieses Projekts wurden in zufriedenstellender Weise erreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der Tiere wird mit 4500 veranschlagt.

Rückblickende Bewertung: Von den projektierten 4500 Mäusen sind letztlich 2475 Mäuse (55%) tatsächlich zum Einsatz gekommen. Von den verwendeten Mäusen waren 2241 „gering“, 234 „mittel“ und keine „schwer“ belastet

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

Die Tierversuche werden ausführlich durch Zellkulturexperimente und Biochemische/Bioinformatische Experimente ergänzt. Standardisierte Tierhaltung, methodisches Vorgehen und angewandte Verfahren entsprechen den wissenschaftlichen Kriterien.

Rückblickende Bewertung: Die Regulation des Fettgewebes ist multifaktoriell und bezieht den kompletten Organismus ein. Diese Wechselwirkungen können noch nicht in diesem Umfang in der Zellkultur nachgebildet werden. Die Projektgenehmigung beinhaltete Methoden und Verfahren im Mausmodell, welche in der Diabetes Forschung daher momentan unersetzlich sind. Mit unserer Expertise haben wir standardisierte Methodenprotokolle entwickelt. Sämtliche Mäuse wurden unter optimierten Bedingungen gehalten. Alle potenziell belastenden Eingriffe wurden mit

schonenden Techniken und Methoden sowie ausschließlich durch erfahrene Personen durchgeführt. Wir haben ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien, um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, eingehalten.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In genetisch bedingten Hauterkrankungen, welche durch Erosionen an mechanisch exponierten Körperstellen charakterisiert werden, liegen meist molekularpathologische Mutationen in den für Strukturproteine der dermo-epidermalen Basalmembranzzone, des Zytoskeletts basaler Keratinozyten und der epidermalen Zell-Zell-Adhäsion kodierenden Gene zugrunde. Im Rahmen dieses Projektes planen wir eine neue Therapiemöglichkeit bei Mäusen die Hauterkrankungen ähnlich wie der Mensch zu entwickeln. Dazu sollen der Effekt in Kurz- und Langzeitwirkungen nach Zelltransplantationen untersucht werden.

Rückblickende Bewertung: Die Studien, die im Rahmen dieses und des Vorläuferprojekts durchgeführt wurden, konnten einen Erfolg auf dem Weg zur Heilung von Patienten verbuchen. Ziel des Forschungsprojekts war es zu zeigen, dass eine Therapie mit Fibroblasten erfolgreich sein kann. Die Ziele dieses Projekts wurden daher in zufriedenstellender Weise erreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt wurden 1250 Mäuse berechnet.

Rückblickende Bewertung: Von den projektierten 1250 Mäusen sind letztlich 108 Mäuse tatsächlich zum Einsatz gekommen. Von den verwendeten Mäusen waren 34 „gering“, 74 „mittel“ und keine „schwer“ belastet.

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

Die Studien sind essentiell für die Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit von Transplantationen. Das Design dieser für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Studien fand unter den Einbezug der 3 R statt. Entsprechende Vorversuche werden an unterschiedlichen Zelllinien durchgeführt. Internationale Versuchsmodelle und unsere Expertise lassen die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduzieren. Die Tiere werden durch ausgebildete Tierpfleger versorgt und tierärztlich überwacht. Unsere Experimente sind so ausgelegt, dass ein Maximum an Erkenntnis aus der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erreicht wird.

Rückblickende Bewertung: Das Projektdesign wurde weiter optimiert und das Monitoring der Tiere verbessert. Wir haben ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien, um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, eingehalten. Durch das

Einsetzen von Bioimaging (Lumineszenz) konnten Langzeitstudien durchgeführt werden, wodurch die Zahl der eingesetzten Tiere deutlich reduziert worden ist.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ein zentrales Ziel dieses Projektes war es, die pathophysiologische Rolle von Fibroblast growth factor-23 (FGF23) in experimentellen Mausmodellen für Myocardinfarkt (MI) und linksventrikuläre Hypertrophie zu erforschen. Dazu sollten verschiedene Versuche an Mäusen durchgeführt werden, bei denen auf chirurgischem Weg ein Myocardinfarkt durch Ligation der linken Koronararterie bzw. eine linksventrikuläre Hypertrophie durch transverse aortic constriction (TAC) erzeugt worden war.

Nutzen: Das Projekt konnte noch nicht vollständig abgeschlossen werden. Die wichtigsten bereits erzielten Resultate bestehen zum einen im Nachweis, dass die Sekretion von FGF23 im Knochen nach MI oder TAC ansteigt, und dass die Steigerung der FGF23-Sekretion nach Herzläsionen durch eine Stimulation der Aldosteron-Sekretion bedingt ist, einem Hormon der Nebennierenrinde. Zum anderen legen die bisherigen Daten nahe, dass FGF23-Signaling keine essentielle Rolle in der Entwicklung einer Druckbelastungs-induzierten linksventrikulären Hypertrophie spielt, aber als pro-entzündlicher Faktor im gestressten Myokard nach MI wirken könnte. Diese Ergebnisse könnten von klinischer Relevanz für Patienten mit MI und Herzhypertrophie sein und könnten letztlich zu neuen Therapieansätzen führen. Derzeit werden nachträglich genehmigte Ergänzungsversuche durchgeführt, die sich auf die pathophysiologische Rolle von lokal produziertem FGF23 im Herzen in der Entwicklung einer Herzhypertrophie nach MI und TAC konzentrieren. Ein Teil der Daten wurde bereits publiziert bzw. auf verschiedenen Kongressen präsentiert, weitere Publikationen sind in Vorbereitung.

Schaden für die Tiere: An einem Teil der Tiere musste durch einen operativen Eingriff am Herzen oder eine chirurgische Einengung der Aorta eine Herzerkrankung induziert werden. Die vorliegenden Daten aus vergleichbaren Versuchsvorhaben zeigten, dass es bei der gewählten Vorgehensweise zwar vereinzelt zu Todesfällen kommt, die Sterblichkeit bei Mäusen insgesamt aber gering ist. Diese Erwartungen haben sich nach Abschluss eines großen Teils des Projektes bestätigt. Alle Tiere erhielten vor und nach der OP eine Schmerztherapie und wurden im weiteren Versuchsverlauf engmaschig überwacht. Alle Tiere wurden am Ende des Versuchs zur Probenahme schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Versuch wurde an männlichen adulten Mäusen durchgeführt. Da ein großer Teil der Tiere transgen war (verschiedene Knockout-Varianten von für die Fragestellung relevanten Genen) und diese auf der Mendelschen Regeln teilweise nicht gezielt erzeugt werden können, mussten wie erwartet deutlich mehr Tiere produziert werden als tatsächlich in Versuch genommen wurden. Insgesamt sollten maximal 1382 Mäuse in Versuch genommen werden, wobei an maximal 736 Tieren ein Eingriff am Herzen geplant war. Für die Bereitstellung dieser Tiere sollten insgesamt bis zu 11050 Mäuse erzeugt werden (= Maximalzahlen, die eine größere Anzahl von Reservetieren beinhalten). Gemäß derzeitigem Stand wurden von den 736 Tieren, die für die Herzoperationen vorgesehen sind, inzwischen 420 verwendet. Insgesamt (inklusive weniger hoch belastete Kontrolltiere) wurden bisher 818 Tiere verwendet. Tatsächlich bei diesen Tieren aufgetretener Schaden: 127 Tiere waren gering belastet, 271 mittel und 420 schwer. Die Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass ca. 4 bis 5 Tiere erzeugt werden müssen für ein Versuchstier; das bedeutet, dass insgesamt für dieses Projekt bisher ca. 4000 Mäuse produziert wurden. Genauer beziffern lässt sich diese Zahl nicht, da in ihr auch die Tiere enthalten sind, die für die Weiterzucht der Mauslinien benötigt werden; außerdem wurden aus diesem Tierpool auch Tiere für andere Projekte verwendet, die sich mit verwandten Fragestellungen befassen.

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

Vermeidung: Studien, in deren Rahmen Wechselbeziehungen verschiedener Organsystemen in Modellen für chronische Erkrankungen untersucht werden, können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

Verminderung: Alle Experimente wurden von Personen durchgeführt, die mit den geplanten Maßnahmen große Erfahrung haben, sodass es nur zu geringen Tierverlusten kam. Die Produktion der Tiere lief parallel zu den Versuchen und orientierte sich am gerade bestehenden Bedarf, sodass die Zahl unnötig produzierter Tiere niedrig gehalten werden konnte.

Verfeinerung: Mäuse im Versuch wurden für die gesamte Versuchsdauer mit einem alten weiblichen Tier („retired breeder“) zusammengesetzt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass dieser Sozialkontakt sehr wichtig für das Wohlbefinden der Tiere ist und dazu beiträgt, den versuchsbedingten Stress bei den Tieren zu reduzieren. Alle Tiere wurden tierärztlich überwacht (Abbruchkriterien: Allgemeinbefinden, Gewichtsverlust). Anästhesie, Analgesie und OP-Technik wurden im Rahmen bereits durchgeführter vergleichbarer Versuche im Hinblick auf möglichst geringe Belastung der Tiere optimiert. Eine weitere 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 Schaden und Nutzen

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation, WHO, stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Im folgenden Projekt sollen deshalb neuartige Therapieverfahren mit Hilfe von Enzyminhibitoren zur Verbesserung der Sterblichkeit und der Erholung der Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt im Mausmodell untersucht werden. Da die Anzahl an Spenderherzen sehr limitiert ist sind neue alternative Therapieformen bei chronischer Herzschwäche dringend notwendig. Ziel des Projektes ist es neuartige Therapieansätze zur Verbesserung der Herzfunktion nach Herzinfarkt zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der Erkenntnisgewinn dient der Verbesserung der Behandlung des akuten Herzinfarktes beim Menschen, der nach wie vor eine sehr hohe Letalität von ca. 30-40% aufweist. Bisherige Daten aus den durchgeführten Versuchen zeigen, dass es mittels Enzyminhibitoren nach Herzinfarkt zu einem gesteigerten Gefäßwachstum, verminderten Zelltod, einer Verminderung der Infarktfläche sowie einer verbesserten Herzfunktion kommt. Diese Ergebnisse sind vielversprechend und deuten darauf hin, dass ein Einsatz von Enzyminhibitoren auch für Patienten zukünftig von großem Nutzen sein könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wurde in den Versuchen zum Teil ein akuter Herzinfarkt induziert, was kurzzeitig mit einer schweren Belastung für die Tiere einhergeht. Alle Tiere erhielten unmittelbar nach dem Infarkt ein Schmerzmittel, womit länger anhaltende Schmerzen vermieden werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden insgesamt 408 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren verwendet. Bislang wurden im Zeitraum 2016-2018 106 Mäuse verwendet. Der tatsächlich aufgetretene Schweregrad der Tierversuche war wie folgt: 35 Tiere waren gering belastet, 71 Tiere waren schwer belastet.

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

Vermeidung: Zur Aufklärung der Wirkmechanismen von Enzyminhibitoren, werden zusätzlich zu den „in vivo“ Versuchen auch Zellkulturversuche an HEK -Zellen durchgeführt. Leider kann ein so

vielseitiger Komplex wie das kardiovaskuläre System in vitro nicht nachgestellt werden, sodass für diesen Zweck Versuche an Mäusen herangezogen werden müssen.

Verminderung: Es werden nur die unbedingt nötigen Versuche an Mäusen durchgeführt. Dabei ist die Anzahl der Tiere so gewählt, dass eine statistisch wertvolle Aussage getroffen werden kann, ohne dass Versuche mit weiteren Tieren wiederholt werden müssen. Nach ausführlicher Analyse der bereits durchgeführten Experimente und erhobenen Daten konnte zum Teil auf weitere Versuche verzichtet werden. Bislang wurden in den Jahren 2016 bis 2018 lediglich 106 Tiere verwendet. Es ist davon auszugehen, dass die beantragte Zahl von 408 Mäusen mittels optimierter Versuchsplanung unterschritten wird.

Verfeinerung: Durch eine im Detail geplante Versuchsdurchführung werden möglichst wenige Tiere für möglichst viele Analysen herangezogen (Auswertung von mehreren Organen innerhalb eines Versuchs). Die Tiere werden während des gesamten Versuchs regelmäßig (1-2mal täglich) klinisch kontrolliert. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden feststellbar sein, werden die Tiere sofort mit Schmerzmitteln behandelt oder schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2022 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich 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 (Immunschwäche, 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“, also „im Reagenzglas“ durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt (siehe „3R“). Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Dieses Projekt hatte mehrere Zielsetzungen: a) Etablierung eines Maus-Modells zur inhalativen Infektion (durch Einatmen) durch zwei wichtige Krankheitserreger aus der Gruppe der Mucorales, das dann in allen Folgeprojekten zum Einsatz kommt und verschiedene Immunschwäche-Situationen von Patienten berücksichtigt (Immunschwäche durch Corticoid-Therapie, Zytostatika, Diabetes). b) Etablierung eines Modells von Blutplättchen-Mangel. c) Gezielte Untersuchung der Bedeutung bestimmter Elemente der angeborenen Immunität für den Krankheitsverlauf der Infektion mit einem wichtigen Vertreter der Mucorales.

Nutzen: Erzielter Nutzen: a) Ein reproduzierbares Modell konnte erfolgreich etabliert werden. b) Auch ein zuverlässiges Modell zur Erzeugung von Blutplättchen-Mangel wurde gefunden. c) Es wurden erfolgreich Elemente der angeborenen Immunität gefunden, die von besonderer Bedeutung in der Infektion sind.

Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass ein Teil davon an einer Pilzinfektion erkrankte.

Gegliedertes Schweregrad des Schadens:

Gering	73	38 %
Mittel	41	21 %

Schwer 80 41 %

2. Art und Anzahl der Tiere

194 Mäuse in einem Zeitraum von zwei Jahren

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

Vermeidung: Generell wurden und werden zahlreiche Experimente zum oben genannten Forschungsbereich *in vitro*, (d.h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Die Pilze werden im Labor gezüchtet, eine große Zahl von Versuchen erfolgt mit Zellkultur-Modellen. Um die Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Krankheitserreger in einem möglichst lebensnahen Modell der menschlichen Atemwege erforschen zu können, wird an unserem Institut auch ein dreidimensionales Lungengewebemodell entwickelt, in dem menschliche Zellen aus der Nasenhöhle, der Luftröhre und der tieferen Atemwege verwendet werden. Die Gewinnung vieler wichtiger Daten und die Erstellung von Hypothesen kann durch diese Methoden erfolgen. Ein völliger Verzicht auf Tierversuche ist jedoch nicht möglich, da für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen nach wie vor *in vivo* (d.h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich sind, um Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen und die im Labor gewonnenen Daten und Ergebnisse vor der Anwendung bei Patienten im lebenden Wirt zu überprüfen. Dafür sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend.

Verminderung: In den Versuchsteilen a) und c) wurden 6 Tiere pro Versuchsgruppe verwendet (Ausnahmen siehe unten), was laut Fallzahl-Kalkulation das Minimum darstellt, um statistisch haltbare Resultate erzielen zu können. Ausnahmen: Die nicht infizierten Kontrollgruppen umfassten jeweils 7 Tiere. Der Grund dafür war, dass wir zur Minimierung der Versuchstierzahl die gewonnenen Daten aus diesen Kontrollgruppen auch in Folgeexperimenten verwenden. Gruppen von 7 Tieren erhöhen hierbei die statistische Aussagekraft. In künftigen Versuchen können durch den Verzicht auf diese Kontrollgruppen viele Tiere eingespart werden, bereits neun in diesem Projekt. Bei der Etablierung eines Modells von Blutplättchen-Mangel wurden nur 3 Tiere pro Versuchsgruppe verwendet, was nach unserem Erachten das Minimum an Versuchstieren ist, um die Eignung der jeweiligen Methode beurteilen zu können.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, wurden sie immer in Gruppen gehalten. In jedem Käfig erhielten die Mäuse ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit und neben der Einstreu noch zusätzliches Nistmaterial, das sie nach unserer Erfahrung sehr gerne zum Nestbau annehmen; manche Gruppen bevorzugten ein selbst gebautes Nest außerhalb des Häuschens. Auch die

Nagehölzchen in den Käfigen wurden gerne angenommen. Die Tiere wurden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt. Dabei wurden sie auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren; die Tiere zeigen einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind deutlich handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Wenn die Tiere während der Versuche erste Krankheitssymptome zeigten, wurden ihnen in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten. Dies erleichterte ihnen die Futter- und Wasseraufnahme. Auch diese Maßnahme hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt und wird von den Mäusen gern angenommen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Projektziel: Ziel dieses Projekts war es, den Entwicklungszyklus von *I. multifiliis* zu unterbrechen, um die Weißpünktchenkrankheit unter Kontrolle zu bringen. Mit Hilfe der Antisense-Technologie sollte die Expression von Genen, die essentiell für die Zellteilung, das Wachstum und die Pathogenese von *I. multifiliis* sind, gezielt herunter reguliert bzw. völlig unterdrückt werden.

Der zu erwartende Nutzen bestand darin, Stadien des die Weißpünktchenkrankheit auslösenden Parasiten zu gewinnen bzw. zu vermehren, und danach mit Hilfe geeigneter Methoden zu versuchen, die Manifestation der Krankheit zu verhindern.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere bestand in dem Stress, dem die Fische während der Infektion ausgesetzt waren und der Krankheitssymptomatik (weiße Pünktchen auf der Haut und Verhaltensänderungen: Apathie, Anorexie, Dyspnoe) der Weißpünktchenkrankheit.

Ergebnis des Tierversuchs: In dem Versuch erkrankten 100 % der mit dem unbehandelten Parasiten infizierten Fische, während alle Fische, die mit dem behandelten Parasiten infiziert wurden, klinisch unauffällig blieben. Die aufgestellte Hypothese des Projekts wurde daher bestätigt und das Projektziel erreicht.

tatsächlicher Schaden: Die infizierten Fische zeigten Anzeichen der Weißpünktchenkrankheit (weiße Pünktchen auf der Haut und Verhaltensänderungen: Apathie, Anorexie, Dyspnoe).

tatsächliche erhobene Schweregrade: 180 Karpfen wurden gering belastet und 60 Karpfen wurden schwer belastet. 10 Regenbogenforellen, die für die Gewinnung der Parasitenstadien verwendet wurden, wurden schwer belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden insgesamt 10 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) und 240 Karpfen (*Cyprinus carpio*) für diesen Tierversuch verwendet.

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

Vermeidung: Da derzeit keine *in vitro* Zellkulturen zur Gewinnung der Parasitenstadien oder zur Imitierung der Infektionsversuche existieren, war die Verwendung lebender Tiere unerlässlich.

Verminderung: Die Versuche wurden auf Grundlage der Erfahrungen mit anderen Infektionsversuchen konzipiert und die Anzahl der Versuchstiere so geringgehalten, dass sie zu aussagekräftigen Ergebnissen führte.

Verfeinerung: Die Fische wurden mindestens dreimal täglich kontrolliert. Um den Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wurde jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Bei ersten Anzeichen einer Infektion, wie weiße Punkte auf der gesamten Epidermis, Trübung der Haut und vermehrte Schleimproduktion, wurden die Fische fachgerecht euthanasiert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in der alternden westlichen Gesellschaft. Jeder vierte Mensch leidet unter Bluthochdruck und jeder fünfte Mensch über 65 Jahren hat ein erhöhtes Risiko für die sog. diastolische Herzmuskelschwäche. Obwohl die diastolische Herzinsuffizienz heute diagnostiziert werden kann, gibt es bislang keine wirksame Behandlung, hauptsächlich weil unsere Kenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen lückenhaft sind. Rezente Studien zeigen vielversprechende kardioprotektive Effekte der Kalorienrestriktion (Nahrungsentzug durch verschiedene Diäten), die aber auf dem Niveau der gesamten Population schwer implementierbar sind. Andererseits werden momentan mit Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen eine gesundheitsfördernde Ernährungsweise getestet, bei der eine positive Wirkung auf die Herzalterung, den Allgemeinzustand wie auch auf die Lebensspanne erwartet wird. Eine mögliche therapeutische Gabe von Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen zielt in weiterer Folge auch auf eine Anwendung in klinischen Studien und damit direkten Nutzen für den Menschen ab. Ziele des Projektes waren (1) kardiovaskuläre Effekte verschiedene Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf die Entwicklung, Prävention und Therapie der altersassoziierten und Hypertonie-induzierten diastolischen Herzinsuffizienz in vivo zu untersuchen, und (2) die zugrundeliegenden Mechanismen der kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen auf Bluthochdruck, diastolische Herzinsuffizienz und Herzmuskelsteifheit zu erforschen. Der positive Effekt dieser Substanzen auf die Lebenserwartung von einfachen Organismen wurde bereits untersucht. Durch die gewonnenen Daten konnte ein erster Schritt in Richtung nahrungsbedingter Prävention und Therapie von (Salz-induzierter) Hypertonie und altersbedingter Herzmuskelschwäche gemacht werden.

Schaden für die Tiere: Es wurden sowohl nicht invasive als auch invasive Eingriffe unter Narkose als terminaler Versuch durchgeführt, die für die Tiere zwar belastend waren, aber minimale Ängste, Stress und Schmerz zuverlässig sichergestellt werden konnten. Zudem war es zu erwarten, dass sich in einem Tiermodell früh im Leben durch salzreiche Diät und eine angeborene Neigung zum Hochblutdruck eine Nierenschädigung entwickelt, die mit diastolischer Herzinsuffizienz einhergeht. Die Veränderung in der Struktur und Funktion des Herzens wurden im weiteren Verlauf mittels Isolation von Herzmuskelzellen untersucht. Es wurden 265 Mäuse und 24 Ratten verwendet, davon wurden 205 Tiere gering belastet, 6 Tiere wurden mittel belastet und 78 Tiere wurden schwer

belastet. Die Versuchstiere standen unter ständiger Beobachtung, einerseits durch geschultes Tierpflege-Personal und andererseits durch die vor Ort anwesenden zuständigen Tiermediziner. In keinem der Fälle kam es zu offensichtlichem Leiden der Versuchstiere. Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen konnten den Gesundheitsstatus im Allgemeinen verbessern und somit die oben beschriebenen negativen Effekte signifikant reduzieren.

Nutzen: Die gewählten Tiermodelle sind einzigartig, in dem sie viele klinisch-relevante Symptome einer diastolischen Herzinsuffizienz rekapitulieren, die in der gleichen Form auch bei Menschen vorkommen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Prävention und Therapie mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen gegenüber allen gängigen Medikamenten den Vorteil hat, dass diese auf alle relevante Organe (systemisch) schützend wirkt und ein breites Wirkungsspektrum zeigt. Durch die Gabe von diesen Substanzen konnte man die diastolische Herzmuskelschwäche in diesen Tieren verringern. Die Ergebnisse liefern auch neue Erkenntnisse molekularer und zellulärer Mechanismen, die zu einem besseren Verständnis der Bluthochdrucksenkung, der diastolischen Herzinsuffizienz und einen neuen Nahrungs-basierten Ansatz gegen diese und potenziell auch andere kardiovaskulären Krankheiten führen können. Die Verbesserung der altersbedingten und Hypertonie-induzierten diastolischen Dysfunktion durch Kalorienrestriktionsnachahmende Substanzen könnte sich langfristig in einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten und insbesondere eines gesunden Alterns beim Menschen widerspiegeln. Dies ist wissenschaftlich und für die Humanmedizin von großer Bedeutung. Die gewonnenen Ergebnisse werden in internationalen Journalen und als Fachbeiträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen veröffentlicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Bewilligt wurden 476 Mäuse und 72 Ratten. Davon würden insgesamt 265 Mäuse und 24 Ratten verwendet: 205 Tiere wurden gering belastet, 6 Tiere wurden mittel belastet und 78 wurden schwer belastet.

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

Vermeidung: Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen im Herzen existiert nicht und die Untersuchung ist daher an ein Lebdntiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen in diesem Falle ist unumgänglich.

Verfeinerung: Die Tiere wurden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, wurden ihnen Nestbaumaterial und/oder Häuschen zur Verfügung gestellt. Alle Versuche wurden ausschließlich von sachkundigem und geschultem Personal durchgeführt. Alle Methoden waren standardisiert und etabliert um den Stress, Ängste und Unwohl der Tiere zu vermeiden und die Belastung zu minimieren. Tiere wurden (wenn nötig) einzeln gehalten, um schon in bisherigen Versuchen beobachteten Kämpfen zwischen den Tieren vorzubeugen. Aus diesem Versuch konnten Erkenntnisse zur Verfeinerung zukünftiger Versuche gewonnen werden.

Verminderung: Es wurden so wenig wie möglich, aber so viele Tiere wie nötig eingeschlossen, um für die Statistik aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die statistisch erforderliche Gruppengröße beträgt 10-12 Tiere. Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren wurden im Projekt von 12-15 Tieren pro Gruppe (je nach Untersuchungsgruppe, Versuchsreihe und Methode) verwendet. Eine weitere Reduktion der Gruppengröße erscheint aus derzeitiger Sicht nicht sinnvoll. Ein paralleler Vergleich von verschiedenen Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen ermöglichte einen direkten Vergleich mit nur einer unbehandelten Kontrollgruppe. Gleichzeitig wurden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche und damit höhere Tierzahlen zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wurde 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 Schaden und Nutzen

Ziel des Projekts war die Erforschung der Auswirkungen, die die Wassertemperatur auf den Verlauf von PKD (Proliferative Kidney Disease) haben kann. Der Versuch wurde bei 16°C, 19°C und 22°C durchgeführt. Somit wurden Temperaturbedingungen simuliert, die im Zuge des Klimawandels auf wilde Bachforellenpopulationen zu erwarten sind. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Morbiditätsraten als auch die Ausprägung der Symptome mit steigender Wassertemperatur erwartungsgemäß zunahm. Somit konnte die aufgestellte Hypothese bestätigt und das Projektziel erreicht werden.

Nutzen: Der erwartete Nutzen bestand im Gewinn von Informationen über die Temperaturabhängigkeit von PKD bei Bachforellen.

Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden bestand in der Infektion der Fische mit *Tetracapsuloides bryosalmonae* sowie in der Haltung der Tiere bei einer Wassertemperatur über deren artspezifischem Temperaturoptimum. Die äußerlichen Anzeichen einer *T. bryosalmonae* Infektion beinhalten Atemnot aufgrund von Anämie, Dunkelfärbung der Haut sowie Aszites. Bei der Sektion sind eine Vergrößerung von Niere und Milz sowie teilweise Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum zu beobachten.

In diesem Tierversuch wurde der Schweregrad „schwer“ bei insgesamt 89 Bachforellen festgestellt. 107 Bachforellen wurden mittelgradig und 98 Bachforellen „gering“ belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

294 Bachforellen, *Salmo trutta* f. *fario*

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

Vermeidung: Der Einfluss der Wassertemperatur auf den Verlauf von PKD konnte nur erforscht werden, indem die Fische den jeweiligen Temperaturen ausgesetzt wurden.

Verminderung: Das Versuchsdesign wurde so optimiert, dass mit der geringstmöglichen Anzahl an Fischen aussagekräftige Resultate erzielt wurden.

Verfeinerung: Um die Wasserqualität zu sichern, wurden die Fische in einem Durchflusssystem mit adäquater Sauerstoffversorgung gehalten. Wasserparameter, Temperatur, pH und Ammonium-

Konzentration wurden genau beobachtet. Um die Fische an die jeweilige Temperatur zu gewöhnen, wurde ihnen pro 1°C Temperaturerhöhung ein Tag Zeit gegeben, um sich an die Temperaturänderung anzupassen. Die Fische wurden artgerecht gefüttert und engmaschig kontrolliert.

Um den Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wurde jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Wenn nötig (z.B. Lethargie, unkoordiniertes Schwimmverhalten) wurden die Tiere 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 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 (Immunschwäche, 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“, also „im Reagenzglas“ durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt (siehe „3R“). Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden.

Dieses Projekt beschäftigte sich mit zwei der wichtigsten Vertreter der Mucorales. Es handelte sich um einen Modellversuch, bei der die Infektion durch Einatmung der Sporen erfolgte (inhalative Infektion). Die Tiere erhielten vorbeugend Posaconazol, eines der wenigen Mittel gegen Pilzkrankungen, die in Laborversuchen eine Wirkung gegen die genannte Pilzgruppe zeigen und das auch in der Klinik bei Risikopatienten vorbeugend eingesetzt wird. Die verschiedenen Versuchsgruppen orientierten sich an den Risikogruppen für Mucorales-Infektionen, die ein geschwächtes Immunsystem aufweisen: Cortison-Therapie, Zytostatika-Behandlung, Diabetes, Defekte des Komplementsystems (ein wichtiges Element der angeborenen Immunität), ein Mangel an Blutplättchen sowie eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen. Zielsetzung war, durch gezielte Ausschaltung einzelner Elemente der Immunabwehr herauszufinden, welche Elemente unserer Immunität besonders zur Abwehr dieser gefährlichen Schimmelpilze dienen und bei welchen Immundefekten der vorbeugende Einsatz des Pilztherapeutikums Posaconazol unzureichend ist und daher mit sogenannten „Durchbruchinfektionen“ gerechnet werden muss. Dieses Projekt sollte also wichtige Daten für eine zukünftige Verbesserung der vorbeugenden Maßnahmen (gezielter Einsatz/angepasste Dosis/Kombination mit anderen Wirkstoffen) bei oben

genannten Patienten-Risikogruppen liefern und damit zu einer geringeren Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate durch Mucorales-Pilze beitragen.

Erzielter Nutzen: Es konnte gezeigt werden, dass der Ausfall einzelner Elemente der angeborenen Immunität noch kein deutlich erhöhtes Risiko für eine durch Einatmen übertragene Infektion mit den beiden untersuchten Pilzen darstellt. Erst eine breitere Hemmung der Abwehr, wie sie durch Zytostatika (Chemotherapie bei Krebserkrankungen) oder Cortison-Behandlung auftritt, erhöhte deutlich das Risiko für Infektion und Sterblichkeit. Vorbeugung und Behandlung mit Posaconazol stellte keinen vollständigen Schutz gegen eine Erkrankung durch die beiden Pilze dar, aber der Verlauf der Infektion verlief durch den Einsatz des Medikaments deutlich verzögert. Da die Krankheit unbehandelt sehr schnell fortschreitet, kann die Verwendung des Mittels wertvolle Zeit bringen, um die optimale Therapieform (Verwendung eines wirksameren Pilzmedikaments, chirurgischer Eingriff) zu finden.

Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass ein Teil davon an einer Pilzinfektion erkrankte.

Gegliedertes Schweregrad des Schadens:

Gering: 196; 64,1 %

Mittel: 50; 16,3 %

Schwer: 60; 19,6 %

2. Art und Anzahl der Tiere

306 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen werden generell zahlreiche Experimente *in vitro*, (d.h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Die Pilze werden im Labor gezüchtet und untersucht; auch die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Pilze wird immer zuerst auf diese Weise getestet. Eine große Zahl von Versuchen erfolgt mit Zellkultur-Modellen von menschlichen Zellen. Um die Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Krankheitserreger in einem möglichst lebensnahen Modell der menschlichen Atemwege erforschen zu können, wurde unter anderem ein dreidimensionales Lungengewebe-Modell entwickelt, in dem menschliche Zellen aus der Nasenhöhle, der Luftröhre und der tieferen Atemwege verwendet werden. Die Gewinnung vieler wichtiger Daten und die Erstellung von Hypothesen kann durch diese Methoden erfolgen. Ein völliger Verzicht auf Tierversuche ist jedoch nicht möglich, da für manche Fragestellungen und

zur Überprüfung von Hypothesen nach wie vor in vivo (d.h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich sind, um Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen und die im Labor gewonnenen Daten und Ergebnisse vor der Anwendung bei Patienten im lebenden Wirt zu überprüfen. Dafür sind reine in vitro- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend.

Verminderung: In den Versuchen dieses Projekts wurden in der Regel nur 6 Tiere pro Versuchsgruppe verwendet, was laut Fallzahl-Kalkulation das Minimum darstellt, um statistisch haltbare Resultate erzielen zu können. Die einzige Ausnahme waren die Diabetes-Versuchsgruppen, die jeweils 9 Tiere umfassten. Grund dafür war der Umstand, dass durch Diabetes möglicherweise einige Tiere in einem schlechten Allgemeinzustand sind, der sie für den Infektionsversuch ungeeignet macht. Um trotzdem aussagekräftige Tierzahl zu erreichen, waren für diese Gruppen jeweils 3 zusätzliche Tiere eingeplant. Damit sollte eine Wiederholung des Versuchs vermieden werden, die zusätzliche Tiere erfordert hätte. Zur Verminderung der Versuchstierzahl werden zudem die gewonnenen Daten der nicht infizierten Kontrollgruppen in künftigen Versuchen mit anderen krankheitserregenden Arten der Mucorales als Referenzdaten erneut verwendet.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, wurden sie immer in Gruppen gehalten. In jedem Käfig erhielten die Mäuse ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit und neben der Einstreu noch zusätzliches Nistmaterial, das sie nach unserer Erfahrung sehr gerne zum Nestbau annehmen; manche Gruppen bevorzugten ein selbst gebautes Nest außerhalb des Häuschens. Auch die Nagehölzchen in den Käfigen wurden gerne angenommen. Die Tiere wurden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt. Dabei wurden sie auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren; die Tiere zeigten einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind deutlich handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Wenn die Tiere während der Versuche erste Krankheitssymptome zeigten, wurden ihnen in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten. Dies erleichterte ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme. Auch diese Maßnahme hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt und wird von den Mäusen gern angenommen. Jeder belastende Eingriff wurde unter Narkose durchgeführt, und die Tiere wurden sehr engmaschig überwacht (bei Symptomatik alle zwei Stunden, auch

nachts). Das lokale Tierschutzgremium hatte keine weiteren Empfehlungen zur Verbesserung der Versuchsdurchführung.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Überleben eines Organismus ist an die Ausgeglichenheit seines Energiestoffwechsels gebunden. Ein Ungleichgewicht in der Energiebalance zugunsten des Energieverbrauches führt zum Abbau der gespeicherten Energiereserven, was zu Gewichtsverlust bis zur Abmagerung (Kachexie) führen kann. Kachexie stellt ein massives Problem für Krebspatienten dar. Rund 25% der Patienten sterben an den direkten Folgen der Kachexie und nicht an der zugrundeliegenden Krebserkrankung. Dabei kommt es zu einem starken Verlust von Fett- und Muskelgewebe. Tumorerkrankungen bei denen Kachexie auftritt haben generell eine schlechte Prognose. Dies liegt unter anderem daran, dass kachektische Patientinnen schlechter auf die Behandlungsmethoden der Krebserkrankung reagieren und dass das Zeitfenster zur Behandlung stark verkürzt wird. Der Hauptenergiespeicher des Körpers stellt das Fettgewebe dar. Der Abbau von gespeichertem Fett liefert wichtige Energiesubstrate sowie Botenstoffe und Signalmoleküle. Das vom Fettgewebe mittels Lipasen mobilisierte Fett dient auch dem Tumorwachstum. Unabhängig von der Tumorgröße kommt es aber „nur“ in 50% der Krebspatienten zur Kachexie.

Nutzen: Unser Projekt hatte das Ziel Mechanismen zu finden die der Kachexie (Cancer Associated Cachexia, CAC) in einer Krebserkrankung zugrunde liegen. Durch die Aufklärung dieser Mechanismen können wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, welche Ansatzpunkte für die Prävention und Behandlung von Krebs-induzierter Kachexie bieten. Um die Pathophysiologie des CAC-Syndroms zu verstehen sind Tierversuche unumgänglich. Die Maus weist Stoffwechselmechanismen auf, welche in allen Säugetieren ident sind. Wir konnten mit Hilfe der Maus Stoffwechsel- und Signalwege charakterisieren, welche den Abbau von Fett und Muskelmasse im Säuger beeinflussen. Für die Untersuchung der Mechanismen die der CAC zugrunde liegen sind zuverlässig reproduzierbare Tiermodelle unumgänglich. Es ist uns im Zuge dieses Projektes gelungen ein neues Mausmodell zu etablieren, welches robuste und reproduzierbare Daten zur Untersuchung der CAC liefert. Die Besonderheit dieses Modelles liegt darin, dass es aus einer kachexogenen und einer nicht kachexogenen Variante, die vom selben Primär-tumor stammen, besteht. Dieses neue Modell lieferte wertvolle Einblicke in die Entstehung der CAC. Unter anderem identifizierten wir generelle Faktoren, mit therapeutischen Potential, die ausschließlich in den kachexogenen Tumoren vorliegen. Ein großer Teil des Projektantrages zielte darauf aus, die Kommunikation zwischen Muskel und Fettgewebe in der Kachexie zu untersuchen.

Im Zuge des durchgeführten Projektes konnten wir zeigen, dass der Verlust des Fettgewebes in der CAC durch die vollständige Abwesenheit nicht aber durch die pharmakologische Inhibierung des ersten Enzyms in der Fettabbaukaskade stark reduziert werden kann. Es gab keine Verbesserung im Muskelverlust bei reduziertem Fettverlust in den von uns untersuchten CAC Modellen. Wir konzentrierten uns daher auf andere Mechanismen des Fettverlustes und entdeckten, dass es in der CAC nicht nur zu einer quantitativen, sondern auch zu einer qualitativen Veränderung des weißen Fettgewebes in Form von Browning kommt. Dabei erfährt das Fettgewebe einen Aufgabenwandel von einem Energiespeicherorgan zu einem oxidativen Organ, welches Energiesubstrat verbraucht um Wärme zu generieren. Wir fanden heraus das eine, über bestimmte Signalmoleküle medierte, Kommunikation verschiedener Zelltypen innerhalb des Gewebes Ursache für die qualitativen Veränderungen des Fettgewebes sind. Auf dieser Erkenntnis beruhen zahlreiche nachfolgende Untersuchungen, welche größtenteils tierversuchsfrei durchgeführt werden können.

Schaden: Zur Erreichung unserer Projektziele wurden 5865 Tiere beantragt. Davon wurden 2161 Tiere tatsächlich verwendet (36,8%). Von den verwendeten Tieren unterlagen 1398 (64,7%) dem Schweregrad bis zu und einschließlich gering (SV2), 337 (15,6%) dem Schweregrad bis zu und einschließlich mittel (SV3) sowie 426 (19,7%) dem Schweregrad schwer. 1493 Tieren wurde zur Genotypisierung eine Schwanzbiopsie entnommen. Aufgrund des Genotyps (genetisch verändert pathologisch) waren 104 Tiere schwer und 97 Tiere bis zu und einschließlich mittel belastet. Durch die Induktion von Kachexie mittels Implantierung von Tumorzelllinien waren 322 Tiere schwer, 142 Tiere bis zu und einschließlich mittel sowie 49 Tiere bis zu und einschließlich gering belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Erreichung unserer Projektziele wurden 5865 Tiere beantragt. Davon wurden 2161 Tiere tatsächlich verwendet (36,8%).

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

Wir versuchten die Anzahl sowie Leid und Stress der Tiere zu minimieren. Entsprechend internationalen Standards wurden daher Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gingen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Es wurde darauf geachtet so wenig Tiere wie möglich aber so viele Tiere wie nötig in einem Tierversuch einzusetzen um ein statistisch aussagekräftiges Resultat zu erhalten. Da mit einer vorangehenden statistischen Analyse die Gruppengröße vorhergesagt werden konnte, waren Wiederholungen von Experimenten mit geänderter Gruppengröße nicht notwendig und

konnten damit gänzlich entfallen. Damit konnte die Tierzahl stark reduziert werden. Die gewählte Zahl der Versuchstiere war den Versuchen angemessen und lieferte in allen Fällen aussagekräftige Resultate. Auch wurde auf die Durchführung der Experimente unter möglichst konstanten, standardisierten Bedingungen geachtet, was den Vergleich mit bereits vorhandenen Daten ermöglichte. Es wurde ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, so dass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere reduziert und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden konnten. Um die Dauer der Belastung zu reduzieren haben wir unter anderem versucht die aufwendige Zucht von genetisch-veränderten Tieren durch die Verabreichung pharmakologischer Wirksubstanzen, welche nur über einen kurzen Zeitraum administriert wurden, zu ersetzen. Weiters wurde durch die Verabreichung spezifischer Wirksubstanzen der Gewichtsverlust und somit das Tierleid reduziert. Durch das tägliche Protokollieren von Futteraufnahme, Körpergewicht und Schmerzverhalten der Versuchstiere in uniformen Bewertungsprotokollen wurde ein eindeutiges Zeitfenster ermittelt in dem die Aussage des Experimentes maximal das Leiden der Versuchstiere aber minimal gehalten werden konnte. Durch das engmaschige Monitoring der Tiere im Versuch konnten wir die Bestimmung des Endpunktes verbessern indem wir von einer dezidierten Prozentangabe des Gewichtsverlustes abgesehen und stattdessen mehr Wert auf infolge der Tumorgröße oder Lokalisation merkbare Einschränkungen in der Bewegung oder dem Gewichtsverlust auftretende klinisch manifeste funktionelle Störungen, beobachtbar durch Stereotypien, Schmerzverhalten, offene Wunden oder reduzierte Fellpflege, gelegt haben. Wir sind stets bemüht, auch in diesem Bereich immer dem aktuellen Stand zu entsprechen. Es kommen daher neue Methoden in der Pflege, Unterbringung und Haltung, relativ rasch den Tieren zu Gute. Den Tieren wird ein dem Gesetz entsprechender Käfig mit Nestbaumaterial, Nagehölzchen und Kartonhäuschen als Rückzugsort zu Verfügung gestellt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Non-Hodgkin Lymphome sind bösartige Lymphdrüsenerkrankungen, welche durch unkontrollierte Vermehrung von Lymphozyten gekennzeichnet sind. Bestimmte Untergruppen der Non-Hodgkin Lymphome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Standard-Behandlung dieser aggressiven Lymphome besteht aus mehreren Zyklen zytostatischer Chemotherapie, doch können Resistenzen und Rezidive auch nach erfolgreicher Therapie bei einem Teil der Patienten auftreten. Ziel dieses Projekts ist es, die Funktion und Wirkweise epigenetische aktiver Enzyme und Inhibitoren dieser Enzyme in einem Mausmodell, welches das humane Lymphom simuliert, zu studieren. Epigenetische Therapien zielen darauf ab, nicht die DNA selbst, sondern DNA verändernde Enzyme zu inhibieren, und werden bei malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems bereits in der Klinik angewendet. In vitro Versuche haben vielversprechende Ergebnisse mit epigenetischen Therapien in Bezug auf eine Verlangsamung der Tumorzellteilung gezeigt. Allerdings demonstrierten kürzlich publizierte in vivo Studien, dass der Verlust von epigenetisch aktiven Enzymen in T-Zellen das Tumorwachstum auch beschleunigen kann. Um diese Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Daten – auch auf Hinblick auf eine möglicherweise unerwartete und unerwünschte Nebenwirkung von Inhibitoren in vivo – zu klären, ist es unumgänglich, die Experimente auf Ebene des Mausmodells (Knock-Out und Inhibitor-Studien) anzusiedeln. Weiters zu beachten ist, dass der Einfluss von epigenetisch aktiven Enzymen und deren Inhibition auf die Tumorentwicklung sehr stark vom Differenzierungsgrad und dem Entwicklungsstadium der einzelnen Zelle abhängt, was mit in vitro durchgeführten Versuchen nicht ausreichend simuliert werden kann.

Erreichte Ziele: Der Tierversuch konnte nicht im geplanten Zeitraum beendet werden, da sich aus den durchgeführten Analysen neue wissenschaftliche Erkenntnisse und weitere molekulare Untersuchungen ergeben haben. Daher wurde ein Antrag auf Verlängerung eingebracht und weitere Versuchstiere in die Studie einbezogen. Die bisherigen Resultate haben neue Erkenntnisse zur Wirkung von Therapeutika ergeben, die epigenetische Enzyme inhibieren. Die getesteten Inhibitoren zeigten eine Tumorinhibierende Wirkung. Weiters konnten wichtige molekulare Erkenntnisse zur Tumorentstehung gewonnen werden. Die Resultate der Studie werden in Fachjournalen publiziert und wurden bereits auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert.

Neben wichtigen Erkenntnissen zur Krebsentstehung könnten unsere Studien auch neue therapeutische Optionen für erkrankte Patienten eröffnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geschilderte Studie wurden insgesamt 588 Versuchstiere eingeplant. Es wurden bisher 466 Tiere verwendet, von welchen 239 als schwer belastet eingestuft wurden. Die Tumore entstehen im Thymus und führen ab einer gewissen Größe zu Atmungsschwierigkeiten und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Tiere.

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

Durch häufige Beobachtung und Untersuchung konnte das Leiden der Tiere weitgehend begrenzt werden. Die Behandlung mit therapeutischen Mitteln wurde von den Versuchstieren durchwegs gut toleriert und führte zu keinen akuten Nebenwirkungen. Von den Tumoren konnten auch Zellkulturen etabliert werden, welche in weiterer Folge für Experimente zur Verfügung stehen und die Notwendigkeit weiterer Tierversuche vermindern.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Ziele wurden gemäß des Tierversuchsantrags teilweise erfolgreich umgesetzt. Aufgrund von Engpässen in der Drittmittel-basierten Projektfinanzierung konnten nicht alle geplanten Untersuchungen abgeschlossen werden und sind nun Gegenstand des Tierversuchsantrags.

2. Art und Anzahl der Tiere

Von den 536 beantragten Versuchstieren wurden 269 verwendet. Der tatsächlich aufgetretene Schweregrad war schwer.

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

Vermeidung: Die hier beschriebenen Tiermodelle für Krebswachstum und Metastasierung können nicht ersetzt werden. Darüber hinaus benötigen Studien zur Wirksamkeit von Hemmstoffen Versuche am Tier. Sollten sich jedoch in den ersten Phasen der Studie Zelllinien oder Hemmstoffe als unbrauchbar erweisen, wird der entsprechende Ansatz nicht weiter verfolgt. Somit werden durch den stufenförmigen Aufbau des beantragten Projekts nicht notwendige Tierversuche a priori vermieden.

Verminderung: Alle erwähnten HCC Zelllinien sind gut erprobt, wodurch keine Tests für die Tumorigenität erforderlich sind und eine geringe Versuchstierzahl notwendig ist. Zusätzlich werden weitest gehende Zellkulturexperimente im Vorfeld durchgeführt, um auf die Sensitivität der Zelllinien für die geplante Behandlung zu schließen. Somit wird nur die minimale Anzahl an Versuchstieren für die Experimente eingesetzt. Unsere Erfahrungen aus vorangegangenen Studien mit Tierversuchen haben gezeigt, dass acht Versuchstiere pro Gruppe notwendig und ausreichend sind.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Laut WHO betrifft Hungersnot weltweit jeden achten Menschen. Im Zustand der Mangelerkrankung sind diese Personen besonders anfällig für Infektionskrankheiten. Leider gibt es bisher nur wenige Studien, die den Einfluss von Mangelerkrankung 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. 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. Im Rahmen dieses Projektes konnten wir zusätzlich einen Zusammenhang zwischen Eisen, infektiösen Erregern und dem Dopaminhaushalt analysieren. Dies ist insbesondere für Patienten eines septischen Schocks, die sehr häufig Dopamin erhalten um ihren Kreislauf zu stabilisieren, von großem Interesse.

Nutzen: Es ist also von größter Bedeutung, die Problematik der Mangelerkrankung und die Rolle des Eisenhaushaltes im Hinblick auf das Infektionsrisiko und die Immunfunktion in geeigneten Tiermodellen zu untersuchen, um daraus wichtige Schlüsse für die Optimierung von Prophylaxen und Therapien (Eisensubstitution) in den betroffenen Regionen ziehen zu können. Im Laufe dieses Modells untersuchen wir auch weitere Einflussfaktoren wie die Rolle von Catecholamine während einer Infektion. Zusammenfassend ist dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel und Infektion zu lösen und somit vielen Millionen Menschen helfen zu können. Wir konnten großteils die in diesem Projekt definierten Ziel umsetzen und haben die Ergebnisse in einem peer-reviewed Journal mit open access veröffentlicht. Somit stehen generierten Daten auch einer breiten Masse zu Verfügung.

Schaden für die Tiere: Die Konfrontation mit einem infektiösen Erreger kann im Rahmen der Immunantwort zur Grippe-ähnlichen Symptomen sowie einer kurzfristigen Reduktion der Trinkwasser- und Nahrungsaufnahme der Versuchstiere führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt wurden in diesem Projekt 642 Mäuse genehmigt. Davon wurden 470 Mäuse, welche mit dem Schweregrad „schwer“ definiert wurden, und 138 Mäuse mit einem „geringen“ Schweregrad verwendet. Der definierte Schweregrad wurde in den Experimenten bestätigt und daher nicht verändert. Insgesamt wurden 608 Mäuse verwendet. Die Differenz zwischen genehmigten und verwendeten Mäusen ergibt sich aus Adaptionen innerhalb des Projektes.

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

Vermeidung: Vordaten konnten bereits in Zellkultur gewonnen werden. Die bereits vorhandenen Daten konnten eine wichtige Rolle einer Mangelernährung während einer Infektion feststellen. Des Weiteren konnten wir den Einfluss von Dopamin auf den Eisenmetabolismus der Bakterien gänzlich in Zellkultur untersuchen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage von Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist. Eine weitere Verminderung der Tieranzahl ist aufgrund der Varianz dieses in vivo Modells nicht möglich.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben. Auch wurden die Abbruchkriterien zusammen mit Veterinärmediziner innerhalb des Projektes erweitert und verfeinert. Des Weiteren findet eine genaueste Dokumentation über die Experimente statt, um so möglichst viele Informationen daraus zu gewinnen. Diese Dokumentation wurde im Laufe des Projektes digitalisiert um die Anzahl der Parameter zu vergrößern und eine längere Speicherung der Daten zu gewährleisten. Zukünftig wären „exit strategies“ sinnvoll, um bei einer zu großen Varianz oder einer zu geringen Tieranzahl weiterhin wichtige Informationen zu generieren und so einfacher zwischen Versuchen wechseln zu können.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel: Entwicklung eines Impfstoffes zur Vorbeugung des Geflügeladenovirus-induzierten Krankheitsbildes der Einschlusskörperchenhepatitis (IBH).

Nutzen: Im vorliegenden Versuch wurden Kenntnisse über die Schutzwirkung, sowie zukünftige Möglichkeiten zur Verbesserung der Immunogenität, einzelner Adenovirusbestandteile, die als rekombinante Proteine verimpft wurden, gewonnen. Diese Ergebnisse dienen zur Herstellung und Anwendung dieser Komponenten im Rahmen eines bis dato nicht vorhandenen, effizienten und zugleich anwendungssicheren Impfstoffes gegen das wirtschaftlich bedeutsame Krankheitsbild der Einschlusskörperchenhepatitis, mit besonderem Augenmerk auf den Kreuzschutz zwischen unterschiedlichen relevanten Serotypen.

Schaden für die Tiere: Bei nicht geschützten Tieren und Kontrolltieren kam es im Zuge der Infektion mit virulenten Adenoviren zu Leberläsionen und Mortalitäten. Insgesamt setzten sich die Schweregrade im vorliegenden Versuch aus 34 schwer, 42 mittel-, und 167 geringgradig betroffenen Tieren zusammen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt: 303 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner

Davon tatsächlich verwendet: 243 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner

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

Vermeidung: Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich, da die Ausbildung einer Immunität als Reaktion des Wirtes auf Kontakt mit dem entwickelten Impfstoff, sowie deren schützende Wirkung gegenüber einer Infektion, untersucht werden sollten. Dieses Ziel ist mit Alternativmethoden nicht zu erreichen.

Verminderung: Es wurde die minimale Anzahl von Tieren verwendet, mit der die statistische Aussagekraft der Ergebnisse sichergestellt werden konnte.

Verfeinerung: Die Tiere wurden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Regelmäßige Beobachtungen, klinische Untersuchungen, Überprüfen des Gesundheitsstatus der Tiere sowie die Festsetzung von Abbruchkriterien haben dazu geführt, dass protrahiertes Tierleid

verhindert bzw. verringert werden konnte. Entsprechend eines etablierten Scoringsystems wurden jene Tiere, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit befanden, euthanasiert.