

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

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

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine Erkrankung mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von ca. 3 Jahren und tritt ungefähr so oft auf wie bösartige Gehirntumore. Bis heute gibt es lediglich zwei zugelassene Medikamente, welche zwar die Lungenfunktion verbessern können aber keinen Einfluss auf die Überlebensdauer haben. Der Tierversuch dient dazu, den Einfluss eines Signalweges in Immunzellen auf die Entstehung der Lungenfibrose zu überprüfen um mögliche neue Therapien für die idiopathische Lungenfibrose identifizieren zu können. In Laborversuchen konnten wir bereits zeigen, dass der von uns gewählte Signalweg für die Erhöhung von fibroseassoziierten Proteinen verantwortlich ist.

zu erwartender Nutzen: Durch das Erforschen der Funktion des Signalwegs erhoffen wir uns dessen Funktion in Immunzellen besser verstehen zu können um mögliche neue Ziele für die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose zu evaluieren. Dadurch könnten unsere Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose helfen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um möglichen Schmerzen vorzubeugen, werden die Tiere mit Schmerzmitteln behandelt. Substanzen werden unter Narkose inhaliert um die Entstehung einer Lungenfibrose auszulösen. Um mögliche Gesundheitsbeeinträchtigungen zu erkennen, werden die Tiere engmaschig kontrolliert, um bei etwaigen Verschlechterungen des Gesundheitszustandes raschest möglich eingreifen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 82 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Forschungsfragen, welche sich durch den Einsatz von Experimenten ohne Tiere beantworten lassen, werden wir im Labor an Zellen untersuchen. Jedoch sind Studien im Tiermodell die einzige Alternative zu Versuchen an Menschen, um die Funktion des Signalweges auf die Entstehung von Lungenfibrose zu studieren.

Verminderung: Um die Zahl der verwendeten Tiere so gering wie möglich zu halten, wurden Fallzahlberechnungen durchgeführt. Weiters werden die Experimente so geplant, dass die Variation zwischen einzelnen Versuchen möglichst gering ist. Um die Wiederholung der Versuche durch andere Institutionen zu vermeiden, werden alle Ergebnisse in internationalen Fachzeitschriften für die Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Verfeinerung: Die Tiere werden in störungsarmer Umgebung gezüchtet und jeglicher Stress versucht, so gut wie möglich zu vermeiden. Die Käfige werden mit Beschäftigungsmaterial bestückt und Tiere in Gruppen gehalten. Um den Stress der Tiere während der Versuche auf ein

Minimum zu reduzieren, wird anstelle von mehreren Injektionen die Testsubstanz über das Trinkwasser zugeführt.

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 entwickeln wegen erhöhtem Gefäßwiderstand in der verhärteten Leber und vermehrtem Blutfluss in den Bauchorganen einen Pfortaderhochdruck. Aktuell sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei Pfortaderhochdruck stark limitiert und nur eingeschränkt wirksam. Zudem ist kaum bekannt, in welchem Umfang sich geschädigtes Lebergewebe (Leberzirrhose) wieder zu gesundem Gewebe rückformen bzw. dies durch Medikamente unterstützt werden kann. Es ist nötig, das Potenzial und die mögliche Beeinflussung dieser Rückbildung zu erforschen, da es eine Alternative zur Lebertransplantation darstellt. Die mögliche Rückbildung der Leberzirrhose zu gesundem Gewebe, die dadurch entstehende Senkung des Pfortaderhochdruck und der Einfluss von verschiedenen Behandlungsplänen während dieser Heilungsphase werden innerhalb einer vorab geprüften und von Experten begutachteten Forschungsförderung über mehrere Jahre im Tiermodell erforscht.

Zu erwartender Nutzen: Besseres Verständnis über eine potenzielle Rückbildung einer stark geschädigten Leber (Leberzirrhose) zu einem gesünderen Organ und über zukünftige unterstützende oder prozessanregende Therapien für Patienten mit Leberzirrhose, womit eventuell eine Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität erreicht werden kann.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erwarten mehrere schonend durchgeführte Injektionen oder spezielle Fett-Diäten. In einem sehr kleinen Bruchteil der Tiere wird unter Narkose, mittels Ultraschall und Nadel durch die Bauchdecke Lebergewebe entnommen. In Summe erfolgt eine mittelgradige Belastung, welche durch Schmerzmittel weitgehend kompensiert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung, wurden 1302 männliche Sprague Dawley Ratten und 1683 männliche C57BL/6 Mäuse für 5 Jahre Forschungszeit beantragt.

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

Vermeidung: Die in dieser Studie in vivo gesammelten Daten, liefern Erkenntnisse über molekulare und strukturelle Mechanismen bei Leberzirrhose mit Pfortaderhochdruck, welche in Zukunft mit Hilfe von in-vitro Versuchen weiter untersucht werden können. Zudem wird die Eignung einzelner Tiermodelle für dieses Forschungsfeld für zukünftige Forschungsfragen überprüft und bewertet.

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

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methoden angewendet, die Experimente von sachkundigen und erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, und die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose/Sedierung und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

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

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

Altern wird aus biologischer Sicht als eine im Lauf des Lebens zunehmende Anhäufung von degenerativen Veränderungen definiert, die zu Fehlfunktionen der Organe und schließlich zum Tod führt. Die Suche nach Methoden den Alterungsprozess aufzuhalten oder zu verlangsamen ist vermutlich so alt wie die Menschheitsgeschichte selbst. Während die moderne Gesellschaft eine Fülle von Verbesserungen hervorgebracht hat um die Lebenserwartung zu erhöhen, gibt es noch keine pharmakologischen Wirkstoffe, von denen nachgewiesen wurde, dass sie das Altern des Menschen verzögern. Ein großes Hindernis den Alterungsprozess direkt im Menschen zu untersuchen ist dessen lange Lebenszeit und der damit verbundene langsame Vorgang des Alterns. Daher sind Tiermodelle, die sowohl kurzlebig als auch experimentell zugänglich sind, für die Altersforschung von entscheidender Bedeutung. Der afrikanische Killifisch *Nothobranchius furzeri* ist die Wirbeltier-Art mit der kürzesten beschriebenen Lebensspanne und wurde erst kürzlich als perfekt geeigneter, neuer Modellorganismus zur Erforschung des Alterungsprozesses vorgeschlagen. Das vorgeschlagene Projekt beschäftigt sich mit der Erforschung von epigenetischen Wirkstoffen auf den Alterungsprozess im Modellsystem *Nothobranchius furzeri*. Unter Epigenetik versteht man vererbare Änderungen des Erbguts, die nicht auf Mutationen in der DNA Sequenz beruhen. Der Alterungsprozess ist mit tiefgreifenden Veränderungen im Epigenom verbunden, die zu Veränderungen der Ablesbarkeit von Genen, der epigenetischen Landschaft und der Genomarchitektur führen. Unser Ansatz basiert auf der Idee mittels der Administration einer epigenetisch wirksamen Substanz den Alterungsprozess positiv zu modulieren. Somit folgt diese Strategie einem sich in der Medizin abzeichnendem Paradigmenwechsel, wobei der Alterungsprozess als solcher präventiv behandelt wird und nicht eine einzelne Krankheit, sodass die gewonnenen Ergebnisse auch relevant für die Evaluierung weiterer epigenetischer Interventionen haben werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse über den Einfluss eines epigenetischen Wirkstoffs auf den Alterungsprozess im Modellsystem *Nothobranchius furzeri* werden nicht nur für diese Tierart Relevanz haben, sondern voraussichtlich für alle Wirbeltiere, den Menschen miteingeschlossen. Besonders die Resultate über die Veränderungen Ablesbarkeit von Genen nach Administration einer epigenetisch wirksamen Substanz werden direkt dazu beitragen bisher unbekannte molekulare Mechanismen, die den Alterungsprozess steuern, aufzuzeigen. Diese Forschungsergebnisse könnten einen wichtigen Schritt in Richtung Entwicklung epigenetisch basierter Therapien darstellen, welche auch beim Menschen die Lebensdauer verlängern und ein Altern in Gesundheit unterstützen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Einschätzung des Tierversuches erfolgt in seiner Zuordnung des höchsten Schweregrads als „mittel“, wobei dies nur auf eine geringe Anzahl von Versuchstieren zutrifft. Die zu erwartenden Schäden für die Tiere in Form von Leiden,

Schmerzen und Ängsten stellen zu 75,67 % den Schweregrad „GERING“ und zu 24,33 % den Schweregrad „MITTEL“ dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 411 Fische benötigt.

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

Vermeidung: Da es sich bei dem afrikanischen Killifisch *Nothobranchius furzeri* um ein neues Modellsystem handelt sind keine Vordaten über den Effekt einer epigenetischen Substanz auf den Alterungsprozess vorhanden. Es ist daher nicht möglich, diese Studie in vitro durchzuführen und eine Vermeidung von Tierversuchen daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert. Um die Anzahl der verwendeten Versuchstiere weiter zu verringern, werden Versuchsreihen umgehend analysiert. Sollten bereits mit weniger als den angegebenen Tieren eindeutige Aussagen getroffen werden können, werden die Versuche eingestellt. Die Versuchsanordnung orientiert sich an gängiger Laborpraxis, um die Belastung der Tiere zu minimieren.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden nach internationalen etablierten Protokollen unter standardisierten Versuchsbedingungen gehalten, welche ihren artgerechten Verhaltensansprüchen entspricht und dadurch Stress minimiert. Sie werden mindestens zweimal täglich bezüglich der Sicherstellung des Tierwohls kontrolliert.

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

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

Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten stellen Herz-Kreislaufkrankungen nach wie vor eine der Haupttodesursachen dar. Unsere experimentellen Daten legen nahe, dass Behandlung, sowohl mit dem Vitamin B3, als auch mit einer Kombination der Vitamine B9 und B12, bei Herzschwäche eine Verbesserung herbeiführen kann. Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, ob eine Vitaminkombination von B3, B9, und B12, synergistische Wirkung hat, und ob diese Behandlung auch in Kombination mit einer Standardtherapie der Herzschwäche von Vorteil ist.

Der zu erwartende Nutzen ist, dass mit diesem Projekt die Basis für neue Therapiemöglichkeiten bei Herzschwäche gelegt wird.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation am Herzen unter Vollnarkose und der dadurch induzierten, maximal 4 Wochen dauernden Herzschwäche. Außerdem werden physische Belastungstests durchgeführt, in denen ein kleiner Teil der Tiere zur vollkommenen Erschöpfung getrieben wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

404 C57BL/6CrI Mäuse

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

Vermeidung: Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt sowie angemessene Methoden zur 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.

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

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

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

Bisher gibt es nur wenige erste Daten, die den Zusammenhang zwischen soliden kindlichen Tumoren und der Zusammensetzung der Darmbakterien (dem Mikrobiom) widerspiegeln. Diese zeigen jedoch, dass es im Rahmen von Tumorerkrankungen bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern, zu einer Veränderung des Mikrobioms kommt. Diese Veränderungen konnten im Tiermodell bereits näher untersucht werden. Die beobachteten Veränderungen waren mit einer Entzündungsreaktion, Fettgewebsverlust und erhöhter Darmdurchlässigkeit vergesellschaftet. Nun stellt sich die Frage, ob diese negativen Einflüsse durch eine (positive) Beeinflussung des Mikrobioms mittels Probiotika, Postbiotika und Bakteriozinen vermindert werden können.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten Injektionen mit Zellen menschlicher solider kindlicher Tumore beziehungsweise Kontrollmedium. Innerhalb von ca. 9 Wochen bilden sich bei den Tumortieren Metastasen aus. Die Tumormäuse unterliegen einer katabolen Stoffwechsellaage mit Gewichtsverlust. Die Tiere werden täglich visitiert, erhalten adäquate Schmerztherapie und werden, falls erforderlich, auch frühzeitig von ihren Leiden erlöst.

Zu erwartender Nutzen: Sollten sich durch die Gabe von Probiotika, Postbiotika oder Bakteriozinen positive Erfolge in Bezug auf die Modifikation des Mikrobioms im Tierversuch erzielen lassen, welche zu einer Verbesserung von Inflammation und/oder Darmwanddurchlässigkeit und/oder Katabolie führt, könnten die entsprechenden Therapien zeitnah auf den Menschen angewendet werden und zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität im Rahmen von Tumorerkrankungen beitragen. Für die Tiere selbst ergibt sich aus den Erkenntnissen kein Vorteil.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Untersuchung werden 122 Mäuse benötigt

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

Vermeidung: Die Mikrobiomforschung - also die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Darmkeimen und dem Organismus - beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen Organismus und Bakterien. Diese Zusammenhänge sind nur im Lebedtiermodell untersuchbar. Mit zunehmenden Erkenntnissen sind die Daten jedoch rasch auf den Menschen übertragbar, sodass schon in naher Zukunft an humane Studien zu denken ist. Die gewonnenen Daten werden in hochrangigen internationalen medizinischen Journalen veröffentlicht und bei internationalen Kongressen vorgestellt, um eine doppelte Durchführung zu verhindern. Die Ergebnisse werden auch Einfluss in die medizinische Lehre am Universitätsstandort nehmen.

Verfeinerung: Es werden Nestbaumaterial und Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird täglich vom Tierpflegepersonal und in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich aber so viele Tiere wie nötig, um für die Statistik signifikante Ergebnisse zu erhalten, eingeschlossen. Durch eine weitere Verwendung von Serum und Gewebe für zusätzliche biochemische Messungen wird die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

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

zu erwartender Nutzen: Diese Studie ermöglicht das bessere Verständnis des Kalziumhaushalts im Skelettmuskel. Ein Verständnis dieser grundlegenden Prozesse ermöglicht auch eine zukünftige therapeutische Intervention.

Es ist seit längerem bekannt, dass dem Kalziumhaushalt und speziellen Ionen-Kanälen im Skelettmuskel eine wichtige Funktion zukommt. Allerdings konnte dies bisher nur unter sehr speziellen Bedingungen beobachtet werden, welche aber natürlicherweise im Muskel so nicht anzutreffen sind. Eine neuentwickelte Technik erlaubt es nun, diesen wichtigen Prozess erstmals auch unter natürlichen Bedingungen zu beobachten.

Allerdings war es bisher nicht möglich diese Versuche an Muskelfasern der Maus durchzuführen, da diese relativ schlecht zu erregen sind. Durch körperliches Training (freiwilliges Laufen der Mäuse im Laufrad) kann die Erregbarkeit der Skelettmuskelfasern erhöht werden. Um die notwendige wissenschaftlich Standardisierung zu erreichen ist es notwendig für die immer gleichen experimentellen Rahmenbedingungen zu sorgen. Der Gold-Standard dafür ist das Laufband, welches uns erlaubt Trainings-Zeiten und -Intensitäten exakt zu definieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere bewegen sich auf einem eigens dafür entwickelten Laufband, wobei das Training bei geringer Intensität (der Großteil der verwendeten Mäuse) dem natürlichen Laufverhalten der Tiere entspricht, so wie sie das auch während ihrer nächtlichen Aktivität zeigen. Das Laufband ist nur notwendig, um eine exakte Quantifizierung des Bewegungsumfangs zu erlauben (Dauer, Laufgeschwindigkeit) und, wichtiger, diese auch aktiv steuern zu können, um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Eine kleine Gruppe an Tieren trainiert mit hoher Intensität.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 760 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Derzeit ist das körperliche Training von Mäusen das einzige bekannte Mittel, um Skelettmuskelfasern der Maus dahingehend zu verändern, dass sie mittels Elektrostimulation erregt werden können. Dieses körperliche Training kann nur an lebenden Mäusen durchgeführt werden und nicht etwa in einem In-vitro-Modell.

Verminderung: Ein erfolgreiches Training, d.h. ein hoher Prozentsatz an erregbaren Skelettmuskelfasern, reduziert die Anzahl der Mäuse. Außerdem wird die vom Antragsteller entwickelte Technik ständig verbessert, um die Anzahl der benötigten Tiere zu verringern.

Verfeinerung: Die Mäuse werden unter optimierten Haltungsbedingungen gehalten und ausschließlich von ausgebildetem Personal versorgt. Den Mäusen werden nach dem Versand, am Tag vor dem Training und unmittelbar vor der eigentlichen Trainingseinheit die notwendigen Anpassungsphasen eingeräumt, um Stress zu minimieren.

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

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

Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung von Alkohol (Ethanol) auf die benötigte Konzentration des Narkosegases Sevofluran zur adäquaten Aufrechterhaltung einer Vollnarkose.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis der Auswirkung der weit verbreiteten Freizeitdroge Alkohol auf die Narkose mittels Sevofluran sowie daraus abzuleitende Erkenntnisse in der perioperativen Schmerztherapie bzw. Prämedikation vor Narkosen

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden während des Experiments ist gering, es erfolgt jedoch eine Tötung der Tiere nach Beendigung des Experiments. Den Tieren wird eine zuvor berechnete Dosis Ethanol über eine dünne Kanüle direkt in die Bauchhöhle verabreicht. Anschließend werden sie mittels des Narkosegases Sevofluran in einem gefluteten Käfig narkotisiert und beobachtet. Während der Narkose wird ein standardisierter Schmerzreiz gesetzt und die Reaktion des Tieres darauf getestet. Auch bei einer Abwehrbewegung ist eine bewusste Wahrnehmung des Schmerzes aufgrund der aufrechten Narkose ausgeschlossen. Anschließend werden sie noch während der aufrechten Narkose mittels einer terminalen Blutabnahme getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 48 Wistar Ratten in der Studie verwendet 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 Belastung 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 ist nicht möglich.

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

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

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

Nahrungsmittelallergien stellen sowohl für Menschen wie auch für Tiere ein hohes Gesundheitsrisiko dar. Man weiß heute aber dass sowohl Nahrungsbestandteile wie auch die Nahrungszusammensetzung Allergien fördern kann oder präventiv wirkt. Ebenso ist eine reduzierte Verdauung von Nahrungsbestandteile mit der Induktion einer Nahrungsmittelallergie in Verbindung zu bringen.

zu erwartender Nutzen: Es ist ganz entscheidend Risikofaktoren und auch Möglichkeiten einer Allergie vorzubeugen zu untersuchen. Dieses Wissen wird nicht nur Menschen zugutekommen und die Patientensicherheit erhöhen, sondern wird auch in der Behandlung von zu Allergien neigenden Tieren zum Einsatz kommen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 248 Tiere

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

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

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

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

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

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

Osteoporose stellt eine bedeutende Volkskrankheit dar und osteoporosebedingte Frakturen betreffen statistisch jede 2. Frau über 50 Jahren, aber auch Männer. Bedingt durch den demographischen Wandel und der zunehmenden Alterung der Bevölkerung steigt die Prävalenz osteoporosebedingter Frakturen. Aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate nach osteosynthetischer Versorgung dieser Frakturen sind neue Therapieansätze zu verbesserter Osseointegration dringend notwendig. Neuere Studien haben ergeben, dass die positiven Auswirkungen von mesenchymalen Stromazellen (MSCs) auf die Geweberegeneration meist nicht durch direkten Gewebeersatz aufgrund von Differenzierung der transplantierten MSCs vermittelt werden, sondern vielmehr durch parakrine Mechanismen im Gewebe vorhandene, endogene Zellen zur Regeneration angeregt werden. Diese Prozesse werden durch extrazelluläre Vesikel (EVs), welche von MSCs sezerniert werden, vermittelt. EVs sind Membranvesikel mit einem Durchmesser von 40- 150 nm, die eine Schlüsselrolle bei der interzellulären Kommunikation spielen, indem sie Proteine und genetische Information von einer Zelle zur anderen transferieren. Darüber hinaus wurde berichtet, dass EVs ähnliche funktionelle Eigenschaften aufweisen können wie jene Zellen, von denen sie sezerniert wurden. Das Ziel dieses Projekts ist es zu untersuchen, ob durch lokale Gabe von extrazellulären Vesikeln, welche aus Kulturüberständen von humanen mesenchymalen Stammzellen aus der Nabelschnur unter GMP-Bedingungen aufgereinigt wurden, die Osseointegration von Implantaten in osteoporotischen Knochen verbessern werden kann.

Zu erwartender Nutzen: Unsere Hypothese ist, dass die Anwendung von hUCMSC-EVs bei osteopenischen Knochenläsionen entzündliche Prozesse begrenzt (Immunmodulation), fibrotische Reaktionen reduziert und die Gewebereparatur stärkt, wodurch die Einheilung signifikant gefördert wird. Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage für die Weiterentwicklung von Behandlungsmöglichkeiten bei Konchenfrakturen in Osteoporosepatienten dienen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind erfahrungsgemäß in Ihrer Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt, und sie sind in der Lage die operierten Gliedmaßen sofort voll zu belasten. Der operative Eingriff führt zu einer Schwellung des umgebenden Gewebes. Dies kann in einzelnen Fällen vorübergehend zu einer Schonhaltung bzw. einem veränderten Gangbild führen. Allerdings kann auch dieser Zustand als gering- bis mittelbelastend betrachtet werden und sollte sich erfahrungsgemäß innerhalb weniger Tage normalisieren. Die Versuchsdauer beträgt maximal 8 Wochen und die Tiere werden anschließend schmerzlos euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt werden insgesamt 130 adulte, 3 Monate alte, weibliche Sprague Dawley Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Der komplexe Prozess der Implantateinheilung bei Osteoporose kann nicht im theoretischen Modell oder in vitro in seiner Gesamtheit simuliert werden und kann letztendlich nur im Tierversuch aussagekräftig studiert werden. Dies lässt sich auch damit begründen, dass für den beantragten Versuch das Immunsystem des Versuchstieres, die Blutversorgung und die damit einhergehende Einwanderung von Zellen aus der Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg haben.

Verminderung: Für die verschiedenen Analysen ist eine bestimmte Probenuntergrenze nötig, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Insbesondere die biomechanischen Untersuchungen bedürfen eines gewissen Probenminimums. Mithilfe einer statistischen Stichprobenberechnung haben wir die geringste mögliche Versuchstieranzahl errechnet. Um Kontrolltiere einzusparen sollen beide Femora ein Schraubenimplantat erhalten, dies reduziert die Tieranzahl erheblich.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage post OP ein spezielles, weiches Celluloseeinstreu, um keine Reizung der Hautnaht auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend reagieren zu können (z.B. Analgesie, Abbruch). Nach Abheilen der Hautwunden erhalten sie außerdem wieder ihre Rattentunnel als Unterschlupf.

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

zu erwartender Nutzen und Projektziele: Unbehandelter Eisenmangel kann von allgemeinen Symptomen wie Müdigkeit und Nagelveränderungen aber auch zu Blutarmut führen. Neben der Behandlung der Ursache ist auch die Gabe von Eisen wichtig für die Verbesserung der Beschwerden. Dafür kann neben einer eisenreichen Ernährung eine Behandlung mit Eisentabletten erfolgen. Da Eisen aber allgemein schlecht aus der Nahrung in den Körper aufgenommen werden kann, muss bei vielen Patienten Eisen als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht werden. Dabei sind in Österreich verschiedene i.v. Eisenpräparate erhältlich und zugelassen. Eines dieser Präparate führt bei über der Hälfte der mit diesem speziellen Präparat behandelten Patienten zu einem vorübergehenden oder anhaltenden Abfall von Phosphat im Blut. Insbesondere bei wiederholter Therapie mit diesem Eisenpräparat kann dieser Phosphatmangel im Blut wiederum zu schwerwiegenden Komplikationen wie Muskelschmerzen und Knochenerweichung sowie Knochenbrüchen führen. Eine detaillierte Erhebung der Wirkung der Eisenpräparate auf den Phosphatgehalt im Blut kann nur in einem lebenden Organismus selbst durchgeführt werden. Die Untersuchungen sind für den sicheren Einsatz der heute verfügbaren Eisenpräparate für die Infusion von Bedeutung. Darüber hinaus erwarten wir einen Erkenntnisgewinn, der die Behandlung von anderen Erkrankungen des Knochens und des Phosphathaushaltes verbessern könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den C57Bl/6 Mäusen kommt es durch die eisenarme Diät und die Blutabnahmen zu Eisenmangel und Blutarmut. Das kann zu einer kurzzeitigen Kreislaufbelastung führen, die aber zu keiner schweren Beeinträchtigung der Versuchstiere führen soll. Zudem werden die Tiere von geprüften Tierpfleger/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie der Allgemeinzustand der Tiere während der Behandlungsphase täglich kontrolliert. Die intravenösen Verabreichungen und Blutabnahmen werden mit Fixationsapparatur durchgeführt, falls notwendig und um das Leiden der Tiere zu minimieren, werden die Tiere im Bedarfsfall narkotisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 402 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die Grundlagen des Eisen- und Phosphatstoffwechsels, sowie die Wirkung der Eisenmedikamente werden so weit wie möglich in Zellkulturexperimenten untersucht, um die nötigen Versuche an Tieren auf ein Minimum zu reduzieren. Jedoch können die genannten Fragestellungen des Tierversuches nicht nur durch Ersatzmethoden beantwortet werden, da

das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden muss.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf Grundlage von Literatur und Statistiken so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist. Wenn Zwischenauswertungen ergeben, dass eine statistisch verlässliche Aussage bereits mit weniger Versuchstieren möglich ist, wird die Versuchsplanung insofern angepasst, dass weniger Tiere verwendet werden.

Verfeinerung: Um die Regeneration der Tiere nach der Blutabnahme zu fördern, wird der Blutverlust mit Flüssigkeitsersatz kompensiert und falls notwendig auch auf Wärmezufuhr geachtet. Es ist vorgesehen innerhalb der darauf folgenden Stunden intensiver auf den Allgemeinzustand der Mäuse zu achten als ohnehin üblich. Sollten bei einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben. Die Tiere werden bei Versuchsende bei tiefer Allgemeinnarkose euthanasiert.

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

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

Exokrines Gewebe im Pankreas kann im Unterschied zu den endokrinen pankreatischen Zellen sehr rasch regenerieren. Bereits seit längerem ist bekannt, dass ein partieller Verlust von exokrinem Gewebe, wie zum Beispiel bei einer akuten Pankreatitis, rasch durch Proliferation von verbleibenden exokrinen Zellen kompensiert werden kann. Erst kürzlich konnte aber gezeigt werden, dass nicht alle exokrinen Zellen proliferieren können, und dass es noch alternative Mechanismen der Regeneration gibt. Wie diese Mechanismen auf molekularen und zellulärer Ebene reguliert und umgesetzt werden, ist bisher noch vollkommen unverstanden. Ziel der hier beantragten Versuche im Modell Zebrafisch ist ein besseres Verständnis dieser alternativen Regenerationsprozesse und die Charakterisierung möglicher exokriner bzw. pankreatischer Stammzellen.

zu erwartender Nutzen: Ein detailliertes Wissen über die zugrundeliegenden Mechanismen und beteiligten Zelltypen der exokrinen Regeneration und Proliferation könnte entscheidende Hinweise für eine effizientere Behandlung sowohl von Pankreaskrebs als auch Diabetes liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mehrzahl der Versuche (65%) betrifft die Erstellung und Haltung von transgenen Linien, in denen keine Schädigung durch die Transgene selber erwartet wird. Da es bei der Erstellung dieser Linien mittels zufälliger DNA-Integration zur ungewollten genetischen oder epigenetischen Defekten kommen kann, werden die Leiden der Tiere im Rahmen dieser Versuche als gering eingestuft. Zur Untersuchung pankreatischer Regeneration ist es aber auch notwendig Versuchen mit potentiell schweren Schäden für die Tiere durchzuführen. In diesen Versuchen (35%) sollen minimal-invasive Methoden genutzt werden, um selektiv bestimmte pankreatische Zelltypen zu eliminieren. Diese Versuche sind Voraussetzung, um anschließend untersuchen zu können, wie die Tiere diesen Zellverlust ausgleichen. Aus vorherigen Versuchen ist bekannt, das Zebrafische auch einen Komplettverlust ihrer exokrinen Azinuszellen in weniger als zwei Wochen ohne Anzeichen von bleibenden Schäden ausgleichen. Entsprechend sollte das potentiell schwere Leiden der Tiere bei diesen Versuchen auf die Zeit kurz nach dem Entfernen der Zellen beschränkt sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*): 1420 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 30. November 2024 vorgesehen.

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

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

Projektziel und zu erwartender Nutzen: Diese Studie dient dazu, in einem zuverlässigen in vivo Modell den Einfluss verschiedener Wundauflagen auf die Wundheilung und Minimierung der Entzündungskomponente zu untersuchen. Durch Ergebnisse dieser Studie wird es möglich gemacht, langfristig, potentielle neue Therapiemodalitäten mit größerem klinischem Benefit zu entwickeln, und der Chronifizierung von Wunden vorbeugen zu können.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Hausschweine

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, weil die zu untersuchenden Parameter nur in vivo getestet werden können, weil: • eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter einer Wunde nicht ausreichend beschreibt. • in vitro Experimente nicht die Reaktion des lebenden Gewebes nachstellen können. • nur in vivo das komplexe Gefüge einer Wunde nachgestellt werden kann.

Eine detaillierte Untersuchung der Einflüsse verschiedener Wundauflagen wie sie in diesem Versuchs Antrag angestrebt ist, kann nicht am Menschen durchgeführt werden, da mehrere, große aber trotzdem kontrollierbare Wunden sowie mehrere Biopsien notwendig sind.

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

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

Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Das Ziel bzw. der Zweck dieser Studie dient der in- vivo Untersuchung der Korrosionskinetik und Reaktionen bei einer in vivo Koimplantation von dauerhaften Implantationsmaterialien und Magnesium (Mg) als bioresorbierbare Alternative. Im Rahmen dieser Studie wird deren gegenseitiger Einfluss auf Materialeigenschaften und Degradationsraten evaluiert.

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. Anhand weiterführender Untersuchungen sollte das Korrosionsverhalten und die Korrosionsreaktionen der oben genannten Implantationsmaterialien evaluiert werden, um die Anwendung von Mg und dessen Legierungen als bioresorbierbare Alternative zu konventionellen Implantationsmaterialien weitergehend zu erforschen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe 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. Die Tiere werden in Vollnarkose am Femora operiert. Die Tiere erhalten vor dem Aufwachen schmerzlindernde Mittel und auch in den Tagen nach der OP.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden gesamt 130 Sprague Dawley Ratten für den Versuch benötigt, um ein statistisches Ergebnis zu erzielen.

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

Vermeidung: In vitro Untersuchungen ohne Tierversuche wurden bereits durchgeführt. Hierbei wurde hinsichtlich der Untersuchungen der Wasserstoffentwicklung und Degradierung die Koimplantation von Magnesiumlegierungen mit Titan in einer konventionell nachgeahmten Körperflüssigkeit (c-SBF) durchgeführt. Ebenso konnte verzeichnet werden, dass die mit Titan koimplantierte Magnesium Legierungen eine höhere Wasserstoffbildung aufweist als die ohne Titan implantierte. Neben den Einfluss von Ti auf die Entstehung von Wasserstoff konnte auch eine Auswirkung auf die Degradation nachgewiesen werden. Anlässlich deren gegensätzlichen Potenzials hinsichtlich der galvanischen Reihe unterliegen

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 bleibt ein Teil des Gesamtkollektivs der Versuchstiere bis zum Ende Studienlaufzeit. Die beidseitige Einbringung der Implantate reduziert nicht nur den individuellen Stress und das

Leiden eines Tieres (die Implantation der Pins in die Femora der Ratten erfolgt in Allgemeinanästhesie), sondern reduziert auf Grund von zwei Testregionen pro Tier auch die Anzahl der Tiere im Versuch.

Verfeinerung: Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress werden μ CT Untersuchungen unter Allgemeinanästhesie der Tiere 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

Beim abdominellen Aortenaneurysma (AAA) handelt es sich um eine krankhafte Erweiterung der Aorta, die zum Gefäßriss (verbunden mit einem hohen Todesrisiko) führen kann. In neueren wissenschaftlichen Publikationen ist die Beteiligung von so genannten 'neutrophil extracellular traps' (NETs) in der AAA Krankheitsentwicklung gezeigt. Neuartige Behandlungsmethoden, um die Ausbildung von NETs in Aneurysmen und den damit verbundenen Nierenschaden zu reduzieren, sollen in dieser Studie mittels AAA Tiermodell getestet werden. Fünf Therapeutika zur NET Blockade werden im fortgeschrittenen Stadium der etablierten Erkrankung verabreicht.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieser Tierstudie liegt in der Evaluierung neuer Therapiemöglichkeiten für das abdominelle Aortenaneurysma bzw. des assoziierten Nierenschadens.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird in Mäusen durch einen chirurgischen Eingriff und die Anwendung von Wirksubstanzen ein abdominelles Aortenaneurysma ausgelöst. Alle Versuchstiere werden im Studienzeitraum schmerzlos gehalten und schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 211 Mäuse für die Studie benötigt.

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

Vermeidung: Durch die sorgfältige Auswahl des AAA Tiermodells (mit zu erwartender NET Beteiligung) soll ein Fehlschlag bzw. der unnötige Einsatz von Versuchstieren in einem ungeeigneten Modell vermieden werden. Weiters wird die Dosis einer neuen therapeutischen Substanz optimiert, um Wirksamkeit bei geringst möglicher Belastung der Tiere zu erzielen.

Verminderung: Die gewählten Methoden des Aorta Ultraschalls und der Messung der Nierenfunktion erlauben es, mehrere Datensätze von einem einzigen Tier unter minimaler Belastung 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.

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, lang anhaltendes Licht vermieden werden. Außerdem werden mögliche Schmerzen durch angemessene schmerzlindernde Medikamente verhindert.

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

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

Zur Erreichung der ökologischen Ziele der EU-Wasserrahmenrichtlinie (WRRL) ist die Wiederherstellung der biologischen Durchgängigkeit ein wichtiger Schritt. Das Ziel einer Fischwanderhilfe (FWH) ist es, Fischen die Möglichkeit zur Wanderung zwischen Unterwasser und Oberwasser auf Basis von Zielvorgaben aus dem Nationalen Gewässerbewirtschaftungsplan (NGP) und unter Berücksichtigung der derzeit gültigen Planungsempfehlungen des BMLFUW (FAH Leitfaden) zu ermöglichen. Mit einem Monitoring soll die „fischökologische Funktionsfähigkeit“ der Fischwanderhilfe dokumentiert werden und damit die zentrale Frage „Ist die Passage für einen Großteil der wanderwilligen Individuen und Altersstadien (ab 1+) der Leit- und typischen Begleitfischarten das ganze Jahr über weitgehend möglich?“ beantwortet werden. Dieses Monitoring gliedert sich in i) die Dokumentation des Fischbestandes, ii) die Dokumentation des „wandernden Potenziales“, und iii) die Überprüfung der Durchwanderbarkeit und Auffindbarkeit der FWH. Um die oben angeführten Fragen zu beantworten, sind Markierungen der Fische erforderlich, einerseits um die Populationsgröße zu bestimmen, andererseits um die Wanderbewegungen der Fische nachvollziehen zu können. Im Rahmen des Monitorings werden Passive Integrated Transponder Tags (PIT Tag) verwendet. Sie erlauben die individuelle Markierung von Fischen und damit auch Aussagen über Wachstum und individuelle Wanderungen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Fische nur einmal gefangen werden müssen (zur Markierung), und die Erfassung mit fix installierten Antennen automatisch und berührungslos erfolgt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012):

Um detailliertere Informationen zu den Wanderbewegungen der Fische zu erhalten bzw. um festzustellen, welche und wie viele Fische in die FWH einsteigen und diese durchwandern, werden im Ein- und Ausstieg der FWH PIT-Tag-Antennen installiert. PIT-Tags bieten den Vorteil, dass einerseits eine sehr große Anzahl an Fischen markiert werden kann (einfacher Einsetzen des Transponders) und zugleich Daten auf Individuen-Niveau abfragbar sind (anders als etwa bei Farbmarkierungen). Die Transponder sind langlebig und liefern daher über viele Jahre Informationen zum Verhalten der markierten Individuen. Die Methode ist daher zur Erfassung natürlicher Wanderbewegungen prädestiniert. Langfristig dient die Wiederherstellung der Migrationsmöglichkeit durch eine FWH und deren Funktionsüberprüfung durch ein geeignetes fischökologisches Monitoring, der Verbesserung der

autochthonen Fischfauna und des ökologischen Zustands von Fließgewässern. Somit besteht der Zweck des Tierversuchs, neben der Grundlagenforschung (Z. 1), im Schutz der natürlichen Umwelt im Interesse der Gesundheit oder des Wohlergehens von Mensch oder Tier (Z. 4), sowie in der Forschung im Hinblick auf die Erhaltung der Arten (Z. 5).

zu erwartender Nutzen: Durch die Fischwanderhilfe soll den Fischen die ungehinderte Wanderung zwischen Unterwasser und Oberwasser eines Kraftwerks (= Migrationshindernis) ermöglicht werden. Österreicherweit werden zur Wiederherstellung der Passierbarkeit von energiewirtschaftlich genutzten oder ungenutzten Querbauwerken für Fische große Summen aufgewendet und durch öffentliche Mittel gefördert. An großen Flüssen bestehen für fast alle heimischen Fischarten und Altersstadien bis heute noch deutlich große Wissensdefizite, deren Beseitigung ein wichtiges Ziel im Sinne der Priorisierung künftiger Maßnahmen im Gewässerschutz darstellt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Markierung mit Passive Integrated Transponder Tags (PIT-Tags) wird seit über 20 Jahren in der Fischökologie angewendet. Die Methode ist mittlerweile vielfach erprobt und für die meisten Fischarten aller Altersstadien geeignet. Zugleich müssen die Fische nur die Kontrollstellen passieren, und nicht mehr nochmals gefangen werden. Die Mortalität markierter Fische ist mittlerweile sehr gut untersucht und statistisch geprüft. Sie unterscheidet sich selbst bei Jungfischen nicht von der einer unmarkierten Kontrollgruppe und es ist längerfristig auch kein Einfluss auf das Fischwachstum bekannt. Die Fische werden vor der Markierung mit Nelkenöl betäubt, die Markierung benötigt etwa 5-10 sec. pro Fisch. Die Schwere des Eingriffs kann daher als sehr gering angesehen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Um die Projektziele zu erreichen bzw. die erfolgreiche Wanderung der Fische nachzuweisen ist es notwendig die natürlich vorkommenden Fischarten zu markieren. Der Einsatz von Zuchtfischen ist nicht geeignet das natürliche Wanderverhalten der Fische zu untersuchen, da diese Zuchtfische i) nicht der Artenzusammensetzung eines natürlichen Fließgewässers entsprechen, ii) die meisten der natürlich vorkommenden Arten nicht gezüchtet werden, und iii) ein Fisch der aus einer Fischzucht stammt meist keine natürlichen Verhaltensweisen aufweist. Im Projektgebiet kommen potentiell insgesamt 58 Fischarten vor, wobei Barbe, Brachse, Hasel, Hecht, Huchen, Laube, Nase und Nerfling als Leitarten ausgewiesen sind. Aalrutte, Aitel, Bitterling, Flussbarsch, Giebel, Güster, Karausche, Rotaugen, Rußnase, Schied, Schrätzer, Streber, Weißflossengründling, Wels, Zander, Zingel, Zobel und Zope werden als typische Begleitarten angeführt. Darüber hinaus kommen noch 32 seltene Begleitarten vor. Erfahrungsgemäß können ca. 30-35 Arten im Projektgebiet auch gefangen werden.

Um statistisch abgesicherte Aussagen über die Populationsgröße und das Wanderverhalten zu ermöglichen, ist die Markierung einer möglichst großen Zahl von Fischen notwendig. Die Anzahl hängt v.a. von der geschätzten Populationsgröße und der Wiederfangrate bzw. Detektiertrate der gefangenen Fische ab. Bei einer geschätzten Populationsgröße von 25.000 Individuen, davon 2000 markiert, ergibt sich bei einem Gesamtfang von 500 Fischen ein 95 % Vertrauensbereich (CL) von +29 %, bei einer geschätzten Populationsgröße von 10.000 Individuen, davon 2000 markiert, ergibt sich bei einem Gesamtfang von 500 Stück ein 95 % CL von +17 %. Bei 1000

markierten Fischen sind die Vertrauensbereiche deutlich größer (41 und 26 %). Pro Art werden daher maximal 2.000 Stück markiert, insgesamt maximal 20.000 Individuen, wobei anzumerken ist dass diese Anzahl voraussichtlich nur bei max. 1 bis 2 Arten erreicht werden kann. Erste Datenanalysen zeigen, dass die Laube und das Rotauge deutlich "mobiler" sind als erwartet. So haben erste Auswertungen der Antennendaten am Ein- und Ausstieg der Fischaufstiegshilfe diese häufigen Wanderungen registriert. Daher ist es auch wichtig auch nach Erreichen des Maximalwertes von 2000 Individuen /Art, weitere Lauben und Rotaugen im Projektgebiet zu markieren um die Auffindbarkeit des Fischaufstieges auch für kleinere Fischarten nachzuweisen. Daher wäre es aus wissenschaftlicher Sicht wünschenswert noch weitere Exemplare (ca. 500 Individuen/Art) der Leitarten Laube (*Alburnus alburnus*) und Rotauge (*Rutilus rutilus*) zu markieren.

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

Replace - Vermeidung: Unnötiges Tierleid wird durch die Begrenzung der Anzahl von Versuchstieren, geeignete Haltungsbedingungen und Betäubungsmethoden sowie die Begrenzung auf größere unempfindliche Stadien hintangehalten.

Reduce - Verminderung: Die Hersteller der PIT Tags empfehlen die Implantierung von 12,5 mm langen Tags in die Bauchhöhle ab einer Fischgröße von 65 mm und eine intramuskuläre Markierung ab einer Fischgröße von 250 mm. Im gegenständlichen Projekt werden nur Individuen größer 10 cm Totallänge mittels PIT Tags markiert. Es werden maximal 2000 Individuen pro Art markiert. Die Markierung mit PIT Tags stellt im Vergleich zu anderen Telemetrischen Methoden (Akustische Telemetrie, Radiotelemetrie) einen wesentlich geringeren Eingriff dar.

Refine - Verbesserung: Die Zahl der Versuchsfische wird adaptiv bei günstigen Rahmenbedingungen (z.B. recapture rate höher als erwartet) angepasst.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 eines induzierten Mausmodells für Autismus-Spektrum-Störungen und die Austestung der Wirkung von unterschiedlichen Positivsubstanzen gegen Symptome des Autismus. Dafür sollen in einer Pilotstudie drei verschiedene Valproinsäure Behandlungsregime getestet werden und das beste Regime im Anschluss mit je einer serotonergen und einer nicht-serotonergen Positivsubstanz oder Vehikel behandelt werden. Sowohl die Tiere der Pilotstudie als auch die Tiere der Hauptstudie werden in einer Verhaltenstestbatterie auf ihren Phänotyp untersucht. Am Ende aller Verhaltenstests werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert. Es wird erwartet, dass das Mausmodell erfolgreich etabliert werden kann und für zukünftige Substanzaustestungen geeignet ist.

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. 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 serotonerge Substanzen im VPA Modell 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 431 C57BL/6JRj Mäuse beiden Geschlechts 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 Versuchsapparaten 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 usw. 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 31. März 2023 einer rückblickenden Bewertung unterzogen!

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 2017 bei 41.389 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.148 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

7100 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 erfolgen (2023).

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 es, homozygote BACHD Ratten zu charakterisieren, um sie in Zukunft zur Austestung neuer, potenzieller Therapeutika gegen die Huntington Krankheit anbieten zu können. Dafür wurden homozygote BACHD Ratten beider Geschlechter im Alter von 2-12 Monaten in unterschiedlichen Tests auf ihr Verhalten untersucht. Im Anschluss wurden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und diese für biochemische und histologische Untersuchungen entnommen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Untersuchung im Elevated Plus Maze Test, Grip Strength Test, Rota Rod Test und Barnes Maze Test verursachte bei den Tieren jeweils nur geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Während der Testung auf Prepulse Inhibition wurden die Tiere durch einen lauten Ton erschreckt, was bei den Tieren kurzzeitig leichten Stress auslöste, jedoch keinen Schmerz oder Leid. Im Passive Avoidance Test erhielten die Tiere einen leichten elektrischen Impuls, der leichten Stress, aber keinen Schmerz oder Leid bei den Tieren auslöste. Homozygote BACHD Ratten zeigten keinen einschränkenden Phänotyp. Defizite konnten nur mit spezifischen Tests beobachtet werden.

Im vorliegenden Projekt sollte der Verhaltensphänotyp von homozygoten BACHD-Ratten charakterisiert werden, da der Phänotyp von hemizygoten BACHD Ratten relativ schwach ist und diese Tiere daher recht lang altern müssen, bevor sie für die Medikamentenaustestung eingesetzt werden können. Durch die homozygote Züchtung der Tiere wurde erwartet, dass der Phänotyp bereits in jungen Tieren auftritt und somit bereits junge Tiere für die Medikamentenaustestung eingesetzt werden können. Die Beschleunigung des Phänotyps hat den Vorteil, dass Tiere für Medikamentenaustestungen kürzer behandelt werden können, was die Belastung der Tiere verringert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie waren insgesamt 120 homozygote BACHD Ratten beider Geschlechter und 120 Sprague Dawley Ratten im Alter von 2-12 Monaten beantragt. Durch eine Kürzung des Projekts wurden rückblickend nur 86 homozygote BACHD Ratten und 51 Sprague Dawley Ratten verwendet.

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

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

vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Die Verhaltenscharakterisierung von neuen Tiermodellen ist essenziell, um später neue Substanzen in dem Modell austesten zu können. Es ist daher unabdingbar auf Tiermodelle zurück zu greifen.

Reduce: Da die Variabilität von Verhaltenstests im Vergleich zu z.B. biochemischen Analysen sehr hoch ist, musste die Gruppengröße in einem gewissen Bereich gewählt werden. In dieser Studie wurde eine Gruppengröße von 14-15 Tieren gewählt. In anderen Studien konnten bereits signifikante Verhaltensunterschiede mit einer solchen Gruppengröße erzielt werden. Eine detaillierte statistische Auswertung wurde nach Beendigung des Versuchs durchgeführt.

Durch den erweiterten Kenntnisstand in Bezug auf den Phänotyp der BACHD Ratte und die Ursachen der HD wird es längerfristig möglich sein, spezifischere Medikamente gegen die Huntington Krankheit zu entwickeln, effizienter zu testen und somit die Anzahl an Versuchstieren zu verringern.

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 Behandlung und Verhaltenstestung 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 wurden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubte. Dadurch verblieben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z.B. von 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 tierärztlicher Kontrolle.

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt 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: Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften zweier Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell. Durch diese Untersuchung war es möglich die quantitative und qualitative Verteilung der Testsubstanzen im Gehirn und Blut der Tiere zu untersuchen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen von 5xFAD Mäusen führen in älteren Tieren zu kognitiven Defiziten, welche die Tiere im Alltag jedoch nicht beeinträchtigen. Die Substanzen lösten keine Nebenwirkungen aus. Durch die einmalige intravenöse Behandlung und 2-malige in vivo Blutentnahme entstand für die Tiere jeweils nur kurzzeitig leichter Stress und Schmerz, aber kein Leid.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass Neuroinflammation entscheidend zur Entwicklung der Symptome der Alzheimer Krankheit beitragen kann. Die Entwicklung neuer Substanzen gegen die Krankheit richtet sich daher immer häufiger gegen neuroinflammatorische Prozesse. TREM2 ist ein pro-inflammatorischer Rezeptor, der sich nur auf Myeloid Zellen findet und somit spezifisch für entzündliche Prozesse ist. Mutationen im TREM2 Gen können autosomal rezessive Formen von Demenz und die Alzheimerkrankheit auslösen. Hier wurden daher neue Substanzen gegen den TREM2 Rezeptor auf ihre Wirksamkeit untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 79 weibliche 5xFAD Mäuse im Alter von 6 Monaten verwendet. Bewilligt waren 104 Mäuse.

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 sollten pro Gruppe 4 oder 8 Tiere verwendet werden. Es wurden jedoch nur 3 bis 6 Tiere verwendet, da diese Gruppengröße ausreichte, um die quantitativen und qualitativen Analysen durchführen 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 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, tierärztlicher Kontrolle.

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden 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 Verbesserung des Wohlergehens der Tiere und Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere

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

Mykotoxine sind sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Schimmelpilzen, die unter anderem von der Gattung *Fusarium* produziert werden. Die negativen Effekte von Mykotoxinen wurden bereits vor acht Jahrzehnten dokumentiert und werden immer noch intensiv untersucht. Die Gründe für das enorme Interesse sind einerseits die toxische Wirkung von Mykotoxinen bei Menschen und Tieren und andererseits deren weltweites Auftreten im Getreide und Tierfutter. Somit sind Mykotoxine insbesondere für Schweine- und Geflügelproduzenten relevant. Innerhalb der Mykotoxine sind Fumonisine (FUM) häufige Pilzkontaminationen von Mais und anderen Getreidearten, und deren häufigster Vertreter ist Fumonisin B1 (FB1). Frühere Untersuchungen zeigten, dass bereits zwischen 55 und 65% des weltweiten Futters und Mischfutters mit FUM kontaminiert sind. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Fumonisinen im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, ist eine weitere Alternative die biologische Entgiftung in Form von Enzymen, die im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Entgiftung von Fumonisinen im Verdauungstrakt der Tiere führen. Dieses Projekt zielt darauf ab, die optimale Dosierung einer neuen Enzymformulierung zur Entgiftung von Fumonisinen beim Schwein unter konventionellen Stallbedingungen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Resultate zur Entgiftung von Fumonisinen liefern wertvolle Erkenntnisse für die Schweineproduktion und dienen der Verbesserung des Wohlergehens der Schweine.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, 4 Wochen alt, ca. 6-9 kg)

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

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur im intakten Organismus möglich, da sowohl Blut- als auch Kotproben analysiert werden sollen, um den Einfluss der Testsubstanzen auf verschiedene Stoffwechselwege zu untersuchen. Die Beantwortung der Fragestellung ist daher nicht basierend auf einer *in vitro* Studie möglich und es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (6 bis 18 Tiere 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 (41 Tage) in Buchten (je 3,47 m²) zu je 6 Tieren gehalten. Während der Versuchsdauer alle Tiere viermal gewogen. An zwei definierten Tagen (Tag 34 und 41) werden Blutproben von allen Tieren gesammelt. Zusätzlich werden am Ende des Versuchs individuelle Kotproben von allen Tieren gesammelt. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter. Sie werden von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

Bisher waren impfbasierte Krebstherapien in der Klinik nicht oder nur in Einzelfällen wirksam. Durch die Entwicklung neuer Technologien ist es aber mittlerweile gelungen, die Gründe für die geringe Wirksamkeit besser zu verstehen. Für eine erfolgreiche Krebstherapie reicht es vermutlich nicht, T-Zellantworten gegen einzelne Tumorantigene zu induzieren. U.a. ist es entscheidend, dass die induzierten T-Zellen in das Tumorgewebe einwandern, dort Effektorfunktionen ausüben und auch langfristig überleben und wirksam bleiben können. Außerdem muss auch den vielfältigen Abwehrmechanismen des Tumors entgegengewirkt werden. Um eine möglichst effektive Tumortherapie zu entwickeln, sollen daher verschiedene Kombinationstherapien getestet und entwickelt werden.

Das Projektziel des vorliegenden Tierversuchs ist demnach die Evaluierung der Effizienz neuartiger Vakzine als Tumor-Monotherapie als auch in Kombination mit Wirkstoffen, welche die Effizienz der Vakzine weiter steigern, in Mäusen. 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 64.900 Mäuse (*Mus musculus*; inklusive HLA-transgener Tiere) eingesetzt. Alle Versuche werden in Tieren, aus akkreditierten Zuchteinrichtungen durchgeführt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens der 6. 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.

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs. 1 Z 1. TVG 2012 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

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translational angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Verbrennungen und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad: non-recovery - keine Wiederherstellung der Lebensfunktion lt. TVG12 §3 (1) zuzuordnen. Es werden Hausschweine untersucht. Ziel des Versuches ist die Identifizierung optimaler akuter Therapiestrategien zur Verhinderung des Nachbrenneffekts bei Verbrennungsgrad 1 & 2a.

2. Art und Anzahl der Tiere

62 Hausschweine in 5 Jahren

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

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

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

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

Ziel dieses Tierversuches ist es, die Konzentration dermatologischer Arzneistoffe in der Haut von Schweinen zu untersuchen, um jene Wirkstoffe und Cremezusammensetzungen zu finden, die eine Aussicht auf Wirksamkeit in menschlicher Haut haben. Simultan kann aus der gewonnenen Flüssigkeit auch die therapeutische Wirkung des Arzneistoffes evaluiert werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch das Auftragen der Wirkstoffe auf die Haut in Form von Cremes oder Salben ist kein Schaden oder Leiden zu erwarten. Auch bei der Abschlussuntersuchung leidet das Tier nicht. Die Eingriffe am Tier sind von geringer Invasivität und erfolgen unter Anästhesie durch erfahrenes und geschultes Personal, sodass das Versuchstier keinerlei Schmerzen erfährt. Versuche und Tötungen finden nicht in der Gegenwart anderer wacher Tiere statt. Die größte Belastung tritt bei jenen Tieren auf, die über mehr als eine Woche mit Cremes behandelt werden. Hier geht die Belastung von wiederholten Sedierungen aus, um stressfrei Blutproben zu entnehmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Hausschweine / 10 Minipigs

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, da die zu untersuchenden Parameter nur in-vivo getestet werden können, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der mechanischen und physiologischen Vorgänge in der Haut nicht ausreichend beschreibt.
- Ex vivo Versuche in z.B. explantierter Haut von menschlichen/tierischen Spender keine Immunantwort und keine Durchblutung aufweisen, sodass keine Aussagekraft hinsichtlich PK und PD gegeben ist.
- In vivo klinische Studien am Menschen nur mit toxikologisch getesteten Wirkstoffen durchgeführt werden dürfen.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der

statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch parallele Probenentnahme am Versuchstier gewährleistet. Dadurch wird die Anzahl der notwendigen Tiere möglichst geringgehalten. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden während einer Eingewöhnungszeit und Trainingsphase von mindestens einer Woche an die TierpflegerInnen und Abläufe gewöhnt. Die Tierpfleger arbeiten in diese Zeit täglich mit den Tieren, sodass Stress bei den Tieren in der Studienphase weitestgehend vermieden werden kann. Während der Eingewöhnungszeit und Trainingsphase wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal auch eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von TierärztInnen auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

Im Rahmen dieser Tierversuchsbewilligung sollen drei verschiedene Typen von genetisch veränderten, transgenen Mäusen gezüchtet werden. Während bei einer dieser Maustypen durch die Zucht keine Belastung zu erwarten ist, könnte die Zucht der zweiten Linie mit einer geringgradigen Belastung und der dritten Linie im reinerbigen Zustand mit einer gering- bis mittelgradigen Belastung verbunden sein. Zusätzlich soll im Rahmen dieser Tierversuchsbewilligung auch die therapeutische Dosis einer Substanz, welche oral verabreicht wird, in C57BL/6J Mäusen und Mäusen einer weiteren, unbelasteten, transgenen Linie getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Die Zucht der oben genannten transgenen Mäuse ist für die Aufklärung der Rolle eines Proteins für das Wachstum eines parasitischen Wurms, des Fuchsbandwurms, der beim Menschen schwere, bisweilen tödliche, Erkrankungen hervorruft, notwendig. Die Ergebnisse dieser Studie werden wichtige therapeutische Ansätze zur Behandlung einer Infektion mit dem Fuchsbandwurm beim Menschen liefern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Reinerbige Mäuse einer dieser transgenen Linie könnten durch die Zucht gering- bis mittelgradig belastet sein. Zusätzlich soll die therapeutische Dosis eines Medikaments bei der oralen Verabreichung getestet werden, was zu einer geringgradigen Belastung der Tiere führen könnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis zu 800 transgene Mäuse mit gering- bis mittelgradiger Belastung durch Zucht und bis zu 72 Wildtyp- und transgene Mäuse mit geringgradiger Belastung durch Behandlung.

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

Vermeidung: Die angestrebten Versuchsziele können nicht durch andere Methoden und Verfahren (z.B. Zellkultur) erreicht werden, da nur in den angestrebten Modellen die komplexen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Geweben und Zelltypen in natürlicher Weise vorhanden sind.

Verminderung: Die Anzahl der gezüchteten Tiere mit gering- bis mittelgradiger Belastung wird durch vorheriger Fallzahlberechnung, experimenteller Standardisierung und genau definierte, homogene Gruppen so gering wie möglich gehalten. Um die unnötige Wiederholung der Experimente durch andere Arbeitsgruppen zu vermeiden, werden unsere Ergebnisse in internationalen Fachzeitschriften publiziert und auf Kongressen präsentiert.

Verfeinerung: Geeignete Abbruchkriterien, die ein unnötiges Leiden der Tiere vermeiden sollten, wurden genau definiert. Die Genotypisierung junger Mäuse soll über Ohrlochung durchgeführt werden, was eine wesentlich geringere Belastung der Tiere im Vergleich mit anderen Methoden (z.B. Schwanzspitzbiopsie) verursacht. Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“ und die Versuche werden von hochqualifiziertem 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

Projektziel: Immuntherapien gegen Krebs haben in den letzten Jahren die Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen revolutioniert. Die onkolytische Virotherapie, welche auf die selektive Infizierung und Abtötung von Tumoren zielt, hat sich in Laborversuchen sowie in klinischen Studien als effektiv erwiesen. Eine weitere vielversprechende experimentelle Krebstherapie ist die Krebsvakzinierung, bei welcher der Patient gegen Krebsbestandteile geimpft wird. Wir versuchen nun, diese beiden vielversprechenden Therapien zu verbinden und dazu haben wir Krebserkennungsmerkmale in das von uns entwickelte Vesikuläre Stomatitis Virus eingebaut und kombinieren dieses neuartige onkolytische Vakzinivirus mit anderen Vakzinierungspartnern. Da diese Faktoren das Ziel verfolgen, eine spezifische Immunreaktion gegen den Tumor zu erzeugen, bedarf es einer gründlichen Testung im immun kompetenten Organismus.

Zu erwartender Nutzen: Der Nutzen dieses Projektes liegt in der Kombination von neuartigen Krebstherapien, welche sich jeweils individuell kurz vor oder bereits in der frühen klinischen Entwicklung befinden. Erkrankungen durch Krebs sind eine der führenden Todesursachen in der westlichen Welt.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 14649 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren verwendet werden.

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

Die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) wurden bei der Planung und werden bei der Durchführung der Experimente immer berücksichtigt.

Vermeidung: Neben den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um die Mauszahlen so gering wie möglich zu halten. Allerdings ist das Modellieren von Tumor-spezifischen Immunreaktionen ohne Organismus sehr limitiert. In

vorangestellten in vitro Studien wurden bereits die neuartigen Vakzinvarianten hinsichtlich Virusbiologie getestet. Die Vakzinpartner sind bereits weitestgehend vorcharakterisiert sodass nur vielversprechende Kombinationen in vivo getestet werden.

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

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

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

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

Cisplatin ist ein Chemotherapeutikum und kommt bei einer Vielzahl von bösartigen Tumoren zur Anwendung. Eine häufige Nebenwirkung der Cisplatin Therapie ist die Entwicklung eines bleibenden Hörschadens welcher bis zur vollständigen Ertaubung führen kann. Diese versucht man durch die zusätzliche Gabe von entzündungshemmenden und radikalfangenden Medikamenten zu verhindern. Der gewünschte Effekt des Cisplatins auf den Tumor darf dadurch jedoch nicht verringert werden. Die lokale Medikamentengabe in das Mittelohr ist eine elegante Methode, um diese Wirkung des Cisplatins nicht zu beeinflussen. In Tierstudien durchgeführte Versuche mit dem Chemotherapeutikum werden häufig einmalig hochdosierte Cisplatin Schemata eingesetzt, welche die Anwendung im Menschen jedoch nur unzureichend nachbilden. Typische im Menschen angewendete Schemata bestehen aus der mehrmaligen Cisplatin Gabe über mehrere Zyklen. Das Ziel dieses Projekts ist es, ein Cisplatin Modell zu schaffen, welches diesen im Menschen angewendeten Schemata nachempfunden ist, um die fortschreitenden und summierenden Effekte des Cisplatins auf das Hörvermögen zu untersuchen und zu behandeln. In diesem Projekt soll der Effekt einer einmaligen- als auch mehrmaligen intravenösen Cisplatin Gabe über mehrere Zyklen auf das Hörvermögen untersucht werden, und die optimale Dosis für einen gewünschten Hörschaden bei möglichst geringen Nebenwirkungen gefunden werden.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt darin, ein Modell zur Untersuchung der Cisplatin verursachten Hörminderung zu schaffen, welches der klinischen Anwendung ähnelt. Dieses Modell kann dazu beitragen, Wirkstoffe zur Verringerung dieses Hörschadens zu untersuchen, und eine anschließend rasche Anwendung im Menschen ermöglichen. Weiters wird in diesem neuen Modell ein lokal in das Mittelohr verabreichtes Gel, welches mit einem radikalfangenden Wirkstoff beladen ist, auf seine schützende Wirkung getestet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in der Implantation eines zentralvenösen Katheters und der anschließenden wiederholten Cisplatin Gabe. Weiters werden mehrmals über den Zeitraum des Versuchs schmerzlose Hörtestungen unter Narkose durchgeführt. Im letzten Projektteil wird außerdem ein Wirkstoff-beladenes Gel unter Narkose in das Mittelohr appliziert. Am Endpunkt der Studie werden die Tiere unter tiefer Narkose schmerzlos getötet, um im Anschluss die Gehörschnecken histologisch aufarbeiten zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

138 dreifarbiges Meerschweinchen

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

Vermeidung: Derzeit existiert noch keine Alternative zum Tiermodell, um die Hörminderung nach Cisplatin Gabe und die anschließende Therapie dieser Hörminderung durch zusätzliche Wirkstoffgabe zu untersuchen.

Verminderung: Dieses Projekt ist gestaffelt aufgebaut und regelmäßige Zwischenevaluationen sollen dazu beitragen, die Anzahl der verwendeten Tiere so gering wie möglich zu halten. Wir hoffen durch die ausführliche Etablierung des Modells die Streuung der Ergebnisse in Folgestudien zu minimieren, 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.

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

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

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

Der Geschmackssinn gehört zu den grundlegenden Sinnesmodalitäten, die es Tieren ermöglichen, die Qualität einer potentiellen Nahrungsquelle zu erfassen. Trotz dieser wichtigen Rolle ist noch immer vieles über dieses Sinnessystem unbekannt - beispielsweise artspezifische Vorlieben für bestimmte Geschmacksrichtungen und artspezifische, molekulare Anpassungen von Geschmacksrezeptoren bei Wirbeltiergruppen, die nicht zu den Säugetieren gehören. So fehlt zum Beispiel allen Vögeln der allgemeine Rezeptor für süßen Geschmack. In diesem Projekt wird untersucht, ob wilde Spechte trotzdem Zucker schmecken können, da einige Spechtarten gelegentlich zuckerreiche Nahrung wie süßen Baumsaft zu sich nehmen. Um das beobachtete Verhalten der Tiere besser einordnen zu können, wird außerdem der molekulare Hintergrund jener Geschmacksrezeptoren untersucht, die für die Wahrnehmung (also das Schmecken) von Zuckern verantwortlich sind.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse werden zum besseren Verständnis einiger wesentlicher Prozesse der Evolution im Allgemeinen und der Evolution des Geschmackssinnes im Speziellen beitragen und somit für verschiedene Bereiche der Wissenschaft von Bedeutung sein (z.B. Biologie von Sinnessystemen, Evolutionsbiologie und Neurowissenschaften). Des Weiteren sind wichtige Informationen über die Nahrungsbedürfnisse wilder Spechte zu erwarten, von denen - gerade auch im Licht des Klimawandels - sowohl das Naturschutz- als auch das Wildtier-Management profitieren können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Spechte werden gefangen und für einen kurzen Zeitraum gehalten, um Verhaltensversuche zur Futtevorliebe durchzuführen. Weiters werden Blutproben genommen und Kotproben gesammelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Buntspechte, 10 Mittelspechte

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

Vermeidung: Verhaltensbeobachtungen können nur am lebenden Tier erfolgen. Ein Ersatz des Forschungsprojekts durch alternative Methoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Tieren verwendet, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Zudem werden die Messungen bereits vor dem geplanten Projektende eingestellt, sofern die Fragestellungen schon zu einem früheren Zeitpunkt beantwortet sind.

Verfeinerung: Die gefangenen Vögel werden für maximal 7 Tage gefangen in Volieren gehalten, wobei ihnen Futter und Wasser nach Belieben zur Verfügung gestellt werden. Sobald die

Versuche beendet sind, werden die Tiere umgehend am Fangort in die Freiheit entlassen. Alle Vögel werden regelmässig auf Anzeichen von Stress kontrolliert und, falls nötig, umgehend und ohne weitere Versuchsbeteiligung freigelassen. Das Handmessgerät zur Messung der Blutzuckerwerte benötigt lediglich einen winzigen Tropfen Blut und ist deshalb besonders schonend.

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

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

Allergien betreffen ca. 25% der Bevölkerung in Europa und sind eine Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems. Die Faktoren, die zur Entstehung von Allergien führen, werden intensiv beforscht. Dennoch ist es bis heute nicht geklärt, warum manche Proteine in Pollen Allergien auslösen können, andere hingegen nicht. Bisherige Forschungen mit Allergenen haben gezeigt, dass manche Allergene Enzyme sind und die natürliche Barriere der Atemwege zerstören können. Die wichtigsten Allergene in Pollen besitzen jedoch keine enzymatische Wirkung. Ziel des vorliegenden Projektes ist es aufzuklären, welche Eigenschaften Pollenproteine besitzen, um nach Einatmung des Pollens eine Allergie auszulösen. Im Besonderen werden wir untersuchen, welche Reaktionen in der obersten Zellschicht der Atemwege und im Immunsystem durch Pollenproteine ausgelöst werden, sowie wie tief sie in die Lunge eingeatmet werden müssen. Die Aufklärung der Wirkmechanismen, die der Entstehung von Allergien zu Grunde liegen, ist ein wichtiger Beitrag zur Vorbeugung und Behandlung dieser Überreaktion des Immunsystems.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projekts werden wesentlich zum Verständnis der Vorgänge im Körper bei Allergien beitragen und somit zu deren Vorbeugung sowie Behandlung beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Frage „Was macht ein Protein zum Allergen?“ zu beantworten, sollen im etablierten Tiermodell der Maus Aufnahme und Verteilung von Proteinen aus verschiedenen Pollen mittels einer einzigartigen Kombination von immunologischen Methoden und modernsten Techniken der molekularen Bildgebung verfolgt und die allergische Reaktion im zeitlichen Ablauf gemessen werden. Belastende Untersuchungen werden unter Vollnarkose mit anschließender schmerzloser Tötung der Tiere durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1600 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden, soweit möglich, Versuche mit Zellkulturen durchgeführt. Diese stellen die Basis für alle weiterführenden Versuche dar und werden Studienbegleitend durchgeführt, um die Anzahl der notwendigen Versuchstiere zu verringern. Zusätzlich wird zur Verminderung der Tierzahl und Verfeinerung der Ergebnisse auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt. Das Leiden der Tiere wird dadurch vermindert, dass sämtliche Eingriffe unter Narkose 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

Zu erwartender Nutzen: Im Laufe der letzten Jahre wurden im Rahmen einer Kooperationsplattform zwischen Krebsforschung/Onkologie und den Fächern Synthetische/Analytische Chemie sowie Lebensmittelchemie neue Ansätze zu einer verbesserten Krebstherapie erarbeitet. Einerseits wurde bereits eine große Anzahl neuer, innovativen Krebstherapeutika entwickelt und die erfolgreichsten Kandidaten haben mittlerweile das Stadium der klinischen Erprobung erreicht. Ein besonderer Fokus liegt aber auch an der verbesserten Anwendung bereits in der Klinik verwendeter Krebstherapeutika. So konnten klare Hinweise gewonnen werden, dass durch geeignete Ernährung bzw. durch die begleitende Gabe metabolisch aktiver Nahrungsbestandteile oder Arzneimittel die Wirkung von bestimmten (wenn nicht aller!?) Krebstherapie verbessert werden kann. Dieser Projektantrag verfolgt nun folgende Strategien. 1) Es konnte nachgewiesen werden, dass anthocyan-reiche Ernährung (wie in roten Beeren vorhanden) vor Darmschäden (und somit die zum Teil dosis-limitierenden Durchfall) im Rahmen einer Irinotecan-basierten Chemotherapie schützen kann. Es stellt sich allerdings die Frage, ob es nicht auch zu einer verringerten Antikrebswirkung kommt, was in diesem Projekt beantwortet werden soll. 2) Ponatinib stellt einen klinisch zugelassenen Tyrosinkinase Inhibitor (also eine gezielte moderne Krebstherapie) gegen bestimmte Leukämien dar und wird auch auf Wirksamkeit gegen bestimmte solide Tumore (Lungenkarzinome, kindliche Hirntumore etc.) klinisch untersucht. Zusätzlich wurde eine vielversprechende metall-basierenden Chemotherapie mit sehr geringen Nebenwirkungen entwickelt. Wir konnten nachweisen, dass erhöhte Fettkonzentrationen die Wirkung dieser beider Arzneimitteln massiv reduzieren und eine Therapieresistenz des Tumors mit massiv erhöhter Fettsynthese in den Tumorzellen einhergeht. Dies legt nahe, dass durch die Anwendung einer fettreduzierten Diät oder durch Gabe von metabolisch aktiven Substanzen (z.B. schon klinisch verwendete Statine, Fettsäure-Synthese Inhibitoren) die Wirkung gegen Krebs auch im lebenden Organismus verstärkt werden kann. Weiters werden Derivate von Ponatinib untersucht, die nicht durch den Metabolismus in ihrer krebshemmenden Wirkung behindert werden. Bei allen Ansätzen gibt es erste Hinweise, dass die Wirkung nicht nur auf den Organismus aber auch auf das Darmmikrobiom (alle Fremdlebewesen im Darm: also vor allem Bakterien) und entsprechende Immunprozesse hier einen entscheidenden Einfluss haben könnte. Ziel ist daher eine verbesserte und nebenwirkungsärmere, gezieltere Krebstherapie durch Stoffwechsel- und Nahrungsinterventionen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unter möglichst stressfreien Bedingungen in entsprechend großen Käfigen gehalten. Die zu erwartenden Schäden umfassen:

Substanzapplikation, Narkose, subkutanes Tumorwachstum (unter der Haut) und veränderte Nahrungsparameter.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 978 Mäuse im Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Die im Rahmen des hier beantragten Tierversuchs zu untersuchenden Ernährungsstrategien und Kombinationen von Krebstherapie mit metabolisch wirksamen Verbindungen basieren ausnahmslos auf ausgedehnten Laborversuchsreihen. Diese konnten die molekularen Grundlagen der vorgeschlagenen Therapiestrategien auf der Ebene der Krebszellen und des gesunden Darmepithels erarbeiten. Die Daten aus der Zellkultur legen nahe, dass durch metabolische Faktoren sowohl die Wirksamkeit der Krebstherapie verbessert und die Nebenwirkungen verringert werden können. Allerdings wird die Aktivität derartiger neuer Kombinationen im lebenden Organismus durch multiple Faktoren beeinflusst, die in der Kulturschale nicht modelliert werden können. Zu diesen Faktoren zählen die Metabolisierung der verwendeten Arzneimittel, sowie der massive Einfluss des Immunsystems und Mikrobioms auf deren Antikrebswirkung. Insofern sind Tierversuche hier unumgänglich. Es ist aber zu betonen, dass hier ausschließlich Therapieansätze mit massiven Hinweisen auf einen möglichen Benefit im Rahmen einer klinischen Krebstherapie im Mausmodell untersucht werden sollen. Alle geplanten Tierversuche werden auf der Basis von nach strengsten wissenschaftlichen Regeln („good scientific practice“) durchgeführten *in vitro* Voruntersuchungen ausgewählt. Alle weniger aktiven Kombinationen in zellbasierten Analysen werden nicht im Tierversuch untersucht. Diese *in vitro* Daten sind bereits oder werden bald publiziert, um Tierversuche im nicht optimalen Setting zu vermeiden.

Verminderung: In den gewählten Versuchsansätzen werden anfänglich nur jene Substanzen (Anthocyane, Beerenextrakte, metabolische Modulatoren) und jene Zell-Modelle mit ausgezeichneter Wirkung in der Zellkultur untersucht. Strategien, die in diesen Experimenten keine interessante krebsthemmende Aktivität zeigen, werden nicht weiterverfolgt. Dies würde die Anzahl der Versuchstiere signifikant reduzieren. Zusätzlich, um möglichst großen wissenschaftlichen Nutzen aus den durchgeführten Experimenten zu ziehen, werden nicht nur das Tumor- und das Darmgewebe untersucht, sondern auch Blutproben (Vollnarkose, terminale Blutabnahme) zur immunologischen Untersuchung, Harnproben zur Exkretionsbestimmung bzw. Kotproben zur Untersuchung des Mikrobioms genommen. Somit wird der Gewinn an wissenschaftliche Erkenntnis pro Versuchsansatz deutlich erhöht. Weiters werden im Falle der Hirntumormodelle im Ponatinib-Ansatz vor der Tötung der Tiere 5-Aminolevulinsäure durch oral Gabe appliziert. Diese Substanz reichert nach Metabolisierung selektiv im Hirntumorgewebe an und wird in der chirurgischen Routine zur Sichtbarmachung des Tumors über die Rotfluoreszenz von Protoporphyrin IX verwendet. Nach Sektion der Tiere wird ein

möglicher Einfluss der nahrungsbezogenen Interventionen auf diesen wichtigen klinischen Parameter abgeklärt. Auch die Publikation dieser Daten sollte weitere Tierversuche in diesem Feld unnötig machen.

Verfeinerung: Durch Standardisierung aller Komponenten in den Haltungsbedingungen wird die Streuung der Ergebnisse möglichst geringgehalten, wodurch die Tierzahl auf ein Mindestmaß beschränkt werden kann. Die untersuchten Krebstherapeutika sowie metabolischen (fettsenkenden) Arzneimittel sind meist in klinischer Erprobung oder bereits zugelassen und es liegen ausgedehnte Daten zur präklinischen Testung vor. Aufgrund dieser Herangehensweise (und des bereits vorhandenen Wissens über Verträglichkeit und Wirkungsweise) ist für die zu testenden Substanzen in den vorgeschlagenen Konzentrationen und dem verwendeten Zeitrahmen eine exzellente Verträglichkeit zu erwarten. Die gewonnenen Ergebnisse werden mit möglichst großer Effizienz nicht nur mit der wissenschaftlichen Gemeinschaft, sondern auch mit dem durchführenden Personal, kommuniziert werden. Dadurch können wir bestehende Abläufe verbessern und so die Bedingungen im Verlauf der Module des Versuchs optimieren.

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

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

Kardio-metabolische Erkrankungen, als Atherosklerose und das metabolische Syndrom sind heute die weltweit die häufigsten Todesursachen. Seit dem letzten Jahrhundert ist die Entzündung ein potenzieller Mediator für die Entwicklung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen. Dank dieser Entdeckungen wurde Atherosklerose und auch das metabolische Syndrom als chronisch entzündliche Erkrankung definiert, die durch ein Netzwerk entzündlicher Zytokine ausgelöst wird und letztlich zu Herzerkrankungen führen kann. Das Protein TRAF1 (Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor-assoziiierter Faktor 1) ist dabei ursächlich an der Aktivierung von Entzündungsgenen beteiligt. In vorangegangenen Studien konnte belegt werden, dass TRAF1 in die Regulation proinflammatorischer Gene involviert ist. Für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und Ätiologie der Krankheit ist es notwendig, eine selektive genetische Defizienz von TRAF-1 in verschiedenen Zelltypen zu testen. Aus gewonnenen Erkenntnissen könnten künftig potenzielle neue Behandlungsmethoden für den Menschen abgeleitet werden. Im Rahmen verschiedener geplanter Projekte soll daher die Rolle und Funktion von TRAF1 in verschiedenen Mausmodellen unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen untersucht werden, wofür die hier beantragten Tiere vorgesehen sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Generierung, Zucht und Haltung verschiedener Mausmodelle zu andere geplante Forschungsprojekte ist kein Schaden für die Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

TRAF1-cre Linien Mäuse 1800, TRAF1/Ldlr-Cre Linien Mäuse 2700, Gesamtanzahl 4500

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

Vermeidung: Das kardiovaskuläre System ist ein funktioneller Zusammenhalt unterschiedlicher Zelltypen, welches als Gesamtorgan durch seine spezielle Anatomie aus muskelumgarnten Hohlräumen den Bluttransport ermöglicht, was unmöglich in einer Zellkultur oder anderen Modellsystemen nachgeahmt werden kann. Zum Zweck der Untersuchungen atherosklerotischer Läsionen und des metabolischen Syndroms genetisch manipulierter Mäuse, lassen sich die Zucht und Verwendung dieser Tiere für geplante Projekte nicht vermeiden.

Verminderung: Die Gesamtanzahl der gezüchteten Tiere wurde so gewählt, dass nur eine Mindestanzahl an Versuchstieren, die für geplante Tierversuchsprojekte erforderlich sind, generiert werden müssen.

Verbesserung: Es werden Mäuse für Projekte gezüchtet, die genetisch manipuliert sind. Diese Manipulation ist in anderen, nieder entwickelten Tieren so nicht möglich bzw. nicht auf den Menschen übertragbar, so dass es daher keine alternative Tierart gibt.

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

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

Bei Kindern stellt das Kurzdarmsyndrom eine der häufigsten Ursachen für ein funktionelles Versagen des Darms dar. Der krankheitsbedingte Verlust der Aufnahmefähigkeit des Darms führt zu einer Unfähigkeit Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Nährstoff- oder Mikronährstoffbilanzen aufrechtzuerhalten, was zu einer häufigen Abhängigkeit von parenteraler Ernährung führt. Ziel ist es, die durch das Kurzdarmsyndrom verursachten Veränderungen der Bakterienverteilung im Darm, der Darmbarriere und der Gallensäurenkonzentration mit nachfolgendem entzündlichem Zustandsbild näher zu verstehen.

Zu erwartender Nutzen: Das erlangte Wissen kann dazu beitragen, die Mechanismen, mit denen das Kurzdarmsyndrom den Stoffwechsel und das Entzündungssystem beeinflusst, besser zu verstehen. Sollten im Tiermodell Veränderungen der betrachteten Parameter beobachtet werden, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass diese auch beim Menschen auftreten. Somit kann langfristig auf eine Reduktion der Morbidität mit besserem Ansprechen auf die unterstützende Therapie bei kindlichen Kurzdarmsyndrom gehofft werden.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Operation erfolgt unter Isoflurannarkose mit postoperativer Schmerztherapie, der Belastungsgrad wird mit Hilfe eines Score Sheets beurteilt. Durch die engmaschige Überwachung über den gesamten Versuchszeitraum können unerwartete Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Untersuchung der oben beschriebenen Zusammenhänge werden insgesamt 80 männliche C57BL/6 Mäuse im Alter von 12 Wochen benötigt.

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

Vermeidung: Die Mikrobiomforschung — also die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Darmkeimen und dem Organismus — beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen Organismus und Bakterien. Diese Zusammenhänge sind nur im Lebertiermodell untersuchbar. Mit zunehmenden Erkenntnissen sind die Daten jedoch auf den Menschen übertragbar, sodass schon in naher Zukunft an humane Studien zu denken ist. Die Veröffentlichung der in diesem Projekt gesammelten Daten dient als internationale Grundlage für unsere und andere Forschungsgruppen, sodass die gleichen Versuche nicht mehr durchgeführt werden müssen.

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

Verfeinerung: Verfeinerung wird in dieser Studie nicht evaluiert. Die Zucht erfolgt in international anerkannten Laboratorien. Die Haltung in IVC und SPF ist am Standort etabliert. Die Pflege und das Management sind standardisiert. Die Tiere unterliegen täglichen Visiten durch das Tierpflegepersonal. Es werden Nestbaumaterial und Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung gestellt. Zusätzlich zu den Pflegerinnen stehen Veterinäre zur Konsultation zur Verfügung. Diese führen auch selbst regelmäßig Visiten bei den Tieren durch.

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

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

Zellspezifische Funktionen von TRAF-; in den kardio-metabolischen Erkrankungen der Atherosklerose und des metabolischen Syndroms

zu erwartender Nutzen: Kardio-metabolische Erkrankungen, als Atherosklerose und das metabolische Syndrom sind heute die weltweit die häufigsten Todesursachen. Seit dem letzten Jahrhundert ist die Entzündung ein potenzieller Mediator für die Entwicklung von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen. Dank dieser Entdeckungen wurde Atherosklerose und auch das metabolische Syndrom als chronisch entzündliche Erkrankung definiert, die durch ein Netzwerk entzündlicher Zytokine ausgelöst wird und letztlich zu Herzerkrankungen führen kann. Das Protein TRAF1 (Tumor-Nekrose-Faktor Rezeptor-assoziiierter Faktor 1) ist dabei ursächlich an der Aktivierung von Entzündungsgenen beteiligt. In vorangegangenen Studien konnte belegt werden, dass TRAF1 in die Regulation proinflammatorischer Gene involviert ist. Für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und Ätiologie der Krankheit ist es notwendig, eine selektive genetische Defizienz von TRAF-1 in verschiedenen Zelltypen zu testen. Aus gewonnenen Erkenntnissen könnten künftig potenzielle neue Behandlungsmethoden für den Menschen abgeleitet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere besitzen keinen genotypisch-bedingten belasteten Phänotyp. Die Fütterung mit einer hochkalorischen und hochcholesterinreichen Diät, sowie nichtinvasive Untersuchungen wie die Echokardiographie und Untersuchungen metabolischer Leistungen stellen geringe bis mittlere Belastungen für die Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 1664 Tiere

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

Vermeidung: Die Bauchaorta, das Fettgewebe oder das Blut sind Formen eines funktionellen Zusammenhalts verschiedener Zelltypen. Da ein Gewebe aufgrund seines speziellen Phänotyps als Ganzes in einer Zellkultur oder anderen Modellsystemen nicht nachgeahmt werden kann, kann auf einen Modellorganismus wie der Maus für die dargelegte Fragestellung bislang nicht verzichtet werden. Im Zellkulturexperiment kann zudem eine hochkalorische Diät nicht sinnvoll modelliert werden, da bereits geringe Mengen an Fettsäuren zu Apoptose der Zellen innerhalb von 6-12h führen. Aus diesem Grund kann auf die Verwendung eines in vivo Modells wie der Maus nicht verzichtet werden.

Verminderung: Wenn möglich, wird jedes Tier für mehrere Experimente verwendet, wobei minimale Mengen pro Experiment verwendet werden, und ausnahmslos wird überschüssiges Gewebematerial für weitere Experimente aufbewahrt. Die Gruppengröße wird auf die

Mindestanzahl von Tieren reduziert, die für aussagekräftige Statistiken erforderlich sind, und es werden keine redundanten Versuche unternommen, um ein Untersuchungsergebnis zu bestätigen. Zudem werden regelmäßig Interimsanalysen durchgeführt, um bei einem früheren Erreichen von statistisch signifikant und konsistenten Ergebnissen (z.B. bei höherer Effektgröße und niedrigerer Variation) die Tieranzahl zu verringern.

Verbesserung: Die Überwachung der Tiere wird engmaschig durchgeführt, um Leidenssymptome frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls den Versuch vorzeitig abubrechen oder zu beenden. Darüber hinaus werden die Tiere in einer Gruppe in einer geschützten Umgebung gehalten, was zum Wohlbefinden der Tiere beiträgt. Es werden genetisch manipulierte Mäuse verwendet. Diese Manipulation ist bei anderen Tieren nicht möglich, daher gibt es für das geplante Projekt keine alternativen Tierarten.

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 diesem Projekt untersuchen wir den Nutzen verschiedener neuer Therapien zur Behandlung von Myeloproliferativen Neoplasien, eine chronische Form der Leukämie. Ein Protein, das nur auf den Krebszellen vorkommt, dient hierbei als Angriffspunkt für gezielte Immuntherapie.

zu erwartender Nutzen: Die Experimente dienen der Erforschung der Anwendbarkeit verschiedener Immuntherapien, die auf ein bestimmtes Protein abzielen. Ergebnisse können von direktem klinischen Nutzen sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Belastung der Tiere entsteht durch Injektionen von Tumorzellen, sowie Therapeutika. Weiters bedarf die Vorbereitung für die Tumorzellinjektion radioaktiver Bestrahlung. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges werden außerdem wiederholte Blutabnahmen und/oder Fluoreszenzbildaufnahmen unter Anästhesie durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt wird eine Zahl von maximal 2169 Mäusen beantragt.

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

Vermeidung: Alle Therapien werden zunächst mittels Zellkulturmodellen getestet. Nur ausgewählte Therapien, die in den Vorversuchen gute Wirkung gezeigt haben werden weiter in Mäusen untersucht. Auch die in Mäusen angewandten Konzentrationen werden anhand dieser Experimente abgeschätzt.

Verminderung: Nur Therapeutika, die Effektivität in Zellkulturmodellen gezeigt haben, werden in Mäusen getestet. Hierbei verfolgen wir ein Schema zur stufenweisen Testung mit steigender Komplexität, um hinfällige Tierversuche zu vermeiden.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden von geschultem Personal behandelt und kontinuierlich auf Anzeichen von Krankheit, Stress oder Leiden untersucht. Es wurden objektive Abbruchkriterien festgelegt, um Leiden der Tiere unverzüglich zu beenden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2025 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

Fumonisin (FUM) und Zearalenon (ZEN) sind Schimmelpilztoxine, die in Getreide und Tierfutter natürlich vorkommen. Die chronische Aufnahme hoher Mengen an FUM und ZEN kann die Gesundheit von Kühen negativ beeinflussen. In diesem Versuch soll die Wirkungsweise Enzyme untersucht werden, die die Zerstörung von FUM und ZEN zu einem für das Tier unschädlichen Metaboliten im Pansen vorantreiben soll.

Nutzen: In dieser Studie soll die Wirkungsweise von FUM- und ZEN-abbauenden Enzyme im Pansen und Darm der Rinder untersucht werden. Somit soll eine effiziente Strategie entwickelt werden, die die negativen Auswirkungen von FUM und ZEN im Futter auf die Tiergesundheit vermeiden bzw. reduzieren kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sollen Probeentnahmen von Pansenmaterial, Kot und Blut bei bereits fistulierten Kühen durchgeführt werden. Die FUM- und ZEN-Dosen, die verfüttert werden, liegen unter den zulässigen Grenzwerten. Das Fixieren für die Probennahmen sowie die Probenentnahmen selbst stellen keine schmerzhaften Eingriffe dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Kühe

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Wirkung von FUM- und ZEN-abbauenden Enzyme im Pansen ist nur an lebenden Rindern möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse, Pansenmikroben, Futteraufnahme und Wirt vorliegt, welches in seiner Gesamtheit untersucht werden soll. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf jenes Minimum beschränkt, das zur Erzielung aussagekräftiger Ergebnisse erforderlich ist.

Verfeinerung: Die Kühe werden in einem Laufstall gehalten und kontinuierlich betreut. Die Probeentnahmen werden durch qualifiziertes 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

Diabetes Mellitus und seine Folgeerkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit, wobei die globale Verbreitung von Typ-2 Diabetes weiter zunimmt und die typischen Begleiterkrankungen enorme gesundheitliche und wirtschaftliche Belastungen darstellen. Mikrovaskuläre Komplikationen zählen zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes. Chronisch erhöhte Blutglukosewerte sind das Leitsymptom dieser Krankheit und gelten als Auslöser für mikrovaskuläre Funktionsstörungen, die letzten Endes zu Erblindung, Nierenversagen und diabetischer Herzmuskelerkrankung führen. Die genaue Entstehung und Entwicklung dieser mikrovaskulären Funktionsstörungen ist nach wie vor nicht geklärt. Oxidativer Stress und die Aktivierung von entzündungsfördernden Signalwegen, ausgelöst durch die erhöhten Blutglukosewerte wurden aber als die zugrundeliegenden gefäßschädigenden Ereignisse anerkannt. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass auch ein überaktives Endocannabinoidsystem mit seinen Rezeptoren (CB1 und CB2) für den zunehmenden oxidativen und inflammatorischen Stress in Diabetes verantwortlich ist. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THCV) ist ein nicht-psychotropes Phytocannabinoid aus *Cannabis sativa*. Studien über das Endocannabinoidsystem und seine Signalwege zeigen, dass THCV neben den anti-oxidativen Eigenschaften, vor allem durch die Aktivierung spezifischer Signalwege wie CB1 und CB2 ein naheliegender Kandidat wäre, um das Diabetes-bedingte Fortschreiten von Gefäßschädigungen nicht nur zu verlangsamen, sondern sogar zu verhindern.

Der Großteil der bisherigen Studien zur Mikrovaskularisation in Diabetes ist vorrangig molekular- und zellbiologischen Fragestellungen zuzuordnen und behandelt vor allem Nephro- und Retinopathien. Untersuchungen zu pathologischen Veränderungen der räumlichen Struktur der Mikrovaskularisation sind jedoch notwendig, um den Effekt von Diabetes und/oder THCV auf das Gefäßsystem und seinen Transportkapazitäten zu eruieren. Im gegenständlichen Forschungsprojekt soll die Mikrovaskularisation von Herz und Leber in gesunden, sowie in Diabetes-induzierten, adulten Mäusen mit und ohne THCV-Behandlung mittels Rasterelektronenmikroskopie und 3D-Morphometrie an Gefäßausguss-Präparaten untersucht werden. Des Weiteren wird die Histologie dieser Organe vor allem in Bezug auf Veränderungen im Gefäßaufbau (endotheliale Dysfunktion, Endothelzell- und Perizytenzahlen) verglichen.

Primäres Ziel des Projektes ist es, Gefäßdurchmesser, Gefäßabstände, Abstände zwischen den Gefäßaufzweigungen, sowie räumliche Gefäß-aufzweigungswinkel zu erheben. Daraus sollen in weiterer Folge Gefäßdichte und Transportkapazitäten des diabetischen Blutgefäßsystems von Herz und Leber ermittelt werden. Die Auswirkungen von Δ^9 -THCV-bedingten Veränderungen auf die Versorgung der Organe mit Nährstoffen, Atemgasen und Hormonen können somit besser als bisher abgeschätzt werden (v.a. Therapie-bedingt). Ein weiteres Ziel ist es, Ergebnisse

in Bezug auf die Veränderungen der Perizytenzahlen an den Gefäßen unterschiedlich behandelte Tiere zu vergleichen und somit die Rolle von Perizyten in Diabetes-assoziierten Gefäßerkrankungen weiter auszuführen.

Zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über die Wirkung von Δ^9 -THCV auf die Mikrovaskularisation im gesunden Mausmodell, sowie auf die Diabetes-spezifische Pathologie des mikrovaskulären Gefäßsystems und der daraus ableitbaren Transportkapazitäten. Gewinnung neuer Ergebnisse in Bezug auf das (diabetische) Gefäßsystem von Herz und Leber durch die Darstellung histologischer, morphologischer, sowie räumlicher Veränderungen dieser Gefäße. Des Weiteren gibt es bis dato keine oublizierten Daten zur Veränderung der Perizyten(zahl) im diabetischen Herz und Leber. Die Resultate dieser Studie können in weiterer Folge der Humanmedizin zur Vermeidung und/oder der Therapie von Diabetes- bedingten Begleiterkrankungen des Blutgefäßsystems zugutekommen.

Zu erwartender Schaden: Durch Streptozotocin (STZ)-Injektionen und einer „High fat diet“ wird Typ-2 Diabetes in 22 Mäusen induziert. Elf davon wird zusätzlich über 8 Wochen täglich Δ^9 -THCV injiziert, weiteren elf wird nur Δ^9 -THCV injiziert. Nicht-diabetischen Kontrolltieren wird die Trägersubstanz der STZ-Injektionen und nicht-THCV-behandelten Tieren die THCV-Lösungssubstanz injiziert. Der Fortschritt der Diabeteserkrankung in den entsprechenden Versuchsgruppen wird durch regelmäßige Blutabnahmen über die Schwanzvene eruiert. Potentielle Gewichtsveränderungen werden durch regelmäßige Gewichtskontrollen überprüft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 44 adulte, männliche C57BL/6 Mäuse; verwendet. Die Tiere werden randomisiert auf 4 Versuchsgruppen à 11 Individuen aufgeteilt. C57BL/6 Mäuse haben sich bereits in zahlreichen Studien zur Induktion von Typ-2 Diabetes bewährt, da die Symptomatik der Erkrankung jener des Menschen besonders nahekommt und daher auf humane Patienten übertragbare Ergebnisse liefern sollte.

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

Vermeidung: Um die Ziele des Projektes, nämlich die (pathologischen) Veränderungen im dreidimensionalen Gefäßsystem, zu veranschaulichen, muss der gesamte Organismus analysiert werden. Deshalb ist für diese Analysen ein Zellkulturmodell nicht zielführend. Zudem ist es für die gegenständliche Untersuchung auch nicht möglich, tote Tiere zu verwenden, da durch die Bildung von Blutgerinnseln, Blutgefäße verstopft und so das Gefäßbett von Leber und Herz nicht mehr vollständig mit dem polymerisierenden Kunstharz gefüllt werden kann.

Verminderung: langjährige Erfahrung mit der Technik der Gefäßausgusspräparation hat gezeigt, dass eine vollständige Füllung des Gefäßbettes der zu untersuchenden Organe nur bei maximal 60-70% der Tiere erreichbar ist. Des Weiteren ist es aufgrund der vollständigen Gewebemazeration im Anschluss an das Erstellen der Gefäßausgüsse nicht möglich, Organe von

einem Tier auch für histologische Untersuchungen zu entnehmen. Es ist daher nicht möglich, die Gesamtzahl der beantragten Tiere zu reduzieren. Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere {44} berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf.

Verfeinerung: Während der 14-tägigen Eingewöhnungszeit, sowie auch im Fortlauf des Versuches, werden die Tiere in Gruppen {3-4 Tiere/Käfig} unter artgerechten und tierschutzkonformen Bedingungen untergebracht. Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Dazu werden die Tiere während der gesamten Dauer der Studie, durch sachkundiges Personal und geschulte Experimentatoren betreut. Kleinere Eingriffe wie Blutabnahmen oder Injektionen werden im Tierraum durchgeführt, um Transportstress zu vermeiden. Dazu wird auf eine Narkose verzichtet, da sich die für die Tiere als belastender herausgestellt hat als der Eingriff selbst.

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

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

Mykotoxine sind sekundäre Metaboliten von zahlreichen Schimmelpilzen, die unter anderem von der Gattung *Fusarium* produziert werden. Verschiedene Arten von Fusarienpilzen befallen weltweit die Getreidebestände und ihre Mykotoxine belasten die jeweiligen Ernteprodukte. Mykotoxine sind somit eine Gefahr für die Gesundheit von Menschen und Tieren und werden im Bereich der Ernährung von landwirtschaftlichen Nutztieren intensiv untersucht. Innerhalb der Fusarium-Toxine spielt Deoxynivalenol (DON) eine wichtige Rolle, da es bei Nutztieren zu reduzierter Futterraufnahme und Wachstumsverlusten, gastrointestinalen Störungen, neuroendokrinen und hepatologischen Veränderungen sowie zur Beeinträchtigung des Immunsystems führt. Jüngere Untersuchungen zeigten, dass bereits mehr als 55% des weltweiten Futters und Mischfutters mit DON kontaminiert sind. Hohe Niederschlagsmengen wie im Sommer 2014 führen außerdem zu erhöhtem Fusarienbefall in Getreide, mit dem Resultat, dass nach der Ernte des Jahres 2014 92% aller europäischen Getreideproben positiv auf DON getestet wurden, mit teilweise sehr hohen Konzentrationen (>10 mg DON/kg). Schweine sind aufgrund ihrer stark getreidehaltigen Futterrationen besonders hohen DON Konzentrationen wie auch anderen Mykotoxinen ausgesetzt. Erstmals soll untersucht werden, ob drei natürliche Substanzen sowie ein Protein appetitanregend wirken und DON-induzierte Effekte entschärfen können.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Resultate zu den erwarteten positiven Effekten der Testsubstanzen, die die DON-induzierten Effekte entschärfen sollen, liefern wertvolles Wissen für die Schweineproduktion und leisten einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Schwein.

Die Ergebnisse sollen im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Am Ende des Tierversuchs werden die Tiere stress- und schmerzfrei euthanasiert, die nicht für die Mast zugelassen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

144 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, 4 Wochen alt, ca. 7-10 kg)

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 Blutparameter analysiert werden

sollen, um die Effekte der Substanzen im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Um die benötigte Stichprobengröße zu erzielen, sollen in diesem Projekt zwei Versuchsdurchgänge mit je 72 gemischtgeschlechtlichen Tieren (also insgesamt 144 Tieren) vom selben Ferkellieferanten kombiniert werden. Der Start des zweiten Durchganges ist 3 Wochen zeitversetzt. Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (24 Tiere pro Gruppe) und Replikaten (3 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 Haltung der Tiere erfolgt in Gruppenhaltung auf Spaltenboden. Die Tiere des ersten Durchgangs werden während der Versuchsdauer (46 Tage: Durchgang 1 Tage 0-46) in Buchten (6,9 m² Fläche) zu je 12 Tieren gehalten. Die Buchten sind jeweils mit zwei automatisierten und digitalisierten Wiege- und Futterautomaten ausgestattet. Die Tiere des zweiten Durchgangs werden während der Versuchsdauer (46 Tage: Durchgang 2: Tage 21-67) in Buchten (3,47 m² Fläche) zu je 6 Tieren gehalten. In beiden Durchgängen haben die Tiere ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter. Sie werden von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Während des Projektes wird großer Wert daraufgelegt, Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich zu halten. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 2017 bei 41.389 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, bei 20.148 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 3 840 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) erfolgen.

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

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

Fusarium Mykotoxine sind sekundäre Stoffwechselprodukte, die von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze produziert werden. In Getreide und Tierfutter treten sie natürlich auf. Sowohl bei Menschen, als auch bei Tieren kann das Vorhandensein der Mykotoxine ab einer bestimmten Konzentration oder eine Kombination von verschiedenen Toxinen negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben und toxische Effekte hervorrufen. Mykotoxine sind daher in Bezug auf Tiergesundheit und Produktivität besonders für Schweine- und Geflügelproduzenten von enormem Interesse. Deoxynivalenol (DON) ist das am meisten untersuchte Mykotoxin und führt bei Nutztieren zu reduzierter Futtermittelaufnahme und Wachstumsverlusten, gastrointestinalen Störungen, neuroendokrinen und hepatologischen Veränderungen sowie Beeinträchtigung des Immunsystems. Die Bandbreite der Effekt, die durch DON verursacht werden, ist auf dessen zellulären Wirkmechanismus, die Inhibierung der Proteinsynthese, zurückzuführen. Die Sensitivität gegenüber DON ist bei diversen Spezies unterschiedlich. Schweine sind besonders sensitiv gegenüber DON. Außerdem sind Schweine aufgrund ihrer stark getreidehaltigen Futtermittelrationen besonders hohen DON Konzentrationen ausgesetzt. Mehr als die Hälfte des weltweiten, getreidehaltigen Futters und Mischfutters waren 2013 mit DON kontaminiert und die Tendenz ist steigend. DON ist hitzestabil und kann folglich nicht während des Futterherstellungs-/bearbeitungsprozesses eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise von DON im Tier zu blockieren, um die Belastung dadurch für das Tier zu reduzieren. Die enzymatische Entgiftung von DON im Tier stellt dabei eine vielversprechende Möglichkeit dar. Ziel der Studie ist es, die enzymatische Entgiftungseffizienz in einem Fütterungsversuch im Schwein erstmals zu untersuchen. Die Wirksamkeit soll mittels Analyse der Metabolite im Blut und Urin der Tiere nachgewiesen werden.

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Die wiederholten Blutprobennahmen stellen eine geringe Belastung für die Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

16 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, 4 Wochen alt, ca. 7-9 kg)

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, hauptsächlich Parameter im Blut und Urin analysiert werden sollen, um die enzymatische Entgiftung von DON im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf 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 Tiere pro Gruppe) und Replikaten (2 Buchten pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Die tierindividuelle Beprobung (Blutproben) erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 15 zu zweit gehalten (2 Tiere/Bucht). An den Tagen 0 und 15 werden alle Tiere gewogen. An den Tagen 11, 12 und 13 erfolgt die Fütterung der Testdiäten und die tierindividuellen Blutprobenahmen. An den Tagen 11 bis 15 werden zusätzlich Urinproben in Etappen pro Bucht gesammelt. Die Tiere können sich in den Buchten (je 2,25 m²) frei bewegen und sie haben ständig freien Zugang zu Wasser. Das Futter (entsprechend altersbezogener Energie- und Nährstoffkonzentration) wird in zwei Mahlzeiten pro Tag vorgelegt. Die Tiere werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

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

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

Ziel des Projekts ist die Wirksamkeit definierter Epitope zu analysieren und die Entwicklung eines Epitop basierten Impfstoffes voranzutreiben. Die Experimente werden in einer humanisierten Mauslinie durchgeführt, die keinen murinen Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex = MHC) Klasse I und II hat, dafür aber das humane Pendant, die Humane Leukocyte Antigens (HLA) Klasse I und II (HLA-A2*02:01, HLA-DRA*01:01, HLA-DRB*01:01) exprimiert. Dadurch ist es möglich eine humane Immunreaktion in der Maus zu studieren. Die Ergebnisse dieses Projektes sollen die Basis legen für die Testung dieses Impfstoffes in einer klinischen Studie am Menschen zur Krebsimmuntherapie.

Zu erwartender Nutzen: Kenntniserwerb über humane Immunreaktion auf Epitop-basierte Antitumortherapie

Zu erwartender Schaden: Ein Schaden für die Versuchstiere (Schmerzen, Leiden, etc.) wird durch optimale Haltungsbedingungen vermieden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: *Mus musculus*, humanisierte HLA-I/II-transgene Mauslinie strain 01783

Anzahl: 272

Herkunft: Eigenzucht

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

Wir, die Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R-Regel bewusst (Replacement, Refinement, Reduction: Russell und Burch, 1959). Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der Labortiere denselben Stellenwert wie der erfolgreiche Ausgang der Studie. Im Hinblick auf die 3R-Regel kommen wir zu folgender Feststellung:

Vermeidung/Replacement: Forscher sollten immer Methoden wählen, die auf Tierversuche verzichten, sofern es für die Erlangung des wissenschaftlichen Zieles möglich ist. Im präklinischen Entwicklungsgang von neuen Therapieansätzen ist das Sammeln von Informationen für die Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit durch Studien in Tieren essenziell, da dies die Grundvoraussetzung für eine sichere Studie im menschlichen Körper ist. Tiermodelle sind die beste Möglichkeit Interaktionen des Immunsystems zu studieren, da die Komplexität des Immunsystems eines lebenden Individuums nicht adäquat *in vitro* nachgestellt werden kann. Um die Wirksamkeit der Antitumortherapie richtig zu testen und somit die Basis für eine klinische Studie im Menschen zu legen, sind im vorliegenden Projekt daher

Experimente mit lebenden Tieren erforderlich. Es gibt in diesem Fall keine in Frage kommenden Ersatzmethoden.

Verminderung/Reduction: Die Anzahl an benötigten Tieren für den vorliegenden Tierversuch resultiert aus dem Studiendesign, der Gruppengröße und der Anzahl an Versuchs- und Kontrollgruppen. Weiters wird darauf geachtet, die Anzahl der gezüchteten Tiere so gering wie möglich zu halten, aber gerade groß genug um die Durchführung der Experimente mit einer statistisch sinnvollen Anzahl an Tieren zu gewährleisten. Detailliertere Informationen und Begründungen sind im Begleitschreiben "Projektvorschlag" ausgeführt.

Verbesserung/Refinement: Die Belastung für das Labortier soll auf das geringste Maß reduziert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer des Projekts und 2. die Sachkunde der beteiligten 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

Das Ewing Sarkom ist ein Knochen und Weichteiletumor, der bei Kindern und Jugendlichen auftritt und durch eine chromosomale Translokation ausgelöst wird, die zu einem Fusionsgen, typischerweise EWSR1-FLI1, führt. Die Überlebensrate bei Patienten mit Metastasen beträgt nur ca. 30%. Obwohl die Krankheit genetisch gut charakterisiert ist, gibt es bis heute keine adäquaten Tiermodelle, die für neue Therapieentwicklungen dringend benötigt werden. Ein Grund dafür ist die bislang unbekannte Ursprungszelle, die zu dieser Tumorart führt. In diesem Projekt wollen wir mit einem speziesübergreifenden Ansatz die Ursprungszelle identifizieren und ein Ewing Sarkom Modell im Zebrafisch etablieren. Nach sorgfältiger Charakterisierung soll dieses Modell dazu dienen, die molekularen Mechanismen, die zur Tumorentstehung führen besser zu verstehen und um in Medikamentenscreens neue Therapieoptionen zu entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Versuche werden unter Anwendung der "3R" an bis zu 2700 Zebrafischen und 2184 Zebrafischlarven erfolgen und der Schweregrad des Eingriffes kann bis zu schwer sein.

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

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

Reduction: Die Anzahl der Versuchstiere wird durch statistische Zwischenanalysen möglichst gering gehalten. Ferner versuchen wir Experimente, wenn möglich nur bis 5 Tage nach Befruchtung der Zebrafischeier durchzuführen. Durch den Einsatz von Zebrafischen lässt sich die Anzahl von Mäusen in ähnlichen Experimenten reduzieren.

Refinement: Wir reduzieren die Belastung der Tiere während der Aufnahme von Mikroskopiebildern durch Verabreichung von Anästhetika (MS-222).

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs. 1 Z 3 TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2025) erfolgen.

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

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

Der vorgelegte Tierversuchsantrag befasst sich mit der Herstellung von chimären Mäusen. Diese benötigen wir zur Untersuchung von Effekten des GLP-1 Rezeptors und des ST2 Rezeptors sowie von CD8 und Il15ra und DARC, einem atypischen Chemokinrezeptor in der Glomerulonephritis, die von Immunzellen oder Nierenzellen ausgehen. Wir planen hier chimäre Mäuse von insgesamt 5 knock-out Stämmen herzustellen; einerseits des GLP-1 Rezeptors, und andererseits des ST2 Rezeptors, CD8, Il15ra und DARC. Hierfür wird das Knochenmark von den jeweiligen KO Knockout Mäusen in WT Mäuse transplantiert und vice versa. Damit haben die Tiere Expression entweder auf Immunzellen oder residenten Zellen. Dies erlaubt uns Rückschlüsse zu ziehen, welche Zellen für den protektiven Effekt in der Erkrankung verantwortlich sind.

Nutzen der Studie: Diese Studie dient dazu, herauszufinden, welche Bedeutung die einzelnen Rezeptoren in der Glomerulonephritis spielen. Dieses Verständnis ist unumgänglich, um eine Grundlage für mögliche neue Therapieansätze zu schaffen.

Erwarteter Schaden für die Tiere: Nach Knochenmarkstransplantationen kann es im Zeitraum von 7-14 Tagen nach der Transplantation zu 2 Komplikationen kommen. Erstens können die gespritzten Knochenmarkszellen nicht im Knochenmark anwachsen oder zweitens es kommt zu einer Infektion der Tiere. Beide Komplikationen sind letal für die Maus. Wir wollen dies verhindern indem wir einerseits ausreichende Zellmengen durch eine Forscherin mit langjähriger Erfahrung in dieser Prozedur intravenös injizieren. Andererseits decken wir die Maus für die ersten 14 Tage nach der Transplantation antibiotisch ab. Zudem werden die Mäuse ab der Bestrahlung nur mehr unter sterilen Bedingungen, aus dem Käfig genommen und behandelt. Sollte jedoch während der Versuchsreihe eine Maus Zeichen von Stress zeigen bzw. leiden, wird das Tier dem Tierärzteam vorgestellt. Dieses entscheidet, ob die Abbruchkriterien zutreffen und leitet, wenn erforderlich die fachgerechte Euthanasie, in einem separaten Raum, ein. Wir versuchen durch tiergerechte Haltung und Umgang mit den Tieren den Stress für die Mäuse jedoch so gering wie möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieses Projektes werden 360 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Da es sich bei der Glomerulonephritis um ein äußerst komplexes Krankheitsbild, welches verschiedenste Zellpopulationen der angeborenen und erworbenen Immunität sowie verschiedene Organsysteme (Niere, Lunge, Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Thymus)

beeinflusst, handelt, ist es nicht möglich gleichwertige Erkenntnisse mit anderen Methoden zu erlangen.

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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

1. Testung der drei gängigen Hämostyptika hinsichtlich ihres Blutstillungspotentials und — Qualität bei Leber- und Milzverletzungen. 2. Makroskopische Evaluierung hinsichtlich Gewebeadhärenz zu den umgebenden Organen. 3. Histologische Aufarbeitung der parenchymatösen Organe nach einem Monat zur Evaluierung der mikroskopischen Eigenschaften des Hämostyptikums im Gewebe (Eindringtiefe bzw. Auflösung).

zu erwartender Nutzen: Evidenzbasierte und unabhängige Beschreibung, Charakterisierung und Evaluierung der Effizienz und Potenz der in der Chirurgie angewandten Hämostyptika und Korrelation mit den Angaben der Hersteller. Unvoreingenommene Protokollierung der Vor- und Nachteile der jeweiligen am Markt verfügbaren Hämostyptika mit möglicher Bewertung hinsichtlich der effektivsten Blutstillungsmethode bei stumpfen Abdominaltraumata.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei dem Rattenversuch erfolgt ein Setzen von traumatischen Läsionen an Milz und Leber. Die Schmerzen der Tiere werden durch adäquate perioperative Therapie gelindert. Weiters erfolgt eine fachgerechte Sakrifizierung nach einem Monat unter strengem Monitoring hinsichtlich möglicher Abbruchkriterien. Am Ende des Versuches werden Präparate aus den Gewebeproben angefertigt und untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Sprague Dawley Ratten

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

Vermeidung: Die perioperativen physiologischen Regulations- und Kompensationsmechanismen sind nur am lebenden Tier gegeben und machen die Anwendung eines in vivo Modelles unumgänglich.

Verminderung: Für diese Studie werden so viele Tiere wie nötig und so wenige wie möglich verwendet. Im Sinne der Reduktion werden Milz sowie Leberläsionen nicht isoliert, sondern in Kombination an einem Tier durchgeführt. Zur Minimierung interindividueller Schwankungen ist eine Anzahl von 8 Tieren pro Versuchsgruppe notwendig.

Verfeinerung: Es wurde eine genaue Literaturrecherche (2000-2013) durchgeführt, um die neuesten Verbesserungen sowohl bei den operativen Techniken, als auch bei der Analgesie und Anästhesie zu berücksichtigen. Darüber hinaus werden alle Experimente so durchgeführt, dass die Versuchstiere minimalem Stress ausgesetzt sind. (Ruhiges und leises Arbeiten durch

geschultes Personal, genaueste Reinigung aller Instrumente und der Umgebung von Blut, Fäzes und Urin).

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

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

Das Basaliom stellt einen der häufigsten Hauttumore des Menschen dar, mit zunehmender Inzidenzrate. Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierende Tumoren können keine chirurgischen Eingriffe vorgenommen werden, stattdessen werden hier spezifische Inhibitoren in der Klinik eingesetzt. Im Falle des Basalioms richten sich diese Inhibitoren gegen den Hedgehog (HH) Signalweg, da bereits vor einigen Jahren gezeigt werden konnte, dass dieser kausal an der Entstehung des Basalioms beteiligt ist. Derzeit sind zwei HH-Inhibitoren für die Behandlung von Basaliomen zugelassen worden, beide richten sich gegen den Transmembranrezeptor Smoothed (SMO). Allerdings reagiert nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung und einige Patienten entwickeln im Verlauf der Behandlung Resistenzen gegenüber den HH-Inhibitoren. Daher ist das Ziel unserer Forschung und der hier dargestellten Projekte neue Behandlungsstrategien zu entwickeln. Dabei streben wir eine Kombination von HH-Inhibitoren mit Immun-therapeutika an, da aus einer Reihe von Studien hervorgeht, dass der HH-Signalweg eine immunmodulierende Rolle im Basalzellkarzinom sowie möglicherweise auch in anderen Krebsarten annehmen kann. Hierfür wollen wir neue Modelle etablieren, die eine bessere Testung der HH Immun-Interaktion erlauben und somit zur Entwicklung von neuen Therapieoptionen beitragen.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist allen voran für den internationalen Forschungsbereich des Basalioms, aber auch für andere Krebsarten in denen Hedgehog eine maßgebende Rolle für das Tumorstadium spielt, relevant. Durch die geplanten Versuche können möglicherweise neue Behandlungsmöglichkeiten für Basaliome entwickelt und somit die vorhandenen Therapiemöglichkeiten verbessert werden bzw. kann das erlangte Wissen in diesem Krebstyp auf andere Krebsarten angewandt werden. Die Kombination von HH-Inhibitoren mit spezifischen Immuntherapeutika könnte eine effektive Behandlungsstrategie darstellen, auf die möglicherweise ein breiteres Spektrum an Patienten anspricht. Hierbei können die geplanten Experimente Grundlage für mögliche Kombinationstherapien liefern. Mit der Etablierung eines humanisierten Mausmodells zur Untersuchung von humanen Basaliomen und der Etablierung von immunogenen Basaliommausmodellen sollen Testsysteme entwickelt werden, welche die Erforschung neuer Therapieansätze in Bezug auf Tumor-Immunsystem Interaktionen ermöglichen sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die hier durchgeführten Versuche und Methoden stellen für die Tiere eine mittelschwere Belastung dar, da in diesen Tieren Hauttumore induziert werden, um neue Therapieansätze erforschen zu können. Die Tiere werden von den Experimentatoren mindestens einmal wöchentlich auf Symptome und eventuelle Gewichtsveränderungen untersucht. Zusätzlich werden die Tiere von geschulten Tierpflegern

kontrolliert. Sollten schwere Verletzungen oder Beeinträchtigungen durch die Behandlung der Tiere auftreten, werden die Versuche umgehend beendet und die Tiere euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieses Projektes mit zuvor erwähnten Projektzielen sollen 194 Mäuse (*Mus musculus*) verwendet werden.

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

Vermeidung: Die in diesem Antrag geplanten Mausmodelle sind essentiell, um bestimmte Tumorentitäten wie das Basaliom unter Bedingungen zu studieren, die relevant für die Humanpathologie sind und Vorhersagen über die Wirkung der getesteten Medikation beim Menschen erlauben. Dies ist nach heutigem Stand der Technik mit *in vitro* Ersatzmodellen nur sehr eingeschränkt möglich, da bei der Tumorbildung eine Vielzahl von Prozessen ablaufen, von denen zum Teil die daran beteiligten Faktoren, die sich im anliegenden Mikromilieu befinden, noch nicht genauestens bekannt sind. Noch dazu ist die Haut ein komplexes Gewebe, das sich nur unzureichend *in vitro* nachbilden lässt. Es sind bisher noch keine *in vitro* Modelle vorhanden, welche die Gesamtheit des Immunsystems in der Haut abbilden, daher ist die Erforschung der Tumorentwicklung unter Beteiligung eines intakten Immunsystems in Tierversuchen unumgänglich. Alle beantragten Experimente basieren allerdings auf fundierten Vorkenntnissen aus Fachliteratur und *in vitro* Modellen, wodurch keine *in vivo* Vortests nötig sind und die *in vivo* Experimente daher auf ein Minimum beschränkt werden können.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf. Optimierte Zuchtstrategien sorgen dafür, dass die Anzahl der für Versuche nicht benötigten Tiere möglichst gering ausfällt.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, die Sachkunde der beteiligten Personen, durch geschulte Experimentatoren und geeignete Betreuung nach den jeweiligen Manipulationen. Außerdem werden nur bereits etablierte und bekannte Methoden und Substanzen verwendet, die bereits in entsprechender Fachliteratur veröffentlicht worden sind.

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

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

Zu erwartender Nutzen: Virale Infektionen stellen nach wie vor eine große medizinische Herausforderung dar und können sich in unterschiedlichen Krankheitsbilder manifestieren. In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass die Aktivierung von Immunzellen von wichtigen Stoffwechselveränderungen abhängig ist. Gleichzeitig führen entzündliche Prozesse auch zu metabolischen Veränderungen im Organismus. In diesem Projekt versuchen wir fundamentale Mechanismen aufzuklären, wie virale Infektionen Änderungen im Stoffwechsel ihres Wirtes anstoßen und welche Rolle das Immunsystem dabei spielt. Für die Erforschung solch komplexer Wechselwirkungen von Immunsystem, Stoffwechsel, unterschiedliche Organe und dem propagierenden Pathogen sind Tiermodelle unerlässlich. Nichtsdestotrotz sind wir, wo möglich, auch bestrebt, Zellkultursysteme, bestehende Datenbanken sowie Computerberechnungen einzusetzen. Wir verwenden Virusinfektionsmodelle in der Maus, die in der Vergangenheit zu wesentlichen human-relevanten Erkenntnissen geführt haben. Durch die Untersuchung von Mausstämmen, denen definierte Teile des Genoms fehlen, planen wir die Rolle und Funktion einzelner Gene und deren Rolle in Metabolismus und Entzündungsgeschehen während viraler Hepatitis zu untersuchen. Dieses Projekt zielt auf ein besseres Verständnis über die molekularen Prozesse der immunometabolischen Veränderungen während viraler Infektionen ab. Die zu erwartenden Erkenntnisse dieses Projektes könnten die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien gegen Entzündungs- und Infektionskrankheiten aufzeigen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche gehen mit für einen Infektionsverlauf zu erwartenden Symptomen wie Apathie, Gewichtsverlust und erhöhte Entzündungsmarker einher. In der Regel klingen diese Symptome jedoch nach der ersten Woche ab und die Tiere zeigen in weiterer Folge wenig klinische Auffälligkeiten.

1. Anzahl und Art der verwendeten Tiere:

3180 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: Zur Vermeidung verwenden wir Zellkultur Systeme wo möglich, um die zelluläre Antwort auf Infektionen zu untersuchen.

Verminderung: Zur Reduktion der Tierzahlen verwenden wir international anerkannte etablierte Infektionsmodelle mit standardisierten Haltungs- und Versuchsbedingungen, um die experimentelle Variabilität so gering wie möglich zu halten und damit die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung sind wir in kontinuierlicher Zusammenarbeit mit Klinikern, um die experimentellen Abläufe möglichst relevant für humane Erkrankungen zu gestalten und

damit den Erkenntnisgewinn zu erhöhen. Darüber hinaus werden die Tiere täglich hinsichtlich Anzeichen von Schmerz und Krankheit beobachtet und es wurden Abbruchkriterien festgelegt. Weiters arbeiten wir mit erfahrenen Wissenschaftlern aus den jeweiligen Bereichen aus dem In- und Ausland zusammen, um die experimentellen Abläufe kontinuierlich zu verbessern und die Aussagekraft der Experimente zu verbessern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2026 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

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, bei der es zu starken Entzündungsprozessen im gesamten Verdauungstrakt kommt. Die Gründe für die Entstehung der Entzündung sind leider noch nicht ganz verstanden. Zusätzlich wirken die bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten nicht bei allen Patienten. Man geht davon aus, dass eine Kombination aus exogenen und endogenen Faktoren bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielt. Aus genweiten Assoziationsstudien wissen wir, dass ca. 200 Gene bei Morbus Crohn Patienten verändert sind. Diese veränderten Gene stellen die endogenen Faktoren dar. Einer der Hauptfaktoren der exogen zugeführt wird, ist die Ernährung. In einem vorhergegangenen Projekt haben wir untersucht, ob eines dieser Gene, welches antioxidative Wirkungen hat, Entzündung im Darm reguliert. Dabei haben wir herausgefunden, dass die Fütterung mit einer Spezialdiät in Mäusen, denen dieses Gen im Darm fehlt, Entzündung auslöst. Diese Spezialdiät war dadurch gekennzeichnet, dass sie reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist. Da das von uns untersuchte Gen in den entzündeten Darmarealen von betroffenen Patienten reduziert ist, vermuten wir, dass die zusätzliche Belastung durch Fettsäuren auch im Menschen zu Entzündung führen kann. Um eventuelle neue Therapieangriffspunkte zu definieren, wollen wir in diesem Projekt eine Reihe von Therapiemodellen durchführen. Des Weiteren wollen wir, um den Mechanismus wie Fettsäuren Entzündung auslösen können, besser verstehen zu können, eine Reihe von genetisch veränderten Mäusen verwenden. Zusätzlich werden in diesem Projekt eine Reihe von injizierbaren Molekülen verwendet, die in die gleichen genetischen Signalwege eingreifen, um sie auf eine potenzielle therapeutische Anwendung zu testen.

zu erwartender Nutzen: Ein besseres Verständnis wie Diät in Patienten Entzündung im Darm auslösen kann und die Definition von neuen Therapieangriffspunkten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Entzündung die in unserem Modell ausgelöst wird, kann als mild bis mittel definiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1750 Mus musculus (C57BL6/J und transgene Tiere auf C57BL6/J Hintergrund)

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

Vermeidung: Zur Vermeidung unnötiger Versuche wird ein stufenartiger Aufbau verwendet. Sollte bei der Auswertung der ersten Versuche ersichtlich werden, dass alle Fragestellungen bereits beantwortet werden können oder die nachfolgenden Versuche die Fragestellungen nicht beantworten können, werden diese Versuche nicht durchgeführt.

Verminderung: Durch die Konservierung vieler Proben, auch aus älteren Projekten, können wir viele Fragestellungen beantworten ohne zusätzliche Versuche durchführen zu müssen

Verfeinerung: Sollte uns während des Versuches auffallen, dass die Entzündung früher beginnt, werden die Versuche frühzeitig abgebrochen.

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 Peptidwirkstoff Semaglutid ist für die Behandlung von Diabetes beim Menschen zugelassen. Im Weiteren weist er einen antiadipösen und schützenden Effekt gegen kardiovaskuläre Krankheiten auf. Ein entscheidender Nachteil ist jedoch, dass Semaglutid bei oraler Gabe schnell enzymatisch abgebaut wird und daher regelmäßig subkutan injiziert werden muss. Dies ist mit Schmerzen an der Injektionsstelle verbunden. Ziel dieses Projekts ist daher die Wirkung einer oralen Arzneiform beim Schwein zu testen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieses Projekts lassen wertvolle Informationen für die Entwicklung einer optimalen oralen Darreichungsform von Semaglutid erwarten. Sie würde Patienten die regelmäßigen Injektionen und damit verbundene Schmerzen ersparen und könnte zu einer breiteren Anwendung dieser Medikamentenklasse führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zu untersuchende Substanz wird in Form magensaftresistenter Kapseln bzw. Tabletten oral verabreicht. Jeweils die Hälfte der Tiere wird bis zu 12 Stunden gefastet, um die Aufnahme bei nüchternem Zustand zu untersuchen. In bestimmten zeitlichen Abständen bis 48 Stunden nach der Applikation wird Blut entnommen. Alle Tiere werden nach der letzten Blutprobenentnahme unter Allgemeinanästhesie euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Schweine {Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*}

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

Vermeidung: Die Aufnahme eines Wirkstoffs kann nur an lebenden Tieren untersucht werden, sodass die Anwendung einer alternativen Methode nicht möglich ist.

Verminderung: In dem Projekt wird die Pharmakokinetik der Resorption von Semaglutid aus dem Darm nach oraler Applikation untersucht. Es ist davon auszugehen, dass interindividuelle Variabilität so gering ist, dass die Parameter mit höchstens 30 Tieren geschätzt werden können.

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

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

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

Die Chemotherapie zur Tumorbekämpfung ist bei einem repräsentativen Anteil der Betroffenen mit erheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet. Die Mukositis ist eine Entzündung des Magen-Darmtraktes die mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung einhergeht. Sie führt bei den Betroffenen zu erheblicher Morbidität und Mortalität. Aus bisherigen Studien bei Menschen und Tieren weiß man, dass die Mukositis mit Störungen der Zusammensetzung der Darmbakterien einhergeht. Die Tierversuche dienen dabei der genauen Beleuchtung der zugrundeliegenden Mechanismen - Untersuchungen die beim Menschen in der Form nicht möglich wären. In der Vergangenheit konnte bereits für einzelne Probiotika gezeigt werden, dass sie den Schweregrad der Mukositis bei der Chemotherapie verringern können. Das in dieser Studie untersuchte Probiotikum ist in diesem Zusammenhang bisher nicht untersucht worden. Zudem sind vereinzelt auch Nebenwirkungen von Probiotika im Rahmen der Chemotherapie beschrieben worden, sodass in diesem Projekt auch alternative Verfahren zur Modifikation des Mikrobioms wie Postbiotika und Bakteriozine untersucht werden sollen.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten in gewissen Gruppen Injektionen von mittelstarken Dosen eines klinisch erprobten Chemotherapeutikums und entwickeln daraufhin Symptome einer Mukositis, die mit einer Darmgrippe zu vergleichen sind. Durch die Modifikation des Mikrobioms wie oben beschrieben werden keine Nebenwirkungen erwartet. In allen Fällen werden die Tiere streng monitorisiert und im Fall starker Nebenwirkungen euthanasiert.

Zu erwartender Nutzen: Das Versuchstier selbst hat von den Eingriffen keinen Vorteil. Für die Anwendung dieser Methode beim Menschen sind die Erkenntnisse aus diesem Tierversuch von großer Bedeutung. Sollten sich positive Einflüsse von Probiotika, Bakteriozinen oder Postbiotika ergeben, so kann die entsprechende Therapie relativ einfach auf menschliche TumorpatientInnen umgelegt werden. Dies könnte erheblich zur Reduktion der Morbidität bei Krebserkrankungen und deren Chemotherapie beitragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Untersuchung werden 120 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Dauereffekte von Chemotherapie auf Gewichtsentwicklung, Stoffwechsel, Darmwand, Entzündungssystem und Mikrobiom sowie die Untersuchung des Einflusses von Probiotika, Bakteriozinen oder Postbiotika auf das Mikrobiom und die Darmwand

sind an ein Lebdntiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen ist in diesem Falle unumgänglich.

Verfeinerung: Es werden Nestbaumaterial und Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird täglich vom Tierpflegepersonal und in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich aber so viele Tiere wie nötig, um für die Statistik signifikante Ergebnisse zu erhalten, eingeschlossen. Durch eine weitere Verwendung von Serum und Gewebe für zusätzliche biochemische Messungen wird die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten.

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

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

Mangels präziser Diagnosemethoden und erfolgreicher Therapien haben Fibrosen (krankhafte Vermehrung von Bindegewebe und Kollagenfasern) meist eine schlechte Prognose. Zudem hat die COVID-19 Pandemie erneut den Fokus auf die Lungenfibrose gelenkt. Ziel des Projekts ist es, Fibrosemarker zur Bildgebung in Mäusen mit Lungenfibrose zu evaluieren um eine frühe Detektion der Erkrankung zu ermöglichen sowie deren Verlauf zu verfolgen. Zudem soll ermittelt werden, ob diese bildgebenden Substanzen auch für eine Therapie der Lungenfibrose geeignet sind.

zu erwartender Nutzen: Neue nicht invasive Detektionsmethode der Lungenfibrose sowie spezifische Therapiemöglichkeit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da Tiere mit induzierter oder genetisch bedingter Lungenfibrose verwendet werden, wird ein besonderes Augenmerk auf etwaige Atembeschwerden gelegt. Induzierte Lungenfibrose ist nach einigen Wochen wieder umkehrbar; Tiere mit genetisch bedingter Lungenfibrose erreichen ein Alter von max. 20-28 Wochen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 568 Mäuse für das Projekt benötigt.

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

Vermeidung: Ein Pilotexperiment ermöglicht die Ermittlung der Entstehung der Lungenfibrose. Somit werden weitere unnötige Experimente vermieden. Des Weiteren konnte in in vitro Vorexperimenten die Eignung der Tiermodelle ermittelt werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet, die für eine statistisch signifikante Aussagekraft der Ergebnisse notwendig ist. Da in einem Experiment gleich mehrere Parameter bestimmt werden, können zusätzliche Versuche vermieden werden. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

Verfeinerung: Es werden gewissenhaft standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen angewendet, die Schmerz und Leid der Tiere soweit möglich reduzieren. Der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere wird täglich überwacht. Jegliche Manipulation der Tiere erfolgt durch speziell geschultes und erfahrenes Personal.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2026 vorgesehen.

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

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

Das Ziel des Projekts ist die Erforschung der Rolle eines spezifischen Rezeptors während physiologischem und pathophysiologischen Verhalten in den Bereichen soziale Interaktion, Angst und Furcht. Bisherige Studien zeigten, dass die Modulation dieses Rezeptors angstlösend wirkt und zudem speziell Defizite in sozialer Interaktion vermindern (Fmr1-KO induzierte Autismus Symptome) könnten. Die unterliegenden Mechanismen sind jedoch nicht erforscht. Eine Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen zeichnen sich durch eine Kombination von Angstsymptomatik und verminderter sozialer Interaktion aus (Sozialphobie, Schizophrenie, OCD, Alzheimer, ASO). Der physiologischen Zusammenhänge sind jedoch noch ungeklärt. Diese Rezeptoren scheinen hier eine Rolle zu spielen. Durch ihre sehr homogene Expression im ZNS, die nicht auf kognitive, emotionale, motorische oder autonome Areale zentriert ist, ist ihre Funktion relativ unerforscht. Durch technologische Neuentwicklungen (genetische Linien, Vektor-vermittelte Genveränderungen, optische Beobachtung der neuronalen Aktivität genetisch-definierter Neuronen) ist es uns nun möglich die Funktion dieser Rezeptoren in verschiedenen neuronalen Zelltypen in verschiedenen Hirnregionen in den Funktionsbereichen Sozialverhalten und (pathologische) Angst genauer zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Erforschung des spezifischen Einflusses verschiedener Hirnregionen und speziell der Rezeptoraktivität (in selektiven Subpopulationen dieser Hirnregionen) auf das Sozialverhalten sowie auf physiologische und pathophysiologische Angstzustände

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Projekt erfordert die stereotaktische Injektion viraler Vektoren in das Gehirn erwachsener Mäuse. In einer Subpopulation erfolgt 3-6 Wochen später eine weitere stereotaktische Implantation über der untersuchten Hirnregion um eine Beobachtung der neuronalen Aktivität während des Verhaltens zu ermöglichen.

1. Art und Anzahl der Tiere

1976 Mäuse innerhalb von 5 Jahren

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

Vermeidung: Im Rahmen unseres Forschungsgebiets können wir nicht auf die Verwendung von Tieren verzichten, da die Erforschung der Rolle von diesen spezifischen Rezeptoren in Sozial- und Angstverhalten einen Organismus, der ebendieses Verhalten zeigen kann, voraussetzt.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf jenes Minimum reduziert welches noch eine aussagekräftige Statistik ermöglicht. Zusätzlich ist es im Rahmen unserer Versuche möglich

männliche sowie weibliche Tiere einzusetzen, wodurch die Anzahl der Vermehrungen (Zuchtzyklen) für die benötigte Tieranzahl ebenfalls reduziert ist.

Verfeinerung: Wir wenden minimal-invasive Verfahren an, um Risiken zu vermeiden und den Tieren unnötiges Leid und Stress zu ersparen. Erfahrungsgemäß werden minimal-invasive OPs von den Tieren gut vertragen und beinhalten nur minimale Belastungen. Die OPs werden unter dem heutigen Stand der Technik bezüglich Hygiene/Sterilität, Anästhesie und Analgesie durchgeführt. Während der OP und in der Aufwachphase wird darauf geachtet, dass die Tiere nicht auskühlen (Decken, Wärmepads) bzw. ihre Augen vor der Austrocknung (Augensalbe) geschützt sind. Die Tiere werden in der postoperativen Phase täglich auf ihren Gesundheitsstatus untersucht und im seltenen Falle einer postoperativen Infektion/Entzündung erhalten die Tiere eine entsprechende medikamentöse Behandlung. Außerdem wird in der postoperativen Phase zusätzliches Futter auf dem Käfigboden zur Verfügung gestellt um eine gute Versorgung sicherzustellen. Die Unterbringung in Käfigen mit Rückzugsmöglichkeit (Plastikrollen oder-häuschen) mit Nistmaterial (und Laufrädern, wenn möglich), gewährleistet ein niedriges Stresspotential der Tiere. Die Tiere werden täglich (beinhaltet Wochenenddienst) versorgt (Futter, Wasser). Ebenso wird auf ihr allgemeines Wohl (saubere Käfige, warme Umgebung, Rückzugsmöglichkeit, soziale Haltung) geachtet. Treten irgendwelche Leidens-oder Stressanzeichen (Körperhaltung, Fellbeschaffenheit, signifikanter Gewichtsverlust, Entzündungen/Infektionen, abnormales Verhalten) bei den Tieren auf, werden sofort angemessene Maßnahmen getroffen.

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

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

Stammzellen werden nun schon seit knapp 20 Jahren im Rahmen der regenerativen Forschung in vielen verschiedenen Fachbereichen der Medizin verabreicht. Dies inkludiert die direkte Injektion von Stammzellen in das menschliche Herz, um den Herzmuskel zum Beispiel nach einem Herzinfarkt zu regenerieren. Die Ergebnisse vieler Studien sind widersprüchlich und der letztendliche Nutzen für PatientInnen ist immer noch umstritten. Viele Faktoren dürften den Erfolg der Stammzellbehandlung wesentlich beeinflussen. Eine sehr wichtige Frage hierbei ist schlichtweg wohin genau jene verabreichten Stammzellen im Körper wandern, welche sich nicht in der Injektionsstelle ansiedeln. Außerdem ist ungeklärt, wie sich das dortige Umfeld dann auf die Stammzellen auswirkt und ob sie dort ebenfalls eine regenerative Wirkung haben. Aus diesem Grund wollen wir für diese Studie bei 15 Schweinen einen Herzinfarkt simulieren und diesen dann nach 2-3 Wochen mit Stammzellinjektionen rund um die Infarktzone behandeln. Die injizierten Stammzellen sind mit einem Farbstoff markiert, welcher es uns dann erlaubt, die Verteilung der Zellen im Herzen und verschiedenen anderen Organen nachzuvollziehen. Drei Stunden nach Injektion der Stammzellen werden die Tiere unter Vollnarkose euthanasiert und Gewebe aus Herz, Leber, Milz, Lunge, Nieren und Lymphknoten wird entnommen. Die Gewebeproben werden dann untersucht und die farblich markierten Stammzellen, sowie die Zellen in ihrer Umgebung werden isoliert. Diese Zellen werden dann weiter auf Änderungen ihrer Gen- und Proteinproduktion untersucht, um festzustellen, wie sich das lokale Umfeld der Stammzellen auf sie ausgewirkt hat.

zu erwartender Nutzen: Durch genaue Kenntnis sowohl der räumlichen Verteilung als auch der Gen- und Proteinexpression der injizierten Stammzellen können viele offene Fragen zur Stammzelltherapie besser beantwortet werden. Sollten zum Beispiel jene Zellen, die nicht in der Injektionsstelle verbleiben proregenerative Botenstoffe ausschütten, wäre es in Zukunft experimentell interessant, ob eine alleinige Verabreichung dieser Botenstoffe ausreichend wäre, um einen Heilungserfolg zu erzielen. Sollte sich allerdings herausstellen, dass all jene Zellen, die nicht in der Injektionsstelle verbleiben keine regenerative oder gar eine schädliche Veränderung durchmachen, könnte die Stammzelltherapie in Zukunft dahingehend optimiert werden, dass maximal viele Stammzellen tatsächlich im Injektionsort verbleiben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu erwarten sind kurzfristige post-operative Schmerzen sowie gesundheitliche Einschränkungen in Folge des verursachten Herzinfarkts. Die Kombination aus Schmerzmittel, Antibiotika und kontinuierliche Kontrollen des Gesundheitszustandes durch fachkundiges Personal soll diesen möglichen Schaden gering halten. Der Schweregrad der Belastung wird dementsprechend auf "mittel" geschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

15 Hausschweine

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

Vermeidung: Um die Umverteilung der Stammzellen im lebenden Körper korrekt, vollständig und klinisch relevant zu untersuchen, ist zum derzeitigen Stand der Forschung nur ein Experiment am lebenden Organismus möglich. Die geplanten Versuche können nicht durch zellbiologische Methoden oder künstliche Systeme wie Bioreaktoren ersetzt werden.

Verminderung: Durch die statistische Planung kommt nur eine unbedingt erforderliche Anzahl an Versuchstieren zum Einsatz. Aufgrund langjähriger Erfahrung mit Großtierexperimenten am Schwein rechnen wir damit, dass sich die Ausfallsquote auf ein Minimum reduzieren wird.

Verfeinerung: Eine möglichst geringe Belastung der Tiere wird durch eine artgerechte, tierschutzkonforme Haltung, engmaschige Überprüfung der Tiere und dem Einsatz von gut geschultem Personal gewährleistet. Sollten die Tiere an ihrem Äußeren oder in ihrem Verhalten Auffälligkeiten aufweisen, wird dies protokolliert und je nach Schweregrad der Veränderungen bzw. Erreichen der Abbruchkriterien das Tier schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2026 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

Chronische Schmerzen betreffen über 100 Millionen Menschen in Europa, was ungefähr 20% der gesamten europäischen Bevölkerung entspricht. Chronische Schmerzen beeinträchtigen die Qualität des Sozial- und Arbeitslebens erheblich und verursachen ein großes Gesundheitsproblem. Wirksame Behandlungen sind unzureichend verfügbar. Die Verwendung von bioaktiven medizinischen Marihuana-Substanzen bei neuropathischen Schmerzen ist immer noch begrenzt, hauptsächlich weil ihre aktiven Komponenten, abgesehen von Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD), nicht ausreichend untersucht wurden. Für die klinische Nutzung der analgetischen Eigenschaften von Cannabinoiden besteht eine große Herausforderung darin Strategien zu entwickeln, die ihre psychoaktiven von ihren analgetischen Wirkungen trennen. Im Rahmen dieser Studie erwarten wir, dass andere schmerzlindernde Substanzen, als wie die psychoaktiven Substanzen THC oder Cannabidiol, in medizinischem Marihuana identifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Der Zweck dieser Studie ist es herauszufinden ob in medizinischem Marihuana andere schmerzlindernde Substanzen, als die psychoaktiven Substanzen THC oder Cannabidiol vorhanden, sind. Die Entdeckung neuer schmerzlindernder Substanzen könnte Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen einen erheblichen Nutzen bringen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden operiert um die Schmerzlinderung der bioaktiven medizinischen Marihuana-Substanzen zu untersuchen. Der Grad der Schmerzlinderung wird durch standardisierte Verhaltenstests bewertet, die keine anhaltenden Schäden oder Leiden hervorrufen. Die erwartete Belastung wird als gering bis mittel eingeschätzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1128 Mäuse

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

Vermeidung: Wenn immer möglich werden Erkenntnisse aus Gewebeuntersuchungen und Primärkulturen vorgezogen.

Verminderung: Durch eine exakte Versuchsplanung, geschultes Personal, Einbeziehung der neuesten Literatur und die Anwendung statistischer Verfahren wird die Zahl der Versuchstiere minimiert.

Verfeinerung: Durch optimale Haltebedingungen und bestens geschultes Personal wird sichergestellt, dass die Mäuse während der Versuche nur minimalem Stress, Schmerzen und Angstzuständen ausgesetzt sind.

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

Ein gesunder Darm ist essentiell für die Gesundheit und das Wohlbefinden von Absetzferkeln. Darmerkrankungen, wie Durchfall, sind jedoch nach dem Absetzen keine Seltenheit. Das Ziel dieses Projektes ist es, zu untersuchen, ob ein einheitliches Fütterungskonzept, das sowohl die Sauenfütterung in der späten Trächtigkeit und während der Laktation als auch die Fütterung der Ferkel während der Säugephase und nach dem Absetzen beinhaltet, die Entwicklung der Darmmikrobiota-Wirtstier-Interaktionen stabilisieren kann, sodass Darmerkrankungen nach dem Absetzen verringert werden können. Durch die positive Wirkung von Probiotika auf die Darmgesundheit soll ein Probiotikum, das aus mehreren Milchsäurebakterien besteht, getestet werden.

Zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des vorliegenden Versuches lassen Aufschluss über die Frage erwarten, ob die Darmentwicklung beim Ferkel durch die kontinuierliche Verabreichung von Probiotika an die Zuchtsau und an die Ferkel gezielt beeinflusst und gesteuert werden kann. Die gewonnenen Erkenntnisse werden es ermöglichen, gegenwärtige Ernährungsempfehlungen mit Hinblick auf einheitliche und kontinuierliche Fütterungskonzepte bei Sau und Ferkeln zu optimieren, um Darmprobleme nach dem Absetzen weiter zu reduzieren.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden wiederholt Blutproben und Kotproben durch rektale Stimulation genommen. Zur Probenahme von Darmgewebe und Blut werden die Ferkel fachgerecht euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Sauen und 360 Ferkel

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Entwicklung der Darmmikrobiota sowie deren Auswirkung auf die Darmgesundheit und den Gesamtorganismus ist nur an lebenden Schweinen möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse vorliegt, welche in ihrer Gesamtheit untersucht werden sollen. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist in diesem Fall nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf ein Minimum von 12 Ferkeln pro Versuchsgruppe und Lebenszeitpunkt begrenzt. Diese Anzahl ist notwendig, um eine statistisch abgesicherte Aussage zu treffen.

Verfeinerung: Die Betreuung und Überwachung der Tiere sowie die Probenahmen erfolgen durch qualifiziertes Personal. Die beiden geplanten Versuche werden in klimatisierten und modern ausgestatteten Tierställen durchgeführt. Futter und sauberes Trinkwasser stehen zur freien Verfügung. Die Sauen werden mit ihren Würfen gehalten. Die Wurfgeschwister bleiben auch nach dem Absetzen zusammen. Die Sauen und Ferkel können sich in ihrer Bucht frei bewegen und erhalten Stroh und Jutesäcke zur Beschäftigung, was die Befriedigung der physiologischen und ethologischen Bedürfnisse der Versuchstiere gewährleisten soll.

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

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

„Generierung, Erhaltungs- und Züchtung von Mauslinien für kardiologische Sirtuin-Projekte“

zu erwartender Nutzen: Akute, chronische und diabetes-assoziierte Kardiomyopathien stellen ein massives Problem für die Gesundheit zahlreicher Patienten dar und sind die häufigste Todesursache weltweit. Die Entwicklung von Kardiomyopathien kann unterschiedliche und komplexe Ursachen haben, allerdings geht diese u.a. mit einer Beeinträchtigung des kardialen Energiestoffwechsels und Entstehung einer Mitochondrien-Dysfunktion einher, die sich auf die Pumpleistung des Herzens auswirkt. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass sogenannte Sirtuine regulatorisch in metabolische Prozesse und auch die ROS Homöostase eingreifen können. Dies legt nahe, dass Sirtuine auch im kardialen Energiestoffwechsel und der Erhaltung der Herzfunktion eine besondere Rolle spielen. Aus diesem Grund ist die eingehende Erforschung von mitochondrial lokalisierten Sirtuinen im Zusammenhang mit der Entstehung von Kardiomyopathien von großer Relevanz und Gegenstand verschiedener, geplanter Forschungsprojekte. Die therapeutische Manipulation von Sirtuinen könnte eine Option darstellen mit denen die Beeinträchtigungen der Mitochondrien-Funktion und des kardialen Energiestoffwechsels in Herzmuskelzellen reduziert werden könnte. Im Rahmen verschiedener geplanter Projekte soll daher die Rolle und Funktion der mitochondrialen Sirtuine Sirt4 und Sirt5 in verschiedenen Mausmodellen unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen untersucht werden, wofür die hier beantragten Tiere vorgesehen sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Generierung, Zucht und Haltung verschiedener Mausmodelle zu andere geplante Forschungsprojekte ist kein Schaden für die Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 22200 Tiere

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

Vermeidung: Das Herz ist ein funktioneller Zusammenhalt unterschiedlicher Zelltypen, welches als Gesamtorgan durch seine spezielle Anatomie aus muskelumgarnten Hohlräumen den Bluttransport ermöglicht, was unmöglich in einer Zellkultur oder anderen Modellsystemen nachgeahmt werden kann. Zum Zweck der Untersuchungen von Herzen genetisch manipulierter Mäuse, lassen sich die Zucht und Verwendung dieser Tiere nicht vermeiden.

Verminderung: Die Gesamtanzahl der gezüchteten Tiere wurde so gewählt, dass nur eine Mindestanzahl an Versuchstieren, die für geplante Tierversuchsprojekte erforderlich sind, generiert werden müssen.

Verbesserung: Es werden Mäuse für Projekte gezüchtet, die genetisch manipuliert sind. Diese Manipulation ist in anderen, nieder entwickelten Tieren so nicht möglich bzw. nicht auf den Menschen übertragbar, so dass es daher keine alternative Tierart gibt.

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

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

Die Tularämie (sog. Hasenpest) ist eine bakteriell bedingte Erkrankung, welche nicht nur Tiere, sondern auch Menschen betrifft. Bei Menschen kann sie u.a. schwere Lungenentzündungen auslösen, welche unerkant und unbehandelt zum Tod führen können. Der Mensch steckt sich überwiegend an Hasenartigen an. Neueste Studien in Norwegen und den USA haben gezeigt, dass sich Hunde an Hasenartigen im Zuge der Jagd anstecken können und dadurch eine Infektionsquelle für den Menschen darstellen. Ziel dieses Projekts ist es daher, die Seroprävalenz von Tularämie bei Hunden in Salzburg/Salzburg Land und im nördlichen Niederösterreich zu erheben sowie die Immunantwort des Hundes auf dieses Bakterium zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Aus diesem Projekt sollen wichtige Erkenntnisse zum Vorkommen und den Übertragungswegen der Tularämie gewonnen werden, welche letztlich der Gesundheit von Tier und Mensch zu Gute kommen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in definierten Abständen zwei- bis dreimal einer Blutentnahme unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Hunde

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

Vermeidung: Für dieses Projekt ist es unabdingbar, Hunde zu untersuchen, die Kontakt mit Hasenarten haben können. Es kann daher nicht auf eine Ersatzmethode zurückgegriffen werden.

Verminderung: Es wurde jene Tierzahl gewählt, die unbedingt erforderlich ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Blutabnahmen bei den Hunden erfolgen in der vertrauten Umgebung durch Fachpersonen, sodass zusätzliche Belastungen, wie z.B. Transport, Wartezeiten und fremde Umgebung, vermieden werden.

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

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

Ziel der Studie: Diese Studie besteht aus einem Pilotprojekt und einem Hauptprojekt. Ziel des Pilotprojekts ist die Ermittlung des Verlaufs der Zytokin-Konzentrationen und der idealen Testzeitpunkte der Verhaltenstests im Hauptprojekt. Dafür wird ein Mausmodell für vaskuläre Demenz verwendet, welches durch eine einmalige Behandlung mit monomerem C-reaktivem Protein (mCRP) induziert wird. Anschließend werden die Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Gewebeentnahme euthanasiert und diese auf die Veränderungen der Zytokin- und Chemokin-Konzentrationen analysiert. Auf der Grundlage dieser Konzentrationen soll ein geeigneter Zeitpunkt für die Verhaltenstests im Hauptprojekt gefunden werden. Ziel des Hauptprojekts ist die Austestung der Effizienz einer Testsubstanz zur Behandlung der Verhaltensdefizite. Dafür wird das induzierte mCRP-Mausmodell einmalig mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt und anschließend in unterschiedlichen Verhaltenstests auf schizophrene Störungen, sowie depressives- und ängstliches Verhalten untersucht. Nach Abschluss der Verhaltenstests werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert. Es wird erwartet, dass die Testsubstanz zu einer Verbesserung der psychiatrischen Symptome in den Verhaltenstests führt.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung erzeugt bei den Tieren geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Da mCRP eine pro-inflammatorische Substanz darstellt, können potenzielle Nebenwirkungen aufgrund der systemischen Applikation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Durch die Euthanasie nach spätestens 48 Stunden im Pilotprojekt wird bei diesen Tieren die Dauer der potenziellen Belastung so kurz als möglich gehalten. Bei den Tieren des Hauptprojekts, die mit der Testsubstanz behandelt werden, sollten unvorhersehbare Nebenwirkungen des mCRP durch die Testsubstanz verhindert werden. Bei den Tieren die Vehikel erhalten entfällt diese Belastung. Durch die intravenöse Behandlung werden die Tiere geringem Stress und Schmerz ausgesetzt, aber keinem Leid. Durch die zweimalige Durchführung der Injektion im Abstand von einer Stunde im Hauptprojekt kann der Stresspegel dieser Tiere leicht steigen. Der Prepuls Inhibition Test, Open Field Test und Elevated Plus Maze Test erzeugen bei den Tieren geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Der Forced Swim Test führt bei den Tieren zu mittelgradigem Stress, aber zu keinem Schmerz. Aufgrund der Dauer von nur 5 Minuten wird auch kein Leid ausgelöst. Es werden keine schweren Nebenwirkungen durch die Testsubstanz erwartet. Generell können negative Effekte allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose führt kurzfristig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Dieses Projekt stellt einen wichtigen Schritt in der Entwicklung dieser potenziellen zukünftigen Therapiemöglichkeit für Patienten mit vaskulärer Demenz dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden insgesamt 123 C57BL/6JRj Mäuse beider Geschlechter im Alter von 8 Wochen beantragt. Alle Tiere werden gekauft.

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

Replace: Um neurodegenerative Erkrankungen, wie die vaskuläre Demenz, die mit Neuroinflammation einher gehen, 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 im Pilotprojekt 3 Tiere pro Gruppe und im Hauptprojekt 16 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengrößen richten sich einerseits nach der Anzahl der geplanten Gewebeanalysen und andererseits an Erfahrungswerten bei der Durchführung von Verhaltenstests in anderen neurologisch beeinträchtigten Mausmodellen. Die Gruppengrößen beinhalten bereits Reservetiere, weshalb diese Anzahl einen Maximalwert darstellt.

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 usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung dieses Projekts gemäß § 30 TVG 2012 wird bis längstens 29.02.2024 durchgeführt.

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

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

Wölfe kommen nach Österreich zurück. 2016 hat sich das erste Rudel gebildet. Sowohl die zuständigen Behörden als auch Jäger, Landwirte und die allgemeine Öffentlichkeit sind unerfahren und unsicher im Umgang mit dieser Art. In einer breit angelegten Studie sollen Grundlagendaten zur Raumnutzung, Abwanderungsverhalten und Habitatpräferenzen der Wölfe sowie deren Einfluss auf Beutetiere unter österreichischen Verhältnissen untersucht werden. Dazu werden bis zu 10 erwachsene Wölfe mit Fußfallen gefangen und dann mit dem Narkosegewehr aus der Distanz immobilisiert. Alternativ wird versucht vom Ansitz oder aus dem Hubschrauber mit dem Narkosegewehr erwachsene Wölfe zu immobilisieren. Narkotisierte Tiere werden mit GPS-GSM-Halsbandsendern versehen und regelmäßig überwacht. Parallel dazu wird Rotwild im selben Gebiet ebenfalls intensiv untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Ergebnisse werden sowohl unser wissenschaftliches Verständnis dieser Tierart unter österreichischen Verhältnissen deutlich verbessern, als auch die zuständigen Behörden und Interessensgruppen mit wichtigen Informationen versorgen. Dieses Projekt stellt damit einen wichtigen Beitrag zur Erhaltung der Art in Österreich dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Beim Fang entsteht vom Fang bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das verabreichte Narkosemittel seine Wirkung entfaltet, für die Tiere eine Stresssituation. Diese Zeitspanne wird minimiert durch ständige Bereitschaft eines Fangteams inkl. behandelndem Tierarzt bei Fangaktionen und durch permanente Überwachung fängig gestellter Fallen über Fallensender und Kameras. Dadurch ist gewährleistet, dass die Tiere spätestens nach 1,5h nach dem Fang, i.d.R. früher, nach dem Fang narkotisiert werden. Bei Fang durch Distanzverabreichung des Narkosemittels entsteht kein Stress. Die Risiken für die im Projekt besenderten Wölfe sind sehr gering. In seltenen Fällen treten beim Fallenfang geringfügige Verletzungen auf. Der Sender wiegt unter 800g und damit weniger als 2% vom Körpergewicht (ca. 40 kg) und stellt damit keine Beeinträchtigung für das Tier dar. Entsprechende Erfahrungen liegen aus einer Vielzahl von Wolfsprojekten aus anderen Ländern vor.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden bis zu 10 Wölfe (*Canis lupus*) in der Studie verwendet.

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

Vermeidung: Die Fragestellungen dieser Studie können nur durch die Besenderung lebender Tiere und nicht durch alternative Methoden beantwortet werden. Eine reine Beobachtung von unmarkierten Wölfen ist unzureichend. Die Individuen können so nicht unterschieden und auch nicht ausreichend oft erfasst werden um verlässliche Aussagen zur Raumnutzung und

Abwanderung machen zu können. Außerdem entsteht durch den alleinigen Einsatz von Beobachtung ein systematischer Fehler in den Daten aufgrund der unterschiedlichen Sichtbarkeit in verschiedenen Lebensräumen. Weiter kann alleine durch Beobachtung ein möglicher Einfluss auf Beutetiere durch die Wölfe nicht von anderen Ursachen unterschieden werden. Hinzu kommt, dass die durch Direktbeobachtung erreichbare Datenmenge völlig unzureichend für gesicherte Aussagen ist.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Durch ein langfristig geplantes Versuchsschema unter gleichzeitiger Einbeziehung von Erfahrungen aus anderen Projekten kann die zentrale Fragestellung mit 6 Tieren beantwortet werden und somit die Anzahl auf ein Minimum reduziert werden. Es werden pro Wolf und Jahr etwa 700 Lokalisationen anfallen. Die statistische Auswertung erfolgt mit linearen gemischten Regressionsmodellen mit Individuum als zufälliger Effekt. Die große Anzahl an Lokalisationen pro Tier kompensiert für die vergleichsweise geringe Anzahl an Versuchstieren sofern die einzelnen Individuen sich nicht zu sehr unterscheiden. Sollte der letztere Fall eintreten, was durch die Datenübertragung per SMS während des Projektes laufend überprüft wird, oder besenderte Tiere durch natürlichen Abgang ausfallen, ist die Besenderung von weiteren, maximal 4 Tieren vorgesehen.

Verfeinerung: Die Protokolle und Methoden, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden sind etabliert und wurden zum Teil durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise sind das Handling der Tiere sowie die Anwendung der Methoden und Protokolle optimal verfeinert.

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

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

Wölfe kommen nach Österreich zurück. Über den Einfluss dieses Beutegreifers auf seine wichtigste Beuteart, das Rotwild, ist wenig bekannt. Die erste Etablierung eines Wolfsrudels im Jahr 2016 und die zweite erfolgreiche Fortpflanzung in diesem Rudel im Jahr 2017 sollen dazu genutzt werden, die Reaktionen der Beuteart Rotwild in ihrer Raumnutzung und saisonale Akklimation auf die Präsenz des Beutegreifers Wolf zu untersuchen. Es werden Erkenntnisse zu den Auswirkungen der Wölfe auf den Energieverbrauch von Rotwild angestrebt, erfasst über die Herzschlagrate als gute Kenngröße. Dazu werden bis zu 30 Stück Rotwild beiderlei Geschlechts in Kastenfallen, im Fangkral, oder mittels Distanzimmobilisation mit dem Narkosegewehr vom Ansitz oder vom Hubschrauber aus gefangen und mit einem Telemetriesystem ausgestattet. Dieses besteht aus einer in den Pansen eingeführten Sonde, die Herzschlagrate und Körpertemperatur misst, und einem Halsband, indem diese Werte zusammen mit Messungen der Aktivität und der Umgebungstemperatur im Halsband gespeichert werden. Über spezielle Proximity Sensoren im Halsband wird erkannt, ob sich Wölfe in der Nähe der besenderten Tiere befinden.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt wird erstmals beantworten, wie ein Beutetier, das die jahreszeitlichen Wechsel der Lebensbedingungen mit umfassenden Anpassungen in Physiologie und Verhalten bewältigt, bezüglich dieser Anpassungen auf die Anwesenheit seines wichtigsten Raubfeindes reagiert. Neben dem hohen Wert dieser Erkenntnisse für die Grundlagenforschung sind sie auch für die Praxis des Schalenwildmanagement wichtig, denn die Frage, ob Rotwild auch bei Anwesenheit von Wölfen die Stoffwechselrate im Winter auf etwa die Hälfte des Sommerbedarfes absenkt, ist von hoher Relevanz für die Beurteilung des Nahrungsbedarfes und damit auf die Wildschadenssituation.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Beim Fang mittels Kastenfallen oder im Fangkral entsteht vom Fang bis zu dem Zeitpunkt, ab dem das verabreichte Narkosemittel seine Wirkung entfaltet, für die Tiere eine Stresssituation. Diese Zeitspanne wird minimiert durch ständige Bereitschaft der behandelnden Tierärztinnen bei Fangaktionen. Dadurch ist gewährleistet, dass die Tiere spätestens nach 1,5h nach dem Fang, i.d.R. früher, narkotisiert werden. Bei Fang durch Distanzverabreichung des Narkosemittels entsteht kein Stress. Das Telemetriesystem wurde schon mehrfach an freilebendem Rotwild erfolgreich und ohne Probleme für die Tiere eingesetzt. Das Gewicht des Halsbandsenders liegt mit 1200g deutlich unter der allgemein anerkannten Obergrenze von 5% des Körpergewichtes.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden bis zu 30 Stück Rotwild (*Cervus elaphus*) in der Studie verwendet.

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

Vermeidung: Die Fragestellung dieser Studie kann nur an lebenden Tieren untersucht und nicht durch alternative Methoden erreicht werden.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlagen aufgebaut. Die zur Beantwortung der gestellten Fragen erforderliche Stichprobengröße wurde mit einer Poweranalyse auf Basis der Effektgrößen saisonaler Anpassungen ermittelt, die aus publizierten Ergebnissen aus vorangegangenen Arbeiten mit der gleichen Spezies bekannt waren. Um biologisch relevante Einflüsse der Präsenz von Wölfen feststellen zu können, ist die Untersuchung von mindestens 18 Tieren über einen Zeitraum von 2 Wintern erforderlich. Da mit Ausfällen besonderer Tiere durch Erlegung durch Wölfe oder Jäger gerechnet werden muss, sind 12 Ersatztiere vorgesehen, um die minimal erforderliche Stichprobengröße zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Protokolle und Methoden, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden sind etabliert und wurden zum Teil durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise ist das Handling der Tiere sowie die Anwendung der Methoden und Protokolle optimal verfeinert.

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Analyse der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften einer neuen Testsubstanz zur Behandlung der Gaucher Krankheit. Dafür sollen homozygote 4L/PS-NA Mäuse einmalig systemisch mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt und anschließend zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Gewebeentnahme euthanasiert werden. Die Gewebe werden anschließend mit Hilfe pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Untersuchungen analysiert. Es wird erwartet, dass die Testsubstanz die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann und es somit nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Gehirn zu einer messbaren Verteilung kommt.

Schaden und Nutzenabklärung: Homozygote 4L/PS-NA Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der ab einem Alter von ca. 12 Wochen sichtbar wird und progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Im vorliegenden Projekt werden die Tiere bereits im Alter von 8 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert, weshalb sie bis zu diesem Zeitpunkt noch keine motorischen Defizite entwickeln. Sie werden daher durch ihre genetische Veränderung höchstens geringgradig belastet. Durch die in vivo Blutentnahme über die V. facialis werden die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz ausgesetzt, aber keinem Leid. Die einmalige intravenöse Injektion erzeugt bei den Tieren geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Testsubstanz erwartet. Unerwünschte 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. Mit Hilfe dieser Studie kann diese potenzielle zukünftige Behandlungsmöglichkeit der Gaucher Krankheit weiterentwickelt werden, um in Zukunft Patienten dieser unheilbaren Erkrankung zugutekommen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 96 homozygote 4L/PS-NA Mäuse und 16 wildtyp Geschwistertiere beider Geschlechter im Alter von ca. 8 Wochen beantragt.

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

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

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 8 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist aufgrund der geplanten Gewebeanalysen erforderlich.

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

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

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

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

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

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

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Ausbreitung von pathologischen Tau Proteinen nach Injektion in einem Mausmodell der Alzheimer Erkrankung. Dafür werden transgene hTau Mäuse im Alter von 9-10 Wochen einmalig mit den Tau Proteinen behandelt und nach einer Inkubationszeit von 12 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert. Das Gewebe wird anschließend auf die Ausprägung der krankheitstypischen Pathologien untersucht. Es wird erwartet, dass die Verteilung und der Ausbreitungsweg der Tau Proteine im Gehirn ermittelt werden können.

Schaden und Nutzenabklärung: Die intracerebroventrikuläre Injektion wird unter Vollnarkose durchgeführt und kann postoperativ zu mittelgradigem Stress, geringen Schmerzen, aber zu keinem Leid führen. Aufgrund der notwendigen Einzelhaltung nach der Operation sind die Tiere geringem Stress, aber weder Schmerz noch Leid ausgesetzt. Sowohl die subkutane Injektion des Analgetikums als auch die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugen kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Da das Protein nur lokal eingesetzt wird, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen systemischen Nebenwirkungen kommt. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Dieses Projekt ist ein wichtiger Schritt, um dieses Mausmodell detaillierter zu analysieren und potenziell für zukünftige Substanztestungen zu verwenden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 36 männliche transgene hTau Mäuse mit einem Alter von 9-10 Wochen 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. Um qualitativ hochwertige Forschung betreiben und somit künftige Tierzahlen und die Belastungen reduzieren zu können, ist eine ständige Weiterentwicklung und Verbesserung der Tiermodelle notwendig.

Reduce: In dieser Studie sollen 18 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde gewählt, um die geplante Anzahl an Proben zu generieren, wobei Ersatztiere mit einberechnet wurden. Die beantragte Gesamtzahl an Tieren 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. 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.

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

Momentan sind Xenotransplantationen von Tumorzellen von Krebspatienten in Mäuse der Goldstandard, um Tumorwachstum in vivo zu untersuchen und um neue Medikamente zu identifizieren und zu testen, die bei den jeweiligen Krebspatienten wirksam sind. In den letzten 10 Jahren, hat sich der Zebrafisch als komplementäres Krebsmodell entwickelt und es konnte gezeigt werden, dass Xenotransplantationen von Tumorzellen in Zebrafischembryonen möglich sind. Neue Studien deuten nun daraufhin, dass solche Zebrafisch Xenotransplantationsmodelle als Patientenavatare genutzt werden können, um personalisierte Therapien für Krebspatienten zu identifizieren. Wir wollen in diesem Projekt testen, ob dies für verschiedene Kinderkrebsarten möglich ist und ob sich der Arbeitsablauf des Testens von Medikamenten auf Zebrafisch Avataren automatisieren lässt, um einen höheren Durchsatz zu erzielen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Xenotransplantationsversuche werden unter Anwendung der "3R" an bis zu 4950 Zebrafischlarven erfolgen und der Schweregrad des Eingriffes ist mittel.

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

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

Reduction: Die Anzahl der Versuchstiere wird durch statistische Zwischenanalysen möglichst gering gehalten. Ferner versuchen wir alle Versuche, wenn möglich nur bis 5 Tage nach Befruchtung der Zebrafischeier durchzuführen. Durch den Einsatz von Zebrafischen lässt sich die Anzahl von Mäusen in ähnlichen Experimenten reduzieren.

Refinement: Wir reduzieren die Belastung der Tiere während der Aufnahme von Mikroskopiebildern durch Verabreichung von Anästhetika (MS-222).

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 Infektion mit humanem Adenovirus kann für immunschwache Patientinnen und Patienten lebensbedrohlich sein. Nach derzeitigem Stand gibt es kein für die Behandlung von adenoviralen Infektionen zugelassenes Medikament. Lediglich Virostatika wie Cidofovir, die eigentlich als Therapeutika gegen andere DNA-Viren entwickelt wurden, werden eingesetzt, um die Viruslast zu minimieren. Deshalb ist es von großer Bedeutung alternative Therapien gegen Adenoviren zu entwickeln. Für die Entwicklung einer antiviralen Therapie könnten siRNAs (small interfering RNAs) herangezogen werden. In infizierten Zellen werden die zur viralen Replikation benötigten mRNAs durch siRNAs gezielt abgebaut. Ziel dieser Studie ist es, anti-adenovirale siRNAs, die bereits *in vitro* und in einem prophylaktischen *in vivo*-Ansatz positive Ergebnisse zeigten, nun auch in einem therapeutischen *in vivo*-Ansatz zu testen.

zu erwartender Nutzen: Die Wirksamkeit der siRNAs in einem immunsupprimierten Organismus soll unter realen Bedingungen überprüft werden, um das Potenzial des Einsatzes solcher siRNAs für eine mögliche Therapie von Adenovirus-Infektionen bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten zu evaluieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden immunsupprimiert (mittels mehrmaliger *i.p.* Injektion eines Zytostatikums) und anschließend mit Adenoviruspartikeln *i.v.* infiziert. Danach erfolgt eine antivirale Therapie. Die Tiere werden 6 Tage nach der Infektion getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 Syrischer Hamster (*Mesocricetus auratus*)

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

Vermeidung: Es wurden bereits etliche Daten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* generiert. Dennoch ist die Verwendung von weiteren Tieren unumgänglich, um den therapeutischen Effekt der siRNAs in immungeschwächten Organismen zu zeigen. Mäuse und Ratten sind mit humanem Adenovirus nicht oder nur minimal infizierbar, daher ist der Einsatz der Hamster unerlässlich.

Verminderung: In Anbetracht der bisher durchgeführten *in vivo*-Versuche wurde die Anzahl an Gruppen stark reduziert. Außerdem wird für diese Studie nur die potentere der beiden siRNAs, die bereits in der Vergangenheit in einem prophylaktischen *in vivo*- Versuch getestet wurden, verwendet, sodass auf einige Tiergruppen verzichtet werden kann.

Verfeinerung: Das in der Literatur beschriebene Tiermodell wurde dahingehend optimiert, dass eine möglichst geringe Virusdosis eingesetzt wird, um eine erkennbare und messbare Infektion

der Leber zu erreichen. Schwere Erkrankungen bzw. vorzeitiges Erreichen der Abbruchkriterien werden dadurch möglichst vermieden.

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

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

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

Zu erwartender Nutzen: Das menschliche Gehirn ist das Zentrum des Bewusstseins, ermöglicht das Empfinden von Emotionen, das Wahrnehmen von Sinneseindrücken, das Verstehen von Zusammenhängen, das Lernen von Abläufen und Informationen, die Kommunikation mit anderen Individuen und den Ausdruck der Persönlichkeit durch das Handeln und Agieren. All diese Vorgänge können nur am lebenden Individuum beobachtet werden, und eine wissenschaftliche Untersuchung der Mechanismen erfordert daher Experimente an lebenden Tieren. In diesem Projekt werden Nager als Versuchstiere verwendet, da sie ähnliche Arten von Nervenzellen und Hirnregionen haben, die gleichen molekularen Maschinerien verwenden und den Menschen ähnliche kognitive und soziale Merkmale aufweisen. In diesen Versuchen wird die Aktivität von Nervenzellen bestimmt, während die Tiere neue Informationen lernen und anwenden. Dadurch werden grundlegende Erkenntnisse gewonnen, wie komplexe Prozesse im Gehirn ablaufen. Diese Erkenntnisse sind von unabdingbarer Bedeutung, um Krankheitsbilder wie Alzheimer's, andere Demenzkrankheiten oder Schizophrenie zu verstehen und in Zukunft bessere Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein allgemeines Wohlbefinden der Versuchstiere ist bei diesen Experimenten unbedingt erforderlich, damit den Tieren ein erfolgreiches Lernen möglich ist. Operative Eingriffe werden immer unter Betäubung und Gabe von schmerzstillenden Medikamenten durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

394 Ratten und 410 Mäuse

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

Vermeidung: Trotz Ausschöpfung von vorhandenen in vitro Modellen und Computersimulationen können komplexe Vorgänge im Gehirn meist nur an lebenden Organismen untersucht werden.

Verminderung: Durch die spezielle Versuchsanordnung kann die Anzahl der Versuchstiere im Vergleich zu herkömmlichen Methoden reduziert werden. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert.

Verfeinerung: In den vorliegenden Experimenten sollen neuartige Methoden verwendet und die Aktivität von Nervenzellen bestimmt werden. Haltungsmethoden und Eingriffe werden nach den neusten Erkenntnissen 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

Moderne Insulintherapie bei Typ-1- und insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern zielt darauf ab, eine gute Kontrolle des Blutzuckers zu erzielen, ohne dabei gefährliche Unterzuckerung zu verursachen. Eine physiologische Insulinsekretion kann mit Hilfe der Insulinpumpentherapie sehr gut nachgeahmt werden. Eine Schwachstelle dieser Insulinpumpentherapie ist der Insulinkatheter im subkutanen Zielgewebe. Derzeit empfehlen sowohl Hersteller von Teflon- als auch von Stahl-Infusionskathetern einen Austausch des Infusionssets nach 2 bis 3 Tagen. Gründe dafür sind die Vermeidung von Spritzhügeln (Lipohypertrophie), Schwankungen in der Insulinaufnahme und Verstopfung des Infusionssets. Die meisten Patienten würden eine längere Verweildauer des Infusionssets bevorzugen, sofern eine stabile Insulintherapie gewährleistet werden kann. Ziel der Studie in Schweinen ist, den Einfluss von entzündungshemmenden Substanzen auf die, durch Insulinkatheter verursachte, lokale Entzündungsreaktion im Gewebe zu testen. Hierzu werden Entzündungsmarker zu unterschiedlichen Versuchszeitpunkten bestimmt, sowie das Gewebe histologisch untersucht. Außerdem ist die unbeeinflusste Insulinwirkung bei längerer Verweildauer und Zugabe der erwähnten Substanzen zu evaluieren, um die Funktionserhaltung des Insulinkatheters bei längerer Verweildauer zeigen zu können.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist, dass wir Einblicke in die oben erwähnten Vorgänge gewinnen, die es dann ermöglichen, eine Verbesserung aller Therapien beim Menschen zu erreichen, welche Langzeit-Infusionskatheter nutzen (Diabetestherapien, Schmerztherapien, antiinflammatorische Therapien, etc.).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Einsetzen der Insulinkatheter kann kurzfristig leichte Schmerzen verursachen, ähnlich den Schmerzen, welche jeder Diabetiker kennt. Während der Verweildauer sind die Tiere aber im Normalfall schmerzfrei. Falls Anzeichen von Schmerzen erkennbar sind, wird im Ermessen des zuständigen Tierarztes eine Schmerztherapie eingeleitet. Am letzten Versuchstag werden, im Gegensatz zum Menschen, alle Eingriffe am Tier unter Allgemeinanästhesie durch erfahrenes und geschultes Personal durchgeführt. Die Eingriffe sind daher von sehr geringer Invasivität, und das Versuchstier erfährt während des Versuchs keinerlei Schmerzen. Versuche und Tötungen finden nicht in der Gegenwart anderer wacher Tiere statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

23 Hausschweine/23 Minipigs

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, da die zu untersuchenden Parameter nur in-vivo getestet werden können, weil:

- eine Zellkultur die Komplexität der mechanischen und physiologischen Vorgänge um einen Insulinkatheter nicht ausreichend beschreibt.
- nur in-vivo das komplexe System aus Immunantwort und Wirkstoffverteilung nachgestellt werden kann.

Eine detaillierte Untersuchung des Gewebes rund um modifizierte Insulinkatheter, wie sie in diesem Versuchsantrag angestrebt ist, kann nicht an Menschen durchgeführt werden, da viele Biopsien nötig sind. Des Weiteren befinden sich die zu testenden Wirkstoffe für diesen speziellen Anwendungsbereich noch in Entwicklung und eine klinische Prüfung ist noch nicht zulässig.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch viele Insulinkatheter an unterschiedlichen Stellen am Versuchstier gewährleistet. Dadurch wird die Anzahl der notwendigen Tiere möglichst geringgehalten. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert.

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

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

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

Die schnelle Verbreitung von SARS-CoV-2 hat zu einer globalen Krise mit teils verheerenden Auswirkungen für Patienten und Gesundheitssysteme geführt. Obwohl viele Infektionen harmlos verlaufen, kommt es bei zirka 15% der Betroffenen zu einem schweren Lungenversagen und bei 1-2 % zu einem tödlichen Ausgang. Entzündungsreaktionen scheinen außerdem zu Gerinnselbildung zu führen, die Gefäße in Lunge und Herz lebensbedrohend blockieren können. Das Ziel dieser Studie ist es, Mechanismen dieser erhöhten Gerinnselbildung während einer SARS-CoV-2 Infektion zu untersuchen.

Zu erwartender Nutzen: Die Erforschung der Gerinnselbildung in SARS-CoV-2 Infektionen kann bei der Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für solche Komplikationen und damit verbundenen schweren Krankheitsverläufen helfen. Durch gezieltes Eingreifen in diese Mechanismen erwarten wir neue Ansätze für eine Behandlung zu finden, die auch abseits von COVID-19 Anwendungen finden können.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere besteht in der intranasalen Infektion (unter Betäubung), sowie der gelegentlichen Verabreichung von Injektionen. Aufgrund der Perationen kann es zu Schmerzen kommen, die jedoch durch schmerzstillende Medikamente behandelt werden. Die Gerinnselbildung verursacht nach der Operation keine starken Schmerzen, kann jedoch zu einer schlechteren Belastbarkeit führen. Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist gering- bis schwergradig zu erwarten, wird aber durch die Gabe von schmerzstillenden Medikamenten behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 1798 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Da kein geeignetes Modell für die Erforschung von diesen Mechanismen in vitro zur Verfügung steht, sind wir auf einen Tierversuch angewiesen. Die vorgeschlagenen Modelle sind in der durchführenden Einrichtung sehr gut etabliert und werden von Experten des jeweiligen Fachbereichs betreut.

Verminderung: Es ist das Ziel, die Anzahl der Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, ohne die Aussagekraft eines Modells zu schwächen. Durch interne Kollaborationen kann ein etabliertes Infektionsmodell für die Versuche herangezogen werden und verhindert dadurch doppelte Versuchsreihen. Langjährige Erfahrung mit der Operation und standardisierte Versorgung der Tiere gewährleisten eine maximal kleine Gruppengröße nach statistischer Fallzahlberechnung.

Verfeinerung: Folgende Maßnahmen werden durchgeführt, um das Leiden zu vermindern: 1) Sämtliche Eingriffe werden unter Narkose durchgeführt. 2) Manipulationen werden so geplant, dass Symptome und Leiden vermieden werden. 3) Streng standardisierte Versuchsbedingungen gewährleisten hohe Reproduzierbarkeit und geringe Abweichungen, um die Anzahl der benötigten Tiere einzuschränken.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2026 vorgesehen.

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

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

Ziel dieser Studie ist es durch eine „Tumorimpfung“ mit inaktivierten Krebszellen die Abwehrzellen des Körpers zu aktivieren, sodass der Tumor als feindlich erkannt und vernichtet wird. Es konnte in einer klinischen Studie bereits gezeigt werden, dass durch diese Impfung (nach der operativen Entfernung des Tumors) das erneute Auftreten von Tumoren oder Metastasen zumindest teilweise verhindert werden konnte.

Wir wollen im Mausmodell nicht nur die präventive, sondern auch die therapeutische Wirksamkeit dieser Tumorimpfung testen und die genauen Wirkmechanismen der Impfung erforschen. Hier untersuchen wir sowohl das Tumorwachstum selbst als auch die Metastasierung in andere Organe.

Des Weiteren soll geklärt werden, ob diese Art der der Impfung als „Impfung gegen Krebs“ auch auf andere Tumorarten übertragbar ist.

zu erwartender Nutzen: Die hier gewonnenen Erkenntnisse könnten neue Ansätze zur Behandlung von onkologischen Tumoren bzw. Verhinderung von Metastasierung liefern und haben dadurch großes Potential auf den Menschen übertragen zu werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Insgesamt kann die Belastung für diese Mäuse als gering bis mittel eingestuft werden, wobei es in Tumormodellen mit Metastasenbildung auch zu schwerer Belastung kommen könnte (was wir mittels engmaschiger Kontrollen und klar definierten Abbruchkriterien zu vermeiden versuchen). Die chirurgischen Eingriffe erfolgen unter Vollnarkose mit anschließender Schmerzmedikation, um anhaltende Schmerzen zu vermeiden. Die maximale Nachbeobachtungszeit beträgt 21 Tage (maximal 30 Tage für ausgewählte Gruppen). Am Ende der Nachbeobachtungszeit werden die Mäuse schnell und schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt und für eine Untersuchungszeit von 3 Jahren wird die Studie maximal 264 Mäuse umfassen.

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

Vermeidung: Die Anzahl der benötigten Tierversuche wurde durch vorgeschaltete Untersuchungen in vitro (Zellkulturen, isoliertes Gewebe etc.) reduziert.

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.

Verfeinerung: Das Projekt verwendet ein etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell und berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 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

Patienten mit Leberzirrhose entwickeln wegen erhöhtem Gefäßwiderstand in der verhärteten Leber und vermehrtem Blutfluss ins Gedärm einen Pfortaderhochdruck. Aktuell sind die medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei Pfortaderhochdruck limitiert. Darum werden neue und vielversprechende Ansätze Pfortaderdruck-senkender Medikamente bei experimenteller Leberzirrhose auf ihre Wirksamkeit im Tiermodell getestet.

zu erwartender Nutzen: Besseres Verständnis über potenziell zukünftige Therapien für Patienten mit Leberzirrhose und damit eventuelle Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erwartet ein kurzer chirurgischer Eingriff unter Anästhesie mit anschließender Schmerzmittelgabe. Die Therapie erfolgt durch schonend durchgeführte Injektionen unter die Haut. In Summe erfolgt eine mittelgradige Belastung, welche durch Schmerzmittel oder beruhigende Maßnahmen weitgehend kompensiert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung, wurden 99 männliche Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

Vermeidung: Die in dieser Studie in vivo gesammelten Daten, liefern Erkenntnisse über molekulare und strukturelle Mechanismen bei Leberzirrhose mit Pfortaderhochdruck, welche in Zukunft mit Hilfe von in-vitro Versuchen weiter untersucht werden können.

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

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methoden angewendet, die Experimente von sachkundigen und erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, und die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose/Sedierung und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

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

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

Die Herstellung von Impfstoffen beruht darauf, in einem Organismus eine Immunantwort auf einen Fremdstoff (Antigen) zu bewirken. Diese Immunantwort führt zur Bildung von Antikörpern die das Antigen letztlich inaktivieren. Je nach Antigen kann diese Antikörperbildung mehr oder weniger stark ausfallen, weshalb in vielen Fällen eine Substanz (Adjuvans) zugesetzt wird, die unspezifisch das Immunsystem aktiviert um die Produktion der Antikörper zu verstärken. Im Fall des SARS-CoV-2 Virus soll für eine erfolgreiche Immunisierung die Immunantwort mit einem Adjuvans verstärkt werden. Es wird in Mäusen überprüft, ob die Zugabe eines Adjuvans tatsächlich die Immunreaktion gegenüber dem Virus verstärkt. Dazu wird den Mäusen das Virus (mit oder ohne Adjuvans) unter die Haut gespritzt (3x im Abstand von 1 Woche) und dann die Menge der Antikörper im Blut bestimmt. Die subkutane Immunisierung ist ein relativ simpler Eingriff der dem Tier nur kurz leichten Schmerz verschafft. Mäuse werden vom SARS-CoV-2 Virus nicht infiziert, daher erkrankt das Tier nicht. Zur Gewinnung des Bluts am Ende des Versuchs wird das Tier unter Betäubung (Inhalationsnarkose) schmerzlos getötet.

zu erwartender Nutzen: Für eine erfolgreiche Immunisierung des Menschen ist die Abklärung ob ein Adjuvans erfolgreich wirkt von großer Bedeutung, und entscheidet über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impfung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die subkutane Injektion bedeutet für das Tier einen kurzen leichten Schmerz; da SARS-CoV-2 Mäuse nicht infiziert, erkranken sie nicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Mäuse

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

Vermeidung: Da die Immunantwort die Reaktion eines intakten Organismus ist, ist die Durchführung in Zellkultur nicht möglich.

Verminderung: Die Tierzahl ist so gering wie möglich bemessen um signifikante Resultate zu bekommen.

Verfeinerung: Auf die Verlaufskontrolle der Immunisierung (durch Blutabnahmen während des laufenden Versuchs) konnte verzichtet werden, da die Unterschiede zwischen Antigen und Antigen + Adjuvans bestimmt werden sollen.

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

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

Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung einer mikroskopbasierten Methode zur Analyse der Gewebestruktur von Nagetieren und dessen molekularer Zusammensetzung. Um dieses Ziel zu erreichen, werden diverse molekulare und bildgebende Verfahren miteinander kombiniert, von denen viele in unserem Labor bereits erprobt sind und erfolgreich eingesetzt werden.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser neuartigen Bildgebungsplattform werden wir in der Lage sein, konkordant gewonnene Informationen über die Gewebestruktur (Visualisierung der Zellmembranen und des extrazellulären Raums), das Expressionsprofil (Multiplex-Bildgebung von hochdichten mRNA-Bibliotheken und Proteinmarkern), Proteinlokalisierung, Zell-Zell-Interaktionen und Zellfunktionen (Immunfärbung) zu sammeln und miteinander zu kombinieren, um eine ausführliche Beschreibung der Gewebestruktur und der Zellkonnektivität zu erhalten. Konkret beabsichtigen wir, diese Methode gezielt zu nutzen, um lokale Konnektivitätsmuster in verschiedenen Bereichen des Nagerhirns und die Interaktionsmuster verschiedener Immunzelltypen in Lymphgewebe eingehend zu charakterisieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren werden intraabdominale Injektionen verabreicht, ein allgemein nicht schmerzhaftes Routineverfahren. Darüber hinaus wird unter ausreichend tiefer Betäubung, unterstützt durch geeignete schmerzstillende Mittel, Blut gegen Fixierlösung ausgetauscht und Hirngewebe für weitere Untersuchungen entnommen. Die Tiere wachen nach dem Eingriff nicht mehr auf. Der höchste Belastungsgrad wäre in unserem Projekt mit „gering“ anzusetzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir werden 3784 Mäuse für unser Projekt verwenden.

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

Vermeidung: Mit diesem Projekt möchten wir sowohl die Qualität als auch die Menge der aus derselben Gewebeprobe gewonnenen Daten mithilfe modernster bildgebender Verfahren verbessern. Gewebestruktur und Expressionsmuster werden mithilfe von 2D-, 3D-2P-STED-Mikroskopie, Expansionsmikroskopie sowie mit verwandten hochauflösenden Verfahren analysiert. Es ist daher nötig, sowohl Färbemethoden als auch bildgebende Parameter im Gewebe zu testen. Mithin ist Primärgewebe von perfundierten Nagetieren aktuell die einzige Möglichkeit, die für die Realisierung dieses Projekts erforderliche Bildqualität zu erhalten. Ohne Zweifel wird unser Projekt dazu beitragen, künftig die Zahl der benötigten Versuchstiere in weiteren ähnlichen Studien zu reduzieren.

Verminderung: Hauptzweck des Verfahrens, das wir entwickeln möchten, ist aus jeder einzelnen Probe so viele Daten wie möglich zu gewinnen. Daher sollte es nach Einführung

dieser Verfahrenstechnik möglich sein, die Anzahl der Versuchstiere, die zur Erfassung einer bestimmten Datenmenge erforderlich ist, erheblich zu reduzieren. Ein wesentlicher Vorteil unserer Anwendung besteht darin, dass wir für die statistische Analyse nicht auf die Beschaffung großer Datensätze angewiesen sind, sondern uns auf direkte Vergleiche verschiedener Regionen innerhalb ein und derselben Probe stützen können. So kann die Anzahl der benötigten Tiere auf ein Minimum reduziert werden.

Verfeinerung: Alle eingesetzten Verfahren sind ausgereifte, bewährte Methoden, die mit einer nur geringen Schmerzbelastung der Versuchstiere einhergehen, darüber hinaus werden diese Verfahren nur von erfahrenem Personal durchgeführt. Alle weiteren Möglichkeiten zur zusätzlichen Verringerung der Auswirkungen auf die Versuchstiere werden in enger Zusammenarbeit mit dem veterinärmedizinischen Personal auf dem Campus umgesetzt.

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

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

zu erwartender Nutzen: Kalorienrestriktion ist das Mittel der ersten Wahl in der Bekämpfung von Übergewicht und für die Erhaltung der allgemeinen Gesundheit. Kalorienrestriktion verzögert die Entstehung von altersbedingten Rückgängen und vermindert die Häufigkeit verschiedener Krankheiten [1-5]. In einer Publikation von uns [6] haben wir gezeigt, dass Kalorienrestriktion entzündungshemmend und antibakteriell auf den ganzen Magen-Darm-Trakt wirken kann, somit könnte Kalorienrestriktion eine potenzielle Wirkung auf die Zusammensetzung von Darm-Mikroorganismen ausüben. Weiters war die Genaktivität in Verbindung mit dem Stoffwechsel erhöht, wahrscheinlich um die Nährstoffaufnahme zu verbessern. Unter den stoffwechselaktiven Genen waren auch Gene hochreguliert die relevant für Glutathion sind. Glutathion ist eine der wichtigsten nicht enzymatischen Antioxidantien, das freie Radikale fängt und somit zur Entgiftung vom Körper stark beiträgt. Wir haben auch das tatsächliche Glutathion Vorkommen im Darm bestimmt und, obwohl Kalorienrestriktion als gesund angesehen wird, haben wir festgestellt, dass die Glutathion-Konzentration durch Kalorienentzug gesenkt wird. Diese Regulation scheint mit Gallensäuren und den Darm-Mikroorganismen in Verbindung zu sein. In diesem Projekt werden wir den molekularen Hintergrund für die Interaktion zwischen Gallensäuren, Glutathion und Mikroorganismen erforschen. Dieses Projekt besitzt das Potential neue Mechanismen zu entdecken, die als Reaktion auf Kalorienrestriktion im Körper von Tieren, aber auch von Menschen entstehen. Die Ergebnisse dieser Studie werden publiziert und tragen damit für die rasche Entwicklung von Fachgebieten wie Molekularbiologie, Mikrobiologie, Physiologie und Ernährungswissenschaften bei.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Experiment beinhaltet die Nahrungsreduktion um 25% der üblichen Menge pro Tag. Die Tiere werden dadurch in einen Hungerzustand versetzt und entsprechendes Unbehagen empfinden. Alle Experimente werden durch die Euthanasie der Tiere beendet, um die Auswirkungen auf die inneren Organe untersuchen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

256 Mäuse

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

Vermeidung: Zellkulturen sind nicht geeignet um die Glutathion-Taurin Aufnahme in den Geweben zu untersuchen. Die Erforschung der Rolle von Darm-Mikroorganismen und die Interaktion zwischen Darm und Leber ist ohne ein Maus-Modell nicht möglich.

Verminderung: Basierend auf vorangegangenen Studien werden unsere Experimente an 8 Mäusen pro Versuchsgruppe durchgeführt. Diese Zahl entspricht der Standardgröße für metabolische Untersuchungen, die es erlaubt, statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Alle Tiere werden mit größtmöglicher Sorgfalt betreut. Folgende Punkte des Experiments können zu potenziellen Beeinträchtigungen beitragen: Kalorienreduzierung: kann zu Hungergefühlen und Gewichtsverlust führen. Die Tiere werden zudem getrennt voneinander untergebracht, um Aggressionsverhalten durch die Futterknappheit zu verhindern bzw. um die Aneignung aller Futterrationen durch die am dominanteste männliche Maus zu vermeiden. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Kalorienreduzierung zeitlich kurz gehalten (14 Tage) und im moderaten Bereich angesetzt (25%). Die Tiere werden nicht ausgehungert. Mäuse, die zu schnell an Gewicht verlieren, werden getötet.

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

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

Das Alter und Alterungsprozesse stellen einen starken Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen und Atherosklerose dar, umso mehr im Kontext der demografischen Entwicklungen in modernen Gesellschaften. Wir haben ein Mausmodell generiert, in dem die Alterungsprozesse des Herz-Kreislaufsystems beschleunigt ablaufen. Diese Mäuse entwickeln typische altersbedingte Herz-Kreislaufkrankung aber keine Atherosklerose, da Mäuse als Spezies dagegen besonders resistent sind. In dieser Studie wollen wir Atherosklerose in diesen Mäusen induzieren, um den Einfluss der Alterungsprozesse auf Atherosklerose zu untersuchen. Analyse der Gewebeproben und Blutproben zusammen mit anderen Methoden zur Messung des Atherosklerose- und Thrombose-Risikos, sowohl Herzfunktionstests sind geplant. Das Ziel dieses Projekts ist es Mechanismen der altersbedingten Atherosklerose Entstehung zu erforschen, um letztendlich spezifische Wirkstoffe dagegen zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser Studie sollen hohe klinische Relevanz für die Behandlung von altersbedingter Atherosklerose in geriatrischen und Krebs Patienten mit verstärkter zellulären Alterung aufgrund des Alters selbst oder der chemotherapeutischen Behandlungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die invasiven Methoden werden unter Vollnarkose durchgeführt. Wenn der Versuch beendet ist, werden die in tiefer Narkose befindlichen Tiere euthanasiert. Es erfolgt keine Wiederherstellung der Lebensfunktion, mit Schmerzen während des Versuchs ist nicht zu rechnen. Alle anderen Methoden sind entweder nicht-invasive Ultraschall Methoden die unter Vollnarkose durchgeführt werden oder subkutane Injektionen die minimale Belastung für die Tiere darstellen.

2. Art und Anzahl der Tiere

3989 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Auf dem jetzigen Standpunkt der Wissenschaft kann die Fragestellung des Tierversuches durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden können, da das Zusammenspiel von Organen, Zellen und Molekülen im Gesamtorganismus untersucht werden soll.

Verminderung: Durch eine standardisierte Haltung, Methodik und Verwendung von Wurf-Geschwistern als Kontrollen wird die statistische Streuung deutlich reduziert und dadurch die benötigte Anzahl der Versuchstiere minimiert. Darüber hinaus wurde eine statistische Fallzahlberechnung durchgeführt, um mit möglichst geringer Gruppengröße aussagekräftige

Ergebnisse zu erhalten. Außerdem werden Pilotversuche durchgeführt, um die minimale Anzahl an belasteten Tieren zu benötigen.

Verfeinerung: Die Tiere werden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten. Für alle experimentellen Verfahren wird eine angemessene und am wenigsten belastende Anästhesie und Analgesie gewählt. Durch die Einführung klarer Endpunktkriterien wird das Leiden der Tiere minimiert. Für Experimente, bei denen die Tiere in eine andere Einrichtung gebracht werden, sind mindestens 2 Wochen Eingewöhnungszeit für die Anpassung angedacht. Die Handhabung von Tieren (z. B. Wiegezwecke oder Injektionen) wird zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um einen Akklimatisierungseffekt der Tiere gegenüber der Handhabung zu erzeugen. Die Tiere werden täglich von geprüften Tierpflegern sorgfältig überwacht. Bei Auftreten von Symptomen werden die Mäuse schmerzlos eingeschläfert.

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

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

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

Das Projekt dient der postgradualen Ausbildung von in Tierversuchseinrichtungen tätigem tierärztlichem und nicht-tierärztlichem Personal zum Erwerb von Spezialkenntnissen in den Bereichen Embryotransfer und Kryokonservierung von Mäuseembryonen und -spermien. Hierzu werden die notwendigen Operationstechniken (Vasektomie und Embryotransfer) sowie alle Labortechniken für die Kryokonservierung in Theorie und Praxis gelehrt.

zu erwartender Nutzen: Die TeilnehmerInnen des Kurses werden nach Abschluss des Kurses in der Lage sein, die gelehrt Techniken (Embryotransfer, Vasektomie, Kryokonservierung u.a.) nach neuesten Methoden selbständig durchzuführen. Hierdurch können spezifisch-pathogenfreie Bestände aufgebaut und nicht mehr benötigte Mauslinien aus der Zucht genommen werden. Dies ist ein Beitrag zur Reduction (durch die Senkung der Zahlen lebend gehaltener, auch belasteter Linien) und Refinement (durch die verbesserte Hygiene und dadurch verbesserten Gesundheitszustand der Tiere) in der Labortierhaltung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Embryonenspende erhalten zur Stimulierung intraperitoneale Hormoninjektionen. Für die operativen Eingriffe wie Vasektomie und Embryotransfer werden die Tiere in Narkose gelegt. Diese wird intraperitoneal verabreicht, die Schmerzbehandlung erfolgt mittels subkutaner Injektion. Alle Spendertiere, deren Reproduktionsorgane zur Produktion von Embryonen entnommen werden, werden durch erfahrene Personen fachgerecht euthanasiert. Alle Techniken und Methoden werden von den TeilnehmerInnen nur unter Aufsicht erfahrener Tutorinnen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

165 Mäuse

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

Vermeidung: Eine vollständige Vermeidung von Tierversuchen ist bei der Vermittlung der Technik chirurgischer Eingriffe (wie Embryotransfer und Vasektomie) am lebenden Tier bis jetzt nicht möglich. Soweit dies möglich ist, werden Alternativen eingesetzt; so werden zum Erlernen und Üben von Nahttechniken Dummies verwendet, wobei die Fähigkeiten der Teilnehmer durch Fachpersonal überprüft werden, bevor am lebenden Tier gearbeitet werden darf.

Verminderung: Die praktische Arbeit ist so konzipiert, dass die Anzahl der benötigten Tiere pro auszubildender Person auf das Minimum beschränkt ist, ohne die Belastung für das Einzeltier zu erhöhen. Der Erwerb der zu vermittelnden Spezialkenntnisse trägt zu einer deutlichen Reduzierung von Tierzahlen bei, da eine Zucht zur Erhaltung einzelner Mausstämmen durch die

Kryokonservierung von Embryonen und Spermien nicht mehr erforderlich ist. Die Kryokonservierung von Embryonen und Spermien erleichtert den internationalen Austausch von für die biomedizinische Forschung wichtigen Mauslinien und vermindert so aufwändige und für die Tiere belastende Transporte. Die Einlagerung von gefrorenem Material und die Verbreitung über öffentliche Archive trägt zudem dazu bei, dass derselbe Stamm nicht in anderen Labors noch einmal produziert werden muss.

Verfeinerung: Die Betreuung und das Handling der Tiere erfolgen ausschließlich durch erfahrenes Personal. Eine Narkose mit analgetischer Komponente sowie eine adäquate Schmerzbehandlung während und nach dem Eingriff tragen zur Linderung von Schmerzen, Leiden und Ängsten bei. Eventuell auftretende Belastungen sollen durch eine engmaschige Kontrolle der Tiere durch geschulte Mitarbeiter rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

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 Antikörper-produktion einer Kombination zweier Komponenten einer Multi-Komponenten-Kandidat-Impfstoffvakzine 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 gering. Pro Impfung erfolgen drei Blutabnahme und Kanülen-Einstiche gemäß guter tierärztlicher Praxis. Die Entblutung der Tiere findet nach mehrmaliger Impfung in Vollnarkose statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 16 Kaninchen in einem Zeitraum von 2 Jahren verwendet.

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

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

Verminderung: Es werden pro Impfstoffkandidat geringste Tierzahlen mit einer möglichst großen statistischen Aussagekraft 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

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 Rolle des angeborenen Immunsystems, in der Pathogenese der Lungenfibrose, sowie deren therapeutisches Potential 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: 314

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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

In diesem Projekt sollen monoklonale Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt werden, die in weiterer Folge für die Optimierung der diagnostischen Tests zur Bestimmung des Antikörpertiters gegen SARS-CoV-2 verwendet werden sollen.

zu erwartender Nutzen: optimierte diagnostische Tests für SARS-CoV-2 Antikörper

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden nach mehrmaliger Immunisierung (i.p) zur Milzentnahme getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Mäuse (Balb/c)

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

Vermeidung: Die Entwicklung monoklonaler Antikörper ist nur an lebenden Tieren möglich; der Einsatz einer kleinen Anzahl von Tieren kann daher nicht vermieden werden.

Verminderung: Durch die nachfolgende in vitro Produktion der Antikörper wird die Anzahl der verwendeten Tiere deutlich reduziert.

Verfeinerung: Durch den Einsatz von Lipopolysaccharid-freien E.Colis bei der Antigenproduktion wird eine Belastung der Tiere durch LPS-Verunreinigungen ausgeschlossen. Anstelle von Freund'schem Adjuvans wird in diesem Versuch ein deutlich weniger belastendes Adjuvans eingesetzt.

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 Charakterisierung eines Mausmodells der Pompe Krankheit zur internen Etablierung. Dafür werden homozygote 6neo Pompe Mäuse und wildtyp Geschwistertiere in unterschiedlichen Altersstufen in verschiedenen Verhaltenstests auf ihre motorischen Fähigkeiten untersucht. Anschließend werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und auf krankheitstypische Pathologien untersucht. Zusätzlich wird bei einem Teil der Tiere eine Survival Analyse durchgeführt, um ihre Überlebensdauer zu bestimmen. Es wird erwartet, dass die homozygoten 6neo Pompe Mäuse erfolgreich charakterisiert werden können und somit in Zukunft für potenzielle Studien zur Substanzaustestung verwendet werden können.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung der Tiere des ersten Zuchtschritts kann geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. Homozygote 6neo Pompe Mäuse entwickeln einen progressiven motorischen Phänotyp, der ab einem Alter von ca. 28 Wochen zu einer klinisch sichtbaren Reduktion der Muskelkraft führt. Die Tiere, die bis zum Alter von 24 Wochen zur Gewebeentnahme euthanasiert werden, entwickeln somit voraussichtlich im Laufe des Projekts keine motorischen Defizite, die außerhalb von speziellen Verhaltenstests festgestellt werden können. Bei den Tieren der Survival Analyse steigert sich die Belastung durch ihren Phänotyp. Heterozygote Mäuse und wildtyp Geschwistertiere sind nicht belastet. Der modifizierte Irwin Test, der Grip Strength Test und der Open Field Test können zu geringem Stress, aber weder zu Schmerz noch Leid führen. Der Rota Rod Test und Beam Walk Test können bei motorisch nicht-defizienten Tieren geringen Stress, aber keinen Schmerz und Leid auslösen. Bei motorisch defizienten Tieren kann der Stresspegel leicht steigen. Der Pasta Gnawing Test wird im Heimkäfig durchgeführt und führt weder zu Stress noch zu Schmerz, oder Leid und stellt somit keine Belastung für die Tiere dar. Da die Mäuse sehr gerne an der Spaghettinudel knabbern, kann er sogar als Enrichment angesehen werden. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose erzeugt kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Dieses Projekt ist wichtig, um auch in Zukunft qualitativ hochwertige Forschung garantieren und neue Therapiemöglichkeiten für Patienten der Pompe Krankheit entwickeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den ersten Zuchtschritt werden 15 homozygote 6neo Pompe Mäuse und 15 wildtyp Geschwistertiere im Alter von ca. 8 Wochen gekauft. Für die Studie selbst werden 104 homozygote 6neo Pompe Mäuse und 104 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts

beantragt. Insgesamt ergibt sich somit eine Tierzahl von 119 homozygoten 6neo Pompe Mäusen und 119 wildtyp Geschwistertieren.

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

Replace: Um Medikamente gegen Morbus Pompe 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. Um qualitativ hochwertige Forschung betreiben zu können, ist es unerlässlich die verwendeten Modelle zuvor genau zu charakterisieren und intern zu etablieren. Nur so ist es möglich einen weiteren Fortschritt in der Erforschung dieser Erkrankung und neuer Therapiemöglichkeiten zu sichern.

Reduce: In diesem Projekt sollen pro Gruppe 26 Tiere verwendet werden. Alle Gruppen bestehen aus 50 % weiblichen und 50 % männlichen Tieren. Da Geschlechtsunterschiede bei der Ausprägung des Phänotyps beschrieben sind, ergibt sich somit eine effektive Gruppengröße von 13 Tieren. Diese richtet sich nach der Anzahl an benötigten Gewebeproben und beinhaltet bereits Ersatztiere. Diese Tierzahlen stellen somit 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.

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 usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung des Projekts wird seitens der Behörde bis längstens 31. März 2026 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 war die Testung eines Cholesterinhemmers auf die Pathologie der Niemann-Pick Krankheit. Nach einer vorhergehenden Austestung der Narkoseverträglichkeit, wurden für den Hauptteil dieser Studie homozygote NPC1^{-/-} Tiere sowie wildtyp Tiere ab einem Alter von 4 Wochen für 4 Wochen mit unterschiedlichen Substanzen behandelt und die Auswirkung auf die motorischen Defizite der Tiere untersucht. Außerdem wurde den Tieren am Ende der Studie Gewebe entnommen und dieses auf pathologische Veränderungen untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die NPC1^{-/-} Mäuse der Narkoseaustestung zeigten keine Belastung durch ihren Phänotyp Die homozygoten Tiere des Hauptprojekts entwickelten bis zum Ende der Studie nur teilweise erste Anzeichen linienspezifischer Symptome und waren dadurch somit höchstens gering bis mittelgradig belastet. Die Schwanzspitzenbiopsie zur Gewebeentnahme erzeugte kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Die Inhalationsnarkose und Analgesie wurden sehr gut vertragen und belasteten die Tiere somit höchstens geringgradig. Durch die subkutane Injektion des Analgetikums erlitten die Tiere kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Die Implantation der Minipumpe selbst führte bei den Tieren zu geringem bis mittelgradigen Stress, geringem Schmerz, aber keinem Leid. Die orale Applikation der Testsubstanzen führte bei den Tieren zu geringem Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Alle Substanzen wurden gut vertragen und es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Der Beam Walk Test führte bei motorisch nicht-defizienten Tieren nur zu geringem Stress, aber weder Schmerz noch Leid. Bei motorisch defizienten Tieren stieg der Stresspegel teilweise leicht an. Die notwendige Einzelhaltung der Tiere nach der Operation löste geringen Stress, aber keinen Schmerz oder Leid aus. Durch die Messung der inneren Körpertemperatur waren die Tiere kurzzeitig geringem Stress, aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Die intraperitoneale Injektion der finalen Narkose führte bei den Tieren kurzzeitig zu geringem Stress und Schmerz, aber zu keinem Leid. Bis heute ist noch kein Medikament gegen die Niemann Pick Krankheit verfügbar. Daher sollte in der vorliegenden Studie ein neues Medikament, das bereits für eine andere Indikation in einer klinischen Studie getestet wurde, im NPC1 Tiermodell auf seine Wirksamkeit untersucht werden. Dadurch wurde die Entwicklung dieses Wirkstoffes für Patienten der Niemann-Pick Krankheit gefördert. Diese Studie war somit ein wichtiger Schritt in der Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie wurden insgesamt 164 Mäuse (144 NPC1-/-, 20 wt) verwendet. Bewilligt waren 176 Mäuse (156 NPC1-/-, 20 wt).

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

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

Reduce: Da die Variabilität von Behandlungstests und Verhaltenstests recht hoch ist, musste die Gruppengröße relativ hoch gewählt werden. Es wurden weibliche und männliche Tiere getestet, geschlechtsspezifische Unterschiede wurden jedoch nicht erwartet. Zusätzlich musste mit einer Sterblichkeit von bis zu 10 % durch die Operation gerechnet werden, auch wenn die Verträglichkeit der Narkose zuvor getestet wurde.

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. 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 galt, 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 usw. 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 Verbesserung des Wohlergehens der Tiere und Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere

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

Aufgrund der effizienzsteigernden Wirkung wurde Tierfutter in der Landwirtschaft über lange Zeit standardmäßig mit Antibiotika versetzt. Mit Hilfe von Antibiotika konnten neben der Reduktion von Krankheiten und Mortalitätsraten auch positive Effekte auf Futtermittelverwertung und Fleischqualität erzielt werden. Wachsende Bedenken bezüglich Antibiotikaresistenzen haben mittlerweile aber zu einer starken Beschränkung dieser Praxis geführt. In Europa und seit 2017 auch in den Vereinigten Staaten von Amerika ist der Einsatz von Antibiotika als Wachstumsförderer gänzlich verboten und auf die therapeutische Verwendung eingeschränkt. Aus diesem Grund wird in den letzten Jahren intensiv nach Alternativen gesucht um dennoch eine ähnliche Effizienz wie mit den antibiotischen Wachstumsförderer erzielen zu können. Dabei spielen ätherischer Öle und / oder Pflanzenextrakte als natürliche Futterzusatzstoffe eine wesentliche Rolle. Verschiedene Studien konnten sowohl für unterschiedliche Rohpflanzenextrakte als auch für einzelne daraus aufgereinigte Inhaltsstoffe (Phytochemikalien) deutlich positive Effekte auf Tiergesundheit und landwirtschaftliche Effizienz nachweisen. Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit vier unterschiedlicher Rohpflanzenextrakte und aufgereinigter Metaboliten (Phytochemikalien) auf Leistungs-, Gesundheits- und Stressparameter von Broilern erstmals zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung der Effekte einzelner Phytochemikalien als Futtermittelzusatzstoffe auf Gesundheits- Stress- und Leistungsparameter von Broilern kann wertvolles Wissen für die Mastgeflügel-Produktion liefern. Die gewonnenen Resultate leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Studiendesigns und der Haltungsbedingungen sind keine Krankheitserscheinungen zu erwarten. Das wiederholte Fangen zum Wiegen bzw. Beringen der Tiere an den Versuchstagen 0, 4, 18, 25, 32 und 39 stellt eine geringe Stressbelastung der Tiere darstellt. Am Ende des Versuchs (Tag 39 bzw. 40) werden je 8 Tiere pro Bucht (insgesamt 192 Tiere) für die Probennahmen euthanisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

400 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- und Gewebeproben analysiert werden sollen, um die Effekte der Phytochemikalien im intakten Organismus zu untersuchen.

Es kann daher nicht auf eine in vitro Studie oder auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Bei dem geplanten Versuchsvorhaben handelt es sich um eine Pilotstudie zu der bislang keine Referenzdaten vorliegen.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 40 in Buchten gehalten (15 Tiere/Bucht) und an den Versuchstagen 4, 18, 25, 32 und 39 gewogen. An den Tagen 39 bzw. 40 werden insgesamt 192 Tiere (24 Tiere pro Gruppe/8 Tiere pro Bucht) schmerz- und stressfrei euthanasiert, um Blutproben und Gewebeproben zu sammeln. Die Tiere können sich in den Buchten (Gesamtfläche: 2,25 m²) frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem Futter versorgt (Futter ad libitum verfügbar). Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 drei neuer Testsubstanzen zur Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen (ASD). Dafür sollen BTBR Mäuse für 9 Tage mit den Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen, zwei unterschiedlichen Positivsubstanzen oder Vehikel behandelt werden. Während der Behandlungsphase werden die Tiere in unterschiedlichen Verhaltenstests auf stereotypisches Verhalten und Störungen ihres Sozialverhaltens untersucht. Anschließend werden sie zur Gewebeentnahme euthanasiert und diese auf ASD typische Pathologien untersucht. Es wird erwartet, dass die Testsubstanzen nicht nur zu einer Verbesserung der Verhaltensstörungen sondern auch der Gewebepathologien führen. Des Weiteren wird erwartet, dass diese positiven Effekte mit jenen der Positivsubstanzen vergleichbar sind, oder diese sogar übertreffen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung der Tiere kann geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. BTBR Mäuse entwickeln zwar einen autistischen Phänotyp, dieser schränkt sie jedoch nicht in ihrem Alltag ein. Bei den C57BL/6J Mäusen entfällt diese Belastung. Die wiederholte intraperitoneale Injektion der Behandlung erzeugt bei den Tieren geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Durch die Wiederholung gewöhnen sich die Tiere zusätzlich an die Prozedur und der Stresspegel kann weiter reduziert werden. Sowohl der Grooming Test als auch der Three Chamber Social Test können zu geringem Stress, aber zu keinem Schmerz oder Leid führen. Nach dem Grooming Test ist eine weitere Einzelhaltung der Tiere notwendig. Diese löst geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid aus. Da die Tiere bereits am Tag 9 zur Gewebeentnahme euthanasiert werden, ist die Zeitspanne der Einzelhaltung zusätzlich nur kurz. Ein Auftreten erheblicher Nebenwirkungen durch die Substanzen wird nicht erwartet. Negative Effekte können allerdings nie mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Euthanasie der Tiere mittels Dekapitation kann zu geringgradigem Stress und Schmerz führen, aber zu keinem Leid. Diese Studie ist ein wichtiger Schritt in der Entwicklung neuer zukünftiger Therapiemöglichkeiten der ASD und kommt somit schließlich Patienten mit dieser unheilbaren Erkrankung zugute.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 225 männliche BTBR Mäuse und 60 männliche C57BL/6J Mäuse im Alter von ca. 9 Wochen beantragt.

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

Replace: Um Medikamente gegen soziale Verhaltensstörungen, wie den Autismus Spektrum Störungen, zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. 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 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße wurde mittels Power Analyse historischer Daten ermittelt und ist somit erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

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 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.

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 usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Nach ersten Fällen im Dezember 2019 hat sich das SARS-CoV-2 Virus bis Anfang Mai 2020 über insgesamt 187 Länder verbreitet. Die derzeit herrschende COVID-19—Pandemie stellt daher eine noch nie dagewesene, globale Krise dar, welche die menschliche Gesundheit sowie die globale Wirtschaft gleichermaßen bedroht. Bisher gibt es noch kein wirksames oder spezifisches Medikament zur Behandlung bei einer Erkrankung. Schutzimpfungen sind nicht verfügbar. Projektziel der geplanten Studien ist die Testung von Impfstoff-Kandidaten zur Vorbeugung von SARS-CoV-2 Infektionen im gut etablierten Mausmodell. Die Testungen sollen die Wirksamkeit und Sicherheit der Kandidaten nachweisen und sollen auch für Freigabe- und Stabilitätsstudien für Impfstoffchargen eingesetzt werden.

Der zu erwartende Nutzen der geplanten Studien liegt weit über dem Schaden der Versuchstiere, da derzeit noch kein Impfstoff zur Vorbeugung von SARS-CoV-2 Infektionen beim Menschen verfügbar ist. Die geplanten Experimente zur Immunogenitätsprüfung der Impfstoffkandidaten sind mit einer mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Immunogenitätsstudien werden weibliche Wildtypmäuse benötigt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens 7 Lebenswochen beträgt. Die Anzahl der benötigten Versuchstiere beträgt innerhalb von 4 Jahren maximal 6980 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, Einstrau-, 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, wie Challenge- und Protektionsstudien, zu ersetzen und zu reduzieren. 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): Grundlagenforschung

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

Viele Tiere sind in der Lage, auf das Magnetfeld der Erde zu reagieren und es zum Navigieren zu nutzen. Diese Fähigkeit wird als Magnetorezeption bezeichnet. Auch Tauben besitzen diese Fähigkeiten. Die zugrundeliegenden zellulären und molekularen Mechanismen sollen durch die im Rahmen dieses Projektes geplanten Untersuchungen weiter aufgeklärt werden. Im Vordergrund steht dabei die Analyse der Mechanismen der Signalerzeugung und der Signalübertragung durch Erfassung der Gehirnaktivität in den Vestibularkernen des Hirnstammes, die durch definierte Magnetfelder ausgelöst werden. Dazu werden immunhistologische Methoden zur Detektion von neuronalen Aktivitätsmarkern, wie zum Beispiel c-Fos, verwendet. Anschließend wird die Anzahl an positiven Zellen zwischen experimentellen Gruppen und Kontrollgruppen verglichen. Die Identifizierung dieser besonderen Mechanismen könnte auch für die translationale und angewandte Forschung wichtige Erkenntnisse darüber liefern, wie Nervenzellen durch ein magnetisches Feld räumlich und zeitlich spezifisch aktiviert werden. Dies könnte in der Folge auch dazu genutzt werden, Erkrankungen des Zentralnervensystems beim Menschen mittels elektromagnetischer Felder therapeutisch zu beeinflussen.

Zu erwartender Nutzen: Weiterer Erkenntnisgewinn über die neuronale Signaltransduktion und Signaldecodierung im Zusammenhang mit der Magnetorezeption bei Tauben.

Zu erwartender Schaden: Belastung durch Eingriffe und vorgesehene Untersuchungen.-

2. Art und Anzahl der Tiere

330 adulte Tauben in 5 Jahren

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

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

Eine rückblickende Bewertung wird gemäß § 30 Abs. 1 Z 3TVG 2012 nach Abschluss des Projektes (2025) erfolgen.

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

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

Die hier beantragte Versuche im Modell Zebrafisch zielen auf ein besseres Verständnis der genetischen und molekularen Steuermechanismen bei der Bildung und Reifung von Insulin produzierenden beta-Zellen. Im Vordergrund steht dabei die genaue Untersuchung bereits früher etablierter Zebrafischmutanten, in denen beta-Zellen nicht oder nur fehlerhaft gebildet werden. Die betroffenen Gene sind in allen Wirbeltieren konserviert und sowohl beim Menschen als auch in der Maus führen Mutationen in den homologen Genen zu beta-Zelldefekten und damit einhergehend zu neonatalem Diabetes. Die Daten deuten auf eine vom Fisch bis hin zum Menschen konservierte aber bisher noch vollkommen unverstandene Funktion dieser Gene hin.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist ein tieferes Verständnis über die Funktion dieser Gene in Bezug auf die Bildung und Reifung von beta-Zellen sowohl im Rahmen der Entwicklungsbiologie als auch im Zusammenhang mit der adulten beta-Zell Regeneration. Längerfristiges Ziel dieser Forschung ist die Anwendung der Ergebnisse bei der Behandlung und Verhinderung von Diabetes.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mehrzahl der Versuche (95%) betrifft die Haltung und die auf Schwanzflossenbiopsien basierende Genotypisierung der verschiedenen mutanten Fischlinien. Diese Fischlinien sind Träger von Transgenen und von einzelnen Mutation, für die bisher keine bzw. nur sehr geringe schädigenden Effekte beobachtet werden. Während entsprechende Genverluste in der Maus und sehr wahrscheinlich auch beim Menschen frühembryonal letal wirken, sind die Einzelgenverluste im Zebrafisch weder letal noch führen sie zu offensichtlichen Beeinträchtigungen. Da auch 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 möglicher redundanter Genfunktionen sollen auch doppel- und trippel-mutante Tiere erzeugt und genau untersucht werden (5% der Versuche). Im Vergleich zu den Einzelmutanten ist bei diesen Tieren potentiell mit einem schweren Krankheitsverlauf zu rechnen. Nur falls diese Tiere im Embryonalstadium und auch im Larvenstadium keine Anzeichen von Leiden aufweisen, sollen sie für weiterführende Versuche aufgezogen werden. Da aber ein Leiden auch ohne frühe Anzeichen nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, wurde für die Aufzucht dieser Tiere ein Leiden des Schweregrads ‚mittel‘ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*):

- 3200 Wildtypische und Mutante Tiere in 4 Jahren
- 1660 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.

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

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der Leberzirrhose im Rahmen der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und den medikamentös nicht behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der NAFLD ist die Akkumulation von Fett (v.a. Neutralfette/Triglyceride). Im Gegensatz zum Fettgewebe weist die Leber eine limitierte Speicherkapazität für Fett auf, wobei ein Fettüberschuss die Leberzellen schädigt. Ist diese Kapazität erschöpft, entsteht aus einer vergleichsweise harmlosen Fettleber (Steatose) eine entzündliche Lebererkrankung (Steatohepatitis/NASH), welche in weiterer Folge zur Leberzirrhose und Krebs fortschreiten kann. Lipid-spaltende Enzyme (Lipasen und deren Cofaktoren) sind für den dreistufigen Abbau von Triglyceriden zu freien Fettsäuren von großer Bedeutung. Freie Fettsäuren fungieren als Energieträger und Signalmoleküle, können aber im Überschuss zellschädigend wirken. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Lipasen nicht nur in den Leberzellen und dem Fettgewebe von Bedeutung sind, sondern auch für die Funktion der Gallengangsepithelzellen und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber) von großer Wichtigkeit sein könnten. Daher ist es Ziel dieser Studie, die gewebespezifische Rolle dieser Lipasen, ihrer Cofaktoren sowie der durch sie freigesetzten Lipidabbauprodukte, beispielsweise freien Fettsäuren, in der Entstehung der NAFLD und Gallenwegserkrankungen zu untersuchen. Zu diesem Zweck werden transgene Mäuse, die entweder spezifische Lipasen oder einen Coregulator gewebespezifisch nicht exprimieren, mit unterschiedlichen Hepatotoxinen bzw. Endotoxinen stimuliert, um die Rolle dieser Enzyme in der Progression der Fettlebererkrankung und Gallenwegserkrankung zu untersuchen. Auf diese Weise soll untersucht werden, ob sich die Hemmung des Triglycerid-Abbaus positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt, indem das Fortschreiten vom relativ harmlosen Stadium der Fettleber über Fettleberhepatitis und Leberzirrhose bis hin zum Krebs verlangsamt wird.

zu erwartender Nutzen: Die Gewinnung von Wissen über die Entstehung von NAFLD und Leberfibrose sowie mögliche neue Heilansätze und einen genaueren Einblick in die gewebespezifische Rolle von Lipasen und deren Cofaktoren in Erwiderung auf verschiedene körpereigene sowie Umweltschadstoffe mit Auswirkungen auf die Leber und Gallenwege. Das Ziel ist es, neue therapeutische Ansätze in der Medizin zu finden bzw. bereits Bestehende besser anwendbar zu machen.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Transgene Tiere (Mäuse): 1156

Nicht transgene Tiere (Mäuse): 16

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

Vermeidung: Da die Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen, sowie das Zusammenspiel mit extrahepatischem Gewebe (Fettgewebe/Adipozyten) in der Pathogenese der NAFLD eine essentielle Rolle spielen, sind Tierversuche unumgänglich. Wir werden jedoch – um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten – in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchführen. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des „Genes of Interest“ verringert. Soweit möglich werden wir auch Cokulturen der unterschiedlichen (oben angeführten) Zellarten verwenden, um den direkten mechanistischen Zusammenhand dieser verschiedenen Zelltypen untereinander feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben uns die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei. Im Rahmen der Tierexperimente werden auch primäre Zellen aus den Tieren isoliert um so neuerliche Tierexperimente zu vermeiden.

Verminderung: Ein wichtiger Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der durch Fallzahlberechnungen erarbeiteten minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Um Streuung innerhalb der Versuchstiergruppen (und somit auch der Tieranzahl) so gering wie möglich zu halten, werden auch Charakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Mäuse für die Gruppenbildung berücksichtigt. Eine fortlaufende Literatursuche sowie Kongressbesuche sollen dazu beitragen, etwaige Doppelversuche zu verhindern, falls geplante Experimente bereits in einem anderen Labor weltweit durchgeführt wurden. Zudem sollen die Zellisolierungen weitere möglicherweise notwendige Versuche vermindern.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

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

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

Übermäßiger Alkoholkonsum ist nach wie vor weltweit einer der häufigsten Gründe für die Entwicklung einer entzündlichen Lebererkrankung. Im Falle des Alkohols verläuft die Erkrankung normalerweise über eine Verfettung der Leber hin zu einer entzündlichen Fettleber, welche sich schlussendlich zu einer Leberzirrhose entwickeln kann. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich zudem ein Leberkarzinom. Trotz der hohen Belastung für betroffene Patienten, ist das Wissen um grundlegende Erkrankungsmechanismen nach wie vor bescheiden. Des Weiteren gibt es, trotz mehrerer Studien, nach wie vor keine zufriedenstellende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit einer alkoholischen Lebererkrankung. Aufgrund der Erkenntnisse der letzten Jahre, die darauf hinweisen, dass das angeborene und das erworbene Immunsystem eine Rolle bei der Entwicklung der alkoholischen Lebererkrankung spielen, soll in diesem Projekt untersucht werden, ob ein entzündlicher Botenstoff eine Rolle bei der Entwicklung der alkoholischen Lebererkrankung spielt, und ob die Blockierung dieses proinflammatorischen Botenstoffs eine mögliche Behandlungsstrategie darstellt.

Zu diesem Zwecke wird in Mäusen, über eine alkoholhaltige Flüssignahrung, eine entzündliche alkoholische Fettleber ausgelöst. Um den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen werden die Tiere klinisch beobachtet und die Leberparameter im Blut verfolgt. Am Ende des Versuches werden den Tieren Leber- und Blutproben entnommen, welche mittels moderner molekularbiologischer, histologischer und laborchemischer Methoden aufgearbeitet werden, um die Rolle bzw. eine potenzielle therapeutische Wirkung der Blockierung der zu untersuchenden Substanz zu ermitteln.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis zu 280 Wildtyp Mäuse (mus musculus) über 3 Jahre

Bis zu 84 transgene Mäuse (mus musculus) über 3 Jahre

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

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

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

Verfeinerung: Mit Erfahrungen, die in diesem Tierversuch gesammelt werden (Outcome) können zukünftige Tierversuche evtl. kürzer oder anders gestaltet werden, um bei diesen dann effizienter die aufgeworfene Fragestellung beantworten zu können.

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

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

COVID19 führt derzeit zu einer starken Belastung des Gesundheitssystems. In diesem Projekt werden wir eine mögliche prophylaktische Therapie mit einem bereits zugelassenen Immunsystemaktivator erforschen um den Krankheitsverlauf bei einer Coronavirusinfektion abzuschwächen.

zu erwartender Nutzen: Durch das Erforschen des Effektes des Medikamentes erhoffen wir uns eine mögliche therapeutische Option bei einer Coronaviruspandemie zu erschließen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um mögliche Gesundheitsbeeinträchtigungen zu erkennen, werden die Tiere engmaschig kontrolliert, um bei etwaigen Verschlechterungen des Gesundheitszustandes sofort nach definierten Abbruchkriterien eingreifen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 128 Mäuse.

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

Vermeidung: Studien im Tiermodell die einzige Alternative zu Versuchen an Menschen, um den Effekt einer Immunsystemaktivierung vor einer Coronavirusinfektion analysieren zu können.

Verminderung: Um die Zahl der verwendeten Tiere so gering wie möglich zu halten, wurden Fallzahl-Berechnungen durchgeführt. Weiters werden die Experimente so geplant, dass die Variation zwischen einzelnen Versuchen möglichst gering ist. Um die Wiederholung der Versuche durch andere Institutionen zu vermeiden, werden alle Ergebnisse in internationalen Fachzeitschriften für die Öffentlichkeit zugänglich veröffentlicht.

Verfeinerung: Die Tiere werden in störungsarmer Umgebung gezüchtet und jeglicher Stress versucht so gut wie möglich zu vermeiden. Die Käfige werden mit Beschäftigungsmaterial bestückt und Tiere niemals alleine gehalten. Um den Stress der Tiere während der Versuche auf ein Minimum zu reduzieren, wird anstelle von mehreren Injektionen die Testsubstanz über das Trinkwasser zugeführt.

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 einzigartige und komplexe pathologische Muster der Spastizität (krankhafte Erhöhung der Muskelspannung) nach einem Schlaganfall erfordert einen genauen Behandlungsplan. Als neuartige Therapie dieser Spastizität bietet sich eine gezielte neue Innervation spastischer Muskeln mittels Nervenverlagerung an, wie sie bereits für die Rekonstruktion der Extremitätenfunktion nach Verletzungen des Plexus brachialis Anwendung findet. Daher soll die Reinnervation eines kranken Muskels durch die Nervenverlagerung eines gesunden Nervs durchgeführt und die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Muskelfunktion erhoben werden.

Zu erwartender Nutzen: Die Testung dieser für diesen Zweck neuartige Therapiemethode soll die Etablierung einer Behandlungsmethode der kranken Muskeln nach Schlaganfall einen Schritt weit näherbringen, die die derzeitige, durchaus nebenwirkungsbehaftete und kurzfristige Therapie ersetzen könnte.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Narkose und mit Unterdrückung der Schmerzempfindung operiert und weisen danach geringe Defizite der Bewegung sowie Empfindung der vorderen Extremität auf. Auftretende Schmerzen sind nicht über ein mittleres Maß hinaus zu erwarten und werden durch entsprechende Analgesie möglichst gemildert.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 Sprague Dawley Ratten

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

Vermeidung: aufgrund ihrer Komplexität nur im lebenden Organismus möglich. Daher ist die Überprüfung der Fragestellung in Alternativmodellen nicht möglich.

Verminderung: Aufgrund der verfügbaren Daten aus Vorarbeiten sowie der Verwendung von internen Kontrollen im selben Tier kann bei diesem Versuch auf Kontrollgruppen verzichtet werden. Die Versuchsgruppengröße wurde unter Berücksichtigung der statistischen Aussagekraft auf die minimal erforderliche Tieranzahl reduziert.

Verfeinerung: Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden täglich von erfahrenem Tierpflegepersonal auf Anzeichen von Stress, Schmerz, Wundinfektion und Gewichtsverlust kontrolliert, um Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Die Haltung der Tiere im Großkäfig in einer Gruppengröße von vier Tieren soll eine zu rapide Gewichtszunahme über den

3-monatigen Untersuchungszeitraum vorbeugen. Sämtliche Eingriffe werden ausschließlich unter GLP-zertifizierten Standards durchgeführt.

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

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

Die Schleimschicht des Magendarm-Traktes übernimmt eine wichtige Schutzfunktion und schützt die darunterliegende Schleimhaut vor Krankheitserregern. Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es, den Einfluss von Schleim-lösenden Medikamenten auf die Darmschleimschicht und auf die Durchlässigkeit der Schleimhautschicht zu untersuchen. Zusätzlich wird abgeklärt, ob ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie besteht.

zu erwartender Nutzen: Nahrungsmittelallergien stellen ein steigendes Gesundheitsrisiko dar und betreffen bis zu 5% der gesamten Bevölkerung. Allerdings werden bis heute die Mechanismen, warum manche Patienten Nahrungsmittelallergien entwickeln, nicht zur Gänze verstanden. Aus Gründen der Sicherheit von Nahrungsmittelallergischen Patienten müssen Risikofaktoren aufklärt und untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit Schleim-lösenden Medikamenten behandelt und mittels eines bestehenden Protokolls allergisch gemacht. Die „Schleimlöser“ werden von einer großen Zahl von Patienten täglich eingenommen. Es wird keine schwere allergische Reaktion ausgelöst und es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten. Sollte wider Erwarten eine schwere allergische Reaktion auftreten, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 114 Tiere

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

Vermeidung: Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt keine Möglichkeit die Fragestellungen des vorliegenden Projektes im Zellsystem zu untersuchen.

Verminderung: Zu Schonung der Tiere werden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wurde der Versuch so geplant, dass es zu einer möglichen Belastung der Tiere durch eine allergische Reaktion erst vor Abschluss des Experimentes kommen könnte.

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

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

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

Das Dispersal der Jungadler beginnt mit dem Wegzug aus dem elterlichen Revier, in der Regel ab November. Es folgen verschiedene Phasen, in welchen sie als Floaters praktisch den ganzen Alpenraum befliegen und sich mit ca. 4 Jahren niederlassen, um ein Revierpaar zu gründen. Deren Überlebensraten hängen heute stark von konkurrenzbedingten Effekten um Ressourcen ab. Daraus ergeben sich folgende Fragen:

- Wie sieht das Timing und die Dauer der verschiedenen Phasen des Dispersals aus?
- Welche Faktoren beeinflussen das Timing und die Raumnutzung der Jungadler?
- Wie verteilen sich die Überlebensraten auf die verschiedenen Alters- und Dispersalphasen?
- Welche Mortalitätsursachen bzw. -risiken lassen sich erkennen und gewichten?
- Wie beeinflussen die Nahrungsgrundlagen, die Habitatfaktoren, anthropogene Faktoren und die intraspezifischen Auseinandersetzungen die Raumnutzung und die Überlebensraten der Floaters?

zu erwartender Nutzen: Überlebens- bzw. Mortalitätsraten und -ursachen in den verschiedenen Altersklassen der jungen Steinadler bis zum Adultstadium (5 Jahre). Raumnutzungsmuster und Einflussfaktoren während der Jugendphasen. Grundlagen für ein realistisches Populationsmodell mit Entwicklungsszenarien unter unterschiedlichen Bedingungen (Nahrungsangebot, anthropogene Einflüsse, intra- und interspezifische Konkurrenz). Gezielte Schutz- und Artenförderungsmaßnahmen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Radiotelemetrie von Vögeln hat nach unserer langjährigen Erfahrung keine nachteiligen Effekte, sofern die empfohlenen Gewichtslimiten für Sender (etwa 1.0 bis 2.1 % des Körpergewichts von Steinadlern, liegt deutlich unter dem allgemein akzeptierten Grenzwert von $3 \frac{1}{4}$ % des Körpergewichts für fliegende Arten liegt) und optimale Befestigungstechniken eingesetzt werden. Die Gewissheit, dass die Sender keine messbaren Effekte auf die Versuchstiere haben, ist auch wesentlichste Voraussetzung für die Beobachtung natürlichen Verhaltens. Die Belastung der Steinadler durch die Besenderung wird als sehr gering eingestuft. Die Behändigung dauert nur kurze Zeit und ist nicht mit Schmerzen oder Schäden verbunden, allenfalls mit einer kurzen Zeit des Unwohlseins, die durch die Verwendung einer speziell angepassten Alderhaube vermindert werden kann. Das Tragen eines GPS-Loggers des geplanten Gewichts ist problemlos. Bei verschiedenen Greifvogelarten haben sich keinerlei negativen Auswirkungen der Besenderung und des Tragens eines Senders bzw. GPS Loggers gezeigt. Dieser geringen Belastung gegenüber erwarten wir bedeutende Erkenntnisse hinsichtlich Raumnutzung und Demografie, die für die Überwachung der Steinadlerpopulation und für die Abschätzung von Risiken durch menschliche Einrichtungen

(z.B. Windkraftanlagen) und Tätigkeiten (Freizeitaktivitäten) wichtig sind. Da die Beobachtungen unabhängig von Sichtbedingungen sind, können objektive Daten über Raumnutzung, Wanderrouten, Ansiedlungsorte und Überleben der Tiere gewonnen werden. Der Wissensgewinn durch den kleinen Eingriff der Sendermontage ist enorm. Wir erachten deshalb die geringe Beeinträchtigung als vertretbar. Auch stellt die Blutabnahmen im Rahmen von Neumarkierungen eine Standardmethode von verhaltens-ökologischen und avifaunistischen Untersuchungen dar. Hierzu wird eine Flügelvene punktiert. Die erforderliche Menge für Blei-Level Bestimmungen (eine häufige Todesursache von Greifvögeln) ist mit maximal 1 ml sehr gering (relativ zum Körpergewicht von ca. 3.6 - 4.5 kg). Der Blutabnahme dauert nur wenige Sekunden und die Blutung lässt sich durch leichten Druck an die Vene sofort stillen. Als Institution, die auch dem Vogelschutz verpflichtet ist, erachten wir unsere Studie als einen Beitrag zum Verständnis und Schutz von Vogelpopulationen. In diesem Sinn haben wir auch höchste ethische Ansprüche an die Behandlung und Beobachtung der Tiere. Wir sind der Überzeugung, dass die geplanten Eingriffe den rechtlichen und ethischen Kriterien ohne weiteres entsprechen, und dass sie einen sehr großen Gegenwert im Bereich von Schutzanwendungen erbringen. Es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten —für den seltenen Fall dass der GPS-Sender nicht perfekt sitzt, geht der Sender bei der Leg-Loop Montage (Beinschlaufen) verloren, und der Verlust besteht in den hohen Anschaffungskosten und geht nicht zu Kosten der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Steinadler (*Aquila chrysaetos*): 15 Individuen zwischen 2020 und 2022. Nestlinge am Horst sowie 4 Beizadler (Tiere in menschlicher Obhut)

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

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

Verminderung: Die genannte Stichprobengröße ist auf die Biologie der Vögel abgestimmt und bezieht sich auf das Minimum an Tieren, die für statistische Aussagen erforderlich sind.

Verfeinerung: Die geplanten Studien basieren auf bereits erfolgreich erprobte Methoden der Erforschung von Bewegungsmustern von Steinadlern. Sie beachten sämtliche tierversuchsrelevanten Aspekte nach bestem Wissenstand und stellen eine Erweiterung bestehender Tierversuche in der Schweiz, Deutschland, Italien dar (es handelt sich um ein Mitteleuropäisches Projekt im Alpenraum).

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

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

Chronische virale Infektionen und metabolische Lebererkrankungen wie entzündliche Fettleber (Steatohepatitis) sind die Hauptursachen für chronische Leberschäden in der westlichen Welt. Sie können bei einer maßgeblichen Zahl der Patienten in der Folge zu Leberzirrhose und später zu Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) führen. Die morphologischen Veränderungen bei Steatohepatitis betreffen insbesondere das Keratin Zytoskelett. Keratin-Knockout Mäuse erlauben daher die Rolle der Keratine (Keratin 8 und 18) bei der Entstehung von Steatohepatitis zu untersuchen. Dies ist umso wichtiger als Keratin 18-Knockout Mäuse ohne weitere Intervention nach etwa einem Jahr spontan den Steatohepatitis-Phänotyp entwickeln, der sich in der Folge zu Leberkrebs weiterentwickelt, was dem Ablauf der menschlichen Erkrankung sehr nahekommt. Demgegenüber zeigen Keratin 8-Knockout Mäuse Leberschäden ohne die Steatohepatitis-typischen Veränderungen. Wir wollen an diesen Tieren den Einfluss von Keratinen auf den Energiemetabolismus, die mitochondriale Funktion und Autophagie/Mitophagie untersuchen, die sich in früheren Untersuchungen als wichtige Faktoren bei der Entstehung der Steatohepatitis gezeigt haben.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

560 Mäuse, davon 480 für die Zucht

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

Vermeidung: Durch Tiermodelle, die gezieltere Fragestellungen erlauben, können Tierversuche mit geringerer Spezifität vermieden werden. Da es sich bei den untersuchten Erkrankungen um Veränderungen eines ganzen Organs, im Kontext eines intakten Organismus handelt, können diese komplexen Fragestellungen nur an lebenden Tieren untersucht werden. Überdies ähnelt die Entstehung der Erkrankung (als Begleiterscheinung des Alterns) weitgehend der beim Menschen.

Verminderung: Durch spezifischere Tiermodelle kann auch die Zahl der benötigten Tiere vermindert werden, da diese besser mit der menschlichen Erkrankung übereinstimmen und statistische Signifikanz mit weniger Tieren erreicht werden kann.

Verfeinerung: Tiermodelle, die keine zusätzliche Intervention (z.B. durch spezielle Fütterung) benötigen sondern die zu untersuchenden Organveränderungen spontan entwickeln sind für die Tiere wesentlich schonender.

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 der Kommunikation zwischen den primären endokrinen Langerhans-Zelltypen der Bauchspeicheldrüse: den Glucagon-produzierenden Alpha-Zellen, den Insulin-produzierenden Beta-Zellen und den Somatostatin-produzierenden Delta-Zellen. Die zeitlich und räumlich abgestimmte Aktivierung dieses multizellulären Systems in den Langerhansschen Inseln als Antwort auf Schwankungen im Blutzuckerspiegel spielt eine maßgebliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase. Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie aufgrund einer pathologischen Abweichung in der Insulinsekretion bzw. -aktivität gekennzeichnet ist. Das genaue Zusammenspiel von Glucagon, Insulin und Somatostatin, sowie deren gegenseitige Aktivierung und Inhibierung auf molekularer Ebene sind bis dato weitestgehend unbekannt. Um die Rolle der auto- und parakrinen Kommunikation zwischen Langerhans-Zellen besser zu verstehen, sollen im Rahmen dieses Antrags verschiedene Linien etabliert werden, die insbesondere Mutationen der spannungsabhängigen Calcium-Kanäle beinhalten. Überdies soll mithilfe genetisch kodierter Calcium-Sensoren oder pH-Sensoren in den jeweiligen Zelltypen die Aktivität in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (Glucose-Konzentration, Tageszeit, Hormone, ...) gemessen werden, und anschließend detaillierte Studien zur molekularen Funktion von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen für die Hormonausschüttung durchgeführt werden. Dieses Vorgehen zielt darauf ab, Schäden am Tier im Zuge der Versuche zu vermeiden bzw. so gering wie möglich zu halten.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist ein tieferes Verständnis über Regulation und Funktion von Alpha-, Beta- und Delta-Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln und deren endokrine Sekrete zur Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase, und damit neue Erkenntnisse und Ansätze zur verbesserten Behandlung von Diabetes mellitus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In diesen Versuchen sollen Zebrafisch-Linien etabliert und gehalten werden, die keine Anzeichen von Schäden oder Leiden aufweisen. Diese Fischlinien sind Träger von Transgenen und Mutationen, für die keine schädigenden Effekte erwartet werden. Zur Sicherstellung dieser Leidensfreiheit müssen neue Linien jedoch erst über mehrere Generationen beobachtet werden. Da Leiden in dieser Beobachtungsphase nicht vollkommen ausgeschlossen sind und möglicherweise nicht sofort erkannt werden, werden die Leiden der Tiere während dieser Phase als gering eingestuft. Für einen Teil der Linien bedarf es der Durchführung von Schwanzflossenbiopsien zur Genotypisierung. 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 Biopsien ebenfalls als gering eingestuft. Bei allen transgenen Linien

werden Marker genutzt, die eine Identifizierung per Fluoreszenzmikroskopie ermöglichen und somit Schwanzflossenbiopsien vermieden werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*):

- Wildtypische und Mutante Tiere in 4 Jahren
- 5.560 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.

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 Alzheimerdemenz ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung des Gehirns, charakterisiert durch beta-Amyloid Ablagerungen (Plaques) und neurofibrilläre neuronale tau Ablagerungen. Die Gründe wie es zur Alzheimerdemenz kommt sind völlig unklar. Man hat jedoch gefunden, dass sich sowohl die beta-Amyloid als auch tau Proteine von einer bestimmten Gehirnregion in das gesamte Gehirn ausbreiten können. Dieser Prozess kann aber 20-30 Jahre dauern. Wie die erste Pathologie in dieser Gehirnregion aktiviert wird, ist noch völlig unklar, aber es scheint möglich, dass toxische Einflüsse von "ausen" in das Gehirn einwandern. Ein möglicher Weg ist über den gastrointestinalen Weg und die Ausbreitung über den Vagusnerv in den Gehirnstamm. Es scheint aber auch möglich zu sein, dass Eiweiße über den nasalen Weg in das Gehirn gelangen. Unsere Hypothese ist, dass pathogenes beta-Amyloid oder tau über den nasalen Weg in das Gehirn gelangen und dort die Alzheimerpathologien induzieren. Wir wollen daher in Wildtyp und transgene Alzheimer-Mäuse diese Eiweiße in die Nase applizieren und erforschen ob tief im Gehirn eine typische Alzheimerpathologie erkennbar wird.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt erwarten wir uns neue Erkenntnisse, ob die Alzheimerpathologie (beta-Amyloid und tau) über den nasalen Weg in das Gehirn sich ausbreiten kann. Bei einem positiven Ergebnis nehmen wir an, dass diese Mechanismen auch beim Menschen gelten können und damit neue therapeutische Strategien entwickelt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Mäusen wird intranasal beta-Amyloid oder tau für 20 Wochen appliziert. Neben der Narkosebelastung erwarten wir eine Reizung der Nasenschleimhäute. Sollte es zu einer Ausbreitung der Alzheimerpathologie kommen sind leichte beta-Amyloid / tau Ablagerungen im Gehirn zu erwarten, einhergehend mit einer leichten Verminderung der Kognition.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesem Tierversuch werden 272 Mäuse für die intranasale Applikation verwendet.

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

In bisherigen Versuchen (Transmigration von Blutzellen in das Gehirn) haben wir Substanzen intravenös appliziert (Schwanzvene oder dorsale Penisvene). Die intranasale Applikation ist eine deutlich mildere Form und trägt somit klar zur "Verfeinerung" und "Verminderung" des Tierversuches bei. Eine Vermeidung kann nicht erfolgen.

Vermeidung: Ersatz von stereotaktischen Operationen durch intranasale Applikation.

Verminderung: Einsatz von organotypischen Zellkulturmethoden als Alternativen, dadurch Optimierung der Ergebnisse und Testung an der lebenden Maus nur wenn das Zellkulturergebnis dies anzeigt.

Verfeinerung: der Umstieg von Wasserdeprivation auf Schokocreame beim Verhaltenstest.

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

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

Medikamente, die derzeit gegen schwarzen Hautkrebs eingesetzt werden, verursachen oft Nebenwirkungen wie Ausschläge, Flüssigkeitsansammlungen, oder Blutungen. Dies lässt darauf schließen, dass die Barriere von Blutgefäßen durch besagte Therapien vermindert wird. Wir gehen davon aus, dass diese Medikamente die Zell-Zell-Verbindungen in Blutgefäßen schwächen. Ebendiese Gefäßbarriere stellt aber ein wichtiges Hindernis für die Ausbreitung der Tumore dar. Daher soll nun im Mausmodell untersucht werden, inwiefern sich schwarzer Hautkrebs — und in weiterer Folge dessen Behandlung — auf die Durchlässigkeit von Blutgefäßen auswirkt. Dazu wollen wir Mäuse züchten, in welchen wir die Bedeutung einer bestimmten Komponente der Gefäßbarriere für die Behandlung von schwarzem Hautkrebs ergründen können.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung von Zell-Zell-Verbindungen, die für die Barriere von Blutgefäßen verantwortlich sind, kann Aufschluss darüber geben, wie Tumorzellen diese Barriere überwinden können um ins Blut zu gelangen. Zusätzlich wird der Einfluss von gängigen Medikamenten gegen schwarzen Hautkrebs auf die Gefäßdurchlässigkeit erforscht, was im weiteren Verlauf zur Entwicklung von neuen oder verbesserten medikamentösen Behandlungen führen kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der Zucht der genetisch veränderten Tiere muss mit bis zu schwerer Belastung gerechnet werden, für die Versuche zur Gefäßbarriere wird ein bis zu mittlerer Schweregrad erwartet. Alle Eingriffe werden unter Betäubung durchgeführt. Die umfangreiche Begutachtung und Betreuung der Tiere durch Fachpersonal, sowie die angemessene Gabe von Schmerzmitteln sollen das Leid der Tiere so weit wie möglich verringern.

2. Art und Anzahl der Tiere

344 Mäuse

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

Vermeidung: Durch umfangreiche Literaturrecherchen und Zellkultur-basierte Experimente wurden die optimalen Voraussetzungen für den Tierversuch ermittelt. Um jedoch den Einfluss des schwarzen Hautkrebses und die Auswirkungen von dessen Behandlung auf den Gesamtorganismus zu verstehen, sind Untersuchungen in einem Tiermodell unabwendbar und derzeit nicht durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Die Anzahl der notwendigen Tiere wurde im Vorfeld mittels statistischer Methoden berechnet um eine möglichst geringe Anzahl von Tieren für eine aufschlussreiche Analyse des Tierversuchs zu belasten. Außerdem werden pro Tier mehrere Faktoren

untersucht, um mit möglichst wenigen Tieren möglichst viele aussagekräftige Daten zu erheben.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung der Tiere wird geachtet. Durch standardisierte Versuchsbedingungen sollen unspezifische Abweichungen vermieden werden. Ebenso wird durch definierte Abbruchkriterien, wie zum Beispiel das Überschreiten einer bestimmten Größe des Tumors, übermäßiges Leiden der Mäuse reduziert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2025 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

Im klinischen Alltag werden oftmals bei erhöhtem Blutspiegel von Entzündungsmediatoren und zur Entfernung von Bilirubin, Myoglobin sowie zur intraoperativen Entfernung von Ticagrelor (einem Antikoagulum) während Operationen an der Herzlungenmaschine spezielle Adsorber verwendet, um schädliche Spiegel der zuvor genannten Faktoren aus dem Blut zu entfernen. Die Filtrationskompetenz des speziellen Adsorbers in Bezug auf Immunsuppressiva erfordert besondere Aufmerksamkeit. Tatsächlich könnte eine ungewollte Entfernung zu verminderten Blutspiegeln von lebenswichtigen Medikamenten wie Immunsuppressiva nach Transplantationen und zu schwerwiegenden Komplikationen wie Organabstoßung bis hin zum Tod von betroffenen Patientinnen führen. Aus diesem Grund soll im Rahmen dieses Projekts das Filtrationsverhalten dieses speziellen Adsorbers in Bezug auf gängige Medikationen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Im geplanten Experiment wird untersucht, ob und in welcher Weise der spezielle Adsorber unterschiedliche Medikamente zur Immunsuppression nach Transplantation aus dem Blut von Patientinnen filtert, um den Ärzteteams eine Entscheidung zur Anpassung der zu verabreichenden Dosen zu erleichtern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Studienuntersuchungen werden unter Beobachtung durch Tierärztinnen nach aktuellen veterinärmedizinischen Standards durchgeführt und die Tiere werden außerdem von vertrauten TierpflegerInnen täglich betreut und beobachtet und daher ist der zu erwartende Schaden für die Tiere gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 31 Schafe verwendet werden

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des Tierversuches ist nicht möglich, da die Untersuchung eines solch komplexen Verfahrens, welches nicht außerhalb eines lebenden Organismus stattfinden kann, und somit in keinem aktuell bekannten tierfreien wissenschaftlichen Setting nachgestellt werden kann.

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. Dadurch, dass die meisten Tiere in mehrere Gruppen eingeteilt werden, kann die Verwendung zusätzlicher Tiere vermieden werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl VeterinärmedizinerInnen als auch entsprechend ausgebildete Tierpflegerinnen, betreut. Die gesamten Eingriffe werden unter veterinärmedizinischer Aufsicht durchgeführt, sodass die Tiere keine Schmerzen erleiden müssen. Auch die Nachbehandlung der Tiere wird nach höchstmöglichen veterinärmedizinischen Standards durchgeführt, um Schmerzen/Leiden für die Tiere zu vermeiden bzw. auf ein Minimum zu reduzieren.

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

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

Mit dem vorgestellten Projekt sollen Regulationsmechanismen in einem Modell der sogenannten Glomerulonephritis genauer untersucht werden und Mäuse für diesen Zweck gezüchtet werden. In einem von uns seit langem verwendeten Mausmodell, welches der menschlichen Erkrankung sehr ähnlich ist, wird zum einen die Rolle des Interleukin-1 Familienmitgliedes IL-33 und dessen Rezeptors ST2, und zum anderen die Rolle des Interleukin-1 Familienmitgliedes IL36(α,β,γ) und dessen Rezeptors IL1rl2 studiert.

Interleukine der Interleukin-1 Familie wurden bereits mit verschiedenen Prozessen in Verbindung gebracht, die in unterschiedlichen Erkrankungen lindernd oder aggravierend wirken können. Zwei neu entdeckte Interleukine dieser Familie sind Interleukin-33 und Interleukin-36(α,β,γ). Da bis jetzt keine Daten zur Funktion dieser zwei Interleukine und ihrer Rezeptoren in der experimentellen Glomerulonephritis vorliegen, soll die Rolle von Interleukin-33 und Interleukin-36(α,β,γ) in diesem Modell erforscht werden. Dies geschieht einerseits mithilfe von Rezeptorantikörpern und rekombinantem Interleukin, welche die Wirkung der Interleukine in der Glomerulonephritis hemmen oder imitieren sollen. Andererseits kommen genetisch veränderte Mäuse zum Einsatz (im weiteren knock-out (KO) genannt), in welchen die Ausprägung der Glomerulonephritis studiert und so herausgefunden werden soll, welche Bedeutung das entsprechende Molekül in dieser Erkrankung spielt, um so die Grundlage für eventuelle neue Therapien zu schaffen. Den Mäusen wird nach erfolgter Immunisierung ein vom Kaninchen gewonnenes Antiserum injiziert, was zur Ausbildung der Glomerulonephritis führt. Wildtyp Mäuse werden mit Antikörpern, Interleukin oder entsprechender Kontrollsubstanz behandelt und nach 1,2,4 und 8 Wochen getötet um die Erkrankung zu evaluieren. Weiters werden im Rahmen der Experimente mit genetisch Veränderten Tieren KO und Wildtyp Kontrollen 1,2,4 und 8 Wochen nach der Induktion der Erkrankung getötet und die Ausprägung der GN und die Verteilung diverser Immunzellen in Nieren, Milz und Lymphknoten und somit die Ursache etwaiger Unterschiede analysiert.

zu erwartender Nutzen: Derzeitige Therapiekonzepte der Glomerulonephritis umfassen Medikamente, welche die Lebensqualität negativ beeinflussen und die Erkrankung nicht kausal behandeln. Die Forschung an neuen, effizienteren Therapien sowie an immunologischen und physiologischen Vorgängen der Erkrankung beinhaltet das Potential, neue Therapiekonzepte zu schaffen und damit eine Besserung von Lebensqualität und -dauer zu bewirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse können durch die Immunisierung eine leichte Schwellung, sowie Rötung im Beinbereich aufweisen. Die Tiere zeigen - anders als der Mensch - kein terminales Nierenversagen. Die Mäuse werden täglich observiert und regelm. Abständen tierärztlich untersucht, um auf eine starke Verschlechterung der Nierenfunktion reagieren zu können. Anzeichen hierfür wären struppiges Fell, Reduktion der Körpertemperatur, und Aszites

mit Zunahme des Bauchumfanges. Sollten zu einem Zeitpunkt diese Anzeichen sowie Zeichen von Schmerzen auftreten, entscheidet der Tierarzt über die weitere Vorgehensweise bzw. werden die Tiere in Rücksprache mit dem Tierarzt euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieses Projektes werden insgesamt 864 Wildtyp Mäuse für die Interventionsversuche verwendet, wobei jeweils die Hälfte der Interventionsgruppe, und die andere Hälfte der Kontrollgruppe zufällt.

Weiters züchten wir einen genetisch veränderten Mausstamm. Insgesamt werden dabei 576 Mäuse gezüchtet, wobei 288 in unseren Versuchen verwendet werden.

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

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

Verminderung: Bei unseren Versuchen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen durch sorgfältige Planung der Versuche möglichst gering gehalten; dies beinhaltet im Rahmen der Zucht auch die Verwendung von Littermates als Wildtypkontrollen und die Genotypisierung jeder Maus. Wir wissen jedoch, dass der zeitliche Ablauf der Glomerulonephritis durch das Auftreten verschiedener Mechanismen in verschiedenen Geweben zu verschiedenen Zeitpunkten geprägt ist, wodurch die Untersuchung der unterschiedlichen Zeitpunkte bedingt wird. Zur Erlangung von statistischer und biologischer Signifikanz benötigen wir zudem eine unabhängige Bestätigung von einmal beobachteten Unterschieden. Die sorgfältige Planung und Durchführung unserer Experimente soll profunde Daten liefern, welche dazu beitragen, zukünftige Tierversuche zu vermeiden.

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

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

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

Ziel der Studie: Im ersten Projektteil dieser Studie soll ein Schizophrenie Rattenmodell durch wiederholte frühe postnatale Behandlung mit Phencyclidin (PCP) etabliert werden. Dafür werden Sprague Dawley Ratten im Alter von zwei Tagen für 14 Tage täglich mit PCP behandelt und im Alter von ca. einem Monat in Verhaltenstests auf Aktivität, Ängstlichkeit, Sozialverhalten und sensomotorische Fähigkeiten untersucht. Im Anschluss werden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und das Gehirn histologisch untersucht. Nach erfolgreicher Etablierung soll das Modell zur Austestung neuer Substanzen gegen Schizophrenie eingesetzt werden. Dafür werden die Tiere ebenfalls zur Induktion mit PCP behandelt. Anschließend erhalten sie eine Positivsubstanz oder die Testsubstanzen und werden im Verhalten untersucht. Auch in diesem Projektteil werden am Ende der Behandlungsdauer zur Gewebeentnahme euthanasiert und das Gehirn histologisch untersucht. Es wird erwartet, dass einerseits dieses Rattenmodell erfolgreich etabliert werden kann und andererseits ein positiver Effekt der Testsubstanzen auf das Krankheitsbild der Tiere besteht, der größer ist als jener der Positivsubstanz.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Lieferung der Muttertiere kann geringen Stress, aber weder Schmerz noch Leid auslösen. Es ist notwendig die trächtigen Muttertiere nach der Lieferung bis zur Geburt einzeln zu halten. Diese Einzelhaltung kann zu geringem Stress, aber nicht zu Schmerz oder Leid führen. Der Open Field Test, Three Chamber Social Interaction Test und Prepulse Inhibition Test lösen geringen Stress, jedoch keine Schmerzen oder Leid aus. Die subkutanen Injektionen erzeugen kurzzeitig geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid. Durch die wiederholte Durchführung gewöhnen sich die Tiere an die Prozedur und der Stresspegel wird gesenkt. Die Behandlung der Tiere mit PCP löst in den Tieren Schizophrenie-typische Verhaltensweisen aus, was für die Tiere mittelgradigen Stress, aber weder Schmerz noch Leid bedeutet. Es werden keine Nebenwirkungen durch die Testsubstanzen und die Positivsubstanz erwartet. Zusätzlich sollen diese den PCP-induzierten Symptomen entgegenwirken, was zumindest zu einer Milderung dieser führen soll. 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 die Etablierung dieses Modells können auch in Zukunft qualitativ hochwertige Forschungsergebnisse generiert werden und die Belastung der Tiere kann so gut als möglich reduziert werden. Des Weiteren stellt diese Studie einen wichtigen Schritt in der Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für Schizophrenie dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 18 trächtige Sprague Dawley Ratten zur Zucht der Studientiere beantragt. Als Studientiere selbst werden 196 Sprague Dawley Ratten beider Geschlechter ab einem Alter von 2 Tagen beantragt.

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

Replace: Um neue Medikamente gegen Schizophrenie 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. Um auch in Zukunft qualitativ hochwertige Daten zu generieren und die Belastung für die Tiere so gering wie möglich zu halten, ist es notwendig die verwendeten Modelle immer weiter zu verbessern. Durch die Etablierung neuer induzierter Tiermodelle kann die Anzahl genetisch veränderter Tiere reduziert werden. Die Belastung der Tiere kann somit auf ein zeitliches Mindestmaß beschränkt werden.

Reduce: In dieser Studie sollen pro Gruppe 14 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig, um das Tiermodell in unserer Institution optimal zu etablieren. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Belastung der Tiere in zukünftigen Versuchen so gut als möglich reduziert wird. Für die Substanztestung werden 16 Tiere pro Gruppe verwendet. Diese Erhöhung der Gruppengröße ist notwendig, um eine mögliche Erhöhung der Variabilität durch die Substanzbehandlung ausgleichen 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. Ein vorheriges Handling der Versuchstiere ist in dieser Studie nicht möglich, da die Tiere ab einem Alter von 2 Tagen behandelt werden. Jedoch wird das Muttertier vor der Geburt der Jungtiere gehandelt und in den Käfig gegriffen, damit es auch nach der Geburt an diese Prozedur gewöhnt ist. Dadurch soll möglichst wenig Stress im Muttertier und somit auch den Jungtieren auslösen werden. Gleichgeschlechtliche Studientiere werden nach dem Absetzen 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 usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

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

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

Aufgrund der effizienzsteigernden Wirkung in der Landwirtschaft wurde Tierfutter über lange Zeit standardmäßig mit Antibiotika versetzt. Neben der Reduktion von Krankheiten und Mortalitätsraten konnten durch Einsatz von niedrig dosierten Mengen an Antibiotika auch positive Effekte auf Futterverwertung und Fleischqualität erzielt werden. Aufkommende Bedenken hinsichtlich Antibiotikaresistenzen bei Nutztieren haben allerdings zu weitreichenden Beschränkungen geführt. Mittlerweile wurde in Europa sowie in den Vereinigten Staaten von Amerika der Einsatz von antibiotischen Wachstumsförderern gänzlich verboten und auf die therapeutische Verwendung eingeschränkt. Daraus folgend wird in den letzten Jahren intensiv nach Alternativen gesucht um dennoch eine ähnliche Effizienz wie mit den antibiotischen Wachstumsförderer erzielen zu können. Dabei spielen neben verbesserten Hygienestandards auch ätherischer Öle und / oder Pflanzenextrakte als natürliche Futterzusatzstoffe eine wesentliche Rolle. Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit und Wirkungsweise unterschiedlicher Rohpflanzenextrakte und aufgereinigter Metaboliten (Phytochemikalien) auf Leistungs-, Gesundheits- und Stressparameter (insbesondere Marker zur Leberfunktion, möglicher Stressreduktion und Gewebsschädigung) in männlichen und weiblichen Broilern zu vergleichen.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchung der Effekte einzelner Phytochemikalien als Futtermittelzusatzstoffe auf Gesundheits-, Stress- und Leistungsparameter von Broilern kann wertvolles Wissen für die Mastgeflügel-Produktion liefern. Die gewonnenen Resultate leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf vorangegangenen Studien sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Evaluierung der Leistungsparameter, Leberfunktion und des Gewebeschatzes werden allerdings insgesamt 160 Tiere (40 Tiere pro Gruppe, 5 Tiere pro Bucht) stress- und schmerzfrei euthanasiert, um Blutproben zu sammeln. Zusätzlich werden bei 8 Tieren pro Gruppe (insgesamt 32 der 160 Tiere) Gewebeproben vom Brustmuskel und der Leber pro Tier gesammelt.

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, Blut- und Gewebeproben analysiert

werden sollen, um die Effekte der Phytochemikalien im intakten Organismus zu untersuchen. Die Beantwortung der Fragestellung ist daher nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Bei dem geplanten Versuchsvorhaben wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (96 Tiere pro Gruppe, insgesamt 384 Tiere) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden von Tag 0 bis Tag 36 in 32 Buchten gehalten und an den Versuchstagen 0, 14, 21, 28 sowie 35 bzw. 36 gewogen; und an den Tagen 14 und 28 beringt bzw. neu beringt. Am Ende des Versuchs (Tag 35 bzw. 36) werden insgesamt 160 Tiere (5 Tiere pro Bucht) schmerz- und stressfrei euthanasiert, um Blut- und Gewebeproben zu sammeln. Die Tiere können sich während des gesamten Versuchszeitraumes in den Buchten frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem, gruppenspezifischem Futter versorgt. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Basierend auf Abbruchkriterien (Gewichtsverlust, verringerte Futteraufnahme, abnormales Verhalten, erhöhtes Auftreten von Verletzungen und Mortalität) kann der Versuch vorzeitig beendet werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 die Untersuchung des Einflusses der RIPK1 Kinase auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit. Dafür wurde ein Mausmodell der Alzheimer Krankheit mit RIPK1-D138N knock in Mäusen gekreuzt. Anschließend wurde den Tieren einmalig im Alter von ca. 4 Monaten in vivo Blut abgenommen. Im Alter von ca. 6 Monaten wurden die Tiere zur Gewebeentnahme euthanasiert und diese auf Nekroptose spezifische Biomarker untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die genetischen Veränderungen der 5xFAD Mäuse und der RIPK1-D138N-KI Mäuse beeinträchtigten die Tiere in ihrem Alltag nicht. Auch die Kreuzungslinien zeigten keinen belastenden Phänotyp. Durch die einmalige in vivo Blutentnahme über die V. facialis waren die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz, aber keinem Leid ausgesetzt. Im Menschen ist die Alzheimer-Krankheitspathologie stark von neuronalem Zellverlust geprägt, die jedoch im Tiermodell meist nicht widergespiegelt werden kann. Durch die Kreuzung zweier genetisch veränderter Mausmodelle der Alzheimerkrankheit und Nekroptose sollte hier ein Mausmodell entstehen, das die neuronalen Veränderungen der Krankheit besser als bisherige Mausmodelle darstellt um es in Zukunft für die Austestung neuer Therapeutika der Alzheimer Krankheit einsetzen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie wurden insgesamt 200 5xFAD RIPK1-D138N-KI Mäuse und 50 wildtyp Geschwistertiere beiden Geschlechts im Alter von ca. 4 Monaten beantragt. Rückblickend konnte das Projekt mit 89 5xFAD RIPK1-D138N-KI Mäusen und 20 wildtyp Geschwistertieren durchgeführt werden.

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

Replace: Um die Alzheimer Erkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden, wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Damit die Tiermodelle dem aktuellen Stand der Alzheimerforschung entsprechen können, ist es notwendig laufend bestehende Modelle zu verbessern oder neue Modelle zu entwickeln. Nur so kann auch in Zukunft qualitativ hochwertige Forschung gewährleistet werden.

Reduce: In dieser Studie sollten ursprünglich 50 Tiere pro Gruppe verwendet werden. Diese Gruppengröße war aufgrund der geplanten quantitativen und qualitativen Analysen notwendig. Da die Anzahl an Gewebeuntersuchungen verringert werden konnte, konnten die Gruppengröße und somit die Anzahl an Tieren reduziert werden.

Refine: Stressminimierung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt 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. Die Tiere wurden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubte. Dadurch verblieben sie 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 usw. 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 Charakterisierung und Etablierung eines Hypothermie-Modells in transgenen TMHT Mäusen und transgenen TAU Ratten. Dafür wurden die Tiere mit Pentobarbital behandelt, um eine Hypothermie zu induzieren. Zusätzlich wurde ein Teil der Tiere mit Lithiumchlorid behandelt, um eine Tau Hyperphosphorylierung durch die Hypothermie zu verhindern. Anschließend wurden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten zur Gewebeentnahme euthanasiert, um den zeitlichen Verlauf der Hyperphosphorylierung untersuchen zu können. Es wurde erwartet, dass die Hypothermie nicht nur zu einer Hyperphosphorylierung sondern auch zu einer Erhöhung der Aggregation des Tau Proteins führt. Des Weiteren wurde erwartet, dass dieser Prozess durch Lithiumchlorid verhindert werden kann. Durch eine Kürzung des Projekts wurden ausschließlich Mäuse getestet und keine Ratten verwendet.

Schaden und Nutzenabklärung: Die transgenen TMHT Mäuse waren in ihrem Alltag nicht durch ihre genetische Veränderung eingeschränkt. Durch die Schwanzspitzenbiopsie zur Genotypisierung wurden die Tiere kurzzeitig geringem Stress und Schmerz, aber keinem Leid ausgesetzt. Die wiederholte intraperitoneale Behandlung löste bei den Tieren nur geringen Stress und Schmerz, aber kein Leid aus. Weder Pentobarbital noch Lithiumchlorid führten zu sichtbaren Nebenwirkungen. Durch die Euthanasie mittels CO₂ wurde bei den Tieren geringer Stress, aber weder Schmerz noch Leid ausgelöst. Durch dieses Projekt konnte ein Hypothermie-Modell in Tau transgenen Mäusen näher charakterisiert werden. Diese Studie war somit ein wichtiger Schritt in der Weiterentwicklung neuer Tiermodelle, die in Zukunft für die Austestung neuer Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Krankheit eingesetzt werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt wurden insgesamt 190 männliche transgenen TMHT Mäuse und 190 männliche nicht-transgene Geschwistertiere, sowie 70 männliche transgene TAU Ratten und 70 männliche nicht-transgene Geschwister beantragt. Durch die Durchführung in Kohorten, konnte die Studie rückblickend mit 170 transgenen TMHT Mäusen und 94 nicht-transgenen Geschwistertieren durchgeführt werden. Ratten wurden aufgrund einer Kürzung des Projekts nicht verwendet.

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

Replace: Um Medikamente gegen die Alzheimer Erkrankung zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen und diese zu entwickeln und zu etablieren. 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. Durch die Durchführung in Kohorten konnten die Gruppengrößen einiger Gruppen verringert werden, wodurch die Tierzahlen reduziert werden konnten.

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. Es gab keine erkrankten oder verletzte Tiere, so dass keine Patientenblätter geführt werden mussten.

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

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

Der Impfstoff richtet sich gegen eine Infektion mit SARS CoV-2, einer als Pandemie eingestuften Infektionserkrankung.

zu erwartender Nutzen: Eine Krankheitsprävention durch einen gezielten Impfstoff stellt einen beträchtlichen Nutzen für den Einzelnen und die Gesellschaft dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere (Mäuse) werden einer subcutanen oder intramuskulären Immunisierung unterzogen. Der Test wird mittels Endblutabnahme in tiefer Injektionsnarkose beendet. Der Schaden der Tiere (Belastung) wird als gering eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 000 Mäuse bezogen auf einen Zeitraum von 5 Jahren

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

Vermeidung: Die Vermeidung ist aufgrund der vorherrschenden Pandemie nicht zutreffend.

Verminderung: Das Projekt wurde im Hinblick auf Verminderung (Verwendung geringstmöglicher Tierzahlen bei aussagekräftigen Ergebnissen) im Zuge der Testentwicklung überprüft. Um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, ist die angegebene Mindestanzahl an Tieren einzuhalten.

Verfeinerung: Eine Verfeinerung der Testmethode (in vivo Potency) ist in der Entwicklungsphase nicht möglich Eine Vereinfachung der Testmethode wird nach Evaluierung der Testmethoden angestrebt. Verbesserungen in der Tierhaltung und Verwendung wurde geprüft.

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

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

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

Ziel dieses Projekts ist es, den Prozess der Gefäßneubildung in Brusttumoren mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung darzustellen. Für die Früherkennung und Charakterisierung der Tumore werden optische Bildgebung, Ultraschall, Magnetresonanztomografie und Positronen Emissions-Tomografie sowohl kombiniert als auch verglichen. Zusätzlich werden die Brusttumormodelle auf das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt, mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse dieses Projekts sollen den Einsatz von neuen Biomarkern in der Bildgebung für die Diagnose von Brusttumoren im Menschen sowie für die Therapie- Überwachung ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: neue Erkenntnisse über die Gefäßneubildung in Brusttumoren mittels Darstellung durch neue Biomarker in der Bildgebung, sowie Erkenntnisse über das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: durch die Bildgebungsuntersuchungen ist kein direkter Schaden für die Tiere zu erwarten. Als Belastung werden die Ausbildung von Tumoren nach Injektion von Tumorzellen und die Narkose während der Untersuchungen angesehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

172 Mäuse unterschiedlichen Genotyps aus genehmigten Zuchtbetrieben.

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

Vermeidung: Die Darstellung des Gefäßneubildungs-Prozess mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung erfordert eine Abklärung im in vivo Modell.

Verminderung: Die Erfassung der zeitlichen Stadien des Verlaufs mit verschiedenen Bildgebungsmethoden an ein und demselben Tier ermöglicht eine deutlich verminderte Gesamtzahl an Versuchstieren. Die Haltung der Tiere sowie das methodische Vorgehen finden unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen statt.

Verfeinerung: Die Anzahl der verwendeten Narkosen pro Versuchstier sowie die Dauer der einzelnen Narkose werden so gering wie möglich gehalten, um eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere zu garantieren.

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

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

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

Mittels der geplanten Untersuchungen sollen biologische Prozesse während der Entstehung von Mammakarzinomen und der Metastasierung studiert werden. Darauf aufbauend sollen neue und wirksame Signal-Interzeptoren maßgeschneidert auf die jeweilige Tumorsignatur ausgetestet werden. Weiters soll nach Möglichkeiten gesucht werden, wie man diese Prozesse stören kann, um die Entwicklung neuer Medikamente zu initiieren. Diese Versuche zielen auf die Entwicklung einer patientenorientierten Behandlung (sog. personalisierte Medizin) ab.

Zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen sowohl dem Menschen als auch dem Tier (Mammakarzinom im Hund) zu Gute kommen und Erkenntnisse über komplexe Interaktion zwischen Immunzellen und Tumorzellen, Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und deren Umgebung, Abhängigkeiten unterschiedlicher Immunzellen untereinander, Mechanismen und beteiligte Immunzellen an der Metastasierung und die Wirksamkeit definierter Signal-Interzeptoren liefern.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Etablierte murine Tumorzellen oder genetisch umprogrammierte Tumorzellen werden Mäuse (Rezipienten) subkutan oder intravenös appliziert. Das Tumorwachstum wird mittels Kapillarmessung verfolgt und bei Erreichen einer definierten Größe wird der Primärtumor reseziert. Eine Metastasierung wird mittels Life-Imager überwacht. Am Ende des Versuchs werden die Tiere getötet.

1. Art und Anzahl der Tiere

6604 Mäuse (Mus musculus)

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

Vermeidung: Die Untersuchungen können ausschließlich am lebenden Organismus durchgeführt werden, da nur er es erlaubt, die komplexen Wechselwirkungen des Tumors mit seiner Umgebung zu studieren. Als Modellsystem dient die Maus, da verschiedene transgene Mauslinien es erlauben, Gene in bestimmten Geweben gezielt auszuschalten und damit komplexe Fragestellungen zu bearbeiten.

Verminderung: Durch vorhandene Vorversuche kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Die Versuche sind so aufeinander abgestimmt, dass die Daten von Kontrollgruppen nur einmal erhoben werden müssen und für die Beantwortung mehrerer Fragestellungen herangezogen werden können. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die im Verlauf eines Versuches reduziert werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzel-Einstreu sowie Nestbaumaterial, Versteckmaterial und Nagematerial (Holzwohle) sowie Mausehäusern gehalten, haben ad libitum Zugang zu Futter und Wasser und werden von erfahrenem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe an den Tieren erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitssymptomen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls frühzeitige Endpunkte zu setzen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 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

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

100 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 erfahrene Personal die Tierversuche durchführen, was die Varianz weiter minimiert.

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

Histomonose ist eine parasitäre Erkrankung des Geflügels, ausgelöst durch den Einzeller *Histomonas meleagridis*. Seit dem 2003 in Kraft getretenen Verbot aller gegen Histomonose wirksamer Therapeutika und Prophylaktika, kommt es vermehrt zu Ausbrüchen mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten in der Geflügelhaltung. Durch den akuten Therapienotstand führen Ausbrüche der Parasitose nicht nur zu hohen wirtschaftlichen Verlusten für Geflügelbetriebe, sondern stellen durch den oft schweren Krankheitsverlauf auch eine tierschutzrelevante Problematik dar.

zu erwartender Schaden: Eine wichtige Grundlage für die Forschung an *H. meleagridis* ist die Reisolierung des Erregers aus infizierten Tieren zur Stammkonservierung verschiedener Feldstämme.

zu erwartender Nutzen: Ziel des beantragten Versuches ist es, Puten mit verschiedenen Feldstämmen zu infizieren. Dabei sollen verschiedene Techniken der Reisolierung und Kultivierung dieser Stämme getestet und verbessert werden. Eine Optimierung von Extraktions- und Reisolierungsmethoden von *H. meleagridis* wäre von großem Nutzen in der Forschung an diesem Parasiten und wäre auch für Tierversuche im Zuge der Vakzineentwicklung von großem Vorteil.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diesen Versuch ist die Verwendung von 50 Puten geplant.

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

Ein Tierversuch kann hierbei durch Alternativmethoden nicht ersetzt werden. Der Versuch ist jedoch so erstellt, dass eine minimale Anzahl von Tieren verwendet wird. Die Versuchstiere werden in kurzen, regelmäßigen Intervallen beobachtet und ihr Allgemeinbefinden evaluiert. Bei Auftreten einer starken klinischen Symptomatik wird das betroffene Tier euthanasiert und somit, wie gesetzlich vorgeschrieben, das Vermeiden von unnötigem Tierleid aufgrund der genau definierten Abbruchkriterien eingehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2020 **sowie bis spätestens 31. Mai 2024 vorgesehen.**

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

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

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamtzahl: 2650 Mäuse

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

Die Zucht und Haltung der Versuchstiere wie auch die Versuchsdurchführung und die Organentnahme halten sich streng an die Richtlinien der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-Solas, <http://www.gv-solas.de>) und erfüllen somit die proklamierten „3Rs“ der tierexperimentellen Forschung von Russel und Burch (1959) (Reduction, Refinement, Replacement).

Vermeidung: Um die komplexen, physiologischen Zusammenhänge während des Fastens (z.B. Interorgankommunikation) zu berücksichtigen, müssen die Untersuchungen in vivo erfolgen. Genauere mechanistische Details, werden im Folgenden ex vivo (Zelllinien, primäre Zellen, Explantate) untersucht.

Verminderung: Bei der Wahl der Gruppengrößen, wurde großer Wert darauf gelegt, die Versuche mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Zusätzlich kann durch die Verwendung mehrerer Gewebe [Skelettmuskel, weißes Fett (Nebenhodenfett), braunes Fett (interskapular), Leber, Herzmuskel, Gehirn, Niere, Milz, Lunge, Dickdarm], sowie durch die Durchführung mehrerer, verschiedener Analysemethoden [Expressionsanalyse, Proteinanalyse (Western blot), Immunohistochemische Analyse], die Tierzahl gering gehalten werden. Speziell wurden im beantragenden Labor Methoden etabliert, welche eine akkurate Aufteilung der Mausleber gewährleistet, um aus einer Mausleber mehrere Analysen zu ermöglichen und somit die notwendige Anzahl der Versuchstiere reduziert. Zusätzlich wurden Konzepte vorgelegt, um überzähligen Tieren aus der Zucht einem Gebrauch zuzuführen (Subkohorte A-0).

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

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

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

Assoziatives Lernen ist eine wesentliche Leistung des Gehirns: Es ermöglicht, einen hereinkommenden Stimulus mit einem Ereignis aus der Umwelt bzw. einer Situation so zu verknüpfen, dass ein zukünftiger Stimulus eine Erinnerung abrufen und eine entsprechende Reaktion auslöst. Es ist offensichtlich, dass assoziatives Lernen bei kognitiven Einschränkungen und bei posttraumatischen Belastungsstörungen eingeschränkt ist. Assoziatives Lernen liegt auch der Entwicklung von Drogenabhängigkeit zugrunde. Coffein ist der am weitesten verbreitete Wirkstoff, der in der Lage ist, das Gehirn zu stimulieren: Coffein wird wegen seiner Weckwirkung konsumiert, es erhöht die Aufmerksamkeit und erleichtert damit die Ausbildung des Langzeitgedächtnis. Coffein hat auch ein therapeutisches Potential, das über die bestehenden gesicherten medizinischen Indikationen (z.B. Atemstimulationen bei Neugeborenen hinausgeht). Unter anderem wurde Coffein für die Therapie der ADHD (attentiondeficit hyperactivity disorder) als Alternative zu Methylphenidat oder Amphetamin vorgeschlagen. Der Vorteil von Coffein ist offensichtlich, denn sowohl Methylphenidat oder Amphetamin haben ein Sucht- und Missbrauchspotential. Allerdings sind die Wirkungen von Coffein auf neuronale Netzwerke, die die Aufmerksamkeit und die Kognition steuern, schlecht untersucht. Im vorliegenden Projekt soll daher durch Beobachtung des Verhaltens von Mäusen geprüft werden, wie Coffein die Lernleistung beim Lösen von Aufgaben steigert und wie sich die Aktivität von Nervenzellen und den von diesen gebildeten Netzwerken dabei ändert. Die dadurch gewonnenen Einblicke sind sowohl für die Entwicklung von Substanzen, die Aufmerksamkeit und Gedächtnis verbessern (= "cognitiveenhancer"). Sie haben aber auch eine Bedeutung für das Verständnis von zwanghaftem Verhalten, wie es auch bei Drogen- oder Spielsucht auftritt. Es ist offensichtlich, dass diese Untersuchungen auf tierexperimentelle Studien beruhen müssen, weil die Komplexität der Schaltkreise im Gehirn nicht in Zellkultur abgebildet werden kann. Die Verhaltensexperimente orientieren sich am natürlichen Verhalten von Mäusen und stellen daher eine gering- bis mittelgradige Belastung dar; die elektrophysiologischen Messungen werden in tiefer Narkose durchgeführt, ohne dass nach deren Abschluss eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen vorgesehen ist.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, dass unsere Forschungsergebnisse die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe zur Behandlung von Lernstörungen unterstützen, sowie neuartige Ansätze zur Therapie der ADHD und Drogenabhängigkeit liefern werden. Aufgrund der Durchführung der Studie in Mäusen wird es möglich sein, Schlüsse aus diesem Projekt auf andere Nagetiere und generell andere Säugetierspezies zu übertragen. Die Forschungsergebnisse dieser Studie werden somit nicht nur einen essentiellen Beitrag im

Gebiet der präklinischen Neurowissenschaften und Pädagogik darstellen, sondern auch translationale Relevanz für Neurologie, Psychiatrie und Psychologie haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das experimentelle Vorgehen innerhalb dieses Projektes wird die Tiere wenig bis moderat beeinträchtigen. Das Wohlergehen der Tiere wird täglich anhand von Standardkriterien bewertet und klassifiziert werden. Darüber hinaus werden die Versuchstierbedingungen der Tiere entsprechend dokumentiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Männliche C57/Bl6J Mäuse (2-3 Monate alt) / Angesuchte Gesamtzahl: **536 Mäuse**

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

Vermeidung: Biomedizinische Forschung muss die funktionelle Beurteilung der untersuchten Moleküle in spezifischen Verhaltensphänotypen und die Bewertung entsprechender Verhaltensmodelle beinhalten. Dementsprechend muss die Untersuchung von Lernprozessen in wach agierenden Tieren erfolgen. Die hier beschriebenen Experimente wurden basierend auf publizierter Literatur entworfen, um den relevantesten wissenschaftlichen Fragestellungen zu begegnen.

Verminderung: Die erforderliche Zahl an Tieren für dieses Projekts wurde anhand der Erfahrung des Hauptuntersuchers ('principal investigator') statistisch ermittelt. Die ermittelte Zahl garantiert die Erreichung statistisch signifikanter und konklusiver Ergebnisse. Das heißt, dass Experimente nicht wiederholt werden müssen. Unser technisches Vorgehen und die experimentelle Planung erlauben uns die niedrigst mögliche Zahl an erforderlichen Tieren.

Verfeinerung: Die Mäuse werden mittels des jeweils zweckdienlichsten Experiments untersucht werden. Dadurch kann die Anzahl der verwendeten Tiere auf das Minimum reduziert werden, das genügt um unsere Hypothese zu beweisen.

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

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

Gefäßverkalkungen (Atherosklerose) und deren klinische Komplikationen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen hohe Cholesterinwerte und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht, die Ursachen und den molekularen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail sollen neue Mausmodelle etabliert werden, die neben genetisch bedingter Atheroskleroseanfälligkeit auch ein Defizit eines bestimmten Rezeptors haben. Diese Modelle ermöglichen es, den Effekt dieses Proteins auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen zu untersuchen. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

zu erwartender Nutzen: Derzeit gibt es keine spezifische Therapiestrategie, die sich gezielt gegen die entzündlichen Abläufe bei diesen Erkrankungen richtet. Jedoch kann ein besseres Verständnis dieser Abläufe in der Krankheitsentstehung zu neuen wirksamen und spezifischen Therapiestrategien führen, die diese Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen, mit denen körpereigene Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

440 männliche Mäuse

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

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

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

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

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

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

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

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

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt in einer Operation unter Vollnarkose, sowie in wiederholten Narkosen über einem Zeitraum von vier Wochen zur Durchführung der Ultraschalluntersuchungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse N= 456

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

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

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2021 **sowie bis spätestens 31. Juli 2022 vorgesehen.**

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

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

Im Projekt soll eine neue künstliche Herzklappe, welche speziell auch für Herzklappenpatienten in der Dritten Welt geeignet ist, an Schweinen im Langzeitverlauf (bis zu 5 Monate) getestet werden. Derzeitige, kommerziell erhältliche Modelle haben entweder das Problem der Verkalkung oder der Entwicklung einer zunehmenden Undichtheit. Die neue, hier vorgestellte Klappe, wurde bereits in Akutversuchen und am Klappensimulator erfolgreich getestet. Für erste Testung am Menschen fehlt die Erfahrung im Großtier über längere Zeit. Die aktuelle Studie soll die Ergebnisse hinsichtlich der Haltbarkeit der Klappe liefern.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten Erfahrungen mit der neuen künstlichen Herzklappe, die wichtige Hinweise für deren Implantation und Verwendung beim Menschen geben soll.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird in Narkose analog zur Operation beim Menschen minimal-invasiv eine Herzklappe über die Herzspitze eingeführt. Danach wachen die Tiere wieder auf und werden entsprechend dem Protokoll mittels Ultraschall bis zu 5 Monate nachuntersucht. Am Ende des Versuchs wird das Tier schmerzfrei getötet und die Klappe für weitere Untersuchungen entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 64 Schweine

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

Vermeidung: Diese Studien können nur an Tieren durchgeführt werden, da nur in diesen die Wechselwirkungen zwischen den künstlichen Oberflächen der Klappen und dem Tier erhoben werden können.

Verminderung: Die benötigte Tieranzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. Des Weiteren wird eine möglichst niedrige Anzahl der eingesetzten Tiere durch eine Standardisierung gewährleistet, bei der die experimentelle Variabilität minimiert wird. Die Veröffentlichung unserer Forschungsergebnisse in frei zugänglichen Journalen und Datenbanken dient auch einer Reduktion von Tierexperimenten, durch Vermeidung unnötiger Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“ und die Versuche werden von hochqualifiziertem Personal durchgeführt, wodurch eine Verfeinerung (refinement) der Tierversuche erreicht wird.

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

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

Die Gedächtnisbildung im Gehirn wird oft durch emotionale Aspekte stark erleichtert. Reize, die Schmerzen oder Angst verursachen, bilden ein robustes und beständiges emotionales Gedächtnis in der Amygdala, einem Gefühlszentrum in sowohl tierischen als auch menschlichen Gehirnen. Doch auch die Leitungsbahn zwischen Habenula und Nucleus interpeduncularis hat hinsichtlich Motivation, Belohnung und Angst jüngst vermehrt Beachtung gefunden. Jedoch sind die neuronalen Zellen, ihre Projektionen und die Mechanismen, die bei diesen Gedächtnisbildungen eine Rolle spielen, noch weitgehend unbekannt. Es ist besonders wichtig zu verstehen, wie das emotionale Gedächtnis im Gehirn gebildet wird, um eine effektive Behandlung für Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie z. B. neuropathischen Schmerzen oder posttraumatischen Störungen zu ermöglichen. Das Hauptziel dieses Projektes ist die Identifizierung neuronaler Leitungsbahnen, die eine wichtige Rolle bei der Bildung des emotionalen Gedächtnisses spielen, und die Untersuchung der synaptischen Mechanismen, die die nachhaltigen Veränderungen bei der Neurotransmission in diesen Leitungsbahnen unterstützen. Die besonders empfindlichen und quantitativen Methoden des neuronalen Tracing, der Morphometrie der Synapsen, der Quantifizierung von Rezeptoren- und Rezeptionskanälen, der elektrophysiologischen Aufzeichnung und Optogenetik werden mit Verhaltensstudien über Furcht, Angst, Depression und Motivation kombiniert. Besonderes Augenmerk liegt auf den Mechanismen des Langzeitgedächtnisses und der optogenetischen Manipulation des emotionalen Verhaltens in vivo.

zu erwartender Nutzen: Mehr Informationen darüber zu sammeln, wie das emotionale Gedächtnis im Gehirn gebildet wird, um eine effektive Behandlung für Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie z. B. neuropathischen Schmerzen oder posttraumatischen Störungen zu ermöglichen Die Identifizierung neuronaler Leitungsbahnen, die eine wichtige Rolle bei der Bildung des emotionalen Gedächtnisses spielen, und die Untersuchung der synaptischen Mechanismen, die die nachhaltigen Veränderungen bei der Neurotransmission in diesen Leitungsbahnen unterstützen Mehr Erkenntnisse über die Mechanismen des Langzeitgedächtnisses zu erlangen

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir planen Standardoperationen in tiefer Narkose kombiniert mit effektiver Schmerzbehandlung, von denen wir erwarten, dass sie mittelgradig Schmerzen verursachen. Die hohe Anzahl der Tiere (Mäuse) liegt in der Tatsache begründet, dass wir mehrere gentechnisch modifizierte Linien mit definierten Genotypen vergleichen wollen. Alle Nachkommen dieser verschiedenen Linien müssen hinsichtlich ihres Genotyps und damit weiteren Verwendbarkeit für das geplante Projektvorhaben identifiziert werden. Dies geschieht mit etablierten Standardlabormethoden wobei den Tieren minimale Gewebestücke

aus der Schwanzhaut entnommen werden. Wir planen, für dieses Projekt mit Mäusen und Ratten über einen Zeitraum von fünf Jahren zu arbeiten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten: 655

Mäuse 28200

Höchster zu erwartender Schweregrad: mittel

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

Das Forschungsdesign ermöglicht eine Beschränkung der Anzahl der verwendeten Tiere auf das notwendige Minimum. So oft wie möglich untersuchen wir gleichzeitig verschiedene Hirnregionen zur Erforschung der beteiligten neuronalen Leitungsbahnen und Schlüsselmoleküle. Zur weiteren Minimierung der Verwendung von Tieren benutzen wir verschiedene Markierungstechniken in den gleichen Tieren für verschiedene Zwecke. Wir verwenden eine minimale Anzahl von Tieren zur Gewinnung statistisch relevanter Versuchsergebnisse mit Hilfe von äußerst empfindlichen quantitativen Messungen mittels weniger Variablen als bei herkömmlichen Studien. Zunächst verwenden wir drei Tiere und testen, ob damit bereits ausreichend Daten für die Ermittlung von statistisch signifikanten Unterschieden gesammelt werden konnten. Wenn dem so ist, können wir die Messungen mit einer minimalen Anzahl von Tieren durchführen. Wenn nicht, werden wir die Anzahl auf sechs erhöhen, um zu ermitteln, ob zwischen den Versuchsgruppen ein signifikanter Unterschied feststellbar ist oder nicht. Verhaltensexperimente erfordern in der Regel eine größere Anzahl von Tieren. Da die Experimente mit kleinen Gruppen von Tieren (weniger als 20) durchgeführt werden, können die Daten aus den ersten Versuchsreihen verwendet werden, um zu testen, ob zuverlässige und statistisch signifikante Daten bereits vorhanden sind, bevor weitere Tiere verwendet werden. Darüber hinaus arbeiten wir gemäß dem neuesten Stand der technischen Entwicklung, sowohl hinsichtlich der Operationstechniken als auch der Methoden für Verhaltensforschung. Dadurch stellen wir sicher, dass möglichst wenige Tiere eingesetzt werden und die Häufigkeit und das Ausmaß von unnötigen Schmerzen während der Durchführung der Versuche weiter reduziert werden. Durch regelmäßige Gespräche mit unserem Tierarzt werden wir unsere Protokolle weiterentwickeln.

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

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

Ziel: Das Ziel dieses Projektes ist die Herstellung und Verwendung neuartiger Mausmodelle für Akute Myeloide Leukämie (AML), die das Studium von klinisch relevanten Kombinationen von Mutationen ermöglichen.

zu erwartender Nutzen: Da derartige Modelle bisher nicht existieren, lässt ihre Herstellung und Analyse bessere Aufschlüsse über die Entstehung und Entwicklung von AML erwarten. Mit den Modellen können bereits bekannte potenziell AML auslösende Kombinationen von Mutationen im lebenden Tier validiert werden. Weiters sollen gängige und experimentelle Therapieformen getestet werden, um Erkenntnisse über neue Behandlungsansätze zu gewinnen und auf ihrer Grundlage neue Therapieansätze zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei der Herstellung der Mausmodelle werden die Mäuse zunächst bestrahlt und anschließend werden Blutstammzellen mit den zu untersuchenden Mutationen mittels einmaliger Injektion in die Schwanzvene in die Mäuse eingebracht. Nach der Transplantation werden die Mäuse für mindestens 3 Wochen mehrmals täglich kontrolliert, um etwaige Probleme beim Anwachsen der transplantierten Zellen auszuschließen. Bei ersten Anzeichen von Problemen werden die Mäuse euthanasiert, um ein Leiden der Tiere zu verhindern. Um die Verteilung der Tumorzellen in den Empfängertieren zu bestimmen, wird den Tieren nach Betäubung ein Naturstoff in die Bauchhöhle injiziert, der es erlaubt die Tumorzellen sichtbar zu machen und deren Verteilung mittels eines nicht-invasiven bildgebenden Verfahrens aufzunehmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

6186 Mäuse

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

Vermeidung: Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung der Entstehung und Entwicklung von Blutkrebs sowie der Auswirkungen von etablierten und neuen Behandlungsmethoden auf diese Erkrankung. In vitro-Methoden können die komplexen Wechselwirkungen und immunologischen Vorgänge im Gesamtorganismus nicht rekapitulieren und daher auch nicht zur Beantwortung dieser Fragestellungen verwendet werden. Da sowohl das blutbildende System als auch das Immunsystem nur im Gesamtkontext eines lebenden Organismus funktioniert, sind die Tierversuche nicht vermeidbar.

Verminderung: Durch die Ergebnisse von Vorversuchen kann die benötigte Versuchstierzahl abgeschätzt werden. Liegen keine Erfahrungswerte vor, werden Pilotexperimente durchgeführt.

Die Versuche werden zeitlich aufeinander abgestimmt, um die Anzahl an Kontrollgruppen so klein wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit und ad libitum-Zugang zu Futter und Wasser gehalten. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach international erprobten Protokollen. Die Tiere werden von geschultem Personal betreut und engmaschig auf Anzeichen von Stress, Schmerzen, Krankheiten und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert. Bei Anzeichen einer Krankheit oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes wird das Experiment für das betroffene Tier beendet.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Charakterisierung der Rolle von kortikalen GABAergen Interneuronen des Mandelkerns (die Amygdala) und insulären Kortex im sozialen Verhalten. Diese Hirnstrukturen sind an der Bildung emotionaler Gedächtnisse beteiligt. Das Verständnis der Mechanismen und Kreisläufe, denen diese Gedächtnisse unterliegen, wird auch eine wichtige Rolle bei der zukünftigen Behandlung von wichtigen Symptomen verbreiteter psychiatrischer Erkrankungen wie z.B. Autismus und Schizophrenie spielen. Um dieses Ziel zu erreichen, verwenden wir ein breites Spektrum von Techniken (z.B. Pharmakogenetik, Optogenetik und Elektrophysiologie), die uns ermöglichen, die Aktivität von GABAergen Interneuronen zu modifizieren und ihre Funktion im sozialen Verhalten zu definieren.

Erwarteter Nutzen: Identifizierung jener Elemente im Gehirn, die für die Entstehung von emotionalen (insbes. sozialen) Gedächtnissen zentral sind. Diese Erkenntnisse sollen die Entwicklung von Therapien bei Erkrankungen ermöglichen, die durch die Beeinträchtigung sozialer Kompetenz gekennzeichnet sind.

Erwartete Schäden an Tieren: Das Projekt erfordert die stereotaktische Injektion von Virusvektoren und/oder Implantation von optischen Fasern und Elektroden in verschiedenen Hirnarealen von narkotisierten Mäusen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

1561 Mäuse innerhalb von 3 Jahren plus eine **Verlängerung von 18 Monate**.

3. Angaben zur Erfüllung von „3R“ (Vermeidung, Verringerung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Rahmen unserer Forschung können wir nicht auf den Einsatz von Tieren verzichten, da die Erforschung funktionaler Systeme einen lebenden Organismus voraussetzt. Es gibt keine Möglichkeit, diese Daten durch Experimente in Zellkulturen zu erhalten, da diese kein funktionelles Verhalten widerspiegeln können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf ein Minimum reduziert, das noch eine aussagekräftige Statistik erlaubt.

Verfeinerung: Wir werden die kleinstmöglichen Kanülen und Mengen verwenden, um den Tiere unnötige Leiden und Schmerzen zu ersparen. Erfahrungsgemäß werden minimal-invasive chirurgische Eingriffe von den Tieren gut vertragen und verursachen nur minimalen Stress. Während der Durchführung und in der Erholungsphase wird darauf geachtet, dass die Tiere

nicht auskühlen (Decken, Wärmeschachteln) und ihre Augen vor Austrocknung geschützt sind (Augensalbe). Die Tiere werden täglich auf ihren Gesundheitszustand in der postoperativen Phase untersucht und im seltenen Fall einer postoperativen Infektion/Entzündung erhalten die Tiere eine entsprechende medikamentöse Behandlung. Darüber hinaus wird in der postoperativen Phase zusätzliches Futter auf dem Käfigboden zur Verfügung gestellt, um eine leichtere Futteraufnahme zu gewährleisten. Die Ausstattung der Käfige mit kleinen „mouse houses“ und Nestmaterial sorgt für weniger Stress. Die Tiere werden täglich betreut (inkl. Wochenend-Service) (Futter, Wasser). Ebenso wird ihr allgemeines Wohlbefinden (saubere Käfige, warme Umgebung, Rückzug, soziale Haltung) kontrolliert. Wenn es irgendwelche Symptome von Schmerzen oder Stress (Körper, Fell, signifikanter Gewichtsverlust, Entzündungen, Infektionen) bei den Tieren gibt, werden entsprechende Maßnahmen ergriffen.

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

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

Tumorzellen kommunizieren mit Zellen der Tumorumgebung, den Stromalen Zellen, über Zytokinmoleküle. In den Tumorzellen und den Stromalen Zellen werden, über diese Kommunikation, krebsfördernde Transkriptionsfaktoren wie STAT3 angeschaltet. Deshalb sind die Tumor-Stroma Interaktionen auch Ansatzpunkte von Krebstherapien. Die Erforschung der Interaktionen ist Ziel unseres Labors und wir verwenden dazu in vitro Zellkultursysteme sowie in vivo Ansätze mit entsprechenden Modelorganismen. Die Verwendung von Modelorganismen, wie genveränderten Mäusen, ist manchmal unumgänglich um die komplexen Tumor-Stroma Interaktionen zu studieren. Mit Hilfe dieser Experimente können wir Rückschlüsse über die Bedeutung der untersuchten Gene (STAT1, STAT3, MUCDHL, TYK2) in bestimmten Zelltypen des Tumorstromas ziehen. Das Verständnis der Genfunktionen bei den Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und Stromalen Immunzellen soll dabei neue Erkenntnisse über die Entstehung von Tumoren und neue Ansätze zur Therapie liefern. Tumor Metastasierung ist die eigentliche Todesursache der meisten Krebs Patientinnen. Deshalb werden intensiv therapeutisch nutzbare Zellmoleküle gesucht die für anti-metastatische Behandlungen verwendet werden können. Metastasierung wird sowohl durch krebszell-intrinsische Mechanismen als auch Interaktionen mit Stromalen Immunzellen gefördert. Es ist dabei wichtig herauszufinden in welchem zellulären Kompartiment ein potentielles Zielmolekül wirksam ist. Bei diesen Studien sind genveränderte Mäuse unverzichtbar.

zu erwartender Nutzen: Unsere Studien werden zeigen ob die Januskinase TYK2 ein mögliches Target für anti-metastatische Therapien beim Darmkrebs darstellt. Diese Information ist besonders humanrelevant weil es bereits wirksame Inhibitoren für TYK2 gibt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In den Tieren wird Darmkrebs und Metastasierung induziert und untersucht, wobei streng geachtet wird, dass eine mittelgradige Belastung nicht überschritten wird.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Erhöhung der Tierzahl von 2150 auf 3470 Mäuse

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden vorab Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Es wird außerdem vor jedem Tierversuch überlegt und in der wissenschaftlichen Literatur recherchiert ob adäquate Ergebnisse auch in vitro erhalten werden können. In diesem Fall wird vom in vivo Experiment Abstand genommen. Falls in vivo Versuche notwendig sind werden sie nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt. (1) Alle Tiere werden unter

standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) mit Nistmaterial gehalten. (2) Die Untersuchungen dieser Tiere erfolgt unter standardisierten Bedingungen, um die Streuung der Ergebnisse so gering wie möglich zu halten und somit die Tierzahlen auf ein Minimum zu senken. (3) 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. Die Tiere werden schmerzlos eingeschläfert.

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

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

Tumorzellen kommunizieren mit Zellen der Tumorumgebung, den Stromazellen, über Zytokinmoleküle. In den Tumorzellen und den Stromazellen werden, über diese Kommunikation, krebsfördernde Transkriptionsfaktoren wie STAT3 angeschaltet. Deshalb sind die Tumor-Stroma Interaktionen auch Ansatzpunkte von Krebstherapien. Die Erforschung der Interaktionen ist Ziel unseres Labors und wir verwenden dazu in vitro Zellkultursysteme sowie in vivo Ansätze mit entsprechenden Modelorganismen. Die Verwendung von Modelorganismen, wie genveränderten Mäusen, ist manchmal unumgänglich um die komplexen Tumor-Stroma Interaktionen zu studieren. Mit Hilfe dieser Experimente können wir Rückschlüsse über die Bedeutung der untersuchten Gene (STAT1, STAT3, MUCDHL, TYK2) in bestimmten Zelltypen des Tumorstromas ziehen. Das Verständnis der Genfunktionen bei den Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und Stromazellen soll dabei neue Erkenntnisse über die Entstehung von Tumoren und neue Ansätze zur Therapie liefern.

2. Anzahl und Art der Tiere

Erhöhung der Tierzahl von 4000 auf 14000 Mäuse

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden vorab Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Es wird außerdem vor jedem Tierversuch überlegt und in der wissenschaftlichen Literatur recherchiert ob adäquate Ergebnisse auch in vitro erhalten werden können. In diesem Fall wird vom in vivo Experiment Abstand genommen. Falls in vivo Versuche notwendig sind werden sie nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt.

(1) Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) mit Nistmaterial gehalten.

(2) Die Untersuchungen dieser Tiere erfolgt unter standardisierten Bedingungen, um die Streuung der Ergebnisse so gering wie möglich zu halten und somit die Tierzahlen auf ein Minimum zu senken.

(3) Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, die zu Hautabszessen, Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Osteomyelitis, Endokarditis, nekrotisierende Pneumonie, Sepsis und Toxic Shock Syndrom (TSS) führen können. Das TSS schädigt mehrere Organe schwer und verursacht unter anderem hohes Fieber und Blutdruckabfall. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Besonders in Kliniken (z.B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken-Infektionen mit schwerwiegenden Folgen und Todesfällen.

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Entwicklung von Staphylokokkenimpfstoffen soll ein Tiermodell in der Maus für die Testung des Impfstoffkandidaten entwickelt und etabliert werden. Ein Schutz vor Tod durch sezernierte Toxine von *S. aureus* soll bewiesen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.100 Mäuse

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

Die Untersuchungen des entwickelten Impfstoffes fanden zuerst in vitro mit isolierten Toxinen statt. Anschließend ist es nun notwendig, die Wirksamkeit in vivo in Tiermodellen zu testen. Dafür werden die minimal erforderlichen Tierzahlen verwendet, die für ein aussagekräftiges Ergebnis notwendig sind. Ein Ersatz der Versuche durch in vitro Methoden ist nicht möglich, da die Wirksamkeit des Präparates in einem mit *Staphylococcus aureus* infizierten Tiermodell getestet werden muss.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2022 **sowie bis spätestens 31. Mai 2023 vorgesehen.**

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

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

Das vorliegende Projekt dient a) der Etablierung neuer, effizienter Auswertungsmethoden für die Anwendung im Rahmen von Pathogenitäts- bzw. Vakzinationsstudien der Infektiösen Bronchitis des Huhnes sowie b) der Evaluierung der Schutzwirkung von Prototyp Vakzinen basierend auf synthetischen Zellmembranen und folglich der Entwicklung neuer Prophylaxemaßnahmen gegen diese Erkrankung.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse dienen der Etablierung eines Histologie-Bewertungssystems sowie der Abklärung der Wirkung von Prototyp Vakzinen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Anhand von Erfahrungswerten aus einschlägiger Fachliteratur und vorangegangenen Tierversuchen sind bei den experimentell infizierten Tieren vermindertes Allgemeinbefinden sowie respiratorische Störungen als Schaden zu erwarten. Die Infektion der Tiere erfolgt okulo-nasal. Es folgen regelmäßige Blutentnahmen und anschließend die Tötung der Tiere zwecks weiterführender Untersuchungen an den Organen.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Hühner

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

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

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

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen gesetzt, um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht. Sie werden regelmäßig beobachtet und täglich wird der klinische Gesundheitszustand bestimmt. Unnötiges Leiden der Tiere wird durch das Definieren und im Bedarfsfall durch die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden.

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: **Flügel Jungvögel werden gefangen und in großen Volieren gehalten. Eine einmalige Hormonapplikation mittels Injektion in eine Hautfalte erfolgt 2 Wochen nach der Entnahme.** Es folgen mehrere Blutabnahmen in unregelmäßigen Abständen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 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: Die Tiere werden in jungem Alter gefangen und bisherige Studien haben gezeigt, dass sich diese Art außergewöhnlich schnell an das Leben in Gefangenschaft gewöhnen, daher stellen auch Aufenthalte (max. 1 Woche) in Versuchskäfigen (2m x 1m x 0,5 m) in Anwesenheit von Artgenossen nur eine geringe Stressbelastung dar. Nach Abschluss der Maßnahmen werden die Vögel sofort in ihre gewohnte Umgebung zurückgebracht. Alle angewandten Methoden sind bereits erprobt. 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.

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

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

Eine Verminderung der Blutbildung (Anämien) sind eine klinisch bedeutsame Komplikation in einer Reihe von Erkrankungen wie zB bei chronischer Niereninsuffizienz oder Krebs. Makrophagen sind wichtige Zellen für die Immunantwort, aber sie spielen auch eine essentielle Rolle bei der Erythropoese (Blutbildung). Die zellulären Signaltransduktionswege in Makrophagen, die die Erythropoese regulieren, sind jedoch ungenügend erforscht. Die Projektidee zielt darauf ab, die Rolle von Signaltransduktionswegen in Makrophagen zu erforschen, die für eine effiziente Blutbildung verantwortlich sind. Es wird untersucht, welche Rolle Makrophagen im Knochenmark, Milz und Darm besitzen, die die Blutbildung beeinflussen können. Die daraus gewonnen Erkenntnisse sollen klären, ob eine gezielte Modulationen dieser Signaltransduktionskaskaden in Makrophagen die Erythropoese verbessern und damit einen potenziellen therapeutischen Ansatz bei chronischen Anämien darstellen kann. Darüberhinaus wurde bei einem genetisch veränderten Mausstamm eine spontane Granulombildung gefunden. Es soll daher auch erforscht werden, ob Granuloma für bakterielle und Wurminfektionen schützend für den Wirt oder den Erreger sind und ob Herzfunktionsstörungen ausgelöst durch die Granulome vorliegen. Zusätzlich soll untersucht werden, ob ein Matrix-Metalloproteinase Inhibitor schützend in diesem Modell ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: Stamm C57BL/6; maximal 1280 Tiere

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

Alle Experimente dieses Projektes wurden unter Einhaltung des „3R“-Prinzips geplant. Zu dieser Fragestellung gibt es keine in-vitro Alternativen. Aufgrund der ausgiebigen in vitro und ex vivo Analyse im Rahmen unseres Projektes können die erwartbaren Unterschiede relativ genau kalkuliert werden, und damit kann die benötigte Tierzahl (sample size) minimiert werden. Es werden auch immer littermates als Kontrollen verwendet, dadurch tritt eine verminderte Streuung auf und die Gruppengrößen können weiter minimiert werden. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

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

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: 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 1368 Mäuse mit verschiedenem genetischen Hintergrund benötigt. Weitere Tiere sind lediglich für die Züchtung wichtig, zusätzlich 684 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): Grundlagenforschung

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

Die Bedeutung des Immunsystems, welches Tumorzellen erkennt und eliminieren kann, wird bis heute unterschätzt. Daher sollen in diesem Projekt Signalwege in natürlichen Killerzellen untersucht werden, da NK-Zellen Tumore zerstören können und daher ein wesentlicher Bestandteil des sog. Tumor- Immunüberwachungssystems darstellen.

Zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll Erkenntnisse über die komplexe Interaktion zwischen Immunzellen und Tumorzellen (u.a. Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und deren Umgebung, Tumorentstehung und -erhaltung, Immunzell-vermittelte Tumorüberwachung, Wirksamkeit definierter Signallinterzeptoren) liefern. Diese Erkenntnisse sind eine Voraussetzung für die Entwicklung neuartiger Medikamente, die zwar die Tumorzellen selbst, nicht aber das Immunsystem beeinträchtigen oder gar zerstören.

Zu erwartender Schaden für die Tiere: Etablierte murine oder humane Tumorzellen oder genetisch umprogrammierte Tumorzellen werden subkutan oder intravenös in Empfängertiere (Rezipienten) appliziert. Das Tumorwachstum oder die Entstehung der Leukämie werden mittels Calipermessung und Beobachtungen des allgemeinen Gesundheitszustandes verfolgt. Beim Erreichen einer definierten Größe des Tumors oder bei der Verschlechterung des Gesundheitszustandes werden die Tiere schmerzfrei getötet und analysiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

19148 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem nicht simulieren. Die Fragestellungen können daher nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch jahrelange Erfahrung mit den beantragten Versuchsmodellen kann die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden. Die Versuche werden sequenziell durchgeführt, sodass nach dem Vorliegen der Ergebnisse eines Teilversuchs beurteilt werden kann, ob der darauffolgende Versuch durchgeführt werden muss. Die angegebenen Tierzahlen sind daher Maximalzahlen, die im Verlauf des Projekts reduziert werden können. Schließlich sind die Versuche so aufeinander abgestimmt, dass die Daten von Kontrollgruppen nur einmal erhoben werden müssen und für die Beantwortung mehrerer Fragestellungen herangezogen werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit in Käfigen mit autoklavierter Holzschnitzel-Einstreu sowie

Nestbaumaterial, Versteckmaterial und Nagematerial (Holzwolle) sowie Maushäusern gehalten, haben ad libitum Zugang zu Futter und Wasser und werden von erfahrenem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen der Tiere erfolgen nach nationalen und international erprobten Protokollen. Die Tiere werden täglich auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitssymptome und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert, um erforderlichenfalls den Endpunkt für das betroffene Tier zu setzen.

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

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

Exzessive Nahrungszufuhr beeinflusst nicht nur Stoffwechselorgane, wie das Fettgewebe, die Leber und das Pankreas, sondern auch andere Organsysteme, wie das kardiovaskuläre System und das Immunsystem, und somit generell das individuelle Wohlbefinden. Metabolische Veränderungen, die durch exzessive Lipidakkumulation induziert werden, resultieren in erhöhtem oxidativem Stress im Fettgewebe. Dieser Stress gilt als früher Auslöser und grundlegende Ursache der durch Adipositas verursachte Entzündung. In weiterer Folge führt diese geringgradige Entzündung zur Akkumulation von reaktiven Sauerstoffradikalen, die in weiterer Folge Insulinresistenz und Gewebeschäden fördern. Eine Methode diese Abfolge zu unterbrechen wäre von höchsten medizinischem und allgemeinem Wert. Im vorgeschlagenen Projekt soll die Rolle von zwei Proteinen und deren Auswirkung auf den Verlauf von metabolischen Erkrankungen untersucht werden, da experimentelle Vordaten auf eine wesentliche Rolle dieser Proteine im Zusammenspiel von Lipidmetabolismus und Entzündung hinweisen.

Projektziel: Das Ziel dieses Projektes ist es, die Rolle von Signalwegen aufzuklären, die oxidativen Stress und die Generierung bzw. die Aktivität von MDA-Epitopen in der durch Adipositas bedingten Entzündung hemmen. In einem translationalen Ansatz soll das Potenzial neuer therapeutischer Maßnahmen, die mit diesen Signalwegen interferieren, untersucht werden.

Zu erwartender Nutzen: Die klinische Relevanz unserer geplanten Versuche ergibt sich aus dem Bedarf an einem besseren Verständnis der Immunmechanismen, welche mit zunehmender Adipositas einhergehen. Dieses Verständnis sollte nicht nur die Voraussetzungen für weitere Forschungsprojekte, sondern im Erfolgsfall auch die Grundlagen für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Prävention und Therapie krankhafter Veränderungen des Komplementsystems schaffen.

Zu erwartender Schaden: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei der Unterbringung in Kalorimetrie-Käfigen, da sie in diesen jeweils alleine untergebracht sind. Dies ist mit einer mittelgradigen Belastung der Versuchstiere verbunden. Alle anderen im Projekt vorgenommenen Untersuchungen sind mit einer geringgradigen Belastung verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

882 Mäuse

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten. 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. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

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

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. Die Therapie erhalten die Tiere entweder oral oder über einen venösen Blutzugang, um die tägliche Verabreichung der Substanzen so schmerzarm wie möglich zu gestalten. Die Versuchstiere werden nach dem Studienzeitraum schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 541 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.

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 Schaden und Nutzen

Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verursachen Infektionen (Mukormykosen), die sehr schnell und aggressiv verlaufen, durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten führen und mit einer hohen Todesrate (über 90%) verbunden sind. In dieser Pilzgruppe bestehen Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente, die routinemäßig zur Vorbeugung bei Risikopatienten sowie für die Therapie eingesetzt werden. Außerdem steigt die Anzahl von Patienten an, die ein erhöhtes Risiko für diese Infektionen tragen (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen...). Hinzu kommt, dass auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig ist. Aus diesen Gründen nimmt die Anzahl dieser Erkrankungen weltweit zu; in einigen Kliniken sind Mukormykosen bereits die häufigste Form von Schimmelpilzinfektionen.

Ein großes Problem, gleichzeitig aber auch eine Chance ist, dass viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion noch ungeklärt sind, die dringend benötigte neue Ansätze für Vorbeugung und Therapie liefern könnten. Viele grundsätzliche Fragen können bereits „in vitro“, also „im Reagenzglas“ untersucht werden. Dazu werden von uns auch fortgeschrittene Zellkultur-Methoden eingesetzt (siehe „3R“). Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen im lebenden Organismus können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden.

Dieses Projekt beschäftigte sich mit einigen der wichtigsten Verursacher von Mukormykosen. Im Infektionsmodell wurden Mäuse, denen jeweils ein ganz bestimmtes Element des angeborenen Immunsystems fehlt, mit den Pilzen infiziert. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf der Versuchsgruppen wurde genau dokumentiert sowie die Aktivierung von unterschiedlichen Immunzellen und anderen Faktoren der Immunabwehr analysiert.

Nutzen: Die Projektziele wurden größtenteils erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die verschiedenen Arten der Arten bezüglich ihrer Aggressivität beträchtlich unterscheiden. Diese Varianz zeigt sich auch deutlich im Spektrum der befallenen Organe und der jeweiligen Symptomatik. Dies macht deutlich, dass nicht nur die Diagnose „Mukormykose“, sondern auch eine möglichst schnelle Identifizierung der vorhandenen Pilzart nötig ist, um die Therapie entsprechend anpassen zu können.

Weiters konnte die Bedeutung bestimmter Elemente des angeborenen Immunsystems für die Abwehr von Mukormykosen neu gewichtet werden. Dies ist sowohl für den Einsatz vorbeugender Medikamente als auch für die Therapiemaßnahmen von großer Bedeutung. Aufbauend auf den gewonnenen Daten wird an unserem Institut in einem Folgeprojekt gezielt weiter zu den Mechanismen der Immunabwehr zu diesen gefährlichen Erkrankungen geforscht.

Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass ein Teil von ihnen an einer Pilzinfektion erkrankte.

Gegliedertes Schweregrad des Schadens:

Gering: 116 (36,9 %)

Mittel: 19 (6,0 %)

Schwer: 180 (57,1 %)

2. Art und Anzahl der Tiere

315 Mäuse in einem Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Generell werden für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen zahlreiche Experimente *in vitro*, (d.h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Im Labor werden Isolate der verschiedenen Pilzarten kultiviert und untersucht. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Zellen gewonnen und mit Pilzen zusammengebracht. Verschiedene Zellkultur-Modelle mit menschlichen Zelllinien kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter auch ein lebensnahes Modell der menschlichen Atemwege. Durch diese Methoden können bereits sehr viele Daten gewonnen und Hypothesen zum Krankheitsgeschehen erstellt werden.

Trotz dieser ständig verfeinerten Modelle ist ein völliger Verzicht auf Tierversuche nicht möglich. Für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend und nach wie vor *in vivo* (d.h. „im lebenden Wirt“) - Modelle erforderlich, um die komplizierten Vorgänge der Immunabwehr im Patienten nachzuvollziehen.

Verminderung: Jede Versuchsgruppe umfasste neun Tiere. Diese Mindestanzahl wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter eingefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, wurden sie immer in Gruppen gehalten. Um beengte Verhältnisse und sozialen Stress zu vermeiden, wurden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4-5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig hatten die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu stand zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annahmen (manche Gruppen bevorzugten ein Nest außerhalb des Häuschens).

Auch Nagehölzchen wurden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgte für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere wurden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und

„angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die Mäuse zeigten einen deutlich reduzierten Fluchreflex und waren handzahmer als nichtkonditionierte Tiere.

Die Beobachtung der Tiere wurde sehr engmaschig durchgeführt, bei Auftreten von Krankheitssymptomen alle zwei Stunden, auch nachts). Ab dem Auftreten erster Symptome wurden den Mäusen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser oder einer Zuckerlösung aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichtert. Dieser „Brei“ wurde von den Tieren gut angenommen und hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt. Von der zuständigen Tierärztin und dem lokalen Tierschutzgremium wurden keine weiteren Empfehlungen zur Verbesserung der Versuchsdurchführung abgegeben.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Neuroblastom ist ein häufiger bösartiger Lebertumor im Kindesalter. Mithilfe der Forschung und der dadurch verbesserten Therapiemethoden konnte eine Verbesserung der Überlebensrate erzielt werden. Insbesondere der "Wettstreit" um die Nährstoffe zwischen Krebszellen und dem Patienten hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Forschungsfeld entwickelt. Neueste Erkenntnisse der sogenannten Tumorkachexie haben gezeigt, dass verschiedenste bösartige Tumore in die zentralen Stoffwechselwege eingreifen. Es konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen der Tumorkachexie zu einer Veränderung der Keimbiesiedlung im Darm und dadurch zu einem Anstieg entzündlicher Botenstoffe kommt. Diese Botenstoffe vermitteln über verschiedene Signalwege einen Abbau von Fett- und Muskelgewebe. Die Zusammensetzung der menschlichen Darmbakterien ist durch mehrere Faktoren beeinflussbar. In diesem Zusammenhang wurde eine mögliche Verbindung zwischen Zusammensetzung der Darmbakterien (Mikrobiom), Entzündungsreaktion und Darmwandbarriere nachgewiesen. Vor allem der beobachtete Abfall von Lactobacillus könnte in Zukunft einen möglichen Ansatz zur begleitenden Therapie bei onkologischen PatientInnen mittels Prä- oder Probiotika darstellen.

Schaden für die Tiere: Neuroblastom Zellen wurden in Mäuse transplantiert und somit ein Tumor herangezüchtet. Die Veränderung in der Stoffwechsellage, dem Entzündungssystem, der Darmwand und der Darmbakterien wurden im weiteren Verlauf untersucht. 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. Die Versuche wurden ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion durchgeführt.

Art der verwendeten Tiere: Mäuse, Stamm BALBc Fox1nu

Anzahl der verwendeten Tiere: 40; davon:

- Schweregrad schwer belastet: n=18
- Schweregrad mittel belastet: n=22

Nutzen: Für das Versuchstier selbst hatte der Eingriff keinen Vorteil. Jedoch sind die Erkenntnisse, die aus diesem Tierversuch gewonnen wurden, von großer Bedeutung für den Menschen. Die gewonnenen Ergebnisse wurden in internationalen Journalen und als Fachbeiträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen veröffentlicht.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Bewilligt wurden 60 Versuchstiere (Mäuse); Tumorgruppe (n=15), Tumorgruppe mit Chemotherapie (n=15), Kontrollgruppe (n=15) und Kontrollgruppe mit Chemotherapie (n=15). Zur Verwendung kamen 40 Versuchstiere vom Stamm BALBc Fox1nu (10 Tiere je Gruppe). Davon waren 18 Tiere schwer und 22 mittelschwer belastet.

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Dauereffekte von Tumorkachexie auf Stoffwechsel, Entzündungssystem und Darmbakterien ist an ein Leberdiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen in diesem Falle ist unumgänglich. Auch in der Zwischenzeit haben sich auf diesem Feld keine Simulationsmodelle ergeben.

Verfeinerung: Das Tumormodell zeigte eine hohe Erfolgsrate und stellte sich als repräsentatives Modell heraus. Die angewandten Methoden erwiesen sich als effektiv. Die Ergebnisse konnten international veröffentlicht werden. Eine Verfeinerung des Modells scheint aus derzeitiger Sicht nicht erforderlich.

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 8. Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren wurden im Projekt von 10 Tieren pro Gruppe (Untersuchungsgruppe und Versuchsreihe) verwendet. Eine weitere Reduktion der Gruppengröße erscheint aus derzeitiger Sicht nicht sinnvoll.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich 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. Ab 2021 soll das Arbeiten mit humanisierten Mausmodellen begonnen werden, um auch bisher schwer anwachsende Tumorzellen adäquat untersuchen zu können und die Behandlungen mit der im Menschen vergleichbar machen zu können. Damit wird die Möglichkeit gewährleistet neue Therapie- bzw. Behandlungsmethoden zu entwickeln.

Nutzen: Entwicklung neuer Zelllinien um eine breitere Palette für in vitro Versuche anbieten zu können. Für das Versuchstier selbst hatte der Eingriff keinen Vorteil. Jedoch sind die Erkenntnisse, die aus diesem Tierversuch gewonnen wurden, von großer Bedeutung für den Menschen und weiterführende Studien an den etablierten Zelllinien. Nur so können Krebserkrankungen weiter charakterisiert und neue Behandlungsmethoden entwickelt werden. Die gewonnenen Ergebnisse werden in internationalen Journalen und als Fachbeiträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen veröffentlicht.

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. Das Wachstum von Tumoren (orthotop und subkutan) und Metastasen wird mittels mikroUltraschall und mikroMRT genauestens überwacht, und die Tiere werden frühestmöglich sakrifiziert und Proben entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Bewilligt wurden 400 Versuchstiere (Mäuse):

n= 100 nu/nu Balbc

n= 100 NOD/SCID und Derivate

n= 100 C57Bl6 und Derivate

n= 100 NOD.Cd-PrkdcScid

Zur Verwendung kamen bisher 174 Versuchstiere:

n= 33 nu/nu Balbc

n= 30 NOD/SCID und Derivate

n= 98 C57Bl6 und Derivate

n= 13 NOD.Cd-PrkdcScid

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

Vermeidung: Der in vivo Versuch per se ist leider noch immer unumgänglich. 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. Außerdem wird das hausinterne System genutzt, um bereits vorhandene Tiere, anstelle von neu gelieferten, wenn möglich zu verwenden.

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.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Organtransplantation stellt heutzutage die Methode der Wahl in der Therapie von terminalem Organversagen, wie z.B. dem Herzversagen, dar und hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem routinemäßig angewandten Verfahren entwickelt. Trotz der hervorragenden Kurzzeitergebnisse nach Transplantationen, stellt der akute Schaden bedingt durch Sauerstoffentzug im Rahmen der Organentnahme, sowie Wiederherstellung der Blutzufuhr im Rahmen der Transplantation eine bedeutende Hürde dar, welche eine langfristige, gute Transplantatfunktion deutlich einschränken kann. Auslöser dieses Schadens können eine Reihe von Störfaktoren sein, welche unmittelbar vor und während der Wiederherstellung des Blutflusses im Rahmen der Operation auftreten, wie z.B. die Bildung von freien Sauerstoffradikalen. Derzeit wird eine Vielzahl von Medikamenten in verschiedenen Untersuchungen eingesetzt, um diese störenden Faktoren auszuschalten, um somit eine langfristige gute Organdurchblutung zu gewährleisten.

Nutzen: Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss und die Wirkung eines neuen Wirkstoffes - der sich als Schützend im Herzinfarktgeschehen (hier spielen ähnliche Schad-Prozesse eine Rolle wie bei der Organtransplantation) erwiesen hat - auf den, nach Organtransplantation auftretenden Ischämie-Reperfusionsschaden zu untersuchen. Hierzu wird ein international anerkanntes und reproduzierbares Herztransplantationsmodell in der Maus angewandt. Diese Fragestellung wurde noch nie in einem Transplantationssetting untersucht. Der Ansatz stellt somit eine Neuheit und einen innovativen Ansatz dar.

Schaden für die Tiere: Die Belastung der Versuchstiere war auf Grund des chirurgischen Eingriffes als „schwer“ einzustufen, Tierleid war unvermeidlich. Durch intensive Betreuung der Tiere sowie die umfangreiche Schmerztherapie (professionelle Anästhesie/Analgesie) wurde das Tierleid so gering wie möglich gehalten. Diese Studie wurde als eine Pilotstudie geplant. Die Frage zu einer etwaigen Wirksamkeit des Wirkstoffes konnte klar mit „ja“ beantwortet werden. „Ja“ als Ergebnis bedeutet, dass der neue Wirkstoff in der Lage ist Herzen in der Transplantation deutlich zu schützen. Dies bedeutet bessere Organqualität, mehr Organe, die für Transplantationen verwendet werden können und eine geringere Belastung für den Empfänger der Spenderorgane. Basierend auf diesen Ergebnissen werden wir den Wirkstoff nun in Richtung klinische Verwendung weiterentwickeln – mit der Hoffnung Patienten die auf ein Spenderorgan benötigen besser helfen zu können. Eine erfolgreiche Umsetzung in die Klinik bedeutet weniger Leidensdruck bei vielen Menschen und die Rettung von Leben. So sehr wir das Zufügen von Leid beim Versuchstier bedauern, sehen wir dennoch den Menschen und das Leben des Menschen als so wertvoll an, dass wir Tierleid in Kauf nehmen. Leider ist es nach wie

vor nicht möglich im Bereich der Transplantationsforschung auf Tierversuche zu verzichten. Wir arbeiten stetig an der Entwicklung von Ersatzmethoden zum Tierversuch.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt war geplant innerhalb der 2 Jahre der Studie 352 C57BL/6 Mäuse zu verwenden. Tatsächlich konnten wir durch die Entwicklung einer Ersatzmethode (für einen Teilbereich des Projektes) die Anzahl der benötigten Tiere um 64% auf 127 Tiere reduzieren.

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

Es gibt nach wie vor keine Methode die geeignet wäre das verwendete Tiermodell vollständig zu ersetzen. Es ist uns jedoch gelungen die Zahl der ursprünglich für nötig erachteten Tierzahl um 2/3 zu reduzieren (REDUCE). Ebenso konnten wir – im Rahmen des Projektes ein neues Ersatzmodell entwickeln und anwenden (REPLACE) Nach wie vor stellt das oben genannte Tiermodell, eine nicht ersetzbare Methode zur Untersuchung nichtimmunologischer Prozesse im Rahmen des akuten Perfusionschadens dar. Es gibt aktuell keinen Weg die gestellte Fragestellung ohne Tierversuch gezielt zu beantworten. Vor, während und nach den Operationen wurden, durch im Umgang mit Tieren geschultem Personal, täglich alle Maßnahmen ergriffen um Schmerzen und Tierleid so weit wie möglich zu vermeiden und zu reduzieren. Eine Verfeinerung der Analytik (Verwendung eines Ultraschallgerätes) wurde getestet. Leider konnte diese Analytik nicht erfolgreich eingesetzt werden. Unser Bestreben Tierleid zu verringern und zu verhindern ist ein dauerhafter Grundpfeiler unseres Arbeitens.

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 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.

Bisheriger Nutzen aus dem Projekt: Wir konnten bislang einen bedeutenden Erkenntnisgewinn über die Rolle eines wichtigen Botenstoffes am Herzen generieren, der zukünftig neuartige Therapieoptionen nach Herzinfarkt, der nach wie vor eine sehr hohe Sterblichkeit von ca. 30-40% aufweist, oder bei Herzklappenerkrankungen ermöglichen könnte.

Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird ein akuter Herzinfarkt induziert, was mit einer schweren Belastung für die Tiere einhergeht.

Der tatsächlich aufgetretene Schweregrad der Tierversuche war wie folgt: Bei 27 Tieren fand keine Wiederherstellung der Lebensfunktion statt, 66 Tiere waren gering belastet, 98 Tiere waren mittelgradig belastet und 98 Tiere waren schwer belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche wurden im Zeitraum 2017-2020 bislang 289 Mäuse von 316 genehmigten Tieren 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.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel dieses Projektes war die Untersuchung der Rolle von einem Protein während der Milchdrüsenentwicklung und der Tumorprogression von Mammakarzinomen, sowie die Aufklärung der initialen Schritte der Lymphknotenmetastasierung. Unsere Studie hat wertvolle und klinisch relevante Kenntnisse über die initialen Schritte der Lymphknotenmetastasierung gebracht und wurde in einem weltweit renommierten Journal und auch in anderen anerkannten Zeitschriften publiziert. Metastasen von Mammakarzinomen entstehen primär in den regionalen Lymphknoten und nur sekundär in den entfernten Organen. Durch invasives Wachstum überwinden Tumorzellen zunächst die epitheliale Basalmembran der Milchdrüse, migrieren anschließend durch fibrotisches Gewebe und dringen dann ins Gefäßsystem ein. In den Lymphgefäßen angekommen, bilden sie kleine Zellaggregate, welche sich im subkapsulären Sinus des Lymphknotens festsetzen und invasiv in das Lymphknotenparenchym einwachsen. Zuletzt breiten sich Krebszellen systemisch über efferente Lymphgefäße oder lymphknotenansässige Blutkapillaren auf distale Lymphknoten und lebenswichtige Organe aus, weshalb die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zur Bildung von Lymphknotenmetastasen therapeutische Angriffspunkte zur Bekämpfung von tödlichen Organmetastasen darstellen. Im Rahmen unserer Studie haben wir einen sehr effizienten und schnellen Weg entdeckt, auf den Tumorzellen bereits im Sentinel-Lymphknoten - Lymphknoten, welche dem Primärtumor am nächsten liegt, über dessen Blutgefäße in das Blutgefäßsystem einbrechen und Lungenmetastasen verursachen. Diese fundamentalen Erkenntnisse machen es wahrscheinlich, dass eine derartige Eintrittspforte von Tumorzellen in das Blutgefäßsystem auch beim Menschen vorliegt. Ergebnisse unserer Studie könnten der Ausgangspunkt zur Entwicklung konzeptionell neuer zielgerichteter Therapieansätze für die Behandlung von metastatischen Brustkrebserkrankungen sein.

Nutzen: Erhalt neuer Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie der humanen Krebserkrankungen.

Schaden: Die Mäuse wurden durch Zucht, sowie durch experimentelle Prozeduren (Transplantation von Milchdrüsengewebe, sowie Induktion von metastasierenden Tumoren) belastet.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere.

Bei der Durchführung dieses Projektes haben wir die Anzahl der tatsächlich belasteten Mäuse im Vergleich mit der ursprünglichen Tierversuchsbewilligung wesentlich reduziert. Die Anzahl der Mäuse, die geringgradig belastet wurden betrug 99 (die ursprüngliche Anzahl war 1179). Die Anzahl der Mäuse mit mittelgradiger Belastung betrug 755 (die ursprüngliche Anzahl war 2734)

und die Anzahl der Mäuse mit schwergradiger Belastung betrug 279 (die ursprüngliche Anzahl war 350).

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

Vermeidung: Es wurden von unserer Gruppe bereits zahlreiche in-vitro und ex-vivo Analysen durchgeführt. Diese Analysemethoden sind an ihre Grenzen gestoßen. Aus diesem Grund war der Schritt zu Untersuchungen am lebenden Tiermodell notwendig, um die bisher gewonnenen Daten in einem reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen und deren systemische Bedeutung für die Metastasierung von Mammakarzinomen zu erfassen.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde mittels Standardisierung der Versuchsbedingungen so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Experimentelle Eingriffe wurden so schonend wie möglich von Experimentatoren durchgeführt, die umfangreiche Erfahrung mit der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit haben. Engmaschige Kontrollen erlaubten eine schnelle Diagnose von vermuteten Schmerzen und führten umgehend zur Schmerzbehandlung. Kriterien für den Abbruch des Versuchs wurden klar definiert, jedoch wurden sie nicht erreicht.

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

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

Patienten mit chronisch entzündlichen Gallenwegserkrankungen wie primäre biliäre Zirrhose und primäre sklerosierende Cholangitis leiden an einer Zerstörung der Gallenwege und der damit resultierenden Ansammlung an toxischer Galle in der Leber. Es kommt zur Leberfibrose und Zirrhose, das dann schlussendlich auch zu Leberkrebs führen kann. Aufgrund der Schwere dieser Erkrankungen und der unzureichend wirksamen Medikamenten ist oft eine Lebertransplantation die einzige wirkliche Therapie. Die Ursachen für die Entstehung dieser Erkrankungen sind bis dato unklar. Jedoch weiß man, dass Entzündungsprozesse eine wesentliche Rolle für den Krankheitsverlauf spielen. Heme oxygenase-1 (HO-1) scheint als ein Enzym, das während Entzündungen und durch andere Stressfaktoren hoch reguliert wird, eine schützende Funktion in der Leber innezuhaben. Zudem dürfte es in der Zusammensetzung der Galle sowie deren Fluss beeinflussen. Dennoch ist die physiologische als auch die pathologische Bedeutung dieses Enzyms noch unklar. Daher wollen wir molekulare Mechanismen von HO-1 studieren. Zu diesem Zweck verwenden wir transgene Mausmodelle, die entweder dieses Enzym vermehrt oder gar nicht besitzen. Diese Studie trägt zum Verständnis der molekularen Mechanismen in der Entstehung und des Fortschreitens von cholestatischen Leberkrankheiten bei. Das Wissen über die molekularen Mechanismen von cholestatischen Leberkrankheiten ist ein Grundstein für die Entwicklung neuer und effektiver Therapieansätze.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mus Musculus

Anzahl: 640

davon verwendet: 0 (Projekt wurde eingestellt)

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

Vermeidung: Zur Verringerung beziehungsweise Vermeidung der Tierexperimente werden in vitro Experimente durchgeführt. In diesen Zellkultur-Experimenten werden wir die Überexpression von normalen und mutierten Lipasen (in der Zellkultur) studieren. Aufgrund dessen ist die Verabreichung dieser Komponenten an Tiere nicht notwendig.

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

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Bedingt durch die komplizierte Zucht der transgenen Tiere (5 verschiedene Transgene sollen in verschiedenen Konstellationen auftreten) und der Zuchtauflösung während der Coronakrise, verzögert sich die Zucht der Mäuse. Weiters musste bei einer transgenen Mauslinie eine Rückkreuzung erfolgen, da die Maus den transgenen Hintergrund verloren hat. Später verzögerte sich der Erhalt einer neuen transgenen Mauslinie von unserem Kooperationspartner. Aus den gesamten genannten Gründen wurden die formulierten Ziele leider nicht erreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

476 von 3093 Mäuse wurden bis dato geboren. 25% der Tiere, die mit einer EμMyc Maus gekreuzt werden, werden mit dem Schweregrad "schwer" verwendet, die restlichen 75% der Tiere werden mit dem Schweregrad "gering" verwendet (werden nur genotypisiert).

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

Im Rahmen des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die somit ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden. Die benötigte Anzahl der Tiere wurde so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine weitere Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. 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.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das vorliegende Projekt hatte zum Ziel, Stämme von *Morganella morganii* auf ihre Pathogenität im Tier zu testen.

Der Versuch konnte aus organisatorischen Gründen (Covid-19 und Wechsel Mitarbeiterinnen) nicht durchgeführt werden; ein Verlängerungsantrag wurde verabsäumt.

2. Art und Anzahl der Tiere

0 Hühner;

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

Nicht anwendbar, da Versuch nicht durchgeführt wurde

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 dieses Projekts ist es, den Prozess der Gefäßneubildung in Brusttumoren mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung darzustellen. Für die Erreichung der Projektziele wurden bisher kontrastmittelunterstützter Ultraschall und Magnetresonanztomografie kombiniert. Die vorliegenden Ergebnisse geben Einblick in den Prozess der Gefäßneubildung in Brusttumoren in einer sehr frühen Phase der Tumorentstehung. Es ist bisher zu keinem schweren Schaden für die verwendeten Tiere gekommen, da unter anderem die Tumorlast so gering wie möglich gehalten wurde. In einem weiteren Schritt werden die Brusttumormodelle auf das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt, mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse dieses Projekts sollen den Einsatz von neuen Biomarkern in der Bildgebung für die Diagnose von Brusttumoren im Menschen sowie für die Therapie- Überwachung ermöglichen.

Nutzen: neue Erkenntnisse über die Gefäßneubildung in Brusttumoren mittels Darstellung durch neue Biomarker in der Bildgebung und durch Kombination mehrerer Modalitäten, sowie Erkenntnisse über das Therapieansprechen eines Medikamentes, das die Gefäßneubildung hemmt. Durch die Auswahl des geeigneten Tumormodells wird eine Reduktion der Gesamtanzahl der tatsächlich verwendeten Tiere angestrebt.

Schaden für die Tiere: durch die Bildgebungsuntersuchungen ist kein direkter Schaden für die Tiere zu erwarten. Der bisherige beobachtete Schaden der 30 verwendeten Mäuse ist als „mittel“ einzustufen und setzt sich aus der Tumorlast im Vorfeld der Bildgebungsuntersuchungen, der intravenösen Injektion eines Ultraschallkontrastmittels und der Dauer der Narkose für den Zeitraum der Untersuchungen zusammen.

2. Art und Anzahl der Tiere

172 Mäuse unterschiedlichen Genotyps aus genehmigten Zuchtbetrieben.

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

Vermeidung: Die Darstellung des Gefäßneubildungs-Prozess mit neuartigen Biomarkern in der Bildgebung erfordert eine Abklärung im in vivo Modell.

Verminderung: Die Erfassung der zeitlichen Stadien des Verlaufs mit verschiedenen Bildgebungsmethoden an ein und demselben Tier ermöglicht eine deutlich verminderte Gesamtzahl an Versuchstieren. Die Haltung der Tiere sowie das methodische Vorgehen finden unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen statt.

Verfeinerung: Die Anzahl der verwendeten Narkosen pro Versuchstier sowie die Dauer der einzelnen Narkose werden so gering wie möglich gehalten, um eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere zu garantieren. Die Tumorlast im Vorfeld der Untersuchungen wird so gering wie möglich gehalten, sodass es zu keinen Absiedelungen durch den Primärtumor kommt.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das maligne Melanom, ein hochgradig bösartiger Tumor, der früh zur Metastasierung neigt, weist eine extrem hohe Sterblichkeitsrate auf. Obwohl rezente Fortschritte in der Therapie erzielt wurden, bleibt die fünfjährige Überlebenswahrscheinlichkeit mit etwa 5% alarmierend niedrig. In Zellkulturstudien konnten wir metabolische Veränderungen charakterisieren, die bösartige Zellen von gutartigen unterscheiden. Darauf aufbauend haben wir Substanzen identifiziert, die in-vitro die Migration hemmen. Diese Substanzen sollen nun im Tierversuch getestet werden. In transgenen Mausmodellen, die die Entstehung des humanen Melanoms widerspiegeln, werden wir die verschiedenen erfolgsversprechenden Substanzen applizieren, um ihre anti-tumorigene Wirkung zu prüfen.

Nutzen: Die Ergebnisse unseres Projektes geben Ansatzpunkte für die klinische Therapie von Melanompatienten. Substanzen welche das Tumorstadium hemmen sind möglicherweise Kandidaten für erste klinische Tests. Substanzen welche das Tumorstadium nicht beeinflussen sind möglicherweise ungeeignet für weitere Tests.

Schaden für die Tiere: Mit Induktion des Tumorstadiums und den Applikationen der Testsubstanzen ist ein starker Belastungsgrad zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Beobachtungszeitraum konnten wir, von insgesamt 68 Tieren der Art *Mus Musculus*, 1 Tiere als gering belastet, 4 Tiere als mittel belastet und 63 Tiere als schwer belastet, ermitteln.

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

Vermeidung: Die Möglichkeit zur Vermeidung der beantragten Tierversuche wurde geprüft und ist nicht gegeben. Die Verwendung von Mäusen als Tumormodel, um die Krebsentwicklung zu untersuchen, ist immer noch der aktuelle Stand der Forschung. Die Daten können weder aus schon verfügbaren Studien abgeleitet werden, noch durch Ersatzmethoden in-vitro gewonnen werden. Zudem ist eine Testung am Menschen aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen.

Verminderung: Die Anzahl der benötigten Versuchstiere wurde durch statistische Fallzahlberechnung bestimmt und ist so niedrig wie nötig und trotzdem aussagekräftig gehalten. Die Hypothesen werden modular in mehreren Versuchszielen abgearbeitet, wobei aufeinander aufbauende Versuchsziele definiert wurden. Werden Versuchsziele nicht erreicht, werden aufbauende Versuche eingespart, was zu einer Reduktion der Tieranzahl führt. Die Versuche wurden zudem standardisiert, sodass eine möglichst niedrige Streuung der Experimente erwartet wird, wodurch die Tieranzahl ebenfalls verringert wird.

Einige Behandlungen zeigten keine tumorverringende Wirkung. Daher werden nicht alle geplanten Versuche weiter durchgeführt. Somit ist abzusehen, dass sich die gesamte Tierversuchanzahl bis zum Ende des Versuchszeitraums verringert.

Verfeinerung: Um die beantragten Versuche optimal durchzuführen, kooperiert der Antragsteller mit Experten, die praktische Erfahrung mit den verwendeten Methoden nachweisen können. Die Substanzen, die appliziert werden sollen, wurden im Vorversuch in Zellkulturen umfassend getestet, sodass nur vielversprechende und wirksame Substanzen im Tierversuch getestet werden. Die Verwendung von etablierten Tiermodellen garantiert das erfolgreiche Testen der gestellten Hypothesen unter minimalem Belastung der Tiere. Die Haltung der Tiere erfolgt über die Standards hinaus in einem "enriched environment". Die Tiere wurden täglich überwacht, durch Beobachtung im Käfig bzw. Hautabtastungen. Als Maßnahme zur Verringerung der Belastung während des Projekts wurde eine verstärkte Kontrolle (im Ausmaß von Kontrollen mal pro Tag, drei Tage vor Versuchsende) vorgenommen. Die Belastung der Tiere kann zukünftig verringert werden in dem frühzeitig, bei kleinem Tumorumfängen, schon abgebrochen wird, falls keine großen Mengen an gewonnenem Tumormaterial benötigt wird.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2023 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht-insulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislaufkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die bei Fettstoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind transgene und knock-out Mausmodelle von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung bestimmter Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

Nutzen: durch unsere Ergebnisse konnten wir die im Antrag formulierten Ziele (die Mechanismen des Fehlens von Lipasen und eines wichtigen Autophagiemarkers in den verschiedenen Geweben deutlich besser zu verstehen) erreichen und unsere Ergebnisse in wissenschaftliche Zeitschriften publizieren und auf Tagungen präsentieren.

Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch Injektionen, Blutabnahmen und Gavagen; durch Änderung der Methode (geringere Menge einer entzündungsauslösenden Substanz) konnte der Antrag gesamtheitlich statt mit ursprünglich „schwer“ mit „mittel“ eingestuft werden; verwendet wurden 334 Mäuse (96 gering belastet, 216 mittel belastet, Rest keine Wiederherstellung der Lebensfunktion)

2. Art und Anzahl der Tiere

beantragt: 935 Mäuse

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

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

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt wurden. Die Projektversuche wurden mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig war, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Neben Blut wurden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere wurden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wurden den Tieren Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Da die Tiere von Beginn an den Umgang mit Menschen gewöhnt waren, war der Stress während der Versuche gering. Das verwendete Entzündungsmodell konnte dahingehend verändert werden, dass weniger Volumen der entzündungsauslösenden Substanz injiziert wurde, um den Schaden der Tiere möglichst gering zu halten. Neben Peritonealmakrophagen wurden und werden in Zukunft vermehrt – wann immer es der jeweilige Versuch zulässt - Makrophagen aus dem Knochenmark entnommen, wodurch die Injektion der entzündungsauslösenden Substanz wegfallen kann. Es wurde ein Video. Alle in Versuchen befindliche Tiere wurden in regelmäßigen Abständen beobachtet. Bei länger andauernden Versuchen wurden die Tiere jeweils in der Früh, zu Mittag und am Abend kontrolliert. Dieses Monitoring stellte sicher, dass kranke und verletzte Tiere rechtzeitig entdeckt und entsprechende Maßnahmen getroffen wurden.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2022 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Projektziel war es, den Einfluss von Prostaglandin D2 (PGD2) in experimenteller Arthritis zu beleuchten. Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine unheilbare Autoimmunerkrankung, die etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung betrifft. Bei dieser Erkrankung wandern Immunzellen in die Gelenke ein und greifen das eigene Gewebe an. PGD2 wurde in RA-Patienten sowie in Mäusen, die eine experimentelle Form der Arthritis haben, gemessen. Unserer Hypothese nach wirkt PGD2 über einen Rezeptor namens DP2 auf der Oberfläche dieser Immunzellen und seine Blockierung könnte zu einer Verbesserung der Symptome führen.

Wir verabreichten Mäusen eine Substanz, die eine Arthritis induziert und therapierten die Tiere gleichzeitig mit einem DP2-Antagonisten; ein Molekül, das den DP2-Rezeptor blockiert. Als Vergleich wurde einer Kontroll-Gruppe an Mäusen eine Vehikel-Lösung gegeben, die das Molekül nicht enthielt. Ziel war es, zu erkennen, ob eine Blockierung des DP2-Rezeptors eine Linderung der Arthritis bewirkt. Für diesen Versuch wurden 360 Mäuse genehmigt, wovon wir 56 Tiere einsetzten. Wir konnten keine Linderung in dem Arthritis-Score (dieser beschreibt, wie stark die Erkrankung voranschreitet) zwischen beiden Gruppen erkennen. Der DP2 Antagonist hatte ebenfalls keine Auswirkung auf Gewicht oder Schmerzempfindlichkeit bei den Tieren. Auf zellulärer Ebene konnten wir signifikante Unterschiede bei den in die Gelenke einwandernden Immunzellen zwischen beiden Gruppen erkennen, diese waren aber im Versuch 2 widersprüchlich zu den Ergebnissen aus Versuch 1.

Nutzen: Die widersprüchlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass der DP2-Rezeptor eine Rolle bei der Entstehung und dem Voranschreiten der experimentellen Arthritis spielt. Ob diese allerdings förderlich oder schädlich ist, konnte in diesem Versuch nicht festgestellt werden. Als Erkenntnis konnten wir entnehmen, dass das CAIA-Modell mit seinem hohen Grad an Entzündung zu stark scheint, um von dem DP2-Antagonisten in unserer gewählten Konzentration gehemmt zu werden.

Schaden für die Tiere Die Mäuse im CAIA-Modell entwickelten eine starke Form der Arthritis und wiesen eine eingeschränkte Beweglichkeit und verringertes Körpergewicht auf. Dementsprechend kam es zu mittelschweren und schweren Beeinträchtigungen des Wohlergehens und des Allgemeinzustandes der Tiere. 34 Tiere waren gering belastet, 11 Tiere waren mittelschwer belastet und 11 Tiere waren schwer belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Anzahl der Versuchstiere wurde so gering wie möglich gehalten, um statistisch aussagekräftige Informationen zu beziehen. Es wurden 360 Mäuse für den Versuch genehmigt, wovon wir insgesamt 56 Tiere einsetzten.

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

Vermeidung: Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die verschiedene pathophysiologische Faktoren und zahlreiche Zelltypen beteiligt. Die verschiedenen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund konnten unsere spezifischen Fragestellungen nur bedingt in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden und verlangten den Einsatz von murinen Krankheitsmodellen.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wurde die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, gehalten. Es wurde zusätzlich Wert daraufgelegt, so viel Material wie möglich aus den Tieren zu gewinnen, um später darauf zurückgreifen zu können, womit weitere Versuche verringert werden können.

Verfeinerung: Die Tiere wurden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wurde ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunneln zur Verfügung gestellt.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Juli.2022 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In diesem Projekt werden die molekularen Mechanismen, die der Metastasierung in Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zugrunde liegen, erforscht. Unsere in-vitro Untersuchungen identifizieren die molekularen Mechanismen der Metastasierung. Nachdem alle in vitro Methoden ausgeschöpft wurden, war es nötig unsere Hypothesen bezüglich dieses höchst komplexen Metastasierungsprozesses in-vivo in einem gut charakterisierten Mausmodell mit Pankreaskrebs zu testen. Der Prozess der Metastasierung kann nur unzureichend mit in vitro Methoden studiert werden.

Nutzen: Mit dieser Studie tragen wir zu dem bestehenden Wissen über die Mechanismen der Pankreaskrebs-Metastasierung bei und finden möglicherweise neue diagnostische Marker und therapeutische Ansätze, die der Behandlung von Patienten dienen.

Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit einer relativ langen Latenzzeit Pankreastumore bekommen, die es uns erlauben werden den Prozess zu verfolgen und zu beenden, bevor unnötiges Leid verursacht wird.

Aktualisierung: Wir haben erfolgreich gezeigt, dass das Gen Gata6 das Fortschreiten und die Metastasierung von Bauchspeicheldrüsenkrebs hemmt. Dies verbessert unser Verständnis der Krankheit und wird nützlich sein, um neue Therapien für Patienten zu entwickeln. Wir haben auch zusätzliche Gene identifiziert, die eine ähnliche Funktion haben könnten. Wenn dies bestätigt wird, wird dies auch künftigen Bemühungen zur Behandlung von metastasiertem Krebs helfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

2768 Mäuse

Aktualisierung: Zucht von insgesamt 2646 Mäuse mit unterschiedlichem Genotyp, davon wurden 440 Tiere im Experiment eingesetzt.

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

Vermeidung: Wir haben alle vorhandenen in vitro Methoden zur Studie der Metastasierung ausgeschöpft. Metastasierung ist ein äußerst komplexer Vorgang, der unter anderem das Zusammenspiel von Tumor Zellen und der lokalen Umgebung beinhaltet. Keine der derzeit vorhandenen in vitro Methoden kann die gesamte Komplexität der Metastasierung erfassen.

Verminderung: Unsere spezifische Hypothese, die wir durch ausgiebige in vitro Experimente aufgestellt haben, erlaubt es uns die Anzahl der benötigten Tiere gering zu halten. Weiters

wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um die minimal benötigte Anzahl von Tieren zu ermitteln. Es werden keine unnötigen oder doppelten Experimente durchgeführt.

Verfeinerung: Es wird viel Wert darauf gelegt, den Mäusen ein möglichst stressfreies Umfeld zu bieten. Unsere Kolonien werden auch von einem Team professioneller Tierpfleger und Veterinärmediziner betreut.

Aktualisierung: Wir haben das 3R-Prinzip während der gesamten Studie erfolgreich befolgt.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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 Schaden und Nutzen

All-trans Retinsäure (atRA) ist eine körpereigene, von Vitamin A abgeleitete Substanz, die unter anderem die Vermehrung und Ausreifung von Blutzellen reguliert. Aufgrund dieser Eigenschaft wird atRA mit großem Erfolg und geringen Nebenwirkungen in der Behandlung einer bestimmten Form der akuten myeloischen Leukämie (AML), nämlich der akuten Promyelozytenleukämie (APL), eingesetzt. Im Gegensatz dazu waren bisherige klinische Studien von atRA in anderen Formen von AML - einer aggressiven, oft tödlich verlaufenden Erkrankung, die durch eine Vielzahl verschiedener molekularer Veränderungen hervorgerufen werden kann - kaum oder gar nicht erfolgreich.

Aufgrund von Erkenntnissen der letzten Jahre wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung von Leukämien nur durch das Abtöten einer bestimmten Subpopulation der Leukämiezellen, nämlich der sog. leukämischen Stammzellen, ein Wiederauftreten der Erkrankung verhindert werden kann. Die Wirkung von atRA auf leukämische Stammzellen war zuvor nur unzureichend erforscht worden, und wurde daher im Rahmen des gegenständlichen Projekts untersucht. Da Stammzeleigenschaften unter im Labor zur Erhaltung und Vermehrung von Zellen verwendeten Bedingungen nur für sehr kurze Zeit erhalten werden können, waren dazu Tierversuche notwendig.

Schaden für die Tiere: Die Versuchsmäuse erkrankten an Leukämie. Um ihr Leiden zu minimieren, wurden ihnen im Trinkwasser Schmerzmittel verabreicht, und sie wurden bei Krankheitsmanifestation schmerzfrei euthanasiert.

Ergebnisse: Die Untersuchungen zeigten, dass der Effekt von atRA auf AML-Stammzellen von der Identität der die AML verursachenden molekularen Veränderungen abhängig ist. atRA kann - je nach molekularen Gegebenheiten - sowohl negative (leukämie-hemmende) als auch positive (leukämie-fördernde) Auswirkungen auf AML Stammzellen haben. Vor allem das letztere Ergebnis ist neu und völlig unerwartet; ebenso die Tatsache, dass atRA je nach molekularem Hintergrund diametral entgegengesetzte Wirkungen auf AML-Stammzellen hat. Auch wenn weitere Forschungsarbeiten vonnöten sind, könnten diese Ergebnisse einen ersten Schritt in Richtung einer maßgeschneiderten Anwendung von atRA und verwandten Substanzen in der Therapie der AML darstellen ("Präzisionsmedizin").

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 516 Mäuse des Stamms C57BL/6 verwendet; davon waren 20 unbelastet, der Rest entwickelte AML und war somit schwer belastet.

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

Die den geplanten Experimenten zugrundeliegende Hypothese kann nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft nur unter Verwendung von Versuchstieren geprüft werden. Es wurde die minimale Anzahl an Tieren, mit der aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden konnten, verwendet. In sämtlichen Experimenten wurden Schmerz- und Stresssituationen für die Tiere vermieden: Tiere wurden täglich von geschultem Personal kontrolliert und bei Anzeichen einer Leukämieentwicklung (eingeschränktes Ess-, Trink- und Bewegungsverhalten = Abbruchkriterien) schmerzlos euthanasiert.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2022 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Eine Stammzelltransplantation stellt die einzige kurative Therapie bei verschiedenen malignen und nicht-malignen Erkrankungen des Blutsystems, z.B. einer Leukämie, dar. Das Ziel dieses Projektes war es, die Wirksamkeit einer neuen Therapieform gegen die akute Spenderzellreaktion zu testen, die eine Komplikation nach Stammzelltransplantationen darstellt. Wir konnten zeigen, dass unsere Therapie die akuten und auch chronischen Symptome einer akuten Spenderzellreaktion signifikant reduzieren kann indem es die verantwortlichen Spenderzellen angreift. Zudem wirkt die Therapie auch gegen die verbleibenden Leukämie- bzw. Lymphomzellen im Körper. Im Rahmen der Versuche konnte auch der Wirkmechanismus genauer untersucht werden, um den Effekt der Therapie und die Art der Wirkung auf die Spenderzellen und Leukämie/Lymphomzellen besser zu verstehen

Nutzen: Unsere Ergebnisse liefern somit eine vielversprechende Basis für einen zukünftigen Einsatz der untersuchten Therapie in der klinisch-therapeutischen Behandlung dieser schwerwiegenden Komplikation.

Schaden für die Tiere: Da es sich um die Induktion einer akuten, schweren Spenderzellreaktion und einer Leukämie nach vorangegangener Bestrahlung bzw. Hochdosis-Chemotherapie handelte, fallen alle 285 Tiere unter den Schweregrad schwer.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt schlossen wir 285 Mäuse in unsere Versuche ein anstelle der im Antrag kalkulierten 386.

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

Vermeidung: Soweit möglich wurden verschiedene humane und murine in-vitro Versuche zum Einsatz gebracht, aufgrund der Komplexität der Erkrankung konnten jedoch gewisse Aussagen leider nicht in der Zellkultur gewonnen werden.

Verminderung: Der optimale Verlauf der Experimente und laufende Auswertungen und Evaluierungen ermöglichten, uns die Anzahl der Experimente und damit verbunden die Anzahl der Tiere (Mäuse) die benötigt wurden um diese Ergebnisse zu generieren, erfreulicherweise deutlich geringer zu halten als geplant.

Verfeinerung: Da es sich um die Induktion einer akuten, schweren Spenderzellreaktion und einer Leukämie nach vorangegangener Bestrahlung bzw. Hochdosis-Chemotherapie handelte, fallen alle 285 Tiere unter den Schweregrad schwer. Die Tiere wurden deshalb sehr engmaschig überwacht, erhielten unterstützende Maßnahmen wie pulverisiertes Futter, Gelpads sowie eine

Antibiose im Trinkwasser um Infektionen zu verhindern. Eine Erlösung der Tiere erfolgte konsequent vor dem Auftreten von starken Schmerzen im Rahmen der Darmentzündung und Leiden durch auftretenden Gewichtsverlust und Schwäche, wie im Antrag beschrieben.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Ziel des Tierversuchs besteht darin, die Pathogenität eines zuerst in Österreich entdeckten, weltweit neuartigen Pestivirus (Lateral Shaking Inducing Neuro-Degenerative Agent, „LINDA Virus“) zu untersuchen, das im Zuge von Studien zu viral bedingten congenitalen Tremorfällen bei Ferkeln (Ferkelzittern) isoliert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass LINDA Virus eine geringe Pathogenität für immunkompetente Schweine aufweist. 14-21 Tage nach Infektion zeigte sich bei allen infizierten Tieren trotzdem eine starke humorale Immunantwort.

Nutzen: Die Etablierung einer spezifischen serologischen Diagnostik ist notwendig, um die Verbreitung und Bedeutung von LINDA Virus in der Schweinepopulation zu bestimmen und von anderen Pestiviren (z.B. dem Erreger der klassischen Schweinepest – KSPV) abzugrenzen. Auf diese Weise lässt sich ermitteln, ob von LINDA Virus eine Gefahr für die Tiergesundheit in der Schweinehaltung ausgeht. Die bei dem Tierversuch gewonnenen Seren wurden für weitere Untersuchungen verwendet, um die Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb der Pestiviren näher zu charakterisieren. Weiters finden sie als Referenzseren für die Etablierung LINDA Virusspezifischer diagnostischer Tests erfolgreich Anwendung.

Schäden für die Tiere: Es wird erwartet, dass die infizierten Schweine möglicherweise Fieber und Verdauungsstörungen zeigen. Da aus dem Feld keine Daten zu Infektionen von Ferkeln vorliegen, könnten aber auch schwerere Erkrankungssymptome auftreten. Bei sechs Tieren traten im Versuch kurz nach der Infektion mildes Fieber und sehr milde Verdauungsstörungen auf, bei allen anderen Tieren konnten keine Krankheitssymptome festgestellt werden. Die Tiere der Infektionsgruppe zeigten eine geringgradig verminderte Zunahme des Körpergewichts im Vergleich zu denen aus der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in der Körpergewichtszunahme waren zwischen Kontrolltieren und infizierten Versuchstieren nicht signifikant verändert.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 Schweine

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

Vermeidung: Nach Stand der Wissenschaft können Pathogenität und Virulenz eines Erregers sowie die Ausbildung einer natürlichen Immunantwort ausschließlich in den Wirtstieren untersucht werden. Daher war die Anwendung alternativer Methoden nicht möglich.

Verminderung: Für diese Pilotstudie wurden fünf Tiere pro Gruppe beantragt. Die Daten dieser Studie dienen u.A. zur Fallzahlplanung von Folgestudien.

Verfeinerung: Die Schweine wurden in Gruppen zu fünf bzw. sechs Tieren gehalten. Futter und Wasser wurden ad libitum angeboten. Den Tieren wurden Liegematten, Wärmelampen und adäquates Beschäftigungsmaterial angeboten. Die gesundheitliche Kontrolle der Tiere erfolgte mindestens einmal täglich, bei Auftreten klinischer Symptome mehrmals täglich. Bei Anzeichen von Schmerzen erhielten die Tiere ein Schmerzmittel. Bei Auftreten schwerwiegender klinischer Symptome war vorgesehen, die betreffenden Tiere vor Ablauf der geplanten Versuchsdauer zu euthanasieren, was aufgrund der nur schwach ausgeprägten Krankheitssymptome nicht in Betracht gezogen werden musste.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung und Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der primär sclerosierenden Cholangitis (PSC) für die es bisher noch keine effektive Therapie (außer der Lebertransplantation) gibt. Ein charakteristisches Merkmal von Gallenwegserkrankungen wie der PSC ist die Anhäufung von Gallensäuren im Körper, insbesondere in der Leber, die Leberzellen zerstört und schwerwiegende Symptome wie den Juckreiz verursacht. Gallensäuren aktivieren unter anderem einen nuklearen Rezeptor und einen Membran Rezeptor. Diese Rezeptoren regulieren die Gallensäure-Homöostase und haben eine wichtige hemmende Wirkung auf Entzündungen sowie der Bindegewebsbildung in der Leber. Außerdem weist der Membranrezeptor bei PSC PatientInnen Mutationen auf. Daher haben wir uns zum Ziel gesetzt die Rolle beider Rezeptoren, insbesondere des Membranrezeptors in der Entwicklung von Gallengangsentzündungen im Mausmodell zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurde der Verlauf von entzündlichen Gallengangsschädigungen in verschiedenen Mausmodellen, die mit Gallensäurerezeptor aktivierenden Substanzen behandelt wurden oder in Mäusen, die den Membranrezeptor vermindert beziehungsweise verstärkt bilden, untersucht. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung dieser Rezeptoren bei chronisch entzündlichen Gallenwegserkrankungen der Entzündung und Bindegewebsbildung mit daraus folgender Vernarbung des Lebergewebes vorbeugt.

Nachdem seit kurzem auch Medikamente verfügbar sind, welche diese Rezeptoren stimulieren, entstehen durch diese Untersuchungen auch neue Perspektiven für die medikamentöse Behandlung chronisch entzündlicher Gallenwegserkrankungen wie der PSC.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diesen rückblickenden Teil des Projektes wurden 672 Mäuse (*Mus musculus*) beantragt. Davon wurden bisher 173 transgene Mäuse eingesetzt. 92% der Mäuse waren einem geringen Schweregrad und 8% einem mittelgradigen Schweregrad ausgesetzt.

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

Vermeidung: Die Experimente wurden zunächst in einem gut etablierten Mausmodell für chronische entzündliche Gallengangsschädigungen durchgeführt. Es wurden keine weiteren Versuche in anderen Krankheitsmodellen durchgeführt, wenn die Hypothese mit den ersten Experimenten nicht bestätigt wurde. Außerdem wurden Experimente in einem Modell für akute Gallengangentzündungen, das mit einem höheren Schweregrad an Schaden verbunden ist, nicht durchgeführt, wenn ein therapeutischer Effekt der eingesetzten Substanzen im zuvor untersuchten Modell für chronische entzündliche Gallenwegserkrankungen gezeigt wurde.

Verminderung: Die Tierhaltung und das methodische Vorgehen unter standardisierten Bedingungen führen zur deutlichen Herabsetzung der Streuung der Ergebnisse. Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Konnte mit diesen Experimenten die Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken werden in unserem Labor stetig optimiert und von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Infektionen durch Schimmelpilze (Mykosen) aus der Gruppe der Mucormyzetten und der Gattung *Aspergillus* verlaufen oft sehr aggressiv, sind mit einer hohen Todesrate verbunden (zum Teil über 90%) und führen durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen auch häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patient*innen. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen ist ansteigend, außerdem treten vermehrt Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente auf, die zur Vorbeugung bei Risikopatient*innen (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen...) und zur Behandlung eingesetzt werden. Viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion sind noch ungeklärt, aber wichtig zur Entwicklung neuer Therapiemethoden. Dieses Projekt beschäftigte sich mit zwei der häufigsten Verursacher dieser aggressiven Pilzerkrankungen. Im Modell wurden Mäuse mit den Pilzen infiziert, zum Vergleich dienten nicht infizierte Tiere. Versuchsgruppen mit vollständig intaktem Immunsystem wurden mit Tieren verglichen, denen ganz bestimmte Immunzellen fehlen, nämlich entweder Blutplättchen, ein spezieller Typ von weißen Blutkörperchen (Neutrophile), oder beide. Der Krankheitsverlauf der unterschiedlichen Versuchsgruppen wurde genau dokumentiert.

Erzielter Nutzen: Die Projektziele wurden zu einem guten Teil erreicht. Es wurde offensichtlich, dass sich die Pilze nach dem Eindringen in die Blutbahn in ihrer Aggressivität beträchtlich voneinander unterscheiden. Eine schnelle Diagnose der Pilzart ist daher von wesentlicher Bedeutung für den Ausgang der Infektion. Es konnte klar gezeigt werden, dass Neutrophile eine zentrale Schlüsselrolle bei der Abwehr von beiden in diesem Projekt untersuchten Pilzinfektionen spielen. Ein Mangel an diesen speziellen weißen Blutkörperchen stellt somit einen entscheidenden Risikofaktor für die Ausbildung dieser beiden Pilzerkrankungen dar. Blutplättchen (Thrombozyten) können als Elemente des angeborenen Immunsystems zur Abwehr mancher Infektionen beitragen, aber auch negative Effekte hervorrufen. Bei den hier untersuchten Pilzinfektionen scheinen diese Nachteile (überschießende Entzündungen, Thrombosen) klar zu überwiegen. Zwar kann ein zu starker Mangel an Plättchen zu Einblutungen führen, aber die Resultate unsere Versuche zeigen, dass in zukünftigen Therapie-Schemata eine moderate Absenkung der Blutplättchenzahl oder ein genau dosierter Einsatz von Gegenspielern der Thrombozyten-Aktivierung zu einer Verbesserung des Verlaufs dieser gefährlichen Erkrankungen beitragen könnten.

Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass ein Teil von ihnen an einer Pilzinfektion erkrankte. Gegliederter Schweregrad des Schadens: gering 27 (23 %); mittel 6 (5 %); schwer 84 (72 %)

2. Art und Anzahl der Tiere

117 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

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

Verminderung: Jede Versuchsgruppe beinhaltet 9 Tiere. Diese Mindestzahl von wurde für unsere Studien explizit von einem Gutachter gefordert, um statistisch abgesicherte Resultate erzielen zu können. Zur Minimierung der Versuchstierzahl verzichteten wir auf einige nicht infizierte Kontrollgruppen und verwenden stattdessen Referenzdaten von Mäusen des gleichen Stammes und aus dem gleichen geprüften Zuchtbetrieb aus früheren Projekten. Nur eine Kontrollgruppe war neu und somit notwendig; die Daten dieser Gruppe werden aber wiederum in künftigen Projekten als Referenzdaten dienen.

Verfeinerung: Eine Reihe von Maßnahmen wurde gesetzt, um den Tieren so weit wie möglich Angst und Leiden zu ersparen. Da Mäuse soziale Tiere sind, wurden sie immer in Gruppen gehalten. Zur Vermeidung beengter Verhältnisse und sozialem Stress wurden sie schon von Beginn an in Gruppen von nur 4-5 Tieren pro Käfig aufgeteilt. In jedem Käfig hatten die Mäuse ein blickdichtes Häuschen als Rückzugsmöglichkeit; neben der Einstreu stand zusätzliches Nistmaterial zur Verfügung, das sie gerne zum Nestbau annehmen (manche Gruppen bevorzugten ein Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen wurden zur Beschäftigung gerne von den Tieren angenommen. Eine fixe Lichtperiode sorgte für einen konstanten Hell-Dunkel-Wechsel. Die Tiere wurden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die Mäuse zeigten einen deutlich reduzierten Fluchreflex und waren handzahmer als nichtkonditionierte Tiere. Beim Auftreten erster Krankheitssymptome wurden den Mäusen zusätzlich zum normalen Futter in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten, was ihnen gegenüber der Futterraufe und

der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichterte. Dieser „Brei“ wurde von den Tieren gut angenommen und hat sich schon in früheren Versuchen bewährt.

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 FGF23 bei chronischer Niereninsuffizienz (CKD, „chronic kidney disease“) zu erforschen. Dazu wurden verschiedene Versuche an Mäusen durchgeführt, bei denen auf chirurgischem Weg eine CKD erzeugt worden war (Nierenteilresektion).

Erwarteter Nutzen: Das Projekt konnte noch nicht vollständig abgeschlossen werden. Die wichtigsten bereits erzielten Resultate bestehen im Nachweis der Beteiligung verschiedener Signaltransduktionswege an den Auswirkungen von FGF23 in der Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz. Konkret konnte gezeigt werden, dass die lokal gesteigerte Sekretion von FGF23 im Knochen zu der bei CKD-Patienten typischen Mineralisierungsstörung beiträgt und dass FGF23 eine Rolle bei entzündlichen Prozessen in der Niere im Rahmen des Krankheitsgeschehens spielt.

Durch die bisher erzielten Ergebnisse konnten neue Wege der Therapie der CKD im Menschen aufgezeigt werden: Die Daten wurden bereits im Rahmen einer prospektiven Studie mit CKD-Patienten verifiziert. Ein Teil der Daten wurde bereits publiziert bzw. auf verschiedenen Kongressen präsentiert, weitere Publikationen sind in Vorbereitung.

Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes ist es notwendig, bei einem Teil der Tiere chirurgisch (durch Nierenteilresektion) oder durch die Gabe spezifischer Substanzen mit dem Futter eine chronische Niereninsuffizienz zu erzeugen. Belastungen traten bisher hauptsächlich im Zusammenhang mit den chirurgischen Eingriffen, v.a. durch allgemeine OP-Risiken wie z.B. Blutungen) auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

Von den bisher 749 verwendeten Mäusen wurden 318 (scheinoperierte Kontrolltiere) als mittelgradig und 431 aufgrund der Induktion eines irreparablen Nierenschadens als schwer belastet eingestuft.

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: In einigen Fällen konnten Teilversuche eingespart bzw. Gruppengrößen reduziert werden; letzteres wird vermutlich auch bei den noch ausstehenden Versuchen möglich sein (Projekt noch nicht abgeschlossen!).

Verfeinerung: Optimierte Anästhesie und OP-Technik sowie lückenlose Analgesie trugen zur schnellen Erholung der Tiere post-OP bei. Da die Versuchsdauer meist mehrere Wochen betrug, wurde jedes Männchen mit einem alten Weibchen („retired breeder“) vergesellschaftet, um seine sozialen Bedürfnisse befriedigen zu können. Allgemeinbefinden und Körpergewicht aller Tiere wurden während des gesamten Versuchs überwacht. Dabei hat sich gezeigt, dass die sich über Wochen entwickelnde CKD im Zeitrahmen des Versuchs sehr milde verläuft, progredienter Gewichtsverlust oder äußerlich erkennbare Anzeichen eines verschlechterten Allgemeinbefindens waren kaum oder gar nicht erkennbar. Mäuse, die in Einzelfällen deutliche Krankheitszeichen oder Gewichtsverluste zeigen, wurden eingeschläfert.

Das Projekt hat auch wesentlich dazu beigetragen, das experimentelle CKD-Modell im Sinne des Refinements zu verbessern. Der verwendete Mausstamm gilt als sehr resistent gegenüber der chirurgischen Induktion von CKD, gemäß Literatur ist die zusätzliche Infusion von Angiotensin II über subkutane Pumpen dazu notwendig. Im Rahmen von Vorversuchen konnten wir zeigen, dass eine Diät mit verändertem Mineralstoffgehalt ausreicht, um 8 Wochen nach der Operation bereits im Mittel eine ca. 50%ige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate zu erzeugen, auf die zusätzliche Implantation von subkutanen Pumpen konnte verzichtet werden.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Invasive Pilzinfektionen sind sehr gefährliche Erkrankungen, die von verschiedenen Pilzarten verursacht werden können. Sie treten vor allem bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion...) auf und enden trotz großer Fortschritte in der medikamentösen Therapie in vielen Fällen tödlich. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Vorgänge im Immunsystem während der Erkrankung genauer zu erforschen. Neben zahlreichen Experimenten, die „im Reagenzglas“ und in Zellkulturen durchgeführt werden, sind zur Erforschung des Krankheitsgeschehens auch Tierversuche unerlässlich. In diesem Projekt sollen im Maus-Modell die Reaktionen bestimmter Bestandteile des Immunsystems (zum Beispiel Blutplättchen, das sogenannte Komplement-System und Fresszellen) auf Infektionen mit zwei wichtigen Pilz-Krankheitserregern untersucht werden. Dadurch soll geklärt werden, wie es bei diesen Erkrankungen zu gefährlichen Komplikationen im Körper kommt, die oft fatal enden. Dazu zählen Thrombosen (Blutgerinnsel), schwere Entzündungen oder Blutplättchen-Mangel.

Der erwartete Nutzen bestand in der Klärung einiger Fragen zu diesen Mechanismen. Neue Kenntnisse können für die Entwicklung neuer Methoden zur Verbesserung und Erweiterung der Therapie bedeutsam sein und somit künftig zu einer Senkung der hohen Sterblichkeit bei diesen aggressiven Pilzerkrankungen beitragen. Einige Daten aus den Versuchen sind vielversprechend, andere im Labor erzielte Resultate konnten aber nicht bestätigt werden, weshalb ein Teil des Projektes bis zum Vorliegen neuer Labordaten nicht mehr weiterverfolgt wird.

Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass ein Teil an einer Pilz-Infektion erkrankte.

Gegliedertes Schweregrad des Schadens:

Gering 74 59%

Mittel 17 13%

Schwer 35 28%

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

162 Mäuse waren für die Versuche vorgesehen, tatsächlich verwendet wurden 126.

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

Vermeidung: Zahlreiche Experimente, die zur Klärung der oben genannten Fragestellungen beitragen können, werden in unseren Forschungsarbeiten in vitro, d.h. „im Reagenzglas“, durchgeführt. Die Pilze werden dabei mit Zellen aus dem Blut freiwilliger Spender zusammengebracht. Auch komplexere Zellkultur-Modelle kommen zur Anwendung. Zur Überprüfung, ob die gefundenen Ergebnisse und Mechanismen auch im lebenden Körper (in

vivo) auftreten, sind wir jedoch auf Tiermodelle angewiesen, da bisher keine alternativen Methoden dafür bekannt sind.

Verminderung: durch eine Fallzahl-Kalkulation verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können. Die Fragestellungen mehrerer Projekte wurden so kombiniert, dass möglichst wenige Tiere benötigt werden. Die gewonnenen Daten der unbehandelten Kontrolltiere können für mehrere Versuche verwendet werden. Darüber hinaus wurde ein Teilversuch mit 36 Versuchstieren eingespart.

Verbesserung: Als soziale Tiere werden die Mäuse immer in Gruppen gehalten und haben in jedem Käfig ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit, außerdem neben der Einstreu noch verschiedene Nistmaterialien und Nagehölzchen. Ein konstanter Wechsel von Licht- und Dunkelperioden ermöglicht die Einhaltung eines Tag/Nacht-Rhythmus. Vor den Versuchen werden die Tiere zunächst an ihre neue Umgebung gewöhnt. Dabei werden 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“) und so Angst und Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu vermindern. Dies wird auch während der Versuche beibehalten. Für die Versuche selbst gelten strenge Abbruchkriterien, bei deren Eintreten die Tiere unter Betäubung getötet werden, um ihnen weitere Leiden und Ängste zu ersparen.

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

Nicht anwendbar, da das Projekt nicht durchgeführt wurde.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nicht anwendbar, da das Projekt nicht durchgeführt wurde.

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

Nicht anwendbar, da das Projekt nicht durchgeführt wurde.

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 der vorliegenden experimentellen Studie ist es gewesen eine Substanz zu etablieren, mit deren Hilfe die ototoxischen Nebenwirkungen von Platinbasierten Zytostatika unterdrückt oder geschwächt werden können.

Nutzen: Die Entstehung von Schwerhörigkeit könnte in Zukunft bei Krebspatienten, die mit einem platinbasierten Zytostatikum behandelt werden, verhindert werden. Auf Grund des Rücktritts des Investors aus dem Kooperationsvertrag und die damit einhergehenden finanziellen Konsequenzen musste das Projekt noch vor Erreichen des Ziels abgebrochen werden.

Schaden für die Tiere: 3 Tiere wurden für die Etablierung der Operationsmethode zur Implantation einer osmotischen Pumpe zwecks Applikation der protektiven Substanz eingesetzt. Der Schaden ist hier als gering einzustufen. 17 Tiere erhielten Cisplatin. Bei diesen Tieren kann der Schweregrad als „Schwer“ angesehen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Meerschweinchen

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

Vermeidung: Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich gewesen. Die Anzahl der benötigten Tierversuche konnten durch vorgeschaltete Untersuchungen in vitro (Zellkulturen, isoliertes Gewebe etc.) reduziert werden. Das Projekt hat alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen berücksichtigt. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung sind eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert worden. Studien im humanmedizinischen Bereich sind bei fehlenden tierexperimentellen Daten ethisch nicht vertretbar gewesen.

Verminderung: Aktuell existieren keine geeigneten Alternativen für Bestimmung der Konzentration der untersuchten Substanz im Innenohr. Die Untersuchung der otoprotektiven Effekte der Testsubstanz hat die Verwendung von Tieren erfordert. Um die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten wurden keine Probeentnahmen mehr durchgeführt, sobald die Konzentration der untersuchten Substanz im Innenohr nicht mehr nachweisbar war. Um mit einer möglichst geringen Anzahl von Tieren zu Aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen wurde vor Beginn des Projekts eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt.

Verfeinerung: Die Versuchstiere wurden in standardisierten Käfigen zu maximal 5 Tieren (63 x 63 x 60 cm oder 70 x 78 x 60 cm) gehalten. Temperatur und die Luftfeuchtigkeit waren standardisiert ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$ und $45\pm 10\%$). Tag-Nachtrhythmus beträgt 12 Stunden. Sämtliche Untersuchungen und/oder Probeentnahmen sind unter Vollnarkose durchgeführt worden. Die Versuchstiere wurden täglich inspiziert um mögliche Veränderungen im Verhalten und im physischen Zustand frühzeitig zu erkennen. Bei Hinweis auf Schmerzen, Stress oder Krankheit wurde das entsprechende Tier von der Studie ausgeschlossen. Falls dieser Zustand weiterhin angehalten hat, wurde das Tier schmerzfrei getötet.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich 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, untersuchten wir die Auflösung der Blutgerinnsel in einem Mausmodell, das die Eigenschaften von humaner Thrombose widerspiegelt.

Nutzen: Dieses Projekt sollte zu einem besseren Verständnis der Mechanismen beitragen, die hinter einer gestörten Auflösung von Blutgerinnsel steht. Dieses Ziel konnten wir mit diesem Projekt erreichen: Wir behandelten Mäuse mit einem Proteinfragment, das im Rahmen der natürlichen Blutgerinnung auftritt, und konnten zeigen, dass diese Tiere in unserem Thrombosemodell deutlich größere Blutgerinnsel entwickelten, die sich schlechter auflösten. Diese Thromben wiesen außerdem weniger Blutgefäße und weniger Entzündungszellen auf als die der Vergleichsgruppe.

Schaden für die Tiere: Die Tiere wurden unter Vollnarkose operiert, während bzw. nach der Operation kam es kurzzeitig zu einer Belastung für die Tiere, diese wurde allerdings durch Behandlung mit Schmerzmitteln so gering wie möglich gehalten. In weiterer Folge erholten sich die Tiere und wiesen keine Beeinträchtigung auf. Insgesamt kam es in nur 3% der Tiere zu einer vorübergehend hochgradigen Belastung, in den restlichen Tieren trat lediglich eine mittelgradige Belastung auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

480 Mäuse wurden beantragt, davon wurden 203 tatsächlich verwendet.

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

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

Verminderung: Der Einsatz von Ultraschall-Untersuchungen ermöglichte die in-vivo Untersuchung der Thrombusauflösung. Dadurch konnten wir die Thrombusgröße an unterschiedlichen Zeitpunkten im selben Tier erfassen, was eine Reduktion der Zahl der

benötigten Versuchstiere erlaubte. Durch eine standardisierte Haltung und Methodik wurde 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 wurden den FELASA-Richtlinien entsprechend gehalten und täglich kontrolliert. Alle operativen Eingriffe erfolgten unter Vollnarkose und mit anschließender Schmerztherapie. Zusätzlich wurde den Tieren Glukoselösung verabreicht, damit sie sich besser von der Operation erholen konnten. Klar definierte Abbruchkriterien stellen sicher, dass es zu keinem unnötigen Leid für die Tiere kommt.

Eine weitere rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 2020 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

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

Nutzen: Im Rattenmodell mit zugrundeliegender kompletter Querschnittsläsion konnte eine Verbesserung der Harnblasenfunktion während der vierwöchigen Nachverfolgungszeit mit der Standarddosis aufgezeigt werden. Eine Klinikstudie ist nun in Planung.

Schaden für die Tiere:

Erwarteter Schweregrad: schwer;

Tatsächlich erreichter Schweregrad: schwer (20 Ratten zeitweise schwer belastet)

Der angegebene und tatsächliche Schweregrad „schwer“ stimmten überein. Aufgrund der Schwere der Querschnittsläsion sowie der Tatsache, dass in einem Sechstel der Tiere (4 Tiere) Abbruchkriterien vorzeitig erreicht wurden, war der Schweregrad „schwer“ gerechtfertigt. Im Verlauf des Follow up's verbessert sich der Gesundheitszustand der Ratten merklich, jedoch ist der höchste erreichte Schweregrad während des gesamten Projektes schwer. Die initiale Implantation des Blasenverweilkatheters sowie der Elektroden hat keinen Einfluss auf die Gesundheit der Ratten und muss aufgrund des Eingriffs in Vollnarkose mit mittel bewertet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden 24 Ratten (Stamm Lewis, weiblich, 12 Wochen alt bei Einschluss) in die Studie eingeschlossen.

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

Vermeidung: Um Erkenntnisse über eine Therapie zur Behandlung der neurogenen Harnblasendysfunktion zu erlangen, ist die Kommunikation zwischen dem Endorgan Harnblase und dem Nervensystem unerlässlich. Die pathologischen Veränderungen des unteren Harntraktes nach einer kompletten Querschnittsläsion in Tiermodell Ratte und dem Menschen sind vergleichbar und daher können Therapieergebnisse in Ratten schnell in die Klinik übersetzt werden.

Verminderung: Aufgrund des implantierten Blasenverweilkatheters sowie Elektroden kann jedes Tier als eigene Kontrolle herangezogen werden. Dies führt zu einer deutlichen Reduktion der Tieranzahl, die benötigt wird, um auf eine statistisch verwertbare Anzahl an Tieren zu kommen.

Verfeinerung: Die allgemeine Narkose gemäß den Richtlinien für Nagetiere wird sorgfältig überwacht. Durch die analgetischen Maßnahmen bis zum fünften Tag postoperativ und einer antibiotischen Abschirmung während der gesamten Follow up Zeit, sollen Schmerzen und Infektionen (insbesondere Wundinfektionen bei der Katheteraustrittsstelle sowie an der Rückenmarksverletzung) vermieden werden. Eine tägliche mehrfache Kontrolle durch Projektmitarbeiter zur Überprüfung des Gesundheitszustandes wurde durchgeführt. Dabei wurden die Tiere eingehend auf jegliche Anzeichen von Schmerzen, Infekten oder Verletzungen überprüft. Die Unterbringung der querschnittsverletzten Tiere wird an ihre Bedürfnisse angepasst (weiche Einstreu, Futtermittelsversorgung, Trinkwasserzugang, Käfigreinigungshäufigkeit).

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Nutzen: Ziel des Projektes war es, ein Pankreasfistel-Rattenmodell zu etablieren, welches als Grundlage für experimentelle Forschung der Fistelentstehung und Fisteltherapie dienen sollte. Nachdem initial beabsichtigt wurde, ein von einer japanischen Arbeitsgruppe publiziertes Rattenmodell der Pankreasfistel zu erlernen, zeigte sich dieses als nicht reproduzierbar. Es konnten keinerlei Zeichen einer manifesten Pankreasleckage, wie von der Gruppe beschrieben, festgestellt werden. Es wurde aus diesem Grund ein Amendment gestellt, um unter Erweiterung der Versuchstierzahl und Verlängerung der Projektdauer, nun eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchzuführen. Nach Durchführung dieses Eingriffs zeigten sich intraabdominelle Veränderungen sowie eine Erhöhung der Amylase und Lipase in der Abdomenspülung, hinweisend auf das Vorliegen einer milden Pankreasfistel. Die Tiere boten ansonsten keinerlei klinische Krankheitszeichen, welche auf eine höhergradige Fistel mit entsprechenden systemischen Auswirkungen hindeuten. Die formulierten Ziele wurden somit zum Teil erreicht. Jedoch zeigten sich sowohl Enzymauslenkungen als auch histologische Merkmale postoperativ nicht in dem Maße verändert, dass von einer klinisch manifesten Fistel auszugehen ist, auf deren Basis weitere Untersuchungen und Experimente aufbauen könnten. Die negativen als auch positiven Ergebnisse wurden im Rahmen von Journal Clubs (im PhD Curriculum und in der Laborgruppe) präsentiert und diskutiert.

Schaden für die Tiere: Aufgrund des Austretens enzymhaltiger Verdauungssäfte sind entzündliche Prozesse rund um das Pankreas zu erwarten. Entsprechend dem teils schweren Krankheitsbild beim Menschen können Sepsis, Abszesse oder Blutungen resultieren. Die Tiere wurden daher engmaschig überwacht und erhielten entsprechende Schmerzmedikation. Im Rahmen des Projekts zur Pankreasfisteletablierung einschließlich des Amendments wurden 74 Ratten operiert. Die Tiere zeigten stets weniger Symptome als zu erwarten wäre. Entgegen einem erwarteten überwiegenden Schweregrad „schwer“ wurde letztlich größtenteils ein mittlerer Schweregrad festgestellt. Zugrundeliegend scheint, dass eine Pankreasfistel bei der Ratte rascher versiegelt als beim Menschen und somit weniger/keinen systemischen Schaden mit entsprechender Beeinträchtigung der Organfunktionen und des Allgemeinzustandes verursacht. 4 von 74 Tieren verstarben frühzeitig bzw. intraoperativ, mutmaßlich aufgrund zu hoher Narkotikadosen. Geht man hier von einem Schweregrad „schwer“ aus, so zeigten insgesamt 70 Tiere einen Schweregrad „leicht“ bis „mittel“ und 4 Tiere einen Schweregrad „schwer“.

2. Art und Anzahl der Tiere

74 Ratten

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

Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung: Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche unter Standardbedingungen in Temperatur-kontrollierten Räumen mit entsprechender Luftzirkulation und 12-Stunden Tag-Nacht-Rhythmus, wurden die Tiere einem Operationsarm zugeteilt und unter adäquater Anästhesie und Analgesie operiert. Eine standardisierte Vorgehensweise bei der Operation (zB Mitnahme der Milz) sollte die Vergleichbarkeit und Reduktion der Versuchstieranzahl auf die notwendige Mindestzahl sicherstellen. Postoperativ wurden die Ratten einzeln untergebracht, um gegenseitige Verletzungen zu vermeiden. Es wurde auf ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet und die Tiere blieben unter regelmäßiger Beobachtung und kontinuierlicher Schmerztherapie. Von der Anwendung von Indocyaningrün wurde daher im Verlauf des Experimentes zunehmend Abstand genommen, um eine unnötige Manipulation in der Papillenregion als potenziellen Bias bzw. eine unnötige Volumensbelastung für die Tiere und potenzielle Kollateralschäden zu vermeiden. Die Ratte erscheint hinsichtlich eines Pankreasfistelmodells als mögliches aber nicht optimales Versuchstier aufgrund der sehr milden Ausprägung der Klinik und Symptomatik. Die Tierzahl erschien letztlich ausreichend, um das Vorliegen einer milden Fistel bestätigen zu können, wenngleich diese nicht persistiert und daher Langzeituntersuchungen nicht sinnvoll scheinen. Die Verwendung anderer Versuchstiere wäre prinzipiell zu überlegen. Das Anästhesie- sowie Analgesieverfahren zeigten sich als geeignet und ausreichend, die Tiere zeigten postoperativ keine Stresszeichen. Ebenso erschien die Tötungsmethode geeignet, um den Tieren Stress zu ersparen und dennoch mit einer raschen Pankreasresektion voranzuschreiten. Es musste aufgrund des guten postoperativen Allgemeinzustandes kein Tier vorzeitig getötet werden.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Bronchuskarzinom ist eine der häufigsten Todesursachen in Europa und eine effiziente Therapie im metastasierten Stadium der Erkrankung existiert nicht. Der vorliegende Tierversuch hat daher das Ziel, die Effekte einer Hemmung oder Überexpression von ANGPTL4, eines im Tumor vorkommenden Faktors, zu untersuchen, um dessen Auswirkungen auf das Tumorwachstum und das Metastasierungsverhalten des Bronchuskarzinoms zu untersuchen. In den Versuchen soll das Tumorwachstum von Bronchuskarzinomzellen und von einer aus der Maus isolierten, metastatischen Zelllinie in Nacktmäusen etabliert werden. In weiterer Folge sollen das Potential dieser Zellen hinsichtlich des primären Tumorwachstums und der Metastasierungsrate untersucht werden. Zusätzlich soll der Einfluss von ANGPTL4 auf das Tumorwachstum untersucht werden. Nach den Tierversuchen wird das Tumorgewicht bestimmt und es werden RNA/Proteinanalysen und immunhistochemische Untersuchungen des Tumorgewebes durchgeführt. Zur Beurteilung der Metastasenbildung sollen zudem die Organe (Lymphknoten, Lunge, Leber, Niere und Hirn) entnommen und immunhistochemisch bzw. zellbiologisch auf Metastasen untersucht werden. Die zu erwartenden Resultate sollen das Wissen um die bis dato unklare Rolle von ANGPTL4 bei Wachstum und Metastasierung des Bronchuskarzinoms erweitern und idealerweise neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Bronchuskarzinoms aufzeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im vorliegenden Tierversuch sind 234 athymische Nacktmäuse beantragt worden. Bisher (Stichtag 30.9.2018) wurden 48 athymische Nackmäuse verwendet. Das Primärtumorwachstum von Bronchuskarzinomzelllinien nach der Behandlung mit ANGPTL4-Protein wurde in diesen Mäusen untersucht. Damit wurde ein wesentliches Projektziel erreicht. ANGPTL4 hat einen signifikanten Effekt auf das Tumorwachstum gezeigt. Der dabei höchste tatsächlich aufgetretene Schweregrad war mittel (0 Mäuse gering belastet, 48 Mäuse mittel belastet, 0 Mäuse schwer belastet).

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

Im Sinne der „3R“ werden die Tiere für Untersuchungen für mehrere Fragestellungen gleichzeitig verwendet. Es werden sowohl die Auswirkungen auf das Primärtumorwachstum und die Metastasierung des Tumors untersucht. Dadurch kann der Erkenntnisgewinn aus dem Tierversuch maximiert werden und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden.

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind.

Verminderung: Das verwendete Tiermodell ist ein gut etabliertes und akzeptiertes Tumormodell, das Versuche unter standardisierten Bedingungen ermöglicht, die zu einer Verminderung der Streuung der Ergebnisse führen und somit die Zahl der notwendigen Tiere reduziert. Durch die Vorkenntnisse aus mehreren anderen Tierversuchen, kann die Zahl der Tiere zusätzlich gering gehalten werden, da die bereits erhobenen Daten für den vorliegenden Versuch genutzt werden können. Zusätzlich wurde die benötigte Anzahl an Tieren, die für gute Ergebnisse nötig ist (statistische Fallzahlberechnung und Aufbau der Experimente) auf ein Minimum reduziert. Auf der Grundlage der durchgeführten Experimente wird zukünftig die Konzeption eines optimierten Versuchsdesign mit einer geringeren Tierzahl ermöglicht.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung durch erfahrenes Personal wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt, der Stress der Versuchstiere wird minimal gehalten. Zusätzlich wurden die Tiere über den gesamten Versuchsverlauf von mit der Durchführung des Experimentes beauftragten erfahrener Personal sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden, Verhaltensauffälligkeiten) um gegebenenfalls Gegenmaßnahmen einleiten zu können.

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

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

Leberresektion ist die einzige therapeutische Option für viele Patienten mit primären oder sekundären Leberkrebs. Die Leber hat eine einzigartige Fähigkeit den Verlust von Gewebe durch Regeneration zu kompensieren. Doch unterhalb eines bestimmten Grenzwertes kann die nach der Resektion übriggebliebene Leber nicht richtig regenerieren. Dies führt zu einem vorübergehenden und manchmal fatalen Leberversagen mit Enzephalopathie, Hyperbilirubinämie und Koagulopathie, auch bekannt als Small-for-Size Syndrom (SFSS). Zur Zeit gibt es keine wirksame Therapie um SFSS zu behandeln.

Es wird angenommen, dass lange nicht-kodierende RNAs (lncRNAs) die größte Transkriptklasse im Transkriptom von Mäusen und Menschen ist. In einigen Fällen wurde gezeigt, dass lncRNAs wichtige biologische und zelluläre Prozesse wie zum Beispiel Leberregeneration und Zellproliferation regulieren können. Da lncRNAs eine hohe Gewebs- und Kontextspezifität haben, gelten lncRNAs als vielversprechende Ziele für neue Therapieansätze. Dennoch ist die biologische Funktion der meisten lncRNAs noch nicht bekannt. Unser Ziel ist es die Rolle von bestimmten lncRNAs in der Leberregeneration unter normalen und pathologischen Bedingungen zu charakterisieren.

Zu diesem Zweck werden bestimmte lncRNAs in der Leber von Wildtypmäusen blockiert oder überexprimiert um deren Rolle während der Leberregeneration nach partieller oder erweiterter Leberresektion zu untersuchen. Auf diese Weise soll untersucht werden ob sich die Modifizierung bestimmter lncRNAs positiv auf die Leberregeneration auswirkt und ob diese lncRNAs Ziele zukünftiger Therapieansätze sein können.

Tatsächlich wurden 211 Versuchstiere verwendet. Ursprünglich wurden 1696 Tiere für Experimente bewilligt. D.h. wir haben weniger als 15% der ursprünglich geplanten Tiere für Experimente verwendet. Die Reduzierte Anzahl an Versuchstieren resultiert aus:

- Regelmässigen Besuchen von Kongressen bei denen mit anderen Forschern die am selbem Thema arbeiten Daten ausgetauscht werden konnten bzw. Kooperationen eingegangen wurden. So wurden die Tierversuche nur an einer Universität durchgeführt und ein Teil der Tiere nicht gezüchtet und verwendet.
- Zugang zu humanen Material verhalf dazu einige Tierversuche nicht durchführen zu müssen.
- Erkenntnisse aus in vitro Versuchen führten dazu einige Tierversuche nicht durchführen zu müssen.
- Einige Mausstämme konnten aufgrund des schlechten Gesundheitsstatus nicht in die Tier Facility gebracht werden.

Der aufgetretene Schweregrad war bei 90,5% der verwendeten Tiere schwer.

2. Art und Anzahl der Tiere

Transgene Tiere (Mäuse): 32

Nicht transgene Tiere (Mäuse): 1664

Tatsächlich wurden 211 Versuchstiere verwendet.

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

Vermeidung: Ein Teil der Experimente wurde zuerst *in vitro* ausgetestet um mögliche Effekte auf dem metabolischen Prozess herauszufinden. Dabei gibt es nach wie vor die Limitierung, dass nur eine Zellart von einem Organ (Leber) gleichzeitig angeschaut werden kann. Die Leber besteht jedoch aus unterschiedlichsten Zellarten und diese kommunizieren wiederum mit vielen anderen Organen im Körper. Dementsprechend wenig verwunderlich war es, dass in Mäusen deutlich andere bzw. auch zusätzliche Resultate gewonnen wurden als *in vitro* zuvor gefunden wurde. Dies unterstreicht die Richtigkeit und Wichtigkeit von *in vivo* Versuchen in der transnationalen Forschung.

Verminderung: Wie bereits bei Punkt „Verwendete Tieranzahl“ erwähnt, haben wir ~12 % der ursprünglich bewilligten Tiere tatsächlich verwendet. Dies soll auch unterstreichen, dass neben den oben angeführten Gründen auch alle beteiligten Forscher selbstkritisch darüber reflektieren, welche Versuche nun tatsächlich notwendig sind und bedacht an die Experimente herangehen und im Zweifel lieber auf die volle Ausschöpfung der bewilligten Tierzahl verzichten.

Verfeinerung: Es konnten im Zuge der Versuche einige Verbesserungen festgestellt werden. Der wichtigste Punkt ist, dass wir uns in Zukunft bemühen ein spezifisches Bewertungsschema zu etablieren und anzuwenden. Das hat sich im Rahmen der Experimente sowie durch Diskussionen mit der Ethikkommission während dem Verfassen neuer Versuchsanträge herauskristallisiert, dass wir eine Verbesserung der Endpunkte durch einer Etablierung eines je nach Modell adaptierte Score-Systems erreichen 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 dieses Projekts war es, differentiell exprimierte Transkriptomprofile von Fischen, in vivo induzierte Gene von *T. bryosalmonae* in infizierten Regenbogenforellen und Bachforellen zu identifizieren. Die Ergebnisse sind wichtig, um die Virulenz-Mechanismen von *T. bryosalmonae* während der Erkrankung an PKD zu verstehen. Das Experiment wurde an Regenbogenforellen und Bachforellen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen erste differentiell exprimierte Gene der Rumpfnieren von Bachforellen während der aktiven Phase der Proliferation von *T. bryosalmonae*. Die meisten der hochregulierten Gene hingen mit dem Immunsystem zusammen, während die herunterregulierten Gene mit Stoffwechselfunktionen assoziiert waren. Somit konnte die aufgestellte Hypothese bestätigt und das Projektziel erreicht werden.

Nutzen: Der erwartete Nutzen bestand im Gewinn von Informationen über das Transkriptom-Profiling von Bachforellen und Regenbogenforellen.

Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden bestand in der Infektion der Fische mit *T. bryosalmonae*. 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 6 Bachforellen und 6 Regenbogenforelle festgestellt. Alle parasitenexponierten Fische (69 Bachforellen und 69 Regenbogenforellen) wurden in einer *T. bryosalmonae*-PCR positiv getestet. PKD war bei 45 Bachforellen und 48 Regenbogenforellen mittelgradig ausgeprägt, bei 18 Bachforellen und 15 Regenbogenforellen geringgradig

2. Art und Anzahl der Tiere

140 Bachforellen, *Salmo trutta*

140 Regenbogenforelle, *Oncorhynchus mykiss*

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

Vermeidung: Die Untersuchung biochemischer Vorgänge sowie die Beobachtung der Immunantwort von Fischen setzt die Verwendung lebender Tiere voraus, sodass es nicht möglich war auf Alternativmethoden zurückzugreifen.

Verminderung: Das Versuchsdesign wurde so optimiert, dass mit der geringstmöglichen Anzahl an Fischen aussagekräftige Resultate erzielt wurden.

Verfeinerung: Die Wasserwerte wurden im Zuge der üblichen Routinekontrollen in 2-wöchigem Abstand sowie alle 2 Tage mittels Streifentests überprüft (pH, NO₂, NO₃) und entsprachen den Bedürfnissen der Art. Um Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wurde jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Um eine angemessene Wasserqualität aufrecht zu erhalten, wurden die Fische in Fließwasser mit ausreichendem Sauerstoffgehalt gehalten. Temperatur, Ammonium-Konzentration pH-Wert und andere Wasserwerte wurden genau beobachtet. Die Fische wurden artgerecht gefüttert und engmaschig kontrolliert. Um Stress für die Tiere möglichst gering zu halten, wurde jegliches Handling auf ein Minimum reduziert. Wenn nötig (z.B. bei Lethargie oder unkoordiniertem 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

Nutzen: Zumal in der Literatur beschrieben wurde, dass ASC beispielsweise über parakrine Signalwege immunmodulierend und teils antiinflammatorisch auf benachbarte Zellen wirken können und ihnen damit ein erhebliches Potenzial unter anderem in der Milderung von Pankreatitis zugeschrieben wird, sollten ASC in gleicher Weise an der Resektionsfläche nach partieller Pankreasresektion wirken. Komplikationen, welche durch Sekretion von Verdauungssäften an der Absetzungsstelle verursacht werden, sollten durch positive Beeinflussung der Reparation reduziert werden. Wünschenswert wäre es, die hohe Morbidität nach Eingriffen am Pankreas dadurch senken zu können.

Schaden für die Tiere: Das geplante Projekt wurde nicht durchgeführt. Es wurden keine Tiere verwendet, somit ist kein Schaden für Versuchstiere entstanden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden keine Tiere verwendet.

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

Das beantragte Projekt mit Tierversuch wurde nicht durchgeführt. Aufgrund zeitlicher Knappheit und Unsicherheit beim zugrundeliegenden Tiermodell entschied man sich gegen die Durchführung des Projekts.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Ziel des Antrags war es, die Zucht der beantragten Mauslinien so zu gestalten, dass ausreichend gesunde Tiere für bewilligte Experimente zur Verfügung stehen, und trotz der bekannten, genetischen Belastung der Mutationen, das Zuchtregime so abzustimmen, dass die in der Zucht stehenden Tiere zu keinem Zeitpunkt belastet sind. Zusätzlich war zu gewährleisten, dass nur so viele Tiere gezüchtet werden, die auch experimentell oder für das Fortbestehen der Zucht benötigt werden. Beides ist uns gelungen. Durch die engmaschige Kontrolle des Gesundheitszustandes und der jahrelangen Erfahrung im Umgang mit diesen genetisch veränderten Mauslinien, konnten wir durch streng limitierte Anzahl an Würfen pro Zuchtpaar und die teilweise heterozygote Zuchtweise, eine Belastung der Tiere zur Gänze verhindern. Alle Tiere waren maximal gering belastet.

Schaden für die Tiere: Durch die engmaschige Kontrolle des Gesundheitszustandes und der jahrelangen Erfahrung im Umgang mit diesen genetisch veränderten Mauslinien, konnten wir durch streng limitierte Anzahl an Würfen pro Zuchtpaar und die teilweise heterozygote Zuchtweise, eine Belastung der Tiere zur Gänze verhindern. Alle Tiere waren maximal gering belastet.

2. Art und Anzahl der Tiere

748 Mäuse (*Mus musculus*) wurden verwendet.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: Zuchtziele und Tierzahlen waren so festgelegt, dass nur die gewünschten Genotypen in entsprechender Menge produziert wurden.

Verfeinerung: Altersabhängige, phänotypische Veränderungen wurden bei der Zucht und Haltung der Tiere berücksichtigt, indem bestimmte Altersgrenzen nicht überschritten wurden. Methoden zur individuellen Kennzeichnung wurden dem Zweck entsprechend und möglichst wenig belastend durchgeführt.

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

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

-

2. Art und Anzahl der Tiere

Aufgrund von technischen Problemen mit diversen Messgeräten sowie personellen Engpässen, wurden während des Genehmigungszeitraums keine Versuche durchgeführt und somit keine weiteren Tiere verwendet.

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

-

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Trotz großer Fortschritte bei der frühzeitigen Diagnose und der Therapie (Entwicklung neuer Medikamente) sind Pilzinfektionen noch immer eine große Gefahr, vor allem für Personen mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion...). Daher ist es wichtig, genauere Kenntnisse über die Vorgänge bei diesen Erkrankungen zu gewinnen. Heutzutage können viele Versuche „in vitro“, das heißt „im Reagenzglas“ durchgeführt werden, auch Zellkulturen leisten einen wichtigen Beitrag. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Im vorliegenden Projekt ging es um Aspekte zu Mechanismen, wie Candida-Pilze eine Sepsis („Blutvergiftung“) verursachen und dabei den Abwehrsystemen im Blut entkommen können.

Nutzen: Der erwartete Nutzen bestand in der Klärung einiger Fragen zu diesen Mechanismen, was für die Entwicklung neuer Methoden zur Verbesserung und Erweiterung der Therapie bedeutsam sein kann und damit künftig zu einer Senkung der hohen Sterblichkeit bei Candida-Sepsis beiträgt. In diesem Versuch konnte für einige bestimmte Bestandteile des Immunsystems geklärt werden, ob sie für die Abwehr einer Candida-Infektion von großer oder eher untergeordneter Bedeutung sind und wo bevorzugte Angriffspunkte des Candida-Pilzes liegen. Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere bestand darin, dass sie zum Teil an einer Candida-Infektion erkrankten.

Gegliedertes Schweregrad des Schadens:

Schweregrad Anzahl Tiere Prozentanteil

gering 85 60 %

mittel 10 7 %

schwer 47 33 %

2. Art und Anzahl der Tiere

142 Mäuse

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

Vermeidung: Viele Experimente für die vorliegende Studie wurden und werden in vitro, d.h. „im Reagenzglas“, durchgeführt (Anzucht der Pilze im Labor, zahlreiche Tests mit Plasma oder Blut von freiwilligen Spendern, Zellkulturen). Eine völlige Vermeidung von Tierversuchen ist jedoch nicht möglich. Die im Labor gefundenen Daten und Ergebnisse müssen im lebenden Wirt überprüft werden. Dafür sind reine in vitro- und Zellkulturmethoden bisher nicht ausreichend.

Verminderung: Durch eine Fallzahl-Kalkulation verwendeten wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig sind, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können. Durch die

Zusammenarbeit mit einer weiteren Arbeitsgruppe aus München konnte die Zahl der Versuchstiere reduziert werden, da ein gemeinsames Projekt durchgeführt wird, aus dem beide Gruppen Daten gewinnen konnten (Vermeidung der doppelten Durchführung von Tierversuchen). Außerdem beschränkten wir die Versuche vorerst auf eine Candida-Art. Nach der Auswertung dieses Versuchs werden jetzt weiterführende in vitro Versuche durchgeführt und erst dann entschieden, ob und welche weiteren Tierversuche gerechtfertigt erscheinen.

Verfeinerung: Als soziale Tiere wurden die Mäuse in Gruppen gehalten und erhielten in jeden Käfig ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit und verschiedenes Nistmaterial. Sie wurden zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Stress oder Angst erzeugende Prozeduren erfolgten unter Anästhesie. Zusätzlich zum normalen Futter wurde den Tieren bei Bedarf ein „Brei“ aus in Wasser oder Zuckerlösung aufgeweichten Pellets angeboten, was von den Mäusen gern angenommen wurde.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das vorliegende Projekt hätte zum Ziel gehabt, die Pathogenität und Pathogenese der adenoviralen Einschlusskörperchenhepatitis bei spezifiziert-freien (SPF) Broilern unterschiedlichen Alters zu untersuchen. Gleichzeitig sollte der Einfluss der Virusinfektion auf das Immunsystem der Tiere detailliert untersucht werden. Da die Ergebnisse teilweise in einem anderen Versuch erzielt werden konnten, wurde der Versuch nicht durchgeführt.

Nutzen: Der erwartete Nutzen wäre die Schaffung von Wissen um die Pathogenese einer Virusinfektion bei SPF-Broilern gewesen.

Schaden: Da das Projekt nicht durchgeführt wurde, sind keine Belastungen eingetreten.

2. Art und Anzahl der Tiere

0 Hühner

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

Da das Projektziel durch einen anderen Tierversuch erreicht wurde und dieses Projekt daher nicht durchgeführt wurde, liegt insgesamt eine erhebliche Reduktion der Tierzahl vor.