

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) ist mit einer hohen Morbidität und Sterblichkeit verbunden, die Herztransplantation bisher die einzige kausale Therapie. Ein besseres Verständnis der Pathomechanismen insbesondere in der Frühphase der Herzinsuffizienz ist die Voraussetzung für neue Therapieansätze. Erhöhter Sympathikotonus (neurohumorale Aktivierung) ist wesentlich am Fortschreiten der Erkrankung beteiligt. Ein Tiermodell der chronischen sympathischen Aktivierung durch Überexpression des humanen beta1-Adrenoceptors (beta-1AR) spiegelt wesentliche Charakteristika der Herzinsuffizienz im Menschen wider (Hypertrophie, Fibrose, Herzinsuffizienz). Dabei ist eine frühzeitige intrazelluläre Ca^{2+} Erhöhung in ventrikulären Herzmuskelzellen kausal an der Entwicklung der Herzinsuffizienz beteiligt. Wir konnten zeigen, dass die intrazelluläre Ca^{2+} Erhöhung mit einer Erhöhung des intrazellulären Natriums in Zusammenhang steht und durch eine erhöhte Aktivität der Natriumkanäle und des Na/Ca^{2+} Austauschers in den Zellen bedingt sein könnte.

Ziel dieser Studie ist es, die gestörte Na^{+} und Ca^{2+} Homöostase in beta1-AR Mäusen mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen pharmakologisch zu beeinflussen, um der gestörten Na^{+} und Ca^{2+} Homöostase entgegen zu wirken und der Entstehung der Herzinsuffizienz entgegenzuwirken. Dazu werden die Tiere mit jeweils einem der beiden Medikamente über mehrere Wochen behandelt. Anschließend wird die Funktion (Echokardiographie, Druckmessungen in Finalversuchen), sowie die Struktur des Herzens untersucht und die Funktion einzelner ex vivo gewonnener Herzmuskelzellen quantifiziert. Die Ergebnisse dieser Versuche erlauben es, die bisher abgeleiteten pathophysiologischen Zusammenhänge zu validieren und den Stellenwert der beiden getesteten Wirkstoffe in Bezug auf die Herzinsuffizienzbehandlung abzuschätzen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere: 456 Mäuse

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Replacement, Reduce, Refinement, zu Deutsch Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Aufgrund der Komplexität der Herzinsuffizienzentstehung und kardialer Umbauprozesse (kardiales Remodeling), bei der lokale Druckverhältnisse sowie systemische Faktoren zusätzlich zur Herzmuskelzelle eine Rolle spielen, können die Fragestellungen, die in diesem vorliegenden Antrag adressiert werden sollen, nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Die zu untersuchenden Funktionen hängen direkt von der Ausprägung des kardialen Remodelings ab und können daher nicht mit in vitro oder ex vivo Versuchen erfasst werden. Die bisherigen Ergebnisse in diesem Tiermodell legen nahe, dass die erwähnten Ionenporter/-kanäle ein wichtiges Angriffsziel für neue Herzinsuffizienztherapien darstellen könnten und bieten gleichzeitig eine Grundlage für die Fallzahlberechnung und Verringerung der Tierzahl, sodass die Anzahl der gezüchteten und untersuchten Mäuse auf ein Minimum reduziert werden kann aber statistisch notwendig ist. In den geplanten Versuchen soll das Wohlergehen der Tiere bestmöglich gewährleistet werden, indem diese verstärkt kontrolliert und versorgt werden. Die Tiere werden durch ausgebildete Tierpfleger betreut und versorgt um diese an den Umgang zu gewöhnen und Stress zu reduzieren. Des Weiteren werden die Tiere in Gruppen gehalten, engmaschig überwacht und es wird Enrichment in Form von Nestbaumaterial zur Verfügung gestellt.

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, stellen die häufigste Ursache für Todesfälle in Österreich und der westlichen Welt dar. Atherosklerose ist eine chronisch-entzündliche Veränderung der Blutgefäße und die häufigste grundlegende Ursache für diese Erkrankungen. Trotz wesentlicher Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit Atherosklerose und akutem Herzinfarkt, ist die klinische und soziale Belastung bei Herzerkrankungen noch immer untragbar groß. Neuere Erkenntnisse weisen auf eine schützende Rolle spezifischer Antikörper bei der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen hin, wobei verschiedene Mechanismen für diesen Effekt verantwortlich gemacht werden. Die genaue Regulation und Wirkweise dieses angeborenen Schutzes ist jedoch nicht bekannt. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines bestimmten Regulationsmechanismus natürlicher Antikörper in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail soll hierbei das Knochenmark genetisch modifizierter Mäuse, die durch das Fehlen eines bestimmten Gens einen sehr hohen Spiegel dieser Antikörper haben, in Mäuse mit erhöhter Atheroskleroseneigung transplantiert werden, und der Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

Derzeit gibt es keine spezifische Therapiestrategie, die sich gezielt gegen die entzündlichen Abläufe bei diesen Erkrankungen richtet. Jedoch kann ein besseres Verständnis dieser Abläufe in der Krankheitsentstehung zu neuen wirksamen und spezifischen Therapiestrategien führen, die diese verheerenden Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen mit denen körpereigener Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode in der Atheroskleroseforschung dar, da alleine das Verfüttern einer sehr gut verträglichen fettreichen Diät zur Entstehung von Gefäßveränderungen führt, die vorwiegend post mortem untersucht werden können und den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die Methode der Knochenmarkstransplantation ist internationaler Standard, um die Rolle von Gendefizienzen in hämatopoietischen Zellen zu untersuchen. Basierend auf internationaler sowie eigener Erfahrung müssen nicht mehr als 75 Mäuse für diese Studien herangezogen werden.

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

Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt, wobei hierbei auch besonderes Augenmerk darauf gelegt wird, die Anzahl der verwendeten Tiere durch verbesserte Zuchtplanung so gering wie möglich zu halten. Die Knochenmarkstransplantation ist eine Methode, durch die die Zahl von verwendeten Tieren stark reduziert wird, da keine Züchtungen zur Herstellung von „Doppel knock-out Mäusen“ erforderlich sind.

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

Während langandauernder Phasen maximaler Energieabgabe z.B. während der Jungenaufzucht beim Säugetier erreichen Weibchen sog. „physiologische Limits“. Wird diese Obergrenze der Energie- bzw. Futteraufnahme erreicht, kann das Tier selbst bei ad libitum Futterverfügbarkeit nicht weiter Energie aufnehmen sondern verlässt die Jungen bzw. beendet die Laktation. Wodurch wird dieses physiologische Limit verursacht? Was kann das Limit beeinflussen und damit die Jungenaufzucht für das Weibchen energetisch weniger intensiv ausfallen lassen? Diesen und mehr Fragen ist unsere 3 Jahre andauernde Studie im Bereich der Grundlagenforschung gewidmet.

Bisher zeigte sich, dass Mäuseweibchen durch die großen Anforderungen an ihren Stoffwechsel eine höhere Körpertemperatur aufweisen, wenn sie Junge aufziehen. Außerdem zeigte sich, dass sie ihre Milchproduktion steigern können, wenn die Umgebungstemperaturen niedriger sind bzw. es kühler ist.

Für unsere Studie wählten wir den Syrischen Goldhamster (*Mesocricetus auratus*), der in der Wüste nachts sehr niedrigen Temperaturen, aber auch sehr heißen Tagestemperaturen ausgesetzt ist. Hamster könnten, um Energie zu sparen, einen eigenen Energiesparmechanismus nützen, der zwar in der Literatur bestens bekannt ist, aber in diesem Kontext noch nicht berücksichtigt wurde: sie können durch Minimieren der Aktivität, der Körpertemperatur und des Stoffwechsels unter Tags bzw. wenn es heiß ist, den sog. Tagesschlaf einsetzen um nicht zu überhitzen, gleichzeitig aber effizient Milch für die Jungen zu produzieren. Wir werden daher in drei aufeinanderfolgenden Studien, im Rahmen derer jeweils 15 erwachsene (insgesamt 45) Tiere verwenden, Futterverbrauch, Wachstum der Jungen sowie Zeitverläufe des Stoffwechsels und der Temperatur der Muttertiere bei 22 und 30 Grad Celsius messen und dadurch identifizieren, wo das physiologische Limit beim Goldhamster liegt. Um die gleichen Parameter auch bei einer niedrigeren Temperatur erheben zu können, um Limitierung durch Hitze zu testen, werden wir die Jungenaufzucht bei 5 Grad in einer Klimakammer beobachten für die maximal 150 Jungtiere (15 Würfe zu maximal 10 Nachkommen) zusätzlich zu den Muttertieren verwendet werden. Die tierversuchsrelevante Belastung liegt in der Exposition zu den drei genannten Umgebungstemperaturen, in der subkutanen Implantation eines reiskorngroßen Transmitters (nur bei den adulten Tieren) sowie -zum Zwecke der Messung der Milchproduktion- in der intraperitonealen Injektion von doppelt markiertem („schweren“) Wasser mit anschließender Entnahme von je 100ul Blut (nur bei den erfolgreichen Muttertieren). Unsere Ergebnisse werden helfen, optimale Aufzuchtbedingungen für Säugetierweibchen zu etablieren und einen wertvollen Beitrag zur Kenntnis des Reproduktionspotentials von Hamstern leisten. Ganz im Sinne der 3R versuchen wir durch gestaffelte Durchführung der Experimente und dadurch mögliche Verwendung der Nachzuchtindividuen die Tierzahlen zu reduzieren. Des weiteren werden wir die Haltungsbedingungen durch Käfigsysteme, die für die Haltung von Hamstern optimiert wurden verbessern.

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

Projektziele: Das Immunsystem unterliegt verschiedensten Ebenen der Regulation, die zusammen dafür sorgen, dass Pathogene erfolgreich bekämpft werden und gleichzeitig unerwünschte Reaktionen gegen den eigenen Organismus -Autoimmunität -verhindert werden. Ein wichtiger Schritt in der Bekämpfung von Pathogenen, ist deren Erkennung durch zelluläre Rezeptoren. Eine wichtige und intensiv beforschte Gruppe solcher Rezeptoren sind die sogenannten Toll-like Rezeptoren (TLRs). Viren, Bakterien und andere Pathogene werden durch TLRs erkannt und aktivieren auf diese Weise das Immunsystem. Zu dieser Aktivierung gehört zum Beispiel die Expression von chemischen Botenstoffen, die Fresszellen zum Infektionsherd leiten, die Induktion von antibakteriellen oder antiviralen Proteinen, die das Wachstum von Pathogenen begrenzen und viele andere Mechanismen, die im Normalfall für eine effiziente Immunreaktion sorgen. Leider ist diese Art der Pathogen-Erkennung nicht immer erfolgreich. Viele Viren und Bakterien, die wir als Krankheitserreger kennen, haben Strategien entwickelt den Signalwegen der TLRs auszuweichen. In unserem Forschungsprojekt versuchen wir spezifische Wirtsproteine zu identifizieren, die in der Lage sind, die Signalwege der TLRs zu beeinflussen. Mit dieser Strategie versuchen wir neue Möglichkeiten der Immunregulation aufzuzeigen, die in Zukunft zur erfolgreichen Therapie von derzeit noch gefährlichen oder gar tödlichen Infektionskrankheiten führen können. Als Beispiel wäre hier die bakterielle Lungenentzündung durch Streptokokken zu nennen, die noch immer zu einer hohen Sterberate der Patienten führt. Um dieses Ziel zu erreichen ist es wichtig die molekularen Mechanismen der Pathogen-Erkennung genau zu verstehen. Die hier gewonnenen Erkenntnisse sollen neue Behandlungswege aufzeigen, die dazu beitragen können, Infektionskrankheiten des Menschen besser zu therapieren.

Anzahl und Art der verwendeten Tiere: Da wir unsere Forschungsergebnisse aus dem Labor nicht direkt an Patienten testen können und wollen, greifen wir auf die Maus als experimentelles Labortier zurück. Das Maus-Immunsystem ist dem menschlichen erstaunlich ähnlich und erlaubt direkte Rückschlüsse, die für die Behandlung von menschlichen Patienten genutzt werden können. Um unsere in vitro Experimente im lebenden Organismus zu validieren, planen wir bis zu 1280 Labormäusen von genetisch definierten Mausstämmen zu untersuchen, denen definierte Teile des Genoms fehlen. Damit können wir die Rolle von einzelnen Genen in der TLR-induzierten Immunantwort studieren.

Angaben zur Erfüllung der „3R“: Im Hinblick auf das 3R Konzept (Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung) versuchen wir in diesem Projekt wo möglich Zellkultur Techniken zu verwenden, um die zelluläre Antwort auf TLR-Stimulation zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der „3Rs“ verwenden wir international angesehene etablierte Tierversuchsmodelle, sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen, um die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

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

1. Angabe über die Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Zunahme antibiotikamultiresistenter Keime in den letzten Jahren hat zur Folge, dass Maßnahmen für die Reduktion der resistenten Keime nicht nur im Humanbereich, sondern auch im Nutztierbereich getroffen werden müssen. Einerseits sollen Antibiotika vernünftig und verantwortungsvoll eingesetzt werden, andererseits ist es wichtig Möglichkeiten zur Reduktion antibiotikaresistenter Keime zu finden. Ziel dieses Projektes ist es, einen Nachweis zu liefern, dass antimikrobiell wirkende Futterzusatzstoffe (Futtersäuren, phytochemische Additive) resistente und multiresistente E.coli im Verdauungsbrei von Broilern reduzieren. E.coli werden aus dem Verdauungsbrei der Broiler isoliert und auf deren Empfindlichkeit gegenüber diverse Antibiotika mittels Agardiffusionstest überprüft. Der Nachweis, dass der getestete Futterzusatzstoff resistente E.coli reduziert, basiert auf dem Vergleich der Anzahl der resistenten E.coli im Verdauungsbrei in den verschiedenen Fütterungsgruppen. Zu einem Zeitpunkt während des Versuches und an Ende des Versuches wird ein Teil der Tiere zur Probennahme euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Broiler (Ross)

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

Für dieses Versuchsziel gibt es kein in vitro System. Es wurde zuvor versucht resistente E.coli in Kotproben von Broilern nachzuweisen, allerdings beinhalten Kotproben viele Verunreinigungen, wodurch die E.coli Anzahl verfälscht wird, weshalb zum Nachweis einer Reduktion die Entnahme von Verdauungsbreiprüben notwendig ist. Die beantragten Versuchstiere sind nach Power Berechnungen bereits die Minimalvoraussetzung um eine statistische Verwertbarkeit und somit Beantwortung dieser wissenschaftlich wichtigen Fragestellung mit der notwendigen Qualität zu gewährleisten.

Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten werden. Alle Broiler werden in Gruppen mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und wenn notwendig euthanasiert.

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

Fische haben eine unter den Wirbeltieren einzigartige Vielfalt an Mechanismen zur Lautbildung und zur Verbesserung ihrer Hörfähigkeiten hervorgebracht. Die weltweit größte Artenfülle an Süßwasserfischen findet man in den Gewässern des Amazonassystems, und die überwältigende Mehrheit dieser Amazonasfische zählt zur Gruppe der Otophysi, welche die Schwimmblase über eine Kette von Knöchelchen mit dem Innenohr gekoppelt und auf diese Weise ihre Hörfähigkeiten enorm gesteigert haben. Amazoniens Fische sind nicht stumm, sondern zahlreiche Arten sind dazu imstande, Laute zu produzieren und akustisch zu kommunizieren. Unser Wissen in der Fisch-Bioakustik ist allerdings noch sehr beschränkt, ganz besonders trifft das auf die zahllosen Arten aus tropischen Süßgewässern zu.

In Kooperation mit Forschungsgruppen aus Brasilien und Belgien werden in Wien bioakustische Studien an Vertretern von zwei Ordnungen der Otophysi, an Welsen und Salmiern, durchgeführt. Das Projekt beinhaltet sowohl Freilandarbeiten (Aufnahmen von Fischlauten im Biotop, Aufnahme von Gewässer- und Schiffslärm, Fischfang), als auch Laborarbeiten (Hörmessungen an den Versuchstieren, Aufnahme von Fischlauten im Aquarium, Verhaltensversuche, sowie Arbeiten an Morphologie und Anatomie der Fische). Die Feldstudien werden im Amazonasgebiet durchgeführt, die Laborstudien in den Räumlichkeiten der beteiligten Institute in Österreich, Brasilien und Belgien. Für die Studien werden Lautaufnahmen und Hörmessungen an insgesamt maximal 300 Individuen aus ca. 30 Arten von Welsen aus den Familien der Antennenwelse, Dornwelse, Falschen Dornwelse, Harnischwelse, Panzer- und Schwielenwelse, Schmerlenwelse und Walwelse, sowie zu Vergleichszwecken aus den Familien der Aalschwanzwelse, Echten Welse und Fiederbartwelse, und an etwa sechs Arten von Salmiern aus den Familien der Echten Salmier und Sägesalmier durchgeführt.

Sowohl Lautaufnahmen als auch Hörmessungen stellen Tierversuche geringen Schweregrades dar, bei dem die Tiere keinerlei Schaden nehmen. Vor und nach den Versuchen werden die Fische in ihren Haltungsansprüchen angepassten Aquarien gehalten und artgerecht mit verschiedensten Trocken- und Lebendfuttersorten ernährt.

Für die Aufnahme von Schreck- und Drohlauten im Wasser und an Luft werden die Fische in der Hand des Experimentators in einem definierten Abstand zum Hydrophon bzw. Mikrofon gehalten und die von den Tieren meist sofort abgegebenen Laute aufgezeichnet und ihr Schalldruckpegel gemessen. Weiters werden Langzeitaufnahmen mittels Hydrophonen in den Hälterungsaquarien gemacht und diese auf abgegebene Laute analysiert.

Hörmessungen werden mittels der sogenannten AEP-Aufnahmetechnik durchgeführt. Hierbei werden als Reaktion auf Schallreiz generierte elektrische Potentiale von der Haut des Fisches abgeleitet und analysiert. Die zur Ableitung verwendeten Elektroden werden dabei nur an die Haut des Fisches gepresst, aber nicht eingestochen. Während des Versuches wird der Fisch durch vorhergehende Injektion eines Muskelrelaxans (Flaxedil) ruhig gestellt und mittels einer Pipette mit frischem Atemwasser beatmet. Die Tiere erholen sich von der Wirkung des Flaxedils innerhalb weniger Stunden und tragen von diesen Versuchen keinerlei bleibende Schäden davon.

Es werden pro Versuchsansatz sechs Individuen pro Art bzw. Gruppe bezüglich ihrer Hörfähigkeiten getestet; sechs Datensätze sind die Mindestzahl, um statistisch sattelfeste Ergebnisse zu erhalten; für die Lautanalysen sind zumindest jeweils zehn Einzellaute von mindestens sechs Individuen notwendig, welche von den Tieren meist innerhalb von weniger als einer Minute abgegeben werden. Ziel dieser Grundlagenforschung ist es einerseits, zu großen Teilen noch ungeklärte Fragen der Fischbioakustik zu beantworten. Dies betrifft alle das Hören, die Lautbildung und die Schallkommunikation betreffenden Fragen, angefangen von daran beteiligten Strukturen, Knochen, Zellen und Organen, bis hin zu evolutionsbiologischen, verhaltensbiologischen und kognitiven Fragestellungen. Ein weiter, immer mehr an Bedeutung gewinnender Forschungsbereich bezieht sich auf Umwelt-, Art- und Biotopschutzfragen, nämlich auf den Einfluss von Lärm auf das Verhalten von Fischen. Menschlicher Lärm, verursacht durch Industrie, Freizeitaktivitäten, Schiffslärm, aber auch durch Änderung der Geräuschkulisse in Gewässern, z.B. durch Flussbegradigungen, ist ein Faktor, der künftig vermehrt bei Umweltschutzbemühungen aller Art bedacht werden muss.

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

Der Zebrafisch ist ein international anerkannter Standardorganismus zur Erforschung grundlegender Mechanismen der Entwicklung und zur Modellierung von Erbkrankheiten des Menschen. Ziel des Projektes ist die Sicherstellung der Authentizität und die Konservierung von Zebrafischlinien, die in Forschung und Lehre benötigt werden.

Diese Sicherstellung der Authentizität erfolgt mittels Genotypisierung von DNA aus entnommenen Flossenspitzenbiopsien. Die Konservierung der Linien erfolgt über das Einlagern von Spermaproben in flüssigem Stickstoff (Kryokonservierung).

Mutationen die in homozygoten Tieren keine offensichtlichen Phänotypen auslösen, und transgene Linien die keine dominanten Marker (z.B. fluoreszente Proteine) ausbilden, können nur über molekulare Methoden zugeordnet werden.

Zur Feststellung des Genotyps auf molekularer Ebene stehen unterschiedliche Methoden der DNA-Untersuchung zur Verfügung. Als DNA-Quelle dient in allen Fällen der distale Teil der Flosse. Die Gewebeentnahme (Flossenspitzenbiopsie) erfolgt ausschließlich an betäubten Tieren mit einer Mindestgröße von 1,5 cm (>2 Monate). Die Methodik ist vergleichbar mit der Schwanzspitzenbiopsie bei Mäusen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bei Zebrafischen eine volle Regeneration des entnommenen Flossengewebes nach nur wenigen Tagen vollzogen ist, die Tiere also keinerlei bleibende Schäden von einer Flossenspitzenbiopsie davontragen.

Zur Identifizierung von Nachkommen von genetisch veränderten Fischlinien sollen 3.000 Schwanzbiopsien über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt werden.

Die Kryokonservierung der Linien dient neben der Sicherung gegen einen möglichen Verlust, z.B. durch Krankheiten, auch der Reduktion der in der Zuchtanlage gehaltenen Tiere. Die Konservierung wird über die Gewinnung von Spermien aus betäubten adulten Männchen und einer Lagerung der Spermien in Stickstoff erreicht. Falls Bedarf für eine Wiederbelebung einer Linien besteht, können diese Spermien aufgetaut und mittels in vitro Befruchtung mit aus adulten Weibchen gewonnenen Eizellen eine neue Generation von heterozygoten Tieren gewonnen werden. Die Entnahme von Spermien zur Kryokonservierung bzw. in-vitro Fertilisierung erfolgt ausschließlich zum Zwecke des Erhalts der betreffenden Linien, wobei pro Linie jeweils zehn Spermaproben entnommen und je fünf davon in zwei getrennten Flüssigstickstoff Tanks eingelagert werden.

Insgesamt sollen 1.000 Spermaentnahmen über einen Zeitraum von 5 Jahren durchgeführt werden.

Die sorgfältige und regelmäßige Bestimmung des Genotyps jedes Nachkommen sowie die Kryokonservierung der Spermien garantiert, dass nicht unnötig viele Tiere gezüchtet werden. Diese Maßnahmen sind Merkmale verantwortungsbewusster Zuchtbetreuung und tragen im Sinne des „3R Prinzips“ zur Reduktion und Vermeidung von Tierversuchen bei.

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

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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Wir konnten zeigen, dass durch intraperitoneale Injektion mit spezifischen kurzen LNA-oligos (Locked Nucleic Acids), welche die kurze, regulatorische microRNA-193a (miR-193a) inhibieren, eine Verbesserung der Proteinurie/FSGS erzielt werden kann. Es gilt nun in weiterer Folge abzuklären, ab welchem Zeitpunkt der miR-193a-Überexpression die FSGS irreversibel ist, wie sich die Inhibition der beiden unterschiedlich miR-193a-Stränge, einzeln und kombiniert, auf den therapeutischen Erfolg auswirkt und ob andere Organe (mit besonderer Blickrichtung Tumorigenese) in Leidenschaft gezogen werden.

Die Überprüfung einer FSGS *in vivo* erfolgt über die Albumin Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 489 Mäuse benötigt.

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich *in vitro* getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem *in vivo* Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine nichttierische Alternative.

Die Belastung der Versuchstiere wird auf ein Minimum reduziert und die Beurteilung des klinischen Zustandbildes erfolgt täglich. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Haltung vermindert.

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

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

Die ansteigende Fettleibigkeit ist für die dramatische Häufung von Atherosklerose und Typ 2 Diabetes mellitus verantwortlich. Die momentan verfügbaren therapeutischen Strategien gegen dieses kardiovaskuläre Risiko sind nicht ausreichend, da die zellphysiologischen Ursachen nur ungenügend verstanden sind. Eine Störung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität sind jedenfalls zwei prominent diskutierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2. Zusätzlich hat sich rezent gezeigt, dass eine chronische Entzündung, welche im Wesentlichen durch entzündliche Makrophagen im viszeralen (intraabdominalen) Fett vorangetrieben wird, die eine Glukoseintoleranz und eine Insulinresistenz begünstigen bzw. auslösen. Die zugrundeliegenden zellulären Moleküle in Makrophagen, die die Entzündung und den Glukosemetabolismus regulieren, sind jedoch nur unzureichend erforscht. Die Projektidee zielt darauf ab, die Rolle von Signaltransduktionswegen in Makrophagen zu erforschen, die die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität steuern. Die Erforschung der Signaltransduktionswege, die in Makrophagen den Stoffwechsel regulieren, lassen neue therapeutische Ansätze erwarten, um metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen künftig besser verstehen und auch behandeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: Stamm C57BL/6; 288 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 (Vermeidung nicht möglich). Um die Streuung der Versuchsergebnisse zu minimieren, werden die Haltungs- und Versuchsbedingungen optimal standardisiert und Littermates als Kontrolltiere eingesetzt. Zur Einschränkung der Belastung wurden außerdem stringente Abbruchkriterien definiert. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

Ad 1.: Organ-spezifische, autoimmune Entzündungsreaktionen stellen ein großes Problem für betroffene Patienten dar, da diese Erkrankungen bisher häufig nur mittels einer generellen Unterdrückung des Immunsystems therapiert werden können. Für den Patienten bedeutet dies allerdings, dass durch das geschwächte Immunsystem häufig Infektionen auftreten und eine erhöhte Anfälligkeit für Tumorerkrankungen besteht. Statt einer generellen Unterdrückung des Immunsystems wäre es sinnvoller, die Behandlung auf die tatsächlich beteiligten Komponenten des Immunsystems einzuschränken, also auf Antikörper, T-Zellen und Fresszellen. Aus diesem Grund führten wir Zellkultur-Experimente durch, mit deren Hilfe wir zuerst einmal die an Organspezifischen Entzündungsreaktionen beteiligten Kandidaten identifizieren. Im Rahmen dieser Experimente fiel unser Verdacht auf spezielle T-Zellen mit folgenden Eigenschaften: 1. Diese T-Zellen erkennen das gleiche Protein wie die krankmachenden Antikörper, könnten also bei der Produktion dieser Antikörper "helfen". 2. Das von diesen T-Zellen erkannte Protein wird auch in dem Zielgewebe der Organ-spezifischen Autoimmunerkrankung produziert. Sind die T-Zellen, die zur Produktion von krankmachenden Antikörpern führen auch die T-Zellen, die später die Entzündungsherde hervorrufen können oder muss es sich dabei um zwei vollkommen unterschiedliche T-Zell-Populationen handeln? Mit den hier beantragten Versuchen soll diese Frage geklärt werden.

Ad 2.: Insgesamt werden 312 Lewisratten benötigt.

Ad 3.: Leider können derartige Entzündungsreaktionen nicht in Zell- und Gewebekultursystemen reproduziert werden, da sich die T-Zellen beim Durchwandern von Immunorganen und der Blut-Gewebs-Schranken im lebenden Organismus in ihren Eigenschaften deutlich von denen in Kultursystemen unterscheiden. Deswegen kann zur Aufklärung der Rolle dieser Zellen nicht auf Tierexperimente verzichtet werden. Um die Zahl der für diese Experimente vorgesehenen Tiere so gering wie möglich zu halten, wurde die benötigte Tierzahl durch statistische Fallzahlberechnungen ermittelt. Desweiteren werden Lewisratten unter standardisierten Bedingungen verwendet, da diese Tiere für die Untersuchung Organ-spezifischer Entzündungsherde besonders geeignet sind und daher nur mit sehr wenigen Ausfällen zu rechnen ist. Zur Verminderung der Krankheitssymptome und zur Verfeinerung der Experimente wird die Zahl der eingesetzten T-Zellen so gewählt, dass ein möglichst geringer Schweregrad klinischer Symptome zu erwarten sein wird.

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

Ad 1.: Obwohl die erste, meist schützende Antwort auf eindringende Keime die Einleitung einer Entzündungsreaktion ist, kann es oftmals vorkommen, dass die Entzündung selbst mehr Schaden anrichtet -und somit zum Tod führen kann. Diese sogenannte überschießende Entzündungsreaktion ist ein großes Problem in der klinischen Praxis und verantwortlich für hohe Sterblichkeitsraten nach Infektionen. Das Ziel dieses Tierversuches ist es nun bisher unbekannte Mechanismen der Regulation der Entzündungsantwort im Rahmen von Infektionen zu untersuchen, mit der Hoffnung neue therapeutische Ansätze zu finden, die eine überschießende Entzündung verhindern können. Der Ansatz dieser Studie ist ein spezieller Rezeptor, der die Produktion von proinflammatorischen körpereigenen Substanzen (Zytokine) limitiert und so eine potentiell schädliche Entzündung zu vermeiden vermag.

Ad 2.: 192 C57BL/6 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

Ad 3.: Das Projekt verwendet ein sehr gut etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell mit standardisierten Haltungs-und Versuchsbedingungen und berücksichtigt somit alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Entsprechende Vorversuche wurden an Zelllinien durchgeführt. Dem 3R-Konzept wird weiters durch Standardisierung der Haltungs-und Versuchsbedingungen, durch die Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Fallzahlberechnung und somit zur Reduktion der benötigten Tiere Rechnung getragen. Zur Minderung der Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten.

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

Der Zebrafisch (oder auch Zebrabärbling) ist ein international anerkannter Modellsystem für genetische Studien an menschlichen Erbkrankheiten. Der Zweck des Projektes ist die für diese Grundlagenforschung absolut notwendige Aufrechterhaltung der Zucht von heterozygot mutanten und transgenen Zebrafischlinien, die keinerlei phänotypischen Veränderungen aufweisen. Die Haltung dieser Linien liefert keinerlei Hinweise auf Belastungen, d.h. diese Tiere lassen sich in folgenden Punkten nicht von wildtypischen Tieren unterscheiden: Wachstum, Morphologie, Fress-, Sozial- und Sexualverhalten, Fertilität, Gesundheit der nicht homozygot mutanten Nachkommen und Lebenserwartung. Anders als bei der Belastungseinstufung bei Säugetieren gibt es bei Fischen jedoch bisher keinen Kriterienkatalog durch den die Belastung eindeutig festgelegt werden kann. Aufgrund der fehlenden Dokumentation gelten alle Fischlinien somit formal als ‚vorläufig belastet‘. Daher handelt es sich hier um einen Pilotantrag zur Festlegung zukünftiger Richtlinien für die Einstufung von Fischlinien.

Es werden ausschließlich die für die Forschung notwendigen Linien gehalten, wobei die Nutzung auf das Ansetzen von Verpaarungen zwecks Gewinnung von Embryonen limitiert ist. Um nicht genutzte Linien zu erkennen, wird jede Verpaarung protokolliert und nicht genutzte Linien werden konserviert (Kryokonservierung von Spermaproben) und die Tiere anschließend eingeschläfert. Zur Sicherstellung der Forschung wurde für jede Linie separat die dafür notwendige Anzahl ermittelt. In Summe ergibt sich daraus ein derzeitiger Bedarf zur Zucht von jährlich 5.550 Tieren (2.050 heterozygot mutante Tiere, und 3.500 hetero und homozygot transgene Tiere)

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Seit 2013 gilt Adipositas in den USA offiziell als Krankheit und ist ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen, wie Diabetes, Fettleber, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Schlaganfall und bestimmte Krebsformen. Weltweit sind derzeit mehr als 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig, davon mehr als 300 Millionen fettleibig (WHO, 2012). Adipositas ist dadurch zu einer der größten Herausforderungen für nahezu alle Gesundheitssysteme der Welt geworden.

Ziel des Tierversuches mit dem Titel „Rolle der Hämoxygenase-1 in Adipozytendifferenzierung“ ist es, den Einfluss der Hämoxygenase-1 (HO-1) auf die Fettenstehung in den unterschiedlichen Fettdepots (subkutan gegen viszeral) zu untersuchen. Dem Enzym HO-1 wird eine große Bedeutung als Schutzfaktor mit zahlreichen anti-inflammatorischen Eigenschaften zugeschrieben.

Interessanterweise konnten Studien auch zeigen, dass eine mit Chemikalien erzielte systemische HO-1 Aktivierung Adipositas und Diabetes in Mäusen und Ratten bessern kann. Diese Daten lassen vermuten, dass HO-1 eine wichtige Rolle im Sauerstoffwechsel spielen könnte. Alle bisher durchgeführten Studien haben aber schwere Limitationen: (i) die systemische (i.e. nicht organ/zelltyp-spezifische) und (ii) die nicht HO-1 spezifische Wirkung der verwendeten Chemikalien.

Im vorgelegten Tierversuch planen wir, mit einem konditionalen Mausmodell das Enzym Hämoxygenase-1 gezielt in den Präadipozyten der Maus zu überexprimieren. Dadurch wird es erstmals möglich, die physiologische Rolle des Moleküls in der Adipozytenentwicklung zu verstehen. Von diesem besseren Verständnis erwarten wir uns als Nutzen des Tierversuches im besten Fall auch Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser stark zunehmenden Krankheitsbilder.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Als Versuchstiere werden insgesamt maximal 124 Mäuse unterschiedlichen Genotyps eingesetzt.

Die Mäuse der Versuchsgruppen werden durch Kreuzung des konditionalen HO-1^{fl/+} Stammes mit einer PDGF Rezeptor alpha Cre Mauslinie gezüchtet. Zur Züchtung der 124 männlichen experimentellen Tiere werden statistisch insgesamt 365 Tiere benötigt. Da es zu einer leicht abweichenden Verteilung der Geschlechter und Genotypen bei den Nachkommen kommen kann, werden für das Projekt insgesamt 500 Mäuse veranschlagt.

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

Vermeidung- Replacement

Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Präadipozyten-Hämoxygenase auf Adipogenese zu studieren. Im Tierreich ist die Hämoxygenase-1 nur bei Plazentatieren zu finden. Mäuse sind derzeit immer noch die einzige Wirbeltierspezies in der Gene einfach zelltyp-spezifisch ein- und ausgeschaltet werden können. Zellkultursysteme für Adipozyten können das Mausmodell nicht ersetzen, da in vitro differenzierte Zelllinien sich mit ihrer multilokulären Fettverteilung erheblich von reifen Adipozyten im Fettgewebe unterscheiden. Desweiteren kann man mittels Zelllinien keine Aussage über Fettdepotspezifische Unterschiede treffen und primäre Vorläuferzellen aus Fettdepots von Wildtyp Mäusen sind bereits zur Differenzierung vorprogrammiert, wodurch mögliche Effekte übersehen werden könnten. Daher existieren für den vorgelegten Tierversuch keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung- Reduction

Um die Variabilität der Ergebnisse möglichst gering zu halten, werden alle Versuche standardisiert durchgeführt. Diese Vorgangsweise garantiert nicht nur eine internationale wissenschaftliche Vergleichbarkeit, sondern ermöglicht auch eine Reduktion der Anzahl benötigter Mäuse.

Unterstützt von der Verwendung geeigneter statistischer Methoden hilft diese Vorgangsweise - unter Einhaltung der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt - die Anzahl der benötigten Tiere möglichst gering zu halten. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zell-Kultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

Verbesserung- Refinement

Die Versuche werden unter möglichst stressfreien und standardisierten Bedingungen durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch "bekannte" Personen sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Geräusche, Gerüche, Licht, Luftfeuchtigkeit) sollen Stress jeglicher Art möglichst zu vermeiden helfen. Damit gehen auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl benötigter Versuchstiere einher.

Nichttechnische Projektzusammenfassung (gemäß § 31 TVG 2012)

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

Ziel dieses Projektes ist es die Innervation des Auges durch das autonome Nervensystem zu verstehen. Hierfür werden Nervenbahnen welche das Auge versorgen und nicht dem Sehvorgang dienen einzeln und in Kombination durchtrennt. Anschließend Messungen des Augendruckes, des Blutflusses und der Aderhautdicke geben Rückschlüsse auf die beteiligten Systeme und deren Kompensationsmechanismen, welche molekularbiologisch und immunhistochemisch untersucht werden. Darstellung der Nervenbahnen mit Markierungssubstanzen liefert Hinweise auf den Ursprung und das Ziel der autonomen Nervenbahnen. Die geplanten Experimente zeigten in vorausgehenden Untersuchungen keinen direkten Einfluß auf das allgemeine, soziale und Futterverhalten der Tiere, so dass von einem geringen Schaden ausgegangen wird. Der Nutzen wird als sehr hoch angesehen, da die autonome Nervensteuerung des Auges unverstanden ist. Eine Fehlregulation führt jedoch zu vielseitigen Erkrankungen (z.B. Grüner Star, Makula-Erkrankung) welche nicht therapierbar sind und letztendlich unweigerlich zur Erblindung führen. Ein Verständnis des autonomen Nervensystems wird daher zu neuen Therapieansätzen führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Untersuchungen sind 50 Haushühner (*Gallus domesticus*) aus Käfighaltung vorgesehen da diese das am besten verstandene Modell der Aderhautinnervation als auch Aderhautdicke sind. Trotz Unterschiede im Aufbau des Auges sind bisherige Immunhistochemische Ergebnisse auf Säugetiere allgemein als auch den Menschen im Besonderen übertragbar.

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

Vorgeschlagen Experimente dienen der Grundlagenforschung und können daher nicht am Menschen sondern nur im Tierexperiment durchgeführt werden. Darstellung von Nervenbahnen als auch physiologische Experimente dienen hierbei gleichzeitig sowohl für molekularbiologische als auch immunhistochemische Untersuchungen wodurch die Anzahl der Versuchstiere gemindert wird. Auf Basis dieser Versuche lassen sich zukünftige physiologische Experimente eindeutiger und besser interpretieren wodurch die Anzahl der Versuchstiere ebenso reduziert werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2017 vorgesehen.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Das Glaukom zählt in der westlichen Welt zu den Haupterblindungsursachen. Pathophysiologisch ist das Glaukom durch einen Verlust von retinalen Ganglienzellen und (als Folge davon) durch charakteristische Veränderungen im Gesichtsfeld gekennzeichnet. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms ist ein erhöhter Intraokulardruck. Dementsprechend ist bekannt, dass eine Verringerung des Intraokulardrucks zu einer Verminderung des Progressionsrisikos der Erkrankung führt. Um die unmittelbaren Folgen eines Intraokulardruckanstieges zu untersuchen, sollen Ratten als Modellorganismus verwendet werden. Durch die experimentelle Erhöhung des Augeninnendrucks unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen und die anschließende histologische Untersuchung von Gehirn, Sehnerven und Augen sollen die Schäden an diesen Organen sichtbar gemacht und quantifiziert werden.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Für das Projekt werden 48 Ratten (*Rattus norvegicus*) vom Stamm Long-Evans verwendet.

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Replacement, Refinement, Reduction)

Vielen Studien zum Thema Glaukom wurden an Affen durchgeführt. Die Ratte eignet sich aber auf Grund ihrer Größe und den einfachen Haltungsbedingungen als ideales Modell für diese Methode.

Das im Projekt verwendete optische Kohärenztomographie System wurde speziell für die Anwendung an Kleintieren entwickelt. Die Messungen mit dem Gerät sind berührungslos und nicht invasiv. Durch die hohe Genauigkeit des Systems konnte die Gesamtzahl der Versuchstiere verringert werden. Sämtliche Interventionen am Versuchstier werden nur in tiefer Narkose durchgeführt.

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

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 Kommunikationen 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 benötigt daher Experimente an lebenden Tieren. In diesem Projekt werden Nager als Versuchstiere verwendet, da sie ähnliche Arten von Nervenzellen und Hirnregionen haben, die gleichen Neurotransmitter und Rezeptoren verwenden, und ähnliche kognitive und soziale Merkmale wie Menschen aufweisen. In diesen Versuchen, wird die Aktivität von Nervenzellen bestimmt, während die Tiere neue Informationen lernen und anwenden. Dadurch werden grundlegende Erkenntnisse darüber gewonnen, wie komplexe Prozesse im Gehirn ablaufen. Diese Erkenntnisse sind von unabdingbarer Bedeutung, um Krankheitsbilder wie Alzheimer's, Demenz oder Lerndefizite zu verstehen und in Zukunft bessere Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

Insgesamt sollen 200 Long-Evans Ratten verwendet werden.

In den vorliegenden Experimenten soll eine neuartige bildgebende Methode verwendet werden und die Aktivität von hunderten Nervenzellen gleichzeitig bestimmt werden. Dadurch kann die Anzahl der Versuchstiere im Vergleich zu herkömmlichen Methoden reduziert werden kann (Verminderung). Ein allgemeines Wohlbefinden der Versuchstiere ist bei diesen Experimenten unbedingt erforderlich, damit ein erfolgreiches Lernen der Tiere möglich wird. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung (Verfeinerung) wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Notfallsoperationen wie nach Darmdurchbruch bei entzündlichen Darmerkrankungen, Darmverschlüsse oder blutende Geschwüre im Magen-Darmtrakt kommen relativ häufig vor und zählen zu den schwierigsten Eingriffen in der Chirurgie. In den meisten Fällen ist der/die PatientIn in einem sehr schwachen Zustand und kann sich sogar in Lebensgefahr befinden. Der Arzt muss wichtige und komplizierte Entscheidungen schnell treffen und die richtigen Handlungen geschickt setzen. Im Rahmen eines Workshops werden die schwierigsten Eingriffe trainiert, die im Rahmen einer klinischen Notfallsituation nicht erst geübt und somit auch nicht ausgeführt werden können mangels vorherigen Trainings. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter durchgehender veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt. Die operativen Eingriffe an den Schweinen werden in laparoskopischer Technik (welche auch minimal invasiver Technik, oder „Knopflochchirurgie“ genannt wird) durchgeführt. Das Erlernen der laparoskopischen Chirurgie verläuft anders als für die konventionelle Bauchchirurgie, wo der Bauchraum mit einem größeren Schnitt geöffnet wird und ein erfahrener Chirurg die Instrumente leicht übernehmen kann wenn Schwierigkeit auftreten. Somit ist es unerlässlich, dass ein Chirurg in Ausbildung für laparoskopische Chirurgie Möglichkeiten hat, mit praxisnahen Übungen, am zweckmäßigsten am narkotisierten Tier, sich die notwendigen Fähigkeiten anzueignen. In dem praxisorientierten Kurs wird die allerneueste Information zur Diagnostik und zum Therapiemanagement vermittelt. Internationale Richtlinien werden durchgenommen und auch viele komplexe, aber anschauliche Fallbeispiele präsentiert mit der Möglichkeit zur ausführlichen Diskussion. Der Kurs richtet sich sowohl an Ärzte in Ausbildung als auch an Fachärzte, damit sie diese neuen Möglichkeiten zur möglichst schonenden und zugleich hoch effektiven operativen Behandlung von Patienten mit sehr ernstesten Erkrankungen im Bauchraum kennen lernen. Es ist bereits einwandfrei wissenschaftlich erwiesen, dass diese Form der Chirurgie die Häufigkeit von Komplikationen und die Anzahl der Todesfälle reduziert. Der Arzt/die Ärztin, der oder die diese Techniken erlernt hat kann sie dann mit gestärktem Selbstvertrauen in seinem/in ihrem Krankenhaus wirkungsvoll einsetzen, sehr zum Wohl der Patienten. Dass der Kurs von nationalen und internationalen Gremien unterstützt und akkreditiert wird, bürgt für die hohe Qualität dieses Lehrgangs.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

25 Hausschweine für 5 Jahre

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Replacement, Reduction, Refinement, zu Deutsch Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Während der Eingewöhnungszeit der Tiere wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegerinnenpersonal zusätzlich zum Wohl der Tiere Enrichment in Form von Bällen, Gummiringen etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen und Projektmitarbeiterinnen gewöhnt. Solche postpromotionellen Kurse bedürfen einer speziellen Infrastruktur, welche die Möglichkeit von Übungen sowohl am Kadaver als auch an vitalem Gewebe, z.B. in Form von Tierexperimenten erforderlich macht. Aus diesem Grund existieren weltweit nur wenige vergleichbare Ausbildungsprogramme, die inhaltlich dieser Thematik gewidmet sind Um die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden alle Übungen zuerst an einem humanen Kadaver vorgeübt. Erst danach wird für die Durchführung von Blutstillungsverfahren (Gewebe Kleber und andere z.T. neuentwickelte blutstillende Substanzen) und Gewebebehandlung am vitalen Organ an einem Tiermodell gearbeitet. Die Anzahl der Tiere wird so gering wie möglich gehalten, um dennoch eine ausreichende Trainingsmöglichkeit für jeden einzelnen Chirurgen zu gewährleisten. Die von internationalen Fachleuten im theoretischen Teil vorgetragenen und anschließend im praktischen Teil gezeigten Techniken sollen möglichst realitätsnah geübt werden können. Unsere Veterinärmediziner halten

sich permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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 die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung genetisch bedingter Diabetes am Modell Zebrafisch. Diabetes ist eine Krankheit, unter deren verheerenden und nicht behandelbaren Langzeitschäden ein signifikanter und steigender Anteil der Weltbevölkerung leidet. Dank neuer Methoden der Genomsequenzierung wurden in den letzten Jahren dutzende genetischer Risikofaktoren für den frühen Ausbruch von Diabetes und für die Entstehung von Typ 2 Diabetes identifiziert. Da es bisher jedoch kaum Tiermodelle für diese Risikofaktoren gibt, ist noch weitestgehend unbekannt warum und wie die entsprechenden Genvarianten Diabetes und damit verbundenen Krankheiten auslösen. In diesem Projekt sollen Zebrafische mit entsprechenden Genvarianten identifiziert werden, und daran die Auswirkung der Risikofaktoren auf Bildung und Funktion von Inselzellen, sowie die Langzeitfolgen von Hyperglykämie analysiert werden.

Ein besseres Verständnis der genetischen Ursachen von Diabetes und der Begleiterkrankungen des mit Diabetes einhergehenden hohen Blutzuckerspiegels ist Voraussetzung für die Schaffung neuer therapeutischer Ansätze der Diabetes-Behandlung.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für die Durchführung der Studien mit hyperglykämischen Fischen ist die Zucht von 360 homozygoten sowie 1000 heterozygoten Tieren erforderlich.

3. Angaben über die Erfüllung der 3R (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung).

Die Zucht der erwartungsgemäß phänotypisch wildtypischen Heterozygoten dient ausschließlich der Aufzucht der homozygoten Tiere. Wenn möglich sollen homozygote Tiere durch Verpaarung homozygoter Elterntiere generiert werden, wodurch sich die Gesamtzahl der gezüchteten Fische und der Genotypisierungen deutlich reduzieren ließe.

Alle Versuche an homozygoten Tieren werden ausschließlich an Gewebe- und Blutproben durchgeführt, für deren Entnahme die Tiere vorher euthanasiert wurden. Um die Gesamtzahl der Versuchstiere zu minimieren, werden alle Gewebe- und Blutproben von einzelnen Fischen für zahlreiche Analysen verwendet.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Adipositas ist ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche Erkrankungen, wie Diabetes, Fettleber, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Schlaganfall und bestimmte Krebsformen. Weltweit sind derzeit mehr als 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig, davon mehr als 300 Millionen fettleibig (WHO, 2012). Adipositas ist dadurch zu einer der größten Herausforderungen für nahezu alle Gesundheitssysteme der Welt geworden.

Ziel des Tierversuches mit dem Titel "Metabolische Rolle der Hämoxygenase-1 in Adipozyten - Einfluss auf Adipositas und Diabetes" ist es, neue Therapieansätze für die Behandlung von Adipositas und Typ 2 Diabetes zu identifizieren. Dem Enzym Hämoxygenase-1 (HO-1) wird eine große Bedeutung als Schutzfaktor mit zahlreichen anti-inflammatorischen Eigenschaften zugeschrieben. Interessanterweise konnten Studien auch zeigen, dass eine mit Chemikalien erzielte systemische HO-1 Aktivierung Adipositas und Diabetes in Mäusen und Ratten bessern kann. Diese Daten lassen vermuten, dass HO-1 eine wichtige Rolle im Sauerstoffwechsel spielen könnte. Insgesamt gesehen sind die gegenwärtig verfügbaren Daten aber sehr widersprüchlich. Alle bisher durchgeführten Studien haben aber schwere Limitationen: (i) die systemische (i.e. nicht organ-/zelltyp-spezifische) und (ii) die nicht HO-1 spezifische Wirkung der verwendeten Chemikalien.

Im vorgelegten Tierversuch planen wir, mit einem konditionalen Mausmodell das Gen HO-1 gezielt in den reifen Adipozyten der Maus auszuschalten. Dadurch wird es erstmals möglich, die (patho)physiologische Rolle des Moleküls in der Adipositas und der Entstehung von Typ 2 Diabetes zu verstehen. Von diesem besseren Verständnis erwarten wir uns als Nutzen des Tierversuches im besten Fall auch Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser stark zunehmenden Krankheitsbilder.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Als Versuchstiere werden insgesamt maximal 104 Mäuse unterschiedlichen Genotyps eingesetzt.

Die Mäuse der Versuchsgruppen werden durch Kreuzung des konditionalen HO-1^{fl/fl} Stammes mit einer Adiponectin-Cre Mauslinie gezüchtet. Zur Züchtung der 104 männlichen experimentellen Tiere werden statistisch insgesamt 345 Tiere benötigt. Da es zu einer leicht abweichenden Verteilung der Geschlechter und Genotypen bei den Nachkommen kommen kann, werden für das Projekt insgesamt 500 Mäuse veranschlagt.

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

Vermeidung – Replacement

Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Adipozyten-Hämoxygenase auf Adipositas und Diabetes zu studieren. Im Tierreich ist die Hämoxygenase-1 nur bei Plazentatieren zu finden. Mäuse sind die am niedrigsten entwickelten Tiere, an denen daher die geplanten Versuche vorgenommen werden können. Nur im Gesamtorganismus bestehen die komplexen zellulären und molekularen Signal-Netzwerke, welche die Homöostase des Energiestoffwechsels positiv bzw. negativ beeinflussen. Somit können komplexe Stoffwechselvorgänge des menschlichen Körpers wie Typ 2 Diabetes nur in einem intakten Wirbeltierorganismus simuliert werden, und Zellkulturen das Mausmodell nicht ersetzen. Daher existieren für den vorgelegten Tierversuch keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung- Reduction

Um die Variabilität der Ergebnisse möglichst gering zu halten, werden alle Versuche standardisiert durchgeführt. Diese Vorgangsweise garantiert nicht nur eine internationale wissenschaftliche Vergleichbarkeit, sondern ermöglicht auch eine Reduktion der Anzahl benötigter Mäuse.

Unterstützt von der Verwendung geeigneter statistischer Methoden hilft diese Vorgangsweise - unter Einhaltung der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt - die Anzahl der benötigten Tiere möglichst gering zu halten. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zell-Kultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

Verbesserung- Refinement

Die Versuche werden unter möglichst stressfreien Bedingungen und standardisierten durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch "bekannte" Personen sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Geräusche, Gerüche, Licht, Luftfeuchtigkeit) sollen Stress jeglicher Art möglichst helfen zu vermeiden. Damit einhergehen auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl benötigter Versuchstiere.

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

Die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD), an der viele Krebs- und Rheumapatienten leiden, ist nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Blutarmutsform. Bei Patienten, die sich in stationärer Behandlung befinden ist sie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig wurden Patienten, die an einer Anämie der chronischen Erkrankung litten mit Erythropoietin (EPO) behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass Erythropoietin vor allem in Tumorpatienten auch deutliche, ungewünschte Nebenwirkungen haben kann.

Da in den letzten Jahren durch intensive Forschung ein grosser Wissenszuwachs über die zu Grunde liegenden Mechanismen möglich war, wurden neue Therapiekonzepte erdacht. Diese basieren hauptsächlich darauf, dass man versucht negative Effekte des aktivierten Immunsystems auf die Blutbildung zu reduzieren bzw. vermehrt Eisen, das für die Bildung des roten Blutfarbstoffes unbedingt nötig ist, vermehrt aus den körpereigenen Fresszellen zu mobilisieren.

Leider zeigte sich in den letzten Jahren in verschiedenen Laboren, dass viele Mechanismen des Eisenstoffwechsels in Zellkulturexperimenten die Vorgänge im menschlichen Körper nicht widerspiegeln.

Unser Interesse fokussiert sich auf ein Modell der Anämie der chronischen Erkrankung. Die bisherigen Daten zu diesem Tiermodell zeigen eindeutig, dass es eine große Ähnlichkeit mit der beim Menschen auftretenden ACD aufweist und somit Daten aus dem geplanten Projekt gut auf den Menschen übertragbar sind.

In diesem Projekt wollen wir einen neuen vielversprechenden Wirkstoff testen.

In Zellkulturversuchen konnten wir die potentielle Wirksamkeit zeigen, die möglichen Aussagen sind aber, aufgrund der oben beschriebenen Gründe, leider limitiert. Trotzdem helfen die Zellkulturexperimente, die nötigen Tierzahlen zu reduzieren da die Dosisfindungsexperimente reduziert werden können.

Insgesamt sind 150 Ratten in diesem über 2 Jahre laufenden Projekt vorgesehen.

Auch wird die geplante genaue Datenaufzeichnung zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit bei ev. weiterer Projekte führen, was dazu beitragen wird, die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren.

Die Tiere werden fachgerecht gehalten und von ausgebildeten Tierpflegern betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmert sich ein Tierarzt um das Wohl der Tiere. Im Rahmen des Projektes erhalten verschiedene Gruppen jeden Tag über den oralen Weg das neue Therapeutikum bzw. eine Kontrolle verabreicht. Diese werden dann miteinander verglichen um ein bessere Verständnis für die Wirkung des neuen Therapeutikums zu erhalten.

Zusammenfassend soll dieses Projekt helfen die Therapie von Patienten die an einer chronischen Blutarmut im Rahmen von Krebserkrankungen und Rheuma leiden zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu steigern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2016 vorgesehen.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Bronchuskarzinom ist eine der häufigsten Todesursachen in Europa und eine effiziente Therapie im metastasierten Stadium der Erkrankung existiert nicht. Der vorliegende Tierversuch hat daher das Ziel, die Effekte einer Hemmung oder Überexpression von ANGPTL-4, eines im Tumor vorkommenden Faktors, zu untersuchen, um dessen Auswirkungen auf das Tumorstadium und das Metastasierungsverhalten des Bronchuskarzinoms zu untersuchen. In den Versuchen soll das Tumorstadium von Bronchuskarzinomzellen und von einer aus der Maus isolierten, metastatischen Zelllinie in Nacktmäusen etabliert werden. In weiterer Folge soll das Potential dieser Zellen hinsichtlich des primären Tumorstadiums und der Metastasierungsrate untersucht werden. Nach den Tierversuchen wird das Tumorgewicht bestimmt und es werden RNA/Proteinanalysen und immunhistochemische Untersuchungen des Tumorgewebes durchgeführt. Zur Beurteilung der Metastasenbildung sollen zudem die Organe (Lymphknoten, Lunge, Leber, Niere und Hirn) entnommen und immunhistochemisch bzw. zellbiologisch auf Metastasen untersucht werden. Die zu erwartenden Resultate sollen das Wissen um die bis dato unklare Rolle von ANGPTL-4 bei Wachstum und Metastasierung des Bronchuskarzinoms erweitern und idealerweise neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Bronchuskarzinoms aufzeigen.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Im vorliegenden Tierversuch werden 234 athymische Nacktmäuse verwendet.

Erfüllung der "3R" (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Im Sinne der „3R“ werden die Tiere für Untersuchungen für mehrere Fragestellungen gleichzeitig verwendet. Es werden sowohl die Auswirkungen auf das Primärtumorstadium und die Metastasierung des Tumors untersucht. Dadurch kann der Erkenntnisgewinn aus dem Tierversuch maximiert werden und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden.

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind.

Verminderung: Das verwendete Tiermodell ist ein gut etabliertes und akzeptiertes Tumormodell, das Versuche unter standardisierten Bedingungen ermöglicht, die zu einer Verminderung der Streuung der Ergebnisse führen und somit die Zahl der notwendigen Tiere reduziert. Durch die Vorkenntnisse aus mehreren anderen Tierversuchen, kann die Zahl der Tiere zusätzlich gering gehalten werden, da die bereits erhobenen Daten für den vorliegenden Versuch genutzt werden können.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt, der Stress der Versuchstiere wird minimal gehalten.

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

Ad 1: Die beantragten Tierversuche dienen der Beurteilung von Medizinprodukten und ihren Bestandteilen hinsichtlich ihres Potentials, eine Irritation und eine Hautsensibilisierung hervorzurufen. Sie werden nach den Normen der "International Standardisation Organisation (ISO)" insbesondere der ISO-Norm 10993-10:2010 unter „Good laboratory Practice (GLP) Bedingungen durchgeführt. Im Sinne des Tierschutzes wird auch entsprechend der ISO-Norm 10993-2:2006 gearbeitet.

Ad 2: Entsprechend der Norm werden zur Prüfung auf Irritationen maximal 30 Kaninchen, 250 Mäuse (drei unterschiedliche Konzentrationsprüfungen, eine Blindprobe und eine positiv-Kontrolle) und maximal 150 Meerschweinchen für den Maximierungstest beantragt.

Ad 3: Eine Vermeidung ist nicht möglich, da die Überprüfung von Medizinprodukten hinsichtlich einer möglichen schädlichen Wirkung nach dem Medizinproduktgesetz vor Marktfreigabe im Tierversuch erfolgen muss. Eine Verminderung der Tierzahl erfolgt insofern, als im Prüfverfahren ein stufenweises Vorgehen vorgeschrieben ist:

- chemische Charakterisierung des Prüfmaterials nach ISO 10993-9/-13/-14/-15/-18
- Literaturstudie über Bewertung der chem. und physik. Eigenschaften und des Irritations- und Sensibilisierungspotentials aller Bestandteile
- In-vitro Prüfungen hinsichtlich der Toxizität der Prüfsubstanzen werden -entsprechend der ISO-Norm 10993-5 -vor der Prüfung im Tiermodell durchgeführt.
- In-vivo-Tierversuche
- Klinische Studien

Eine Verfeinerung wird durch das klinische Monitoring durch erfahrenes und zertifiziertes Personal mit definierten Abbruchkriterien erreicht. Die Haltung der für diese Prüfungen verwendeten Tiere erfolgt unter standardisierten Bedingungen.

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen -Text hier eingeben
Ziel dieses Projektes ist die Erforschung der Rolle der Perizyten in der diabetischen Retinopathie mit Hilfe eines Perizyten spezifischen Reportergens in einer transgenen Maus. In den transgenen Mäusen wird durch eine Streptozotocin Injektion Typ 1 Diabetes erzeugt. Zum Zeitpunkt der Diabetes Induktion werden auch die Zielzellen (Perizyten) markiert und ihr Zellschicksal (Apoptose, Migration, Differenzierung) während dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie über Reporterproteine verfolgt und untersucht. Durch diese engmaschige Untersuchung der Perizyten im Krankheitsverlauf der diabetischen Retinopathie, soll ein optimaler Zeitpunkt für eine medikamentöse Intervention definiert werden und mit protektiven Substanzen das Überleben der Perizyten verbessert sowie das Regenerationspotential stimuliert werden. Eine Reduktion des retinalen Perizyten Verlustes in der diabetischen Retinopathie stabilisiert die Mikrozirkulation, verbessert die Durchblutung der Retina und verhindert damit ein Fortschreiten des Visusverlustes. Im Zuge der Untersuchungen wird der Einfluß einer veränderten Perizyten Abdeckung auf die Durchblutungsregulation in der diabetischen Maus in vivo gemessen.

2. Art und Anzahl der Tiere -Text hier eingeben

Für die Untersuchungen werden transgene Mäuse des C57BL/6 Stammes verwendet. Mit Hilfe dieser transgenen Tiere kann die Funktion, Migration, Apoptose sowie Differenzierung der Perizyten während der diabetischen Retinopathie zu definierten Zeitpunkten durch eine induzierbare Cre Rekombinase studiert werden. Die drei Fragestellungen des Projektes werden sequentiell bearbeitet und innerhalb von 2 Jahren sollen 216 transgene Mäuse untersucht werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) -Text hier eingeben

Mit Hilfe dieses transgenen Mausmodells wird es uns möglich sein, Perizyten zum Zeitpunkt der Diabetes Induktion zu markieren (eGFP Reporterprotein) und ihr Verhalten im Krankheitsverlauf der diabetischen Retinopathie zu studieren. Durch die Verwendung dieser speziellen transgenen Maus und einem etablierten Modell zur Induktion des Diabetes Typ I werden Daten generiert, die die Definierung eines optimalen Zeitpunktes für eine medikamentöse Intervention, um den Perizyten Verlust abzuwenden, ermöglichen. Im humanen Auge können nur Endpunkte des PC Verlustes nach dem Tod des Patienten untersucht werden. Obwohl Gefäßaussackungen, Neovaskularisierungen, Entblutungen und ein veränderter Blutfluß in humanen Patienten visualisiert und untersucht werden können, ist die Darstellung von PC und deren Einfluß auf die Durchblutungsregulation in vivo nicht möglich. Vielversprechende protektive Substanzen, die einem Verlust der PC im Kapillargebiet entgegenwirken, können nicht am Menschen getestet werden, sondern müssen zuerst im Tiermodell validiert werden. Nachfolgend beschriebene Untersuchungen (Messung der Durchblutungsregulation, Immunhistochemische Analysen der PC im Verlauf der DR) werden sequentiell im gleichen Tier durchgeführt und damit die Anzahl der Tiere minimiert.

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

Projektziele:

Metastasierung ist der wesentliche Prozess im Fortschreiten einer bösartigen Tumorerkrankung. Die Untersuchung von Mechanismen, die im Rahmen der Metastasierung eine Rolle spielen, ist wesentlich für das Verstehen von bösartigen Erkrankungen und für die Entwicklung neuer Therapien. Schritte der frühen Metastasierung werden in einem syngenem Tumormodell in transgenen und nicht transgenen Mäusen studiert. Das Hauptaugenmerk der Experimente liegt auf der Wanderung von Tumorzellen sowie der Interaktion mit Entzündungszellen des Wirtsgewebes.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

374 Mäuse mit unterschiedlichem Genotyp. Davon sind 152 transgene und 222 nicht transgene Mäuse

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Aufgrund der biologischen Komplexität nur in vivo möglich, die in vitro Möglichkeiten wurden ausgeschöpft.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere bewegt sich am unteren Rand für eine adäquate statistische Analyse und wurde durch Berechnung der Sample Size ermittelt.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt. Die verwendeten transgenen Tiere besitzen eine klar definierte genetische Veränderung, die die Tiere nicht beeinträchtigt.

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

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

Versuche am isolierten Herzen sind für die kardiovaskuläre, hämodynamische sowie die pharmakologische Forschung seit Jahrzehnten etabliert. Es ist nötig, Kenntnisse über die Mechanismen des strominduzierten Herzkammerflimmerns bei Frequenzen ungleich 50 Hz und Signalgemischen zu erlangen. Dies dient einerseits dem tieferen Verständnis der Vorgänge beim Herzkammerflimmern (Verifikation und Vertiefung der Spiral-Wave-Reentry Theorie), andererseits passt man den Wissensstand bezüglich des Gefährdungspotenzials des elektrischen Stromes an heutige (elektronikdominierte Verbraucher) Technologien an.

Ausgehend von grundlegenden Experimenten an isolierten Tierherzen, sollen über physiologisch fundierte Schlussfolgerungen, durch disjunkte theoretische Ansätze konvergente Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des strominduzierten Herzkammerflimmerns möglich werden.

Erstes Ziel ist die Ermittlung der Flimmerschwellen am isolierten Kaninchenherzen bezüglich Strom, Spannung, Durchflutungsvektor und Frequenz auf einem international anerkannten wissenschaftlichen Niveau, welches auch nachfolgenden, zukünftigen Forschungsvorhaben dienlich ist. In Folge soll ein funktionaler Zusammenhang (mathematisches Modell) zwischen exogenen Erregungen und der Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Herzkammerflimmern hergestellt werden.

Im Rahmen dieser Studie sollen Kaninchen in Vollnarkose die Herzen (Organentnahme) entnommen und an eine Isolierten-Herz-Apparatur angeschlossen werden, um durch einen elektrischen Stimulus induziertes Kammerflimmern standardisiert untersuchen zu können. ("Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion").

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen: 126

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

Das Versuchsssetup sowie das Protokoll mit Kaninchenherzen sind international etabliert und erlauben eine standardisierte Untersuchung der Fragestellung. Für den Erhalt aussagekräftiger Resultate ist die Versuchsgröße basierend auf einer Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung soll eine möglichst geringe Streuung der Versuchsergebnisse erzielt werden.

1. Angaben über Projektziele, einschließlich der zu erwartende Schaden und Nutzen

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung von *Trans-Splicing* Molekülen in einem "Selbstmord"-Gentherapie-Ansatz zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen - bei Epidermolysis Bullosa Patienten im Mausmodell. Rezessive dystrophe Epidermolysis Bullosa (RDEB) ist eine erblich bedingte Erkrankung, die zu massiven Blasenbildungen innerhalb der Basalmembranzzone (BMZ) der Haut und der Schleimhäute führt. Neben der massiven Blasenbildung weisen RDEB Patienten ein erhöhtes Krebsrisiko auf und können bereits in jungen Jahren ein aggressives Plattenepithelkarzinom (Squamous cell carcinoma, SCC) entwickeln. Bis dato gibt es keine erfolgreichen Chemo-oder Strahlentherapien und aufgrund des erhöhten Potentials zur Metastasierung müssen die Tumore in chirurgischen Eingriffen großflächig entfernt werden. Deshalb ist es notwendig neue und molekular geleitete Verfahren zu testen um eine erfolgreiche Therapie für diese Patientengruppe zu entwickeln. Durch die Verwendung von Spliceosome mediated RNA Trans-splicing (SMaRT), können wir das Suizidgen "Thymidinkinase" selektiv in Krebszellen exprimieren. Auf diese Weise sollte ausschließlich Tumorzellen auf Behandlung mit Ganciclovir getötet werden. Bemerkenswerterweise haben wir dies bereits experimentell *in vitro* bekräftigt. Der nächste notwendige Schritt ist die Evaluierung der Wirksamkeit dieser Behandlungsstrategie *in vivo* mittels Mausmodellen, da dies die Grundvoraussetzung für eine sichere Studie im menschlichen Körper ist.

Zu erwartender Nutzen: Entwicklung von neuartigen therapeutischen Möglichkeiten für diese aggressive Krankheit.

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: CB17-Prkdc^{scid}/lcrIcoCrI (strain code 236) oder *CrI:SHO*- Prkdc^{scid} Hr^{hr} (strain code 474)

Anzahl: Gesamt 50 Tiere

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

Wir, der 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:

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. Um die Wirksamkeit der "Selbstmord"Gentherapie richtig zu testen, sind daher Experimente mit lebenden Tieren erforderlich. Für den vorliegenden Tierversuch gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmethoden.

Reduction: Experimente sollten so entworfen sein, dass ein vergleichbarer Level an Information von der geringstmöglichen Anzahl an Tieren erreicht werden kann oder dass mehr Erkenntnisse von der gleichen Anzahl an Tieren erlangt werden können. Wir haben uns dazu entschieden, eine *in vivo* Detektionsmethode anzuwenden, da dies den Vorteil einer Überwachung der gleichen Gruppe an Mäusen über einen längeren Zeitraum bringt. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten

Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: (1) Sorgsame Definition unserer Ziele, (2) Effizienter Entwurf des Experiments um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden, und (3) Verwendung der gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele.

Refinement: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch (1) Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, (2) Sachkunde der beteiligten Personen, (3) Optimale Operationstechniken und (4) Optimale post-operative Betreuung, einschließlich exakter Anwendung von möglichst schmerzloser Endpunkte.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Das menschliche Immunsystem schützt uns vor Krankheitserregern und Fremdstoffen. Die Immunantwort muss aber sorgfältig reguliert werden, da Fehlreaktionen des Immunsystems die Ursachen vieler Erkrankungen, wie z.B. chronische entzündliche Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen, sind. Um die Ursachen von immunologischen Fehlreaktionen besser verstehen zu können, werden die grundlegenden Prozesse untersucht, die der Regulation der Immunantwort zugrunde liegen. Dadurch soll es auch möglich sein, neue potentielle Therapieansätze aufzuzeigen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

1232 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden die Untersuchungen und Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Der wesentliche Teil der Studie erfolgt in-vitro, wofür jedoch lebendes Gewebe und Zellen von Mäusen unterschiedlichen Genotyps erforderlich sind. Die Ergebnisse dieser sogenannten "in vitro" Systeme bilden dann die Grundlagen für weitere experimentelle Fragestellungen. Diese müssen dann zum Teil auch in einem Tiermodell durchgeführt werden müssen, da der Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nicht ausschließlich in Zellkulturmodellen untersucht werden können. Die Experimente zur Untersuchung von Immunreaktionen "in vivo" sind so geplant, dass ein mögliches Leiden der Tiere und die Anzahl an benötigten Tieren durch mehrere Maßnahmen reduziert werden:

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

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

(3) Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt.

(4) Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

Die Entwicklung und Funktion von B-Zellen wird stark von ihren Interaktionen mit dem lymphoiden Mikromilieu beeinflusst, indem dies zu Zellaktivierung, Zellvermehrung und Zellentwicklung führen kann. Diese Interaktionen und das gezielte Einwandern von B-Zellen in lymphatische Organe, das sogenannte Homing, ist abhängig von einer Vielzahl von Adhäsionsmolekülen und daran gekoppelten signalvermittelnden Proteinen. Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits zeigen, dass das Adhäsionsmolekül VLA-4 eine essentielle Rolle für die Infiltration der CLL Zellen in das Knochenmark spielt und darüber hinaus auch als prognostischer Faktor zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes geeignet ist. Integrin-linked Kinase (ILK) ist ein Signalmolekül, das sich unterhalb von VLA-4 befindet und dieses mit dem Zytoskelett und mit Proliferation- und Differenzierungs-induzierenden Signalwegen verbindet. Es wurde bereits in einer Vielzahl von Krebsarten gezeigt, dass die erhöhte Expression von ILK zu einem onkogenen Phänotyp führen kann. Die Funktion und Rolle von ILK in gesunden sowie in malignen B-Zellen wurde bisher noch nicht untersucht und ist demnach Forschungsgegenstand dieser Studie. In dieser Arbeit werden wir untersuchen, ob und mit welcher Funktion ILK an der gesunden B-Zell Reifung beteiligt ist. Die Ergebnisse der gesunden B-Zellen werden es uns erlauben, gezielte Untersuchungen im Leukämie-Mausmodell durchzuführen, deren Ergebnisse zum besseren Verständnis der Entwicklung der Krankheit aber auch zu einer möglichen Behandlungsstrategie beitragen können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt suchen wir um Erlaubnis an, 370 Mäuse in dieser Studie zu verwenden. Die im folgenden Abschnitt angegebene Anzahl an Tieren wurde statistisch ermittelt unter Berücksichtigung vergleichbarer publizierter Experimente und Methoden. Zur Etablierung der benötigten Kreuzungen und Zucht der benötigten Mäuse veranschlagen wir 140 C57Bl/6 Mäuse. Zur Analyse der B-Zell-Entwicklung, des Adhäsions- und Homingverhaltens von gesunden B-Zellen mit bzw. ohne ILK Expression benötigen wir 79 C57BL/6 Mäuse aus eigener Zucht. Um die Rolle und Funktion von ILK in CLL Tumorzellen auf die Chemosensitivität und auf das Adhäsion- und Homingverhalten zu analysieren benötigen wir 151 C57BL/6 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) Wir, der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R Regel (Replacement, Refinement, Reduction; Russell und Burch, 1959) bewusst und behalten diese bei der Planung und Durchführung der Experimente stets im Hinterkopf. Darüber hinaus haben bei uns das Wohlergehen und der Zustand der Tiere einen genauso hohen Stellenwert wie der Ausgang der Experimente bzw. der Studie. Replacement: In der Forschung sollte allgemein auf die Verwendung von Tierversuchen verzichtet und soweit möglich sollten andere Methoden gewählt werden. Die Grundlage zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen ist jedoch die Gewinnung von Informationen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf, die im Falle der CLL stark vom Einfluss des Mikromilieus abhängig sind. Darüber hinaus handelt es sich bei in vitro Ansätzen um Momentaufnahmen eines eher späten Krankheitszeitpunkts, der nicht die Tumorentstehung und den Krankheitsverlauf wiedergeben kann. Aus diesen Gründen sind Tiermodelle essenziell, um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, sind Experimente mit lebenden Tieren notwendig. Für die hier vorliegenden Tierversuche gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmöglichkeiten. Reduction: Experimente sollten so ausgelegt werden, dass ein Maximum an Erkenntnissen aus der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erreicht wird. Wir haben versucht, die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: (1) sorgsame Definierung unserer Ziele, (2) effizienter Entwurf des Experiments, um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden und (3) Verwendung der Zellen des selben Tieres für das in vitro Studium weiterer Aspekte. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf bereits publizierten Daten vergleichbarer Studien, experimentelle Erfordernisse und unsere Erfahrungen. Refinement: Die Belastung für das

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

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

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

Das vorliegende Versuchsvorhaben soll klären, in welchem Umfang bei der Strahlentherapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine Gabe von Heparin oder Dermatan-Sulfat die klinische Ausprägung von frühen Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut vermindern kann. Dies würde die Belastung der Patienten vermindern und die Heilungsaussichten durch Vermeidung von Behandlungsunterbrechungen signifikant verbessern. Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist eine der wichtigsten frühen Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie im Kopf-Hals-Bereich. Sie beeinträchtigt massiv die Lebensqualität der Patienten und erzwingt wegen der Schmerzhaftigkeit und der damit verbundenen Behinderung der Kommunikation und der Nahrungsaufnahme häufig eine Unterbrechung der Behandlung. Hierdurch vermindern sich die Heilungschancen drastisch. Betroffen ist eine große Anzahl an Patienten; in Österreich wurden 2010 mehr als 1100 Kopf-Hals-Tumoren neu diagnostiziert. Die sozioökonomischen Konsequenzen der Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst relevant. Die Entstehung der Schleimhautnebenwirkungen hängt ursächlich mit Veränderungen in der lokalen Entzündungs- und Durchblutungssituation zusammen. Deshalb soll die entzündungs- und gerinnungshemmende Wirkung von Heparin (unfraktioniert/niedermolekular) und des Heparinanalogen Dermatan-Sulfat (mit unterschiedlichen Wirkschwerpunkten) auf die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut im Tiermodell charakterisiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Alle Versuche sollen an Mäusen des Inzucht-Stammes C3H/Neu durchgeführt werden. Es sind insgesamt 1615 Tiere vorgesehen.

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

Vermeidung: Für die vorliegenden Untersuchungen zu funktionellen Nebenwirkungen einer Strahlentherapie beim einzelnen Tier im zeitlichen Verlauf sind Tierversuche unerlässlich. Die Entstehung der Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist durch die Abfolge bestimmter Veränderungen in allen Gewebsschichten, aber auch durch die Interaktion (z. B. Entzündungsreaktion, Durchblutung) mit dem Gesamtorganismus charakterisiert. Derartige Prozesse sind mit alternativen in-vitro oder ex-vivo Systemen nicht nachzustellen.

Verminderung: Das vorliegende Versuchsvorhaben erfolgt auf der Basis einer eingehenden biometrischen Planung. Alle Experimente, Tiergruppen und Gruppengrößen sind auf das absolut notwendige Maß beschränkt, jedoch andererseits zum Erreichen des Versuchszieles unerlässlich. Die größtmögliche Standardisierung der Experimente (z. B. Inzucht-Tierstamm, Alter der Tiere) erlaubt eine Minimierung der Tierzahlen.

Verbesserung: Alle Experimente erfolgen an einem seit vielen Jahren etablierten und akzeptierten Tiermodell. Die Bestrahlung der Mundschleimhaut ist nicht mit Schmerzen verbunden. Für die vorgesehenen Testsubstanzen sind in der geplanten Dosierung keine Nebenwirkungen zu erwarten. Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist, soweit dies gemäß anerkannter veterinärmedizinischer Kriterien erkennbar ist, im verwendeten Tiermodell schmerzfrei. Mit allen genannten Maßnahmen wurde den „3R“ in optimaler Weise Rechnung getragen.

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

Ad 1: Die Prognose von Patienten mit metastasiertem Melanom ist nach wie vor sehr ungünstig. Umso wichtiger erscheint daher neben der Früherkennung die Vorbeugung. Ein wesentliches Problem bei der Vorbeugung ist jedoch, dass die Ursachen des Melanoms noch nicht hinreichend verstanden werden, insbesondere ist der Zusammenhang zwischen der Sonnenexposition mit einer Kombination von Ultraviolett (UV)-und InfraRot (IR)-Strahlung) und der Melanomentstehung unklar. Obgleich der Großteil der auf die Erdoberfläche treffenden solaren Energie Infrarote Strahlung darstellt, ist über deren Wirkung auf die Haut relativ wenig bekannt. Rezente eigene in vitro Experimente unter Verwendung primärer humaner Melanozyten weisen darauf hin, dass auch in Melanozyten durch IRA die UVR-induzierte Apoptose gehemmt wird Ziel der geplanten Pilotstudie ist die Klärung der Frage, ob Infrarote Strahlung im Zusammenspiel mit ultravioletter Strahlung einen Einfluss auf das Mutationsmuster bei der Melanomentstehung hat.

Ad 2: 143 C57BL/6 Mäuse unterschiedlichen Alters sollen einer Kombination aus zwei etablierten Bestrahlungsprotokollen mit Infraroten (IR) und ultravioletten Strahlung (UVR) ausgesetzt werden

Ad 3: Diese Studie ist nur im Tiermodell möglich, da untersucht werden muss, ob im lebenden Organismus IR im Zusammenhang mit UVR die Entstehung von Melanomen begünstigt. Die Versuchstieranzahl wird möglichst gering gehalten durch Reduzierung der Streuung, welche durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen erreicht wird. Durch die Bestrahlungen mit IR und UVR sind außer einer leichten Wärmeentwicklung keine Unannehmlichkeiten für die Tiere zu erwarten.

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

Ad 1.: Durchtrennung eines peripheren Nervs führt zum Untergang des distalen (entlegenen) Nervenanteils. Verbindet man die durchtrennten Nervenenden jedoch rechtzeitig wieder miteinander, können von zentral kommende, regenerierende Nervenfasern über die Nahtstelle wieder ihr peripheres Zielorgan (z.B. Muskel) erreichen und reinnervieren. In vielen Fällen ist jedoch die direkte Naht der durchtrennten Nervenenden aufgrund des lokalen Gewebeschadens nicht möglich; dann sind entweder Nerventransplantationen, oder so genannte Nerventransfers therapeutische Optionen. Das vorliegende Projekt widmet sich einer relativ neuen und wenig beforschten Nerventransfer-Technik: dem sogenannten "Reverse End-to-Side- (RETS) Nerventransfer", eine Technik die vor allem bei inkompletten Nervenschädigungen von Interesse ist. Dabei wird ein benachbarter Spendernerv durchtrennt und seitlich an den in Kontinuität belassenen Empfängerinnerv genäht. Die internationale Datenlage zu dieser Technik ist äußerst spärlich und wichtige Fragestellungen müssen geklärt werden, ehe diese Nerventransfer-Technik für den klinischen Einsatz empfohlen werden kann. In der vorliegenden Studie soll diese Technik und der Nervenregenerationsprozess in vivo am Tiermodell geprüft und evaluiert werden.

Ad 2.: 140 Sprague-Dawley-Ratten.

Ad 3.: Angaben über die Erfüllung der „3R“

Um den Nervenregenerationsprozess nach Durchführung eines RETS-Nerventransfers exakt untersuchen zu können, sind spezifische Nervenfärbungen erforderlich. Diese können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden, da die Farbstoffe durch aktive Stoffwechselprozesse entlang der lebenden und durchbluteten Nervenenden/-stümpfen zum Rückenmark transportiert werden müssen. Das spezifische Färbemuster im Rückenmark erlaubt wichtige Rückschlüsse auf Regenerationsart und -muster, sowie die Unterscheidung zwischen sensorischen und motorischen Neuronen. Dieses retrograde Labeling zeigt eine gewisse Spezies-Abhängigkeit, wobei der aktive neuronale Farbstofftransport in Sprague-Dawley-Ratten besonders gut funktioniert und mit bislang publizierten internationalen Studien verglichen werden kann.

Die einzelnen Gruppen wurden auf die minimal erforderliche Tierzahl reduziert, bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (PowerAnalysis). Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt und erfolgen unter Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz und Wundinfektion kontrolliert, um Krankheitszeichen, Schmerzen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen -Text hier eingeben

Verletzungen des zentralen Nervensystems (ZNS) können bis dato nicht geheilt werden. Die Behandlungsmöglichkeiten sind limitiert und darauf beschränkt die Entzündungsreaktion und Schwellung zu minimieren um noch intakte Nervenfasern zu schützen. Die Regeneration der geschädigten Axone steht im Mittelpunkt der weltweiten Forschungstätigkeit. Über einen positiven Einfluß von Gefäßneubildungen auf die axonale Regeneration wurde in einigen Studien diskutiert. Perizyten bilden gemeinsam mit Endothelzellen die Mikrovaskulatur der Gewebe und werden aufgrund ihrer Fähigkeit in andere Zelltypen differenzieren zu können, als Zielzellen für regenerative Ansätze untersucht. Ziel dieses Projektes ist es den Einfluß und die Beteiligung der Perizyten an der Wundheilung im Sehnerv nach Läsion zu erforschen. Im Mittelpunkt steht dabei die Wechselwirkung der Perizyten mit den Gefäßen und deren Differenzierungspotential/Multipotenz in der Wundheilung und dem Regenerationsprozeß der Axone. Die aus der Studie gewonnen Erkenntnisse tragen zu einem verbesserten Verständnis der Wundheilung nach ZNS Verletzungen bei und die Beteiligung der bisher nur wenig erforschten Perizyten wird eingehend untersucht. Mit der zweiten Fragestellung des Projektes wollen wir mit Hilfe des transgenen DCX-dsRed Rattenmodells aktivierte neuronale Vorläuferzellen nach Läsion des Sehnervs identifizieren und in weiterer Folge deren Auswirkung auf die axonale Regeneration untersuchen. Durch die Identifizierung von neuronalen Vorläuferzellen, die aufgrund der Sehnervläsion zusätzlich aktiviert werden, sollen retinale Zellen erforscht werden, die einem Ganglienzellverlust entgegenwirken bzw. die Regeneration dieser beeinflussen (stimulieren/inhibieren) können. Um die beiden Fragestellungen zu beantworten werden zwei verschiedene Arten der Sehnervläsion angewendet: 1) Teil-Transektion und 2) eine Quetschung des Sehnervs.

Art und Anzahl der Tiere -Text hier eingeben Für die beantragten Versuche sind 40 adulte weibliche und männliche transgene DCX-dsRed F344 Ratten eingeplant. Durch die Verwendung des transgenen Doublecortin (DCX)-dsRed Rattenmodells ist es uns möglich endogen markierte neuronale Vorläuferzellen zu visualisieren. Das dsRed Reporterprotein wird durch die Aktivierung des DCX Promoters spezifisch in aktiven Zellen hergestellt und ermöglicht so eine Identifizierung DCX positiver Zellen nach Läsion des Sehnervs.

Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) -Text hier eingeben

Mit Hilfe des in diesem TVA beschriebenen transgenen DCX-dsRed Rattenmodells wird es uns möglich sein, zwei Fragestellungen gleichzeitig zu beantworten. Das erste Projektziel beinhaltet die Untersuchung nach Sehnervläsion aktivierter neuronalen Vorläuferzellen. Durch die Identifizierung von nach Läsion aktivierten neuronalen Vorläuferzellen sollen neue Zelltypen definiert werden, die das Potential besitzen an regenerativen Prozessen teilzunehmen, den neuronalen Verlust zu minimieren und möglicherweise die Funktion geschädigter Neuronen zu übernehmen. In unserer zweiten Fragestellung wird der Einfluß von Perizyten an der Wundheilung im Sehnerv nach Läsion erforscht. Im Mittelpunkt steht dabei die Wechselwirkung der Perizyten mit den Gefäßen und deren Differenzierungspotential/Multipotenz in der Wundheilung und dem Regenerationsprozeß der Axone. Mit Hilfe unserer Erkenntnisse wollen wir zu einem verbesserten Verständnis der Wundheilung nach ZNS Verletzungen beitragen und die Beteiligung der bisher nur wenig erforschten Perizyten in den Mittelpunkt rücken. Die im Projekt vorgeschlagene Experimente dienen der Grundlagenforschung und können im Menschen nicht durchgeführt werden. Um die axonale Regeneration und den Verlauf der Wundheilung zu studieren ist die Verwendung von Versuchstieren unumgänglich. Substanzen die einem Verlust der retinalen Ganglienzellen entgegenwirken und Maßnahmen zur Regeneration der Nervenenden (Axone) können nicht am Menschen getestet werden, sondern müssen vorab im Tiermodell validiert werden. Die im Projekt geplanten Untersuchungen zur Wundheilung nach Sehnervläsion, sollen die Rolle der Perizyten in der Wundheilung im ZNS erforschen und damit Ansatzpunkte für die nachfolgende Regeneration der Axone der retinalen Ganglienzellen bieten. Die

Experimente und zielen darauf ab einerseits neue Erkenntnisse bzgl. der Beteiligung von Perizyten an der Wundheilung und axonalen Regeneration zu erhalten und andererseits durch die Verwendung des transgenen DCX-dsRed Rattenmodels nach Läsion aktivierte neuronale Vorläuferzellen zu identifizieren. Beide Fragestellungen können in ein und demselben Versuchstier untersucht werden und stellen dadurch eine Minimierung der Anzahl der Versuchstiere dar.

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

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

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. ATOH8 ist ein Transkriptionsfaktor in den Podozyten und ist in bestimmten FSGS-Patienten verringert. Dieser Verlust von ATOH8 korreliert mit einem Verlust von Nephrin und Synaptopodin. Wir konnten zeigen, dass die ATOH8-Expression in Mäusen mit miR-193a-Überexpression stark zurückgeht und dass ATOH8 direkt von miR-193a reguliert wird. Dementsprechend wollen wir die Hypothese überprüfen, ob ein Knock-out von ATOH8 in Podozyten in vivo zu FSGS führt. Das weitere Ziel ist, den zugrunde liegenden Signalweg aufzuklären. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über das Albumin:Creatinin-Verhältnis. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 106 Mäuse unterschiedlichen Genotyps benötigt.

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

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative. Durch Standardisierung der Haltung und Methodik wird die biologische Streuung der Versuche verringert, für die signifikante Aussage der Studie wurde die Anzahl der Tiere durch eine Fallzahlberechnung auf das Minimum eingeschränkt.

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

Die Tierversuche aus diesem Projekt sind notwendig um die Therapie von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) zu verbessern. Bei der PAVK handelt es sich um eine Störung der arteriellen Durchblutung der Extremitäten. Die Beschwerden der Betroffenen reichen von belastungsabhängigen Schmerzen mit Einschränkung der Gehstrecke bis hin zum amputationspflichtigen Gangrän. In diesem Projekt werden Mäuse bei denen die Durchblutung an einem Bein reduziert wird als ein Modell der PAVK verwendet, um vorhandene Therapien für Patienten zu verbessern und neue Therapieoptionen zu entwickeln. Solche neuen Therapieoptionen sind dringend nötig, da in manchen Fällen die konventionellen und operativen Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen und dann nur noch eine Amputation das Fortschreiten der PAVK aufhalten kann. Beim Umgang mit Tieren innerhalb dieses Projektes wird versucht die Belastung für diese so gering wie möglich zu halten. Mittels Schmerztherapie und engmaschiger Kontrolle sollen Schmerz und Leid minimiert werden.

Art und Anzahl der Versuchstiere

Als Versuchstiere sind weibliche C57BL/6 und Cbl-b knockout Mäuse mit C57BL/6 Hintergrund vorgesehen (insgesamt 70 Mäuse).

Angaben über Erfüllung der „3R“

1. Vermeidung: Zur Aufklärung molekularer Wirkmechanismen, werden zusätzlich zu den "in vivo" Versuchen auch Zellkulturversuche an humanen umbilikalen venösen Endothelzellen (HUVEC) durchgeführt. Leider kann ein so vielseitiger Komplex wie das Immunsystem in vitro noch nicht nachgestellt werden, sodass für diesen Zweck Versuche an Mäusen herangezogen werden.

2. 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.

3. Verfeinerung: Durch eine verfeinerte Versuchsplanung werden so wenig Tiere wie möglich für so viele Analysen wie möglich 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 gegebenenfalls von ihren Leiden erlöst.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2015 vorgesehen.

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

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

Das Hauptziel des Projektes ist die Prävention des postischämischen akuten Nierentransplantatversagens durch eine microRNA Blockade im Spenderorgan. Das akute Nierenversagen (ANV) ist der Hauptrisikofaktor für einen vorzeitigen Transplantatverlust nach einer Nierentransplantation. Trotz intensiver Bemühungen gibt es keine etablierte Prävention des ANV. Daher hat unsere Studie das Potential, eine völlig neue Präventionsstrategie dieses klinischen Problems zu etablieren. Spezifisch in diesem Tierversuch soll der Zeitpunkt und die Konzentration der microRNA Blockade Behandlung bestimmt werden und darauf folgend die Auswirkung der microRNA Blockade auf den Ischämie / Reperfusionsschadens in der Niere untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere 36 Mäuse (C57BL/6) und 40 Ratten (Lewis)

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

Obwohl zur Erreichung unserer Projektziele Tierversuche unabdingbar sind, versichern wir, dass die Anzahl an Tieren (Ratten), die für konklusive Ergebnisse nötig sind (statistische Fallzahlberechnung), auf ein Optimum (Minimum) reduziert wurden. Um redundante Tierversuche zu vermeiden, wurde die Fachliteratur (PubMed und Altweb) mit themenspezifischen Suchbegriffen genauestens durchsucht. Erfahrens und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit, Futter und Wasser ad libitum gehalten. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird dahingehend auf ein Minimum reduziert, da wir die Versuche unter Vollnarkose durchführen. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnissen zur Verfügung stehen, werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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

Die Unterbringung der Kaninchen erfolgt sachgerecht im Tierhaltungstall. Die Kaninchen werden vom Tierhaltungstall im entsprechenden Tierkäfig nach Einleitung der Narkose in das Labor verbracht und dort den mikrochirurgischen Übungen unterzogen.

Am Abend des

Kurses werden die Tiere sakrifiziert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen *Oryctolagus cuniculus* n= 12.

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

Vermeidung: Nach derzeitigem Kenntnis- und Wissensstand sind mikrochirurgische Übungen am lebenden Tier durch nichts zu ersetzen, weil sie der Situation im Operationssaal und gerade für heikle und schwierige Mikrogefäßoperationen am Gehirn eine Voraussetzung sind, damit derartige Operationen überhaupt erfolgreich durchgeführt werden können. Verminderung: Selbstverständlich gibt es mittlerweile Simulationsmodelle, welche aus Kunststoff hergestellt sind und in Form einer Plastikratte bzw. eines Silikonmodells als Einstieg in den Kurs dienen, um von dem Tiermodell am maximalsten zu profitieren. Durch diese Modelle kann selbstverständlich die Frequenz der Verwendung von lebenden Tieren drastisch reduziert werden. Verfeinerung: Der Kurs hat in gradueller Weise von Tag 1 bis Tag 3 den Schwierigkeitsgrad erhöht insofern, als am Tag 1 und 2 nur an den oben genannten Simulationsmodellen trainiert wurde, um die Kursteilnehmerinnen und Kursteilnehmer auf die Operation an den Tieren mit steigendem Schwierigkeitsgrad vorzubereiten. Dadurch gelingt es, das Tier nach entsprechender abgestimmter Narkose so schonend wie möglich zu operieren. Eine Nachbeobachtung der Tiere war und ist nie vorgesehen, da es sich um einen reinen Tierversuch zu Übungszwecken handelt. Am Ende der Übung, das heißt etwa 6 Stunden nach Beginn der mikrochirurgischen Operationen, wurden sämtliche Tiere ohne Aufwach-versuch sakrifiziert.

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

Evaluierung der immunmodulierenden Wirkung von AMP-Kinasen Aktivatoren in vivo

Ein wesentlicher Regulator des Stoffwechsels von Zellen ist die sogenannte AMP-Kinase. Dieses Enzym wird im Falle von niedriger Energieversorgung, sozusagen „Hunger“, von Zellen aktiviert und setzt eine Reihe von Prozessen in Gang mit denen die Zelle auf den Zustand reagieren kann. Unter anderem wird die pharmakologische Aktivierung dieses Enzyms durch Metformin zur Diabetesbehandlung eingesetzt, da man herausgefunden hat, dass eine Steigerung der Aktivität der AMP-Kinase den Krankheitsverlauf bedeutend verbessern kann.

In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt dass die Aktivierung der AMP-Kinase auch relevante Einflüsse auf das Immunsystem hat. So konnte gezeigt werden dass die von Immunzellen ausgeschütteten Botenstoffe (sogenannte Zytokine) verändert freigesetzt werden, wenn diese mit Modulatoren dieses Enzyms behandelt werden. Diese Ergebnisse beruhen bisher ausschließlich auf in vitro gewonnenen Daten mit isolierten Zellen. Um nun ein detaillierteres Bild von der Rolle dieses Enzyms in der Immunantwort zeichnen zu können, wollen wir die bisher gewonnenen Erkenntnisse im lebenden Organismus prüfen. Wir untersuchen die Ausschüttung von Botenstoffen nach Modulation dieses Enzyms und Aktivierung des Immunsystems durch Stimulation mit bakteriellen Komponenten. Da dieser Signalweg (AMPK-mTOR) auch im Zusammenhang mit der Steigerung regulatorischer/entzündungshemmender T-Zellen diskutiert wird, wollen wir auch den möglichen Einfluss auf die Generierung dieser Zellen prüfen. Eine detaillierte Fallzahlberechnung hat eine Höchstzahl von 588 Mäusen für die Untersuchung der Hypothese ergeben. Im Rahmen der Zucht transgener Tiere wird an 450 Mäusen eine Schwanzspitzenbiopsie zur Bestimmung der genetischen Identität durchgeführt, wobei hier zusätzliche 134 Mäuse untersucht werden, die dann nicht weiter für Versuche verwendet werden. Die Belastung der Tiere bei diesem Eingriff wird als geringgradig eingestuft. Somit wird eine Gesamtzahl von 722 Tieren beantragt.

Ziel des Projekts ist es somit die Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel und Immunsystem besser zu verstehen, genauer gesagt, welchen Einfluss „Hunger“ auf das Immunsystem hat. Damit erhoffen wir Menschen in Behandlung und Prävention von Immunkrankheiten helfen zu können.

Um den 3 R Grundsätzen (Reduction, Refinement, Replacement) gerecht zu werden, wurden bereits alle Stimulationsversuche an isolierten humanen Immunzellen in vitro durchgeführt, um eine Tierbelastung hintanzustellen. Des Weiteren ist der Tierversuch so aufgebaut, dass mit einem kleinen Vorversuch festgestellt werden soll, ob überhaupt eine Veränderung stattfindet noch bevor der Mechanismus geklärt wird. Sollten keine Veränderungen zu beobachten sein, werden keine weiteren Versuche durchgeführt. Auch durch standardisierte Haltungsbedingungen wird die Varianz innerhalb der Gruppen möglichst gering gehalten um die Tierzahl zu reduzieren. Es wird außerdem für fachmännische Betreuung und auch adäquate Sedierung Sorge getragen.

Die Tierbelastung dieses Versuchs wird bis höchstens mittelgradig eingestuft.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Störungen des Glukose- und Fettstoffwechsels und Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems treten oft gemeinsam auf. Hier dürfte das Hormon BNP eine wichtige Rolle spielen, das bei Herzinsuffizienz im Sinne einer Entlastung des Herzens wirkt und nach neuen Erkenntnissen auch den Appetit modulieren sowie Glukose- und Fettstoffwechsel verbessern kann. Die geplante Grundlagenforschung soll das Verständnis des BNP-vermittelten Zusammenspiels von Kreislaufsystem und Stoffwechsel verbessern und soll so eine Grundlage schaffen, um neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Das Projekt zielt dabei auf die Beantwortung der Frage, welche Stoffwechseleffekte von BNP über das Gehirn vermittelt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden männliche Sprague-Dawley-Ratten (Him:OFA-SD) verwendet, die im Alter von etwa 7 Wochen bezogen werden. Die von Zwischenergebnissen abhängige Anzahl der benötigten Tiere beträgt maximal 234.

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

Durch Verwendung moderner Methoden und Technologien werden das Ausmaß der Belastung und die Zahl der benötigten Tiere im Rahmen des Möglichen minimiert. Im Sinne der Vermeidung werden im Reagenzglas und an Zellkulturen geplante Methoden kritisch geprüft, bevor Versuchstiere zum Einsatz kommen. Im Sinne der Verfeinerung werden sodann Methoden verwendet, mit deren Hilfe nach einem moderaten chirurgischen Eingriff schmerzfrei Infusionen und Blutabnahmen möglich sind (Implantation permanenter Kanülen). Auch Messungen von Leberfettgehalt und Grundumsatz erfolgen mit modernen, minimal belastenden Methoden (Magnetspektroskopie, indirekte Kalorimetrie). Diese Techniken erlauben mehrfache Messungen am selben Individuum, was zur Minimierung der benötigten Tierzahl beiträgt. Im Sinne der Verminderung wurde weiters die Reihenfolge der Tests so geplant, dass sich in Abhängigkeit von Zwischenergebnissen nachfolgende Experimente womöglich erübrigen.

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

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

Projektziel liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Tumorentstehung und Therapieresistenz in Mensch und Tier beitragen. Diesbezüglich wird besonders die Rolle von programmierten Zelltod hinterfragt. Dies geschieht in der Regel in verschiedenen Experimenten in Zellkultur, wobei primäre Zellen aus Mausstämmen mit erhöhter Tumorneigung und Zelltod-Defekten isoliert werden. Diese Tumor-Mausmodelle dienen in weitere Folge auch zur Etablierung von Zuchten die kombinierte modifizierte Allele beinhalten. Wenn angebracht werden diese Tiere auch bis zur Etablierung von Tumoren beobachtet um primäres Tumormaterial zu erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Von 15 verschiedenen Mausstämmen werden dazu bis zu 7750 Tiere in einem Zeitraum von 5 Jahren gezüchtet und gehalten.

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Krebserkrankungen sind multifaktorielle Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der geplanten Untersuchungen nutzt jedoch Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien vor Entstehung der eigentlichen Pathologie.

Verminderung: In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-20 Tieren. Wenn biologisch möglich werden immer Tiere mit homozygot veränderten Allelen verpaart, um das Entstehen von nicht analysierbaren Genotypen (Heterozygote oder Wildtyp Tiere) zu minimieren. Durch den Einsatz von Transplantationsverfahren in immundefiziente Mäuse kann auch die Zahl der Tiere, die einen primären Tumor ausbilden deutlich verringert werden.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden nach Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden.

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

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

Ad 1.: Die erfolgreiche Behandlung knöchernen bzw. knöchern-ligamentärer Verletzungen bedarf häufig der Verwendung von körperfremden Materialien, ob als Osteosynthesematerial, oder in Form von Interferenzschrauben oder Fadenankern. Nach erfolgter Heilung ergibt sich häufig die Indikation zur Entfernung des Osteosynthesematerials, wodurch eine Folge-Operation mit denselben Risiken wie bei der primären Operation und dem zusätzlichen Risiko einer Re-Fraktur notwendig wird. Durch die Verwendung von bioresorbierbaren Materialien könnte das Risiko und die Belastung der Folgeoperation, bzw. das Risiko durch das Verbleiben des Materials im Körper minimiert werden. Magnesiumlegierungen stehen im Fokus der Forschung, da sie vielversprechende Eigenschaften diesbezüglich besitzen.

Ziel des beantragten Tierversuches ist es eine neu entwickelte Magnesiumlegierung, sowie eine neu entwickelte Beschichtung auf ihre Biokompatibilität, Degradation und mechanischen Eigenschaften zu testen.

Ad 2.: Zur primären Biokompatibilitätsprüfung sollen 50 Ratten eingesetzt werden.

Ad 3.: Die Fragestellung des Tierversuches kann durch Ersatzmethoden nicht beantwortet werden. Es wird die minimale Tieranzahl von zur Erreichung eines aussagekräftigen statistischen Ergebnisses gewählt. Die entwickelten Materialien wurden ausführlich in in-vitro-Versuchen untersucht. Bevor solche Materialien am Menschen eingesetzt werden können, müssen ihre Eigenschaften ausführlich am lebenden Tier getestet werden, um etwaige lokale oder systemische negative Reaktionen auf den Körper ausschließen zu können. Die Resorption und Biokompatibilität der verwendeten Materialien kann nur in-vivo untersucht werden, da keine adäquaten in-vitro Tests zur Verfügung stehen und die Implantate noch nicht zur Testung am Menschen zugelassen sind. Die Versuche finden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen statt. Das Modell ist etabliert und wiederholt verbessert worden. Sämtliche Eingriffe erfolgen in Vollnarkose mit anschließender Schmerztherapie.

Nichttechnische Projektzusammenfassung (gemäß § 31 TVG 2012)

Inhalt

Es dürfen keine personenbezogenen Daten enthalten sein.

Es müssen enthalten sein:

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens,
2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere,
3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung).

Umfang: in den meisten Fällen werden ca. 500 Worte ausreichen.

Hinweis

Durch die nichttechnische Projektzusammenfassung sollen objektive Informationen über Tierversuchsprojekte im Internet öffentlich zugänglich gemacht werden. Dadurch sollen allerdings weder Rechte des geistigen Eigentums verletzt noch vertrauliche Informationen preisgegeben werden.

Es ist die Aufgabe der Antragsteller beim Ausfüllen der Zusammenfassung ihre Rechte zu wahren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012):

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

1. Projektziele:

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

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Das Arzneimittel soll der Vorbeugung oder Behandlung potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen dienen, weshalb die Verwendung von max. 1314 Mäusen für 5 Jahre gerechtfertigt ist.

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

Das Projekt wurde im Hinblick auf Verminderung (Verwendung geringstmöglicher Tierzahlen bei aussagekräftigen Ergebnissen), Verbesserung (in Tierhaltung und –Verwendung) geprüft; die komplette Vermeidung ist aufgrund der Komplexheit der Erkrankung und Therapie nicht möglich. Das Projekt wird keiner rückblickenden Bewertung (gem. §30 TVRÄG) unterzogen.

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

Die Schäden für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten sind unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen durch das erwartete Ergebnis gerechtfertigt sind um letztlich Menschen zugutekommen zu können.

Gegebenenfalls von der Behörde zu ergänzen:

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 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

Seit Jahren finden an unserer Abteilung Workshops in Viszeraltrauma mit österreichischen und internationalen Teilnehmern statt. Das Ziel dieses Workshops ist die theoretische und praktische Vermittlung von strategischen Maßnahmen und die Demonstration der wichtigsten therapeutischen Techniken bei Verletzungen der verschiedenen lebenswichtigen Organe und Strukturen im Rumpf inklusive Bauch, Becken, Thorax und Hals. Solche Ausbildungsmöglichkeiten gibt es nur an ganz wenigen Zentren in Europa und da der Bedarf sehr groß ist, sind unsere Workshops sehr gefragt und immer schnell ausgebucht. Unter der Leitung von ausgesuchten internationalen Experten wird das rasche und kompetente Eingreifen bei Rumpferletzungen (Darm, Leber, Milz, Blutgefäße, Becken, Hals, Brustkorb, Herz usw.) geübt, um die Überlebensrate nach Verletzungen eines Organes oder auch mehrerer Organe bzw. Strukturen zu verbessern. Gerade die Unfälle (Verkehrs-, Sport-, oder Arbeitsunfälle) mit mehrfachen Organverletzungen sind häufig und stellen eine große Herausforderung für den Chirurgen/die Chirurgin in der klinischen Praxis dar. Hier ist schnelles aber sicheres Handeln gefragt, das am besten und effizientesten schon vorher unter kompetenter Anleitung durch strukturierte Übungen erlernt werden kann. Der Chirurg/die Chirurgen in Aus- oder Fortbildung in Traumachirurgie bekommt eine systematische Vorgangsweise vermittelt, die es ihm/ihr ermöglicht, die richtigen Schritte für die lebenserhaltenden Sofortmaßnahmen, die Diagnosestellung und die weitere Vorgangsweise in der richtigen Reihenfolge zu setzen. So wird gewährleistet, dass der Chirurg/die Chirurgen dann in seinem/ihrer Krankenhaus in der Lage ist, auch Schwerstverletzte mit Routine und Sicherheit zu behandeln und seine/ihre Erfahrungen an Kolleginnen weiterzugeben. Alle chirurgischen Eingriffe werden unter durchgehender Aufsicht von Tierärzten mit spezieller Ausbildung in der Handhabung und Behandlung von Versuchstieren am voll narkotisierten Tier ausgeführt ohne anschließende Wiederherstellung der Lebensfunktion. Dieser Workshop wird von den maßgeblichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften unterstützt bzw. akkreditiert und bei einem Kurserfolg können die Teilnehmer Punkte für ihre fachliche Fortbildung beantragen.

2. Art und Anzahl der Tiere

50 Hausschweine (für 5 Jahre)

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

Während der Eingewöhnungszeit der Tiere wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegerinnenpersonal zusätzlich zum Wohl der Tiere Enrichment in Form von Bällen, Gummiringen etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen und Projektmitarbeiterinnen gewöhnt. Zur Verminderung der Anzahl an Versuchstieren werden zahlreiche Explorationstechniken und Organmobilisierungen an der Leiche demonstriert und geübt. Weiteres werden auch Übungsgeräte (z.B. Pelvi-Trainer) wo nur möglich eingesetzt. Zum Erlernen der therapeutischen Schritte an einzelnen Organen ist jedoch normal perfundiertes und organisch zusammenhängendes Gewebe notwendig. Somit ist der beantragte Tierversuch unumgänglich, weil dafür weltweit keine suffiziente Ersatzmethode vorhanden ist.

Um den Einsatz der Versuchstiere zu verfeinern halten sich unsere speziell ausgebildeten Veterinärmediziner permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen -Text hier eingeben
Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Es gilt heute als gesichert, dass bei der Entstehung der Atherosklerose Hypercholesterinämie eine bedeutende, wenn nicht die wichtigste Rolle, spielt. Die Cholesterinkonzentration im Plasma wird durch verschiedene Wege reguliert. Dazu gehören Biosynthese} Absorption im Dünndarm und Ausscheidung. Neben der Reduzierung der Cholesterinbiosynthese durch Statine wird Ezetimib (Ezetrol), ein Inhibitor der Cholesterinabsorption) allein oder in Kombination mit Statinen zur Behandlung erhöhter Plasmacholesterinkonzentrationen eingesetzt. Seit seiner Entdeckung im Jahr 2002 ist Ezetimibe der bislang einzige Cholesterinabsorptionshemmer auf dem Markt.

Gezielte Untersuchungen der Struktur-Aktivitätsbeziehung von β -lactam Cholesterinabsorptionsinhibitoren konnten die notwendigen Strukturen von Ezetimib-Analoga aufklären. In vitro Untersuchungen zeigten, dass einige dieser Analoga und deren diastereomere Gemische die Cholesterinabsorption hemmen. Um die in vivo Relevanz dieser neuen möglichen Cholesterinabsorptionsinhibitoren zu bestätigen muss der Effekt der Ezetimib-Analoga auf die Cholesterinabsorption in Mäusen getestet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere -Text hier eingeben
84 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) -Text hier eingeben

In vitro Untersuchungen in unserem Labor haben gezeigt, dass Ezetimib-Analoga die Cholesterinabsorption hemmen. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellung der Relevanz auf den Organismus nur in vivo zu beantworten ist.

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“ u.a. Häuschen etc.) helfen den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling) um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

Projektziele:

Metastasierung ist der wesentliche Prozess im Fortschreiten einer bösartigen Tumorerkrankung. Das Verstehen von Mechanismen, die im Rahmen der Metastasierung eine Rolle spielen ist wesentlich für das Verstehen von bösartigen Erkrankungen und für die Entwicklung neuer Therapien. Ziel des vorliegenden Projekts ist die Etablierung einer Mauskolonie mit einer spezifischen genetischen Veränderung, welche Untersuchungen von Vorgängen während der Metastasierung ermöglichen.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

636 Mäuse mit unterschiedlichem Genotyp

Insgesamt müssen 636 Mäuse gezüchtet werden, um entsprechend des erforderlichen heterozygoten Genotyps 156 Tiere für experimentelle Untersuchungen einsetzen zu können

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Züchtung von Individuen mit definierten genetischen Veränderungen verbietet sich aus ethischen Gründen. Aus diesem Grund muss dies in Tieren mit entsprechend kurzen Generationsfolgen erfolgen. Wesentlich ist jedoch, dass so wie in unserem Fall, die gezüchteten genetischen Veränderungen in ihrer Auswirkung klar definiert und untersucht sind. Die vorliegenden Veränderungen beeinträchtigen die Tiere nicht (dies ist aus der Literatur bereits bekannt).

Verminderung: Die Anzahl der Tiere bewegt sich am unteren Rand für eine adäquate statistische Analyse und wurde durch Berechnung der Sample Size ermittelt.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt. Die während der Aufzucht der Kolonie erforderlichen Maßnahmen stellen unserer Einschätzung nach eine bis zu geringgradige Belastung der Tiere dar.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens
Das menschliche Immunsystem schützt uns vor Krankheitserregern und Fremdstoffen. Die Immunantwort muss aber sorgfältig reguliert werden, da Fehlreaktionen des Immunsystems die Ursachen vieler Erkrankungen, wie z.B. chronische entzündliche Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen, sind. Um die Ursachen von immunologischen Fehlreaktionen besser verstehen zu können, werden die grundlegenden Prozesse untersucht, die der Regulation der Immunantwort zugrunde liegen. Dadurch soll es auch möglich sein, neue potentielle Therapieansätze aufzuzeigen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere
436 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung).
Zur Vermeidung von Tierversuchen werden die Untersuchungen und Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Der wesentliche Teil der Studie erfolgt in-vitro, wofür jedoch lebendes Gewebe und Zellen von Mäusen unterschiedlichen Genotyps erforderlich sind. Die Ergebnisse dieser sogenannten "in vitro" Systeme bilden dann die Grundlagen für weitere experimentelle Fragestellungen. Diese müssen dann zum Teil auch in einem Tiermodell durchgeführt werden müssen, da der Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nicht ausschließlich in Zellkulturmodellen untersucht werden können. Die Experimente zur Untersuchung von Immunreaktionen "in vivo" sind so geplant, dass ein mögliches Leiden der Tiere und die Anzahl an benötigten Tieren durch mehrere Maßnahmen reduziert werden:

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

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

(3) Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt.

(4) Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

1. Angaben über die Projektziele

In der industrialisierten Welt stellt Adipositas, die Fettsucht, ein ernstzunehmendes Problem sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen dar. In Österreich ist über ein Fünftel der Bevölkerung übergewichtig oder adipös. Auf nicht kardiologischen Intensivstationen ist Sepsis weltweit die häufigste Todesursache. Klinische Studien beweisen, dass Adipositas die Mortalität und den Verlauf von Sepsis signifikant verschlimmert. Die Leber hat bei Sepsis eine zentrale Rolle. Eine Fehlfunktion der Mikrozirkulation mit beeinträchtigter kapillärer Perfusion, Adhäsion und Migration von Blutzellen durch das vaskuläre Endothel liegt der Sepsis zu Grunde. Über Sepsis bei Adipositas fehlen jedoch Erkenntnisse bezüglich der mikrovaskulären Rekrutierung von Blutzellen in der Leber. Ziel dieser Versuche ist es daher, die Veränderungen der Mikrozirkulation der Leber während Sepsis und Adipositas zu erforschen. Die Resultate aus diesem Projekt helfen uns die Zusammenhänge zwischen den beiden Krankheiten Adipositas und Sepsis besser zu verstehen.

2. Anzahl und Art der verwendeten Tiere

Für diese Untersuchungen werden 320 männliche, eigens für die Forschung gezüchtete C57BL/6J Mäuse verwendet. Weiters werden eigens gezüchtete adipöse Mäuse (2 Stämme: 180 ob/ob, 140 db/db) benötigt.

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung)

Die Mäuse erhalten während und nach der Operation angemessene Schmerztherapie. Zudem werden die Mäuse während des gesamten Zeitraums der Untersuchung auf Zeichen von Stress oder Schmerzen beobachtet. Sollten Zeichen von Schmerzen auftreten, wird zunächst versucht, den Mäusen mit Schmerzmitteln Linderung zu verschaffen. Wenn dieser Versuch fehlschlägt, wird das Experiment beendet und die entsprechende Maus in Vollnarkose euthanasiert. Zusätzlich zu Standardmaßnahmen der Labortierhaltung wird den Mäusen auch ausreichend Nestbaumaterial und Spielzeug zur Verfügung gestellt. Da die in vivo Durchblutung der Organe nur an lebenden Mäusen untersucht werden kann, ist eine Durchführung von Tierversuchen in diesem Falle unumgänglich. 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 2015 vorgesehen.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Eine Stimulierung des Immunsystems bei viralen und bakteriellen Infektionen löst ein Krankheitsgefühl aus, das mit Fieber, Abgeschlagenheit, Erschöpfung und dem Drang, sich zurückzuziehen, einhergeht. Diese Verhaltensänderungen werden von Immunbotenstoffen (Zytokinen) vermittelt, die vom Immunsystem als Reaktion auf die Infektionserreger gebildet werden. Es gibt aber auch vermehrt Hinweise dafür, dass eine Aktivierung des Immunsystems zu psychischen Störungen wie Angsterkrankungen und Depression führen kann. Der Zusammenhang zwischen Immunsystem und Gehirn erhält eine neue Dimension, wenn bedacht wird, dass im Magen-Darm-Trakt an die 100 Billionen Mikroben leben, die ständig Substanzen (Metaboliten) in das Blut abgeben, die auf das Immunsystem einwirken. Da eine Änderung in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms (der Gesamtheit aller Darmmikroben) ebenfalls zu Änderungen der Gehirnfunktion führen kann, untersucht das vorliegende Projekt, welche Metaboliten von Darmmikroben das Verhalten und die Gehirnfunktion von Mäusen beeinflussen können und über welche Mechanismen diese Wirkungen zustande kommen.

In weiteren Experimenten wird der Frage nachgegangen, welche Auswirkungen eine durch Antibiotika hervorgerufene Störung des Darm-Mikrobioms („Dysbiose“) auf emotionale und kognitive Prozesse hat. Dem Einfluss des Darm-Mikrobioms und Immunsystems auf Gehirnfunktionen wird große medizinische Bedeutung bei der Erklärung psychischer Störungen zugemessen. Obwohl verschiedene Erkrankungen mit einer Änderung in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms einhergehen, steht der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs in vielen Fällen noch aus. Die beantragten Tierversuche zielen deshalb darauf ab, einen kausalen Zusammenhang zwischen mikrobiellen Faktoren und Änderungen der Gehirnfunktion nachzuweisen. In weiterer Folge wird angestrebt, neue Angriffspunkte mit therapeutischem Potential zu identifizieren.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Angehts des ambitionierten Versuchsprogramms werden insgesamt 2311 Mäuse für die geplanten Untersuchungen benötigt.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Bei der Thematik der beantragten Tierversuche geht es um die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Darmmikroben, Magen-Darm-Trakt, Immunsystem und Gehirn und um die Frage, wie Signale der Darmmikroben und des Immunsystems auf das Gehirn einwirken und zu Störungen der Gehirnfunktion führen können. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch erforscht werden, weil ja geprüft werden muss, wie sich Änderungen in der Peripherie auf das vom Gehirn gesteuerte Verhalten auswirkt. In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter (Verhaltensparameter, biochemische und funktionelle Parameter) bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Das beantragte Projekt wird kardioprotektive Effekte des Spermidins (1) auf Regression von Hypertrophie und (2) auf die Genese der Herzinsuffizienz, die durch salzreiches Futter induziert wird, untersuchen. Damit verknüpften Mechanismen des strukturellen und funktionellen Remodelings und der Herzfunktion werden in einem klinisch relevanten Tiermodell für Herzinsuffizienz (sogenannte Dahl "salt-sensitive" Ratten) aufgedeckt. Das beantragte Projekt befürwortet das innovative Konzept einer Polyamin-reichen Ernährung, durch welche die kardiovaskuläre Dysfunktion verhindert bzw. die Manifestation einer Herzinsuffizienz bei erhöhtem Blutdruck zumindest hinauszögert werden könnte. Die Projektdauer beträgt 3 Jahre.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

In diesem Projekt werden insgesamt 240 Ratten (144 Dahl „salt-sensitive“ und 96 Dahl "salt-resistant" Ratten) verwendet.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. In den Experimenten, in denen die Effekte der salzreichen Nahrung in Kombination mit Spermidin-gabe auf die Herzfunktion untersucht wird, wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird berücksichtigt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Ratten durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten.

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

Der physiologische Alterungsprozess der Muskulatur betrifft auch die Muskeln des Larynx. Die Konsequenzen sind vielschichtig und werden in der Fachliteratur unter den Begriffen Presbyphonie (Altersstimme) bzw. Presbyphagie (alters-assoziierte Schluckstörung) zusammengefasst. Während erstere vor allem die Lebensqualität betrifft und zu sozialem Rückzug führen kann, hat letztere schwerwiegende Konsequenzen, wie erhöhte Aspirationsneigung mit konsekutiver Pneumonie mit Todesfolge. Zugrunde liegt beiden Krankheitsbildern eine Veränderung, die sowohl die Morphologie, als auch die Funktion der Larynxmuskulatur betrifft. Die derzeitige Therapie umfasst vor allem konservative, logopädische Maßnahmen, sowie chirurgische Eingriffe zur Verbesserung des Stimmklappen-Schlusses. Beide Verfahren sind symptomorientiert, aber nicht kausal wirksam. Die elektrische Stimulation der versorgenden Nerven (Neurostimulation) bietet sich als vielversprechende neue Therapie an. Bis dato gibt es aber nur wenige Studien über die implantatierte Neurostimulatoren auf die SL-Muskulatur und praktisch keine über Auswirkungen auf die oben genannten Probleme. Nervenstimulation und Muskelkontraktion können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden. Ziel der hier genannten Studie soll sein, den Effekt von Elektrostimulation auf die Stimmklappen-Muskulatur bei Ratten zu erforschen. Zum anderen sind auch Physiologie und Pathophysiologie der Altersveränderungen noch weitgehend unerforscht. Die zu untersuchenden Parameter umfassen:

Anzahl und Art der Tiere

34 männliche Wistar-Ratten im Alter von ca. 2 Monaten.

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

Eine Vermeidung des Tierversuches ist nicht möglich, da elektrophysiologische Fragestellungen nur in-vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen in kleinstmöglichen Gruppen und sequentiell, um durch die gewonnenen Daten die notwendigen Versuchstiere in Folge möglichst gering zu halten. Kontrollgruppen sind unabdingbar, da in diesem speziellen Bereich wenig Wissen über die Elektro- und Pathophysiologie der alternden Larynx-Muskulatur vorliegt. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen für entsprechendes Enrichment gesorgt.

Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

In den letzten Jahren ist der Bedarf an Implantaten für Osteosynthesen in der Kindertraumatologie gestiegen und mit der Entwicklung von kinderspezifischen Versorgungstechniken von Frakturen, wie der elastisch stabilen Marknagelung (ESIN), konnten Komorbiditäten drastisch reduziert werden. Die Kinder profitieren durch minimal invasiven perkutanen Zugangsweg, verminderte Schädigung des umgebenden Weichteilmantels, früher Mobilisierung und verkürzten Krankenhausaufenthalt. Diese Entwicklung endet in der Maxime mit minimalstem Aufwand den größtmöglichen Erfolg zu gewähren. Bezogen auf die Kinder bedeutet dies; möglichst wenige Operationen respektive Anästhesien, eine möglichst geringe Störung der immer stattfindenden Heilung und eine höchstmögliche Reduzierung von Komplikationen. Dies alles führt letztendlich auch zu einem ökonomischen Benefit - kurzer stationärer Aufenthalt bzw. eine schnelle Wiedereingliederung in die alltägliche Betreuungslage, um den Arbeitsausfall für betreuende Mütter und Väter zu reduzieren.

Diesem Ziel könnte ein weiterer Schritt hinzugefügt werden, wenn eine erneute stationäre oder ambulante Operation zur Metallentfernung durch Verwendung eines bioresorbierbaren Implantates entfallen könnte.

In den letzten Jahren haben sich Magnesium-basierte Legierungen als vielversprechendstes Material mit biodegradierenden Eigenschaften zur intramedullären Stabilisierung herausgestellt. Es ist gelungen erfolgreich eine Mg-Legierung herzustellen, die die notwendigen mechanischen Eigenschaften, die erforderliche Korrosionsresistenz erbringt und dabei ganz ohne die Beimischung von seltenen Erden auskommt -ein Durchbruch in der Materialentwicklung der letzten Jahre.

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. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

40 Bergschafe

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

Bei Langzeitstudien überwiegen die in-vivo Untersuchungen (Computertomography, Röntgen, Blutabnahmen) gegenüber den ex-vivo Untersuchungen zum Endpunkt der Studie (Organentnahmen, histomorphologische und immunhistochemische Untersuchungen). Dadurch kann die Tieranzahl auf ein Minimum gesenkt werden. In vitro Untersuchungen und Zelltestungen wurden mit diesem Material bereits durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut von den Zellen verstoffwechselt wird. Mit diesem Material erfolgten auch bereits Untersuchungen in vivo im Rattenmodell. Hier wurden die in vitro Ergebnisse verifiziert und bestätigt: Eine gute Biokompatibilität der Magnesium Legierung liegt vor, es konnten weder optisch im microCT noch histologisch abnormale Reaktionen auf das Material festgestellt werden. Der Heilungsprozess verlief unauffällig und komplikationslos. Um eine klinische Studie mit diesem Material durchzuführen müssen die invitro und invivo Ergebnisse in der Ratte noch einmal durch ein anderes Tiermodell bestätigt werden. Weshalb anhand dieser Studie die Durchführbarkeit der Operationstechnik und das Abbauverhalten der Magnesium-Legierung im Großtier überprüft werden sollen. Es wird das Minimum an benötigten Tieren zur Durchführung der Versuche angestrebt, aber die Tieranzahl so gewählt, dass eine statistische Auswertung durchgeführt werden kann.

Ziel des Projektes ist die translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen und Tieren. Der Versuch bedingt keine Operationen. Die Belastung der 2720 eingesetzten Mäuse wird als gering eingestuft.

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

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

Mäuse, denen das fettspaltende Enzym adipöse Triglyzerid-Lipase fehlt (ATGL-ko), weisen eine ausgeprägte Funktionsstörung im Gefäßendothel auf. Ziel dieser Studie ist es, durch pharmakologische Intervention die Gefäßfunktion der Tiere zu verbessern.

Biochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass in Aorten von ATGL-ko Mäusen das Enzym endotheliale NO-Synthase deutlich vermindert vorkommt. Was auf einen erhöhten Proteinabbau durch das 26S Proteasom zurückzuführen ist. Daher soll in einer Versuchsreihe getestet werden, ob die Gefäßfunktion durch den in der Humanmedizin zugelassenen Proteasominhibitor Bortezomib verbessert werden kann. Als Kontrollgruppe dienen Bortezomib-behandelte Wild-Typ Mäuse. Die Substanz wird in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelöst und in einer Dosis von 0.5 mg/kg KG (Injektionsvolumen $V = 300 \mu\text{l}$) jeden 3. Tag über 4 Wochen i.p. appliziert.

In einer unabhängigen Versuchsreihe soll die Wirkung des Peroxisomen Proliferator-aktivierter Rezeptor α Agonisten Wy 14,643, der sich in diesem Tiermodell schon als kardioprotektiv erwiesen hat auch auf die Gefäßfunktion getestet werden. Die Substanz wird dem Futter beigemengt (0.1% w/w) und den Tieren für 4 Wochen ad libitum angeboten. Bei einem durchschnittlich zu erwartenden Futterkonsum von 3-4g pro Tag beträgt die tägliche Dosis 200 mg/kg.

Nach 4 Wochen werden die Tiere durch CO_2 Exposition getötet. Nach Eröffnung des Brustkorbs wird die Brustorta entnommen und für Organbadstudien verwendet. In diesen Versuchen wird die Erschlaffung bzw. die Anspannung der Aortenringe gemessen. Weiters werden diverse Organe (Aorta, Herz) entnommen um diverse biochemische Parameter zu bestimmen.

Die Mäuse werden in einem klimatisierten Tierstall bei 20°C (50-70% Luftfeuchtigkeit) und einem Hell-Dunkel Zyklus von 12 Stunden untergebracht. Sie erhalten nach Belieben Altromin 1324 Standard Nahrung und Trinkwasser. Die Haltung erfolgt in Polycarbonat Käfigen (PC 3108; 265 x 150 x 420 mm), wobei 3-5 Tiere miteinander vergesellschaftet werden.

Um die vorliegende Fragestellung hinreichend zu untersuchen, sind derzeit keine entsprechenden Alternativmethoden verfügbar. Im Hinblick auf die enorme Zahl von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Folge von Übergewicht und Fettleibigkeit scheint die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen am Tiermodell aber klinisch äußerst bedeutend zu sein.

Statistische Berechnung haben ergeben, dass eine Tierzahl von max. 35 pro Gruppe (70 ATGL-ko und 70 Kontrollmäuse) ausreichend erscheint, um die Fragestellung zu beantworten.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Schmerzüberempfindlichkeit und Bauchschmerz sind Leitsymptome entzündlicher Darmerkrankungen und des Reizdarmsyndroms, an denen eine zunehmende Zahl von Menschen leidet. Erkrankungen mit chronischem Bauchschmerz sind auch medizinisch ein Problem, weil die Therapiemöglichkeiten äußerst beschränkt sind. Deshalb ist dringender Forschungsbedarf zum Verständnis und zur Behandlung von Bauchschmerz gegeben. Erkrankungen mit Bauchschmerz sind häufig mit psychischen Störungen (beispielsweise Ängstlichkeit) vergesellschaftet. Das vorliegende Projekt erklärt deshalb Bauchschmerz als eine Störung der wechselseitigen Kommunikation zwischen Darm und Gehirn und setzt sich zum Ziel, die vielfachen Kommunikationswege zwischen Darm und Gehirn zu erforschen, die für Bauchschmerz relevant sind. Neben schmerzempfindlichen Neuronen sind dies Darmhormone, Immunmediatoren und Metaboliten von Darmmikroben. Diese Informationsträger spielen nicht nur in der Schmerzempfindung selbst eine Rolle, sondern können auch zu weitreichenden Änderungen der Gehirnfunktion führen.

Vor diesem Hintergrund verfolgt das Projekt drei Hauptziele. Das erste Ziel ist es, in einem experimentellen Modell von Schmerzüberempfindlichkeit biochemische und funktionelle Änderungen im Gehirn systematisch zu untersuchen. Das zweite Ziel ist es, den Beitrag von Darmhormonen zu Bauchschmerz und Schmerzüberempfindlichkeit zu charakterisieren. Das dritte Ziel ist es schließlich zu prüfen, ob eine Störung der Darmmikroben-Zusammensetzung zu Bauchschmerz beiträgt. Mit diesen Projektzielen sollen einerseits das Verständnis für das Zustandekommen von Bauchschmerz erweitert und andererseits neue molekulare Angriffspunkte für dessen Behandlung identifiziert werden.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Angesichts des ambitionierten Versuchsprogramms werden insgesamt 1693 Mäuse für die geplanten Untersuchungen benötigt.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Bei der Thematik der beantragten Tierversuche geht es um die Erforschung von Bauchschmerz-Mechanismen, die auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen dem Darm-Mikrobiom, dem Magen-Darm-Trakt, dem Immunsystem und dem Gehirn beruhen. Im speziellen geht es um die Frage, wie Signale aus dem Magen-Darm-Trakt die Schmerzempfindlichkeit bestimmen und welche Veränderungen in der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn zu einer Schmerzüberempfindlichkeit führen. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch erforscht werden, weil ja geprüft werden muss, wie sich Änderungen in der Peripherie auf die Schmerzverarbeitung im Gehirn auswirken. In diesen für den medizinischen Fortschritt sehr wichtigen Untersuchungen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter (Verhaltensparameter, biochemische und funktionelle Parameter) bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

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

Projektziel:

Das Projektziel ist es zu untersuchen ob bereits in Anwendung befindliche Arzneimittel zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie, bakterielle Entzündungsprozesse — wie eine bakteriell induzierte Peritonitis-positiv beeinflussen können.

Eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer bakteriellen Peritonitis spielt der Entzündungsmediator „tumor necrosis factor (TNF) α “. Eine weitere Gruppe von Mediatoren, die sogenannten Prostaglandine (PG) sind ebenso an der Entstehung der Erkrankung beteiligt. In Versuchen mit menschlichen Blutzellen konnten wir zeigen, dass die Krebsmedikamente die beiden Mediatoren TNF α und PG beeinflussen.

Unsere Hypothese ist, dass diese Substanzen eine neue Klasse von Therapeutika für bakterielle entzündliche Erkrankungen darstellen und daher ist es von äußerster Wichtigkeit dies in einem Tiermodell systematisch zu überprüfen.

Anzahl der zu verwendeten Tiere:

Es werden 384 Mäuse für diese Versuche benötigt.

„3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Wir haben derzeit äußerst fundierte in-vitro Ergebnisse an menschlichen Blutzellen, die zeigen, dass diese Arzneimittel sehr effizient gegen entzündliche Prozesse wirken. Es muss aber überprüft werden, ob dies auch in einem Gesamtorganismus der Fall ist. Daher sind diese in-vivo Versuche unverzichtbar. Dieses Projekt dient dazu zu überprüfen ob diese Substanzen eine neue Möglichkeit der Behandlung schwerer bakterieller Entzündungen (wie beispielsweise Sepsis), darstellen.

In den Experimenten in denen die Wirkung der Arzneimittel auf eine experimentelle —bakterielle Entzündung untersucht wird, wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird berücksichtigt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl von Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Es werden mehrere Parameter gemessen, um das biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

1.) Welches Ziel verfolgt das Projekt?

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufige Autoimmunerkrankung der Gelenke ungeklärter Ursache. Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung in der Therapie erzielt werden konnte, ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar chronisch und geht mit erhöhter Sterblichkeit einher. Tiermodelle der RA haben wesentlich zum Verständnis der Erkrankung und zur Entwicklung neuer Therapien beigetragen. Diese Modelle sind jedoch nur von beschränktem Nutzen, da sich das menschliche Immunsystem in mehreren wesentlichen Punkten von dem eines Nagetiers unterscheidet. Diese Unterschiede erklären warum viele experimentelle Therapien die in Nagetieren erfolgreich angewendet wurden, in RA Patienten nicht funktionieren oder sogar zu unvorhergesehenen schweren Nebenwirkungen führen. Daher wäre ein Tiermodell mit einem funktionellen humanen Immunsystem ein wichtiger Schritt zum weiteren Verständnis und Therapie der RA. Menschliche Immunzellen des Blutes (PBMC) sollen dafür in eine immundefiziente Maus injiziert werden, sich festsetzen und vermehren (Humanisierung). In diesem humanisierten Mausmodell wird anschließend die Gelenkentzündung und die Faktoren ihrer Entstehung untersucht.

2.) Art und Anzahl der Tiere

272 Mäuse

3.) Wie wurden die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt?

Die Verwendung von humanisierten Mäusen ist zur Erforschung des humanen Immunsystems notwendig. Im Reagenzglas können die mannigfachen Interaktionen des Immunsystems gar nicht, oder nur unzureichend simuliert werden. Insbesondere die komplexen Vorgänge, die zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung wie der RA führen, sind aus diesem Grund derzeit völlig unbekannt. Sowohl der Erfolg der Humanisierung, als auch das Auftreten einer Arthritis waren in bisherigen Versuchen sehr unterschiedlich und benötigten daher große Zahlen von Versuchstieren um statistisch signifikante Ergebnisse zu erbringen. In unserem Projekt soll versucht werden ein optimiertes Humanisierungsprotokoll zu erarbeiten, um so zukünftig mit möglichst kleinen Tierzahlen sinnvolle Ergebnisse zu erhalten. In unserem Projekt werden außer Blutabnahmen keine schmerzhaften Eingriffe unternommen. In der Zeit des Projekts werden die Mäuse in Gruppen gehalten und haben Enrichment in den Käfigen. Nach dem Auftreten von Gelenkentzündungen wird der Versuch abgebrochen, bevor unnötiges Tierleid entsteht.

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind derzeit die zweithäufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die aktuellen Behandlungsstrategien sind mäßig wirksam und zeigen häufig schwere Nebenwirkungen. Das Ziel dieses Projektes ist es, eine möglicherweise neue Therapie Möglichkeit für Behandlung der Herz-Kreislauf-Erkrankung zu testen. Diese präklinischen Ergebnisse können dann für die menschliche Krankheit genutzt werden und dienen dem Zweck Grundlagenforschung der Entwicklung neuer, Nebeneffekt-reduzierter Therapien für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Mäuse, insgesamt 115. Ratten, insgesamt 40.

Herz-Kreislauf-Krankheiten umfassen eine komplexe Gruppe von Krankheiten, die verschiedene Organe betreffen. Das hämodynamische Wechselspiel zwischen diesen Organen, neurohormonale Aktivierung und der Beitrag der verschiedenen Zelltypen, machen Tierversuche unerlässlich, um diese Krankheiten zu studieren, da keine Alternativen ausser dem Einsatz von Tierversuchen in diesem Bereich veröffentlicht sind. Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen experimentellen Aufbau vor, der die Anzahl der Kontrollgruppe reduziert. Zusätzliche Reduzierung von Tier Anzahl kommt von optimierte Zuchtstrategie. Darüber hinaus ist die Anzahl der Tiere pro Gruppe durch die Erhöhung der Anzahl der verschiedenen Parameter, die von einem einzelnen Tier gemessen werden, gesenkt. Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und Schmerz-freien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen: Dieses Projekt basiert auf einem bereits genehmigten Tierversuch zur Zucht transgener homozygoter Knock-Out Mäuse, um die Rolle der microRNA-451 in der Neurogenese während der Gehirnentwicklung und im adulten Gehirn zu untersuchen. Nun stehen uns bereits genügend Mäuse zur Verfügung, um auf dieses Thema genauer einzugehen. Zu diesem Zweck soll den Tieren direkt nach ihrer Geburt mehrmals BrdU (Bomodesoxyuridin) injiziert werden, um die Zellwachstum und -vermehrung in der Gehirnentwicklung zu analysieren. Durch die Injektion von BrdU ist es möglich, diese Zellen sichtbar zu machen. Ziel dieses Pilotversuchs ist es, definieren zu können, zu welchem Zeitpunkt eine Messung des BrdU am sinnvollsten ist, um Aussagen über die Zellproliferation treffen zu können.
2. Art und Anzahl der Tiere: Die geplante Fragestellung ist nur im Tiermodell mit transgenen Knock-Out Mäusen zu etablieren. Insgesamt werden für dieses Pilotprojekt 72 Mäuse benötigt.
3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung): Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellung nur in vivo zu beantworten ist. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Versuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nützen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. In diesem Antrag geht es um die intraperitoneale Injektion von BrdU in die Maus und um die darauffolgende Opferung und Organentnahme (Gehirn). Operative Eingriffe oder andere Schmerzen verursachende Untersuchungen werden nicht durchgeführt. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Projektziel liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Entstehung von Leukämien in Mensch und Tier beitragen um neue therapeutische Targets oder molekulare Marker zu identifizieren. Diesbezüglich wird besonders die Rolle von programmiertem Zelltod (Apoptose) hinterfragt. Dies geschieht in der Regel in verschiedenen Experimenten in Zellkultur, wobei primäre Zellen aus Mausstämmen mit Zelltod-Defekten und veränderter Tumorneigung isoliert werden. Im Besonderen soll hier die Rolle eines zelltodhemmenden Proteins untersucht werden. Knochenmark wird dabei aus Spendertieren nach Euthanasie entnommen, durch einbringen von Onkogenen verändert und in immunsupprimierte Empfänger Tiere transplantiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Von 11 verschiedenen Mausstämmen werden dafür in den kommenden 4 Jahren 1220 Tiere gezüchtet und für Untersuchungen zum Einsatz kommen.

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

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Krebserkrankungen sind multifaktorielle Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der geplanten Untersuchungen nutzt jedoch Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien vor Entstehung der eigentlichen Pathologie.

Verminderung: In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-20 Tieren. Wenn biologisch möglich werden immer Tiere mit homozygot veränderten Allelen verpaart, um das Entstehen von nicht analysierbaren Genotypen (Heterozygote oder Wildtyp Tiere) zu minimieren. Durch den Einsatz von Transplantationsverfahren in immundefiziente Mäuse kann auch die Zahl der Tiere, die einen primären Tumor ausbilden deutlich verringert werden.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden nach Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden. Die Tiere werden nach Transplantation jeden 2 Tag auf ihren Gesundheitszustand untersucht.

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

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Nervenverletzungen heilen nahezu immer mit einer Defektbildung, die mit lebenslanger Beeinträchtigung der Bewegungsfähigkeit der Betroffenen einhergehen können. Die Nervenregeneration hängt von verschiedenen Faktoren wie der Art und dem Schweregrad des Traumas, der Dauer der Denervation, des Typs und Durchmessers der verletzten Nervenfasern, vom Alter der betroffenen Person und sonstigen bestehenden Verletzungen sowie von Begleiterkrankungen ab. Im Bereich der Läsion selbst bestimmen vor allem das Ausmaß der Vernarbung an der Koaptationsstelle und die Fähigkeit der aussprossenden Axone, die Büngner'schen Bänder am distalen Nervenstumpf zu erreichen, den Erfolg der Regeneration, wobei beispielsweise bei einer Quetschverletzung eine stärkere Vernarbung und damit eine schlechtere Regeneration zu erwarten ist als bei einer glatten Schnittverletzung. Kann eine spannungsfreie direkte Koaptation nicht erzielt werden, so ist der Defekt mit einem Zwischenstück zu überbrücken. Die autologe Nervenreplantation stellt den Goldstandard dar. Dabei wird ein Teilstück eines anderen nicht verletzten Nerven zur Überbrückung des Nervendefekts eingesetzt. Man lässt an der Entnahmestelle ein unversorgtes Gebiet zurück. In dieser Studie wird der Nervendefekt mittels einer biologischen resorbierbaren Nervenprothese überbrückt, in der Annahme zumindest gleichwertige Ergebnisse wie bei der autologen Nervenreplantation zu erhalten. Diese Eingriffe bedürfen ein in mikrochirurgischen Techniken spezialisiertes Chirurgenteam und eine entsprechende Infrastruktur der Klinik. Nicht selten können die Patienten auf Grund der Begleitverletzungen nicht rasch in ein solches Zentrum transferiert werden. Häufig lässt der kritische Allgemeinzustand eine frühzeitige mikrochirurgische Operation von mehreren Stunden nicht zu. Der Vorteil der Implantation einer Nervenprothese ist jedoch, dass diese in relativ kurzer Zeit auch in kleineren Spitälern von jedem Chirurgen durchgeführt werden kann. Ziel dieser Studie ist es, die Anwendung einer neuen adaptiven Nervenprothese mit Nerveninterponaten zur Überbrückung einer Läsion am peripheren Nerven zu vergleichen. Die Evaluierung der Ergebnisse erfolgt mittels elektrophysiologischer Messungen, Gangvideoanalyse sowie histopathologischer Untersuchungen. Der Beobachtungszeitraum beträgt 10 Monate.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere, insgesamt 35 weiblichen Göttinger Minipigs (+ 1 Reservetier)

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

Während der Eingewöhnungszeit der Tiere sowie postoperativ wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegerinnenpersonal zusätzlich zum Wohl der Tiere Enrichment in Form von Bällen, Gummiringen etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen und Projektmitarbeiterinnen gewöhnt, um die postoperativen Messungen für das Tier so stressfrei als möglich durchzuführen.

Eine Vermeidung des hier beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellung nur in vivo und am Großtiermodell zu beantworten ist, mit ähnlichen anatomischen Strukturen und physiologischen Charakteristika. Es können neue Nervenzellen bereits in vitro gezüchtet werden, jedoch die Auswirkungen der regenerierten Nervenfasern auf ein komplexes Organ wie die Skelettmuskulatur, und somit der Grad ihrer Funktionalität, kann nur in vivo erprobt werden.

Es wurde die Mindestanzahl an Tieren genommen, die für die Statistik notwendig ist (s.u.), um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Die Tiere stehen dabei unter Beobachtung und Betreuung von erfahrenen und regelmäßig fortgebildeten Veterinärmedizinerinnen und Tierpflegern. Das standardisierte Vorgehen präoperativ, während des Eingriffs sowie postoperativ und bei den Messungen wird dem Versuchsplan entsprechend dokumentiert. Medikation, physiotherapeutische Maßnahmen, tierärztliche Behandlung und tierpflegerische Betreuung sind Teil der Dokumentation. Sowohl Haltung der Tiere als auch Anästhesie und Schmerzmittel erfolgen basierend auf Empfehlungen der GV-SOLAS.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 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 Versuchsvorhaben soll die Rolle der mit dem Nuklearfaktor-Kappa B (NF- κ B) assoziierten Signaltransduktion bei der Pathogenese der Strahlentherapie-bedingten Schädigung der Mundschleimhaut unter Einbeziehung einer Hemmung von NF- κ B klären. Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist eine der wichtigsten frühen Nebenwirkungen der Radio(chemo)therapie im Kopf-Hals-Bereich. Sie beeinträchtigt massiv die Lebensqualität der Patienten und erzwingt wegen der Schmerzhaftigkeit sowie der Behinderung von Kommunikation und Nahrungsaufnahme häufig eine Unterbrechung der Behandlung. Dadurch vermindern sich die Heilungschancen drastisch. Betroffen ist eine große Anzahl an Patienten; in Österreich wurden 2010 mehr als 1100 Kopf-Hals-Tumoren neu diagnostiziert. Die sozioökonomischen Konsequenzen der Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst relevant. Die Entstehung der Schleimhautnebenwirkungen hängt ursächlich mit Veränderungen in lokalen Signalketten, welche Entzündungs- und Regenerationsprozesse regulieren, zusammen. Hier scheint NF- κ B eine zentrale Bedeutung zu haben, ohne dass bisher Einzelheiten der diesbezüglichen Einbindung der NF- κ B Signalkaskaden geklärt sind. Im vorliegenden Vorhaben soll die Wirkung der Hemmung von NF- κ B mittels Thalidomid, Bortezomib oder Resolvin D1 auf die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut in einem etablierten Tiermodell charakterisiert werden. Die Möglichkeit einer Reduktion der Schleimhautreaktion durch Hemmung der durch NF- κ B vermittelten Signaltransduktion würde die Belastung der Patienten deutlich vermindern und die Heilungsaussichten durch Vermeidung von Behandlungsunterbrechungen signifikant verbessern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Alle Versuche sollen an Mäusen des Inzucht-Stammes C3H/Neu durchgeführt werden. Es sind insgesamt 1645 Tiere vorgesehen.

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

Vermeidung: Für die vorliegenden Untersuchungen zu funktionellen Nebenwirkungen einer Strahlentherapie beim einzelnen Tier im zeitlichen Verlauf sind Tierversuche unerlässlich. Die Entstehung der Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist durch die Abfolge bestimmter Veränderungen in allen Gewebsschichten, aber auch durch die Interaktion (z. B. Entzündungsreaktion, Durchblutung) mit dem Gesamtorganismus charakterisiert. Derartige Prozesse sind mit alternativen in-vitro oder ex-vivo Systemen nicht nachzustellen.

Verminderung: Das vorliegende Versuchsvorhaben erfolgt auf der Basis einer eingehenden biometrischen Planung. Alle Experimente, Tiergruppen und Gruppengrößen sind auf das absolut notwendige Maß beschränkt, jedoch andererseits zum Erreichen des Versuchszieles unerlässlich. Die größtmögliche Standardisierung der Experimente (z. B. Inzucht-Tierstamm, Alter der Tiere) erlaubt eine Minimierung der Tierzahlen.

Verbesserung: Alle Experimente erfolgen an einem seit vielen Jahren etablierten und akzeptierten Tiermodell. Die Bestrahlung der Mundschleimhaut ist nicht mit Schmerzen verbunden. Für die vorgesehenen Testsubstanzen sind in der geplanten Dosierung keine Nebenwirkungen zu erwarten. Die Strahlenreaktion der Mundschleimhaut ist, soweit dies gemäß anerkannter veterinärmedizinischer Kriterien, erkennbar ist, im verwendeten Tiermodell schmerzfrei. Mit allen genannten Maßnahmen wurde den „3R“ in optimaler Weise Rechnung getragen.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens
Das menschliche Immunsystem schützt uns vor Krankheitserregern und Fremdstoffen. Die Immunantwort muss aber sorgfältig reguliert werden, da Fehlreaktionen des Immunsystems die Ursachen vieler Erkrankungen, wie z.B. chronische entzündliche Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen, sind. Um die Ursachen von immunologischen Fehlreaktionen besser verstehen zu können, werden die grundlegenden Prozesse untersucht, die der Regulation der Immunantwort zugrunde liegen. Dadurch soll es auch möglich sein, neue potentielle Therapieansätze aufzuzeigen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere
139 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung).
Zur Vermeidung von Tierversuchen werden die Untersuchungen und Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Der wesentliche Teil der Studie erfolgt in-vitro, wofür jedoch lebendes Gewebe und Zellen von Mäusen unterschiedlichen Genotyps erforderlich sind. Die Ergebnisse dieser sogenannten "in vitro" Systeme bilden dann die Grundlagen für weitere experimentelle Fragestellungen. Diese müssen dann zum Teil auch in einem Tiermodell durchgeführt werden müssen, da der Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nicht ausschließlich in Zellkulturmodellen untersucht werden können. Die Experimente zur Untersuchung von Immunreaktionen "in vivo" sind so geplant, dass ein mögliches Leiden der Tiere und die Anzahl an benötigten Tieren durch mehrere Maßnahmen reduziert werden:

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

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

(3) Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt.

(4) Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Mit dem Begriff "Vorhofflimmern" beschreibt man eine unregelmäßige, schnelle Erregungsbildung in den Vorhöfen, welche die langsamere physiologische Erregungsbildung im Sinusknoten überdeckt, funktionell die Vorhofkontraktion aufhebt und zu einer Dilatation und einem bindegewebigen Umbau der Vorhöfe führt. In den erweiterten Vorhöfen kommt es lokal zu einer Stase des Blutflusses mit der Gefahr der Thrombenbildung und embolischer Ereignisse, in der gefährlichsten Ausprägung zu einem Schlaganfall. Vorhofflimmern ist mit einem erheblichen Leidensdruck, einer erhöhten Morbidität (5fach erhöhtes Risiko eines Schlaganfalls) und gesellschaftlichen Kosten verbunden. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern ist der Bluthochdruck. Bisher gibt es leider nur wenig Daten darüber, wie der Bluthochdruck das Vorhofflimmern hervorruft. Ziel des beantragten Projektes ist es, anhand unseres Schweinemodells den Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Vorhofflimmern besser zu verstehen und neue Behandlungsansätze zu entwickeln.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

60 weibliche Hausschweine

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da Herzrhythmusstörungen wie das Vorhofflimmern eine systemische Pathophysiologie umfassen und nicht z.B. in Zellkulturen nachgestellt werden können. Da Vorhoffunktion und Erregungsbildung und -weiterleitung in den Vorhöfen gemessen werden, ist ein Großtiermodell erforderlich. Für die Spezies Schwein spricht die dem Menschen sehr ähnliche Anatomie des Herzkreislaufsystems und Reaktion auf chronischen Bluthochdruck. Durch die aufwendigen Messungen wird angestrebt, den größtmöglichen Wissenszuwachs aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren zu gewinnen. Sollten sich statistisch eindeutige Ergebnisse bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden. Sämtliche Eingriffe bei den Versuchstieren erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden ebenso bei Patienten eingesetzt (Echokardiographie, MRT des Herzens, elektrophysiologische Untersuchung der Vorhöfe). In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich niemals ein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Die Tiere werden zunächst für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Es findet über den Versuchszeitraum ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch die Experimentatoren und Tierpfleger statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und nicht invasive Messungen ohne Stress und idealerweise ohne oder mit nur geringer Sedierung durchgeführt werden können. Die Schweine werden in Gruppen gehalten, haben Rüsselkontakt, stehen auf Mikrostroh und haben Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung.

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

a. Bedeutung und Begründung des Projektes

Dendritische Zellen sind zentrale Zellen des Immunsystems und werden von den Blutstammzellen des Knochenmarks gebildet. Sie kommen vor allem in den Organen des lymphatischen Systems (Milz, Thymus und Lymphknoten) vor; eine geringe Anzahl von diesen Zellen ist jedoch in eigentlich allen Organen und Geweben des Körpers anzutreffen. Dendritische Zellen sind zur Aktivierung der Lymphozyten im Rahmen von Immun- und Entzündungsreaktionen absolut notwendig. Fehlt diese Funktion oder dendritische Zellen generell, dann ist der Organismus nicht in der Lage, Infektionen auszuheilen bzw. entstandene frühe Krebszellen zu eliminieren.

In Voruntersuchungen haben wir festgestellt, dass ein Protein - ein sogenannter Transkriptionsfaktor - entscheidend für die Bildung dieser dendritischen Zellen ist. Erste weiterführende Untersuchungen haben nun ergeben, dass dieses Protein wahrscheinlich die Zellteilung und das Nichtabsterben von Vorläuferzellen der dendritischen Zellen positiv beeinflusst. Ziel des neuen Projektes ist daher eine Aufklärung der in diesem Prozess involvierten molekularen Mechanismen. Da die Entwicklung dieser dendritischen Zellen nur in vivo bzw. von normalen Knochenmarkszellen ausgehend untersucht werden kann, sind dafür Untersuchungen in Mäusen notwendig. Wir planen mithilfe von genetischen, zellbiologischen und Immunologischen Untersuchungsmethoden zentrale Faktoren in der Entwicklung von frühen dendritischen Zellen zu identifizieren und ihre Rolle im Wachstum sowie in der Differenzierung dieser Zellen zu charakterisieren.

Insgesamt würde dieses Projekt detaillierte Einsichten in die molekularen Mechanismen der frühen Entwicklung von dendritischen Zellen ermöglichen. Da dendritische Zellen eine zentrale Rolle im Immunsystem einnehmen, würden sich daraus auch neue Erkenntnisse über die Funktionen unseres Immunsystems ergeben. Zudem könnten unter Umständen neue Wirkmechanismen dieses Transkriptionsfaktors, bei dem sich bei einem Teil von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie Veränderungen finden lassen, aufgeklärt werden und so neue Einblicke in die Entstehung dieser Leukämien ergeben.

b. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere, Unterbringung, pflege, Verminderung von Leiden, Tötungsmethoden

1608 C57BL/6 transgene Mäuse. Diese werden an einer speziellen Zuchteinrichtung unserer Institution gehalten und täglich auf ihren Gesundheitszustand überwacht. Die Betreuung erfolgt dabei durch geprüfte Tierpfleger und Tierärzte, die Erfahrung in der Betreuung von transgenen Mausmodellen aufweisen. Krankheit ist dabei nur bei einzelnen Mäusen mit dem vollen genetischen Muster zu erwarten, welches nach ca. 3-4 Lebenswochen durch eine Genotypisierung der DNA bestimmt wird. Normalerweise werden die Tiere bereits vor Entstehen von Krankheitssymptomen geopfert und danach für die geplanten Untersuchungen herangezogen. Zur Tötung wird dabei ein Genickbruch nach vorheriger Anästhesie mit 4% Isofluran durchgeführt. Sollte es dennoch zuvor zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes kommen, werden die betroffenen Mäuse aus ethischen Gründen geopfert. Bei Mäusen mit allen anderen Genotypen ist keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes zu erwarten.

c. Angaben zur Erfüllung der „3R“

Dieses Projekt beruht auf bereits erhobenen Vordaten, bei denen sich ein starker Hinweis ergab, dass dieser Transkriptionsfaktor eine wesentliche Rolle in der Entwicklung dieser Immunzellen spielt. Zur weiteren Abklärung und Bestätigung dieser bisherigen Ergebnisse sind die Mausversuche dieses Projektes unbedingt notwendig. Die Versuche wurden aufgrund der bereits vorliegenden Daten optimal geplant, dadurch konnte bereits eine Reduktion der benötigten Mauszahl erreicht werden (Beschränkung auf durch Vordaten "sinnvolle" Versuche). Weiters wurde ein Statistiker in die Berechnung der Mauszahlen eingebunden, um die minimal benötigte Gruppengröße im Rahmen der einzelnen Experimente zu berechnen.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

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 eines Chemokinrezeptors, zum anderen die eines Hormonrezeptors und eines Zytokins studiert. Bei dem Chemokinrezeptor handelt es sich um ein Molekül, welches Botenstoffe, die die gezielte Wanderung von Immunzellen steuern, beeinflusst. Der Hormonrezeptor ist vor allem auf Zellen der Bauchspeicheldrüse, aber auch auf Immunzellen vorhanden. Das Zytokin wurde bisher vor allem mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht, erste Ergebnisse unserer Gruppe legen allerdings auch eine Bedeutung in der Glomerulonephritis nahe. In diversen genetisch veränderten Mäusen (im weiteren knock-out (KO) genannt), soll die Ausprägung der Glomerulonephritis studiert und so herausgefunden werden, welche Bedeutung die genannten Moleküle in dieser Erkrankung spielen, um so die Grundlage für eventuelle neue Therapien zu schaffen. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere 3456 Mäuse für die Zucht und Versuchsdurchführung.

2. Angaben über die Erfüllung der 3R

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 in vitro Methoden zu erlangen. Bei unseren Versuchen wird die Anzahl an verwendeten Mäusen durch sorgfältige statistische Planung der Versuche möglichst gering gehalten. Die Tiere werden in Gruppen gehalten und mit ausreichend Nestmaterial zum Nestbau sowie Enrichment versorgt um bestmöglichen Zuchterfolg zu garantieren. Während der Versuche werden die Tiere engmaschig durch das Tierpflegerpersonal kontrolliert und falls notwendig auffällige Tiere dem Tierarzt vorgestellt.

Das Projekt dient dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn in der biomedizinischen Grundlagenforschung.

Durch die erfolgreiche Entschlüsselung der Genome von Mensch und Maus kennt man eine Vielzahl von Genen, jedoch häufig nicht deren genaue Aufgabe im Organismus.

Die Experimente dienen dazu, die Funktion von wichtigen Genen während der Embryonalentwicklung, bei der Zelldifferenzierung, in der Wachstumskontrolle und im Stoffwechsel spezialisierter Zellen sowie bei der Entstehung von Tumoren und anderen Erkrankungen zu analysieren. Solche Fragestellungen lassen sich nicht durch Untersuchungen von Zelllinien beantworten, sondern nur im intakten Organismus, wo vielfältige Wechselwirkungen zum Tragen kommen.

Ziel unseres Projektes ist es, Aufschluss über die Funktion wichtiger Gene zu erhalten, indem man die Aktivität dieser Gene gezielt beeinflusst und die Folgen analysiert. Eine solche Modulation der Genaktivität kann verschiedene Formen annehmen:

Durch genetische Veränderung und Kreuzung von Mauslinien erzeugt man Tiere, deren Gene zu einem definierten Zeitpunkt in bestimmten Geweben wie mit einem molekularen Schalter aktiviert werden können. In ähnlicher Weise können auch Mäuse geschaffen werden, in denen Gene gezielt in gewünschten Geweben inaktiviert werden können. Als Auslöser genügt jeweils die Gabe einer pharmakologischen Substanz wie Tetrazyklin oder Interferon.

In den letzten Jahren wurden durch gezielte Suche nach Arzneimitteln eine große Menge weiterer Substanzen isoliert und charakterisiert, die in der Lage sind, die Aktivität bestimmter Gene und ihre Funktion zu modulieren. Diese pharmakologischen Stoffe wollen wir nun auch dazu benutzen, die Funktion bestimmter Gene in physiologischen oder pathologischen Situationen zu stimulieren oder zu hemmen. Auch Stoffe, die noch weniger genau untersucht sind, sollen auf ihre Effizienz bei der Beeinflussung der Genaktivität untersucht werden.

Als Ergebnis der Experimente stehen der Forschung verfeinerte und zielgenaue Werkzeuge zur Verfügung, mit denen Gene nach Wunsch hinauf- oder herunterreguliert werden können. Aus den Folgen kann indirekt auf ihre Funktion bei der Embryonalentwicklung, Zelldifferenzierung und Tumorentstehung geschlossen werden.

Im Verlauf des gesamten Projekts werden 1.600 genetische modifizierte Mäuse verschiedener Inzuchtstämme und unterschiedlichen Geschlechts verwendet.

Die notwendige Anzahl der Versuchstiere ergibt sich aus der Vielfalt der experimentellen Ansätze und den Anforderungen an eine aussagekräftige statistische Auswertung der Versuche. Pro Experiment werden im Durchschnitt 20 Tiere behandelt und 20 Kontrolltiere benötigt.

Der Einsatz von qualifiziertem und umfassend geschultem Personal sowie die Fachkompetenz der beteiligten WissenschaftlerInnen garantieren dafür, dass die Zahl der Tiere und die Schmerzen und Ängste, denen sie ausgesetzt sind, so gering wie möglich gehalten werden.

Für chirurgische Eingriffe werden die Tiere mittels Inhalationsnarkose betäubt und die Narkosetiefe laufend überprüft. Das Töten von Versuchstieren erfolgt nach erprobten, weitgehend schmerz- und stressfreien Standardverfahren.

Durch die Entschlüsselung des Genoms von Mensch und Maus wurden zahlreiche neue Gene bekannt, deren Funktion im Einzelnen oft noch nicht verstanden ist. Gene, die das Wachstum, die Vermehrung und die Spezialisierung von Zellen kontrollieren, und Gene, die defekte Zellen durch programmierten Selbstmord eliminieren, sind auch an der Entstehung von Tumoren beteiligt. Um die

Funktionen und Wechselwirkungen dieser Gene und ihren Beitrag zur Entartung zu verstehen, sind Analysen einzelner Zellen oder Gewebe nicht ausreichend. Für diese Fragestellungen sind Untersuchungen an intakten Organismen unersetzlich.

Als Modell für die Verhältnisse beim Menschen werden deshalb Mäuse herangezogen, deren Erbgut so verändert ist, dass bestimmte Gene zum gewünschten Zeitpunkt durch Zugabe chemischer Substanzen ein- oder ausgeschaltet werden können. Da der Genotyp und der Phänotyp der durch dieses Verfahren gentechnisch veränderten Tiere selber der Forschungsgegenstand sind, ist diese Methode unerlässlich und kann durch keine alternativen experimentellen Ansätze ersetzt werden.

Eine rückblickende Bewertung dieses Projekts erfolgt in den nächsten fünf Jahren in jährlichen Intervallen jeweils am 13. Dezember.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Es werden transgene Mäuse, die für die Erforschung der Rolle von TRPC Kalziumkanälen in der Entstehung von Herzinsuffizienz und damit verbundener Arrhythmien, gezüchtet. TRPC Kanalproteine stellen ein potientiell Ziel für die Prävention verschiedenster Herzkreislauferkrankungen dar. Zum Verständnis der molekularen Rolle von TRPC in frühen Phasen der kardialen Remodellierung (Anpassung an gesteigerte Belastung) sind Experimente an Herzzellen und Herzgeweben mit erhöhter TRPC Expression, wie sie am Beginn der Entstehung von Herzerkrankungen beobachtet werden, erforderlich. Die gezüchteten Mäuse weisen eine erhöhte Expression von TRPC3 im Herzmuskel auf und werden zur Entwicklung neuer Strategien der Prävention und/oder Therapie der Herzinsuffizienz verwendet.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

1000 Mäuse

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Herzinsuffizienz und Arrhythmien sind komplexe Erkrankungen, an denen verschiedene Zelltypen beteiligt sind und in denen eine unterschiedliche Gewebsumgebung eine wesentliche Rolle spielt. Die unterschiedlichen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können Fragestellungen nicht in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden. Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, es wird danach getrachtet, dass so wenige Tiere wie möglich geboren werden, die nicht in Versuche fließen. Die Überschaubarkeit der Zucht ermöglicht auch eine bessere Kontrolle und Versorgung der Tiere. Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Projektziel liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Ausbildung von Autoimmunerkrankungen beitragen. Diesbezüglich wird besonders die Rolle von programmierten Zelltod hinterfragt. Dies geschieht in der Regel in verschiedenen Experimenten in Zellkultur, wobei primäre Zellen aus Mausstämmen mit erhöhter spontaner Autoimmunitätsneigung und Zelltod-Defekten isoliert werden. Diese Mausmodelle dienen in weitere Folge auch der Etablierung von Zuchten die kombinierte modifizierte Allele beinhalten. Wenn angebracht werden diese Tiere auch bis zur Etablierung von Autoimmunpathologien beobachtet um primäres Zellmaterial zu erhalten. Da die Tiere einer regelmäßigen Kontrolle unterliegen und ausschließlich vorzeitig zur Organentnahme getötet werden, ist die Belastung bestenfalls als Mittel einzustufen. Tötung erfolgt durch Genickbruch, nach Inhalationsnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere
1000 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)
Replacement/Vermeidung - Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Autoimmunerkrankungen sind Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der geplanten Untersuchungen nutzt Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien vor Entstehung der eigentlichen Pathologie.
Reduction/Verminderung – In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-20 Tieren.
Refinement/Verbesserung - Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden bei Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden.

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

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Sowohl für die Stabilität der vaskulären Homöostase als auch für die Vitalität der Blutgefäße ist die Funktionalität des Endothels entscheidend. Zu den Hauptaufgaben des Endothels zählt unter anderem die Aufrechterhaltung des vaskulären Tonus. Durch Stimulation von NO mit einer einhergehenden endothelabhängigen Vasorelaxation, hat High-density Lipoprotein (HDL) einen direkten positiven Effekt auf das vaskuläre Endothel und in weiterer Folge Aufrechterhaltung des normalen Blutdrucks. Vieles deutet darauf hin, dass die verminderte Funktionalität von HDL ein deutlicher Risikofaktor für Bluthochdruck und in weiterer Folge koronare Herzerkrankungen sowie Schlaganfall ist. Da die EL die Struktur und chemische Zusammensetzung von HDL stark verändert, sollen die Auswirkungen von EL sowie EL-modifiziertem HDL und EL-generierten Lysophospholipiden auf Blutdruck untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Versuche werden verwendet i) Kontrollmäuse infiziert mit EL-bzw. LacZ-Adenovirus um eine EL-Überexpression zu erzielen (16 Mäuse), ii) Kontrollmäuse injiziert mit humanem EL- und humanem LacZ-HDL (32 Mäuse) iii) Kontrollmäuse injiziert mit verschiedenen Lysophospholipiden (40 Mäuse) und iv) EL-ko bzw. Wildtyp-Littermates (8 Mäuse für Blutdruckmessungen und 96 für Stockerhaltung und Bereitstellung der 8 Mäuse für Blutdruckmessungen). Insgesamt werden in 3 Jahren 192 Mäuse verwendet.

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

„Replace“: Unsere in vitro (Zellkultur) und ex vivo (Myography) Studien zeigten eindeutig dass EL sowie EL-modifiziertes HDL und EL-generierten LPC durch Modulierung der Prostanoid-Synthese und der NO-Produktion die Mechanismen der Blutdruckregulation stark beeinflussen. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen, nämlich Einfluss von EL, EL-vermittelter HDL-Modifikationen und EL-generierter LPC auf Blutdruck, trotz zahlreichen Indikationen aus in vitro und ex vivo Versuchen, nur in vivo zu beantworten sind.

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

„Refine“: In den geplanten Versuchen soll das Wohlergehen der Tiere bestmöglich verbessert werden, indem diese verstärkt kontrolliert und versorgt werden. Die Käfige sind mit Enrichment wie Nestwolle bzw. Papierfalttücher und Häuschen ausgestattet.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Es werden transgene Mäuse gezüchtet, die zur Erforschung des Einflusses des Neuropeptid Y (NPY)-Systems auf die Darm-Gehirn-Achse benötigt werden. Das NPY-System spielt sowohl für die Funktion des Magen-Darm-Trakts als auch für die Steuerung des Hungergefühls und des ängstlichkeitsrelevanten und depressionsartigen Verhaltens eine wichtige Rolle. Es ist aufgrund dieser Eigenschaften anzunehmen, dass das NPY-System ein wichtiger Faktor der Darm-Gehirn-Achse ist, die für den Einfluss von Darmsignalen auf emotionale Prozesse im Gehirn sowie die Schmerzwahrnehmung wichtig ist, aber noch unzureichend verstanden wird. In den geplanten Studien wird der Einfluss immunologisch aktiver Metaboliten von Darmbakterien, einer Änderung des Darm-Mikrobioms und einer milden Dickdarm-entzündung auf das Verhalten sowie auf neurochemische Parameter der Gehirnfunktion untersucht. Die Bedeutung des NPY -Systems für die Darm-Gehirn-Achse wird mit Hilfe von transgenen Mäusen geprüft, bei denen einzelne Komponenten des NPY-Systems ausgeknockt sind. Diese Untersuchungen haben große Bedeutung für das Verständnis und die Behandlung des Reizdarmsyndroms und von psychischen Störungen, die mit Darmerkrankungen zusammenhängen.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Es werden 3000 Mäuse gezüchtet, von denen nur ein geringer Anteil in die Versuche einfließt. Eine Erhaltungszucht der aus Australien stammenden Tiere wird mit einer kleinen Anzahl von Mäusen weitergeführt.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Nachdem es bei der Thematik der Darm-Gehirn-Achse neben molekularen Fragestellungen immer um die Interaktion zwischen zwei komplexen Organsystemen (dem Darm und dem Gehirn) geht, ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. In den Experimenten, in denen eine Störung der Darm-Gehirn-Achse untersucht wird, wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, da die Überschaubarkeit der Zucht eine bessere Kontrolle und Pflege der Tiere ermöglicht. Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

1. Projektziele: Störungen der Nierenfunktion und Nierenversagen sind häufige und schwer wiegende Komplikationen bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen. Unser Studienziel ist daher die Pathogenese der cholämischen Nephropathie zu untersuchen um darauf aufbauend innovative Therapiekonzepte zu entwickeln. Um die Pathobiologie für diese spezifischen Tubulusepitheldefekte und die daraus entstehende tubulointerstitielle Nierenfibrose zu klären planen wir detaillierte, longitudinale Studien in Gallengangs-ligierten Mäusen, einem speziellen Modell für cholestatische und fortgeschrittene Lebererkrankungen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere: Für dieses Projekt werden insgesamt 874 Mäuse verwendet.

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Verwendung von Tieren). Bei den Experimenten handelt es sich um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen, die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierte Interaktion der erkrankten, cholestatischen Leber mit der Niere im Gesamtorganismus erfordert. Die in vivo Experimente werden, wenn immer möglich, durch in vitro Untersuchungen ergänzt werden. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren in einem stufenweisen Prozess durchgeführt werden. In einem ersten Schritt sind die jeweiligen Experimente mit einer Tierzahl von 5 Tieren pro Gruppe geplant. Nach unseren Erfahrungen sollten diese Zahlen in einem ersten Schritt zu einer Abschätzung weiterer notwendiger Experimente ausreichend sein. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes wie oben angeführt ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführung von Tierversuchen minimiert. Durch ein sehr präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnene Gewebe und Körperflüssigkeiten haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnen Materialien weiter steigern können. Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Nach operativen Eingriffen werden die Tiere einer Schmerztherapie zugeführt und engmaschig vom Projektpersonal und Tierarzt kontrolliert.

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

Störungen des Eisenstoffwechsels sind ein häufiges Problem in vielen Bereichen der Medizin. Massive Eisenüberladung kann angeborene oder erworbene Ursachen haben. Angeborene Eisenüberladung ist die häufigste Erbkrankheit in Nord-, West- und Mitteleuropa. In diesen Regionen ist jeder Zwanzigste Träger eines erkrankten Gens (Allels). Auch viele hämatologische Erkrankungen oder die häufige Gabe von Blutkonserven führen zur Eisenüberladung, während Eisenüberladung bestimmter Abwehrzellen infolge chronischer Entzündung, Infektionen oder Tumorerkrankungen auftritt.

Eisenüberladung kann einerseits zu Organschäden und andererseits zu Infektionen mit schwerem Verlauf führen. In den letzten Jahren ist unser Wissen über den Eisenstoffwechsel dramatisch gewachsen. Die wechselseitigen Einflüsse von Immunantwort und Eisenstoffwechsel sind weniger gut erforscht, obwohl sie für den Verlauf von entzündlichen Erkrankungen, Infektionen und Tumorerkrankungen von großer Bedeutung sind.

Die körpereigene Abwehr infektiöser Erreger beruht auf dem orchestrierten Zusammenspiel verschiedener Typen von Abwehrzellen, das durch direkten Kontakt oder durch lösliche Eiweißmoleküle gesteuert wird.

Eisen fördert einerseits die Vermehrung von infektiösen Erregern, und beeinflusst andererseits viele Aspekte der Immunantwort. Immunzellen benötigen ausreichende Mengen an Eisen für die Zellteilung und als Kofaktor für eine Reihe von antimikrobiellen Abwehrmechanismen. Andererseits hemmt ein Zuviel an Eisen bestimmte Abwehrmechanismen und verschiebt das Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden zu Gunsten der letzteren, sodass die Elimination infektiöser Erreger verschlechtert wird.

Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und Immunantwort können in Zellkulturversuchen (in vitro) gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits sorgsam und detailliert erhoben. Um aber auch das orchestrierte Zusammenspiel verschiedener Gruppen von Immunzellen im Falle einer Infektion eines eisenüberladenen Wirtsorganismus mit einem eisenabhängigen Erreger zu erforschen und zu verstehen, sind ergänzend auch in vivo Versuche mit Mäusen notwendig.

Unsere Mäuse werden von diplomierten Tierpflegern und einem Tierarzt fachgerichtet betreut und täglich kontrolliert.

Im Rahmen des Projektes erhalten die Mäuse Futter mit unterschiedlichem Eisengehalt, um normale Eisenzufuhr (und somit normalen Eisenstoffwechsel) und Eisenüberladung wie beim Menschen zu simulieren. Als Erreger wird eine genau definierte Zahl von Salmonellen verwendet.

Um möglichst wenig Mäuse in das Projekt einschließen zu müssen, aber auch gleichzeitig eine verwertbare statistische Aussage tätigen zu können, werden die Tierzahlen anhand anderer in diesem Wissenschaftsbereich bereits publizierter Projekte berechnet. Außerdem besitzt unsere Arbeitsgruppe auf diesem Gebiet eine langjährige Erfahrung um die Gruppen so klein wie möglich zu halten. Insgesamt sollen in mehreren Versuchsreihen 256 Mäuse in das Projekt eingeschlossen werden. Maximal 92 weitere Mäuse könnten für die Zucht der Versuchstiere gebraucht und genotypisiert werden, wofür die Entnahme einer winzigen Gewebeprobe der Schwanzspitze notwendig ist.

Eine genaue Datenaufzeichnung und die Messung möglichst vieler Parameter führen weiters dazu, dass die Versuchsreihen nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen. Die geplante genaue Datenaufzeichnung wird zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit ev. weiterer Projekte führen, was auch helfen soll, die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren.

Bis zur Applikation der Bakterien werden die Tiere lediglich mittels Futtermodifikation behandelt und erfahren bis dahin keine Beeinträchtigungen in der Lebensqualität. Lediglich nach der Inokulation werden sie für einen kurzen Zeitraum einer schweren Belastung ausgesetzt. In dieser Zeit wird der Gesundheitszustand der Tiere mehrmals täglich kontrolliert, um gegebenenfalls den Versuch nach Rücksprache mit dem betreuenden Tierpfleger sowie Veterinärmediziner rechtzeitig abubrechen, um die Belastung so gering wie möglich zu halten. Am Ende des Versuchs werden die Mäuse tief narkotisiert und erwachen nicht mehr aus ihrer Narkose.

Zusammenfassend soll dieses Projekt helfen, die wechselseitigen Einflüsse von Immunantwort und Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sind für die Behandlung von Millionen von Menschen mit erblichen Formen der Eisenüberladung, hämatologischen Erkrankungen, regelmässigem Bedarf an Blutkonserven, chronisch-entzündlichen Erkrankungen, Infektionen oder Tumoren von hoher Relevanz.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2017 vorgesehen.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Es werden transgene Mäuse gezüchtet, die für die Erforschung des Endocannabinoidsystems und der Rolle von Granulozyten in der Pathogenese von allergisch-entzündlichen Erkrankungen notwendig sind. Asthma bronchiale ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit des Bronchialsystems und wiederkehrende Episoden einer Atemwegsverengung gekennzeichnet ist. In vielen Fällen ist die Behandlung dieser Erkrankung schwierig und nicht zufriedenstellend. Daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des bronchialen Asthmas spielen Entzündungsmediatoren, die die Einwanderung der Entzündungszellen regulieren. Wenn man diese Mediatoren selektiv blockiert, so resultieren daraus eine Hemmung der Entzündung und eine Verhinderung der Asthmaanfälle.

Das Projektziel ist es zu untersuchen, ob die Antagonisierung des Cannabinoid Rezeptors CB2 eine hemmende Wirkung auf eosinophile Granulozyten und somit positive Effekte auf die allergische Entzündung der Atemwege hat.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Es sollen insgesamt 900 Mäuse gezüchtet werden von denen ein größerer Anteil in Versuche einfließen soll (600). Eine Erhaltungszucht mit einer kleinen Anzahl von Mäusen wird weitergeführt (300).

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die allergische Entzündung der Atemwege ist eine komplexe Erkrankung, an deren Entstehung verschiedene Zelltypen beteiligt sind und in denen eine unterschiedliche Gewebsumgebung eine wesentliche Rolle spielt. Die unterschiedlichen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können Fragestellungen nicht oder nur schlecht in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden. Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, es wird danach getrachtet, dass so wenig wie möglich Tiere geboren werden, die nicht in Versuche fließen. Die Überschaubarkeit der Zucht ermöglicht auch eine bessere Kontrolle und Versorgung der Tiere. Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

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

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

In spezialisierten Zentren gibt es heutzutage fast kein Organ, welches nicht laparoskopisch operiert wird. Somit erweitern die chirurgischen Abteilungen in Österreich zunehmend ihr Laparoskopie-Operationsprogramm. Die minimal-invasiven Operationstechniken bedeuten jedoch für den Chirurgen eine durchaus anspruchsvolle Umstellung seiner bisherigen Arbeitsweise. Operationsmannschaften bestehend aus Oberärzten, in Ausbildung stehenden Assistenzärzten und Operationsschwestern von österreichischen Krankenhausabteilungen unterschiedlichster Fachrichtungen (Allgemeinchirurgie, Gynäkologie, Urologie) werden an einem narkotisierten Tier die Möglichkeit geboten, laparoskopische (=minimal invasive Technik, "Knopflochchirurgie") Techniken zu üben, verschiedene Operationsmanipulationen zu standardisieren und auch den Umgang mit neuen, jedoch bereits zugelassenen Geräten zu trainieren. Indem das ganze Team, das später gemeinsam im Operationssaal steht, geschult wird, ist ein zügiges Arbeiten während einer Operation möglich, was auch unnötig lange Narkosezeiten für den Patienten verkürzt. Diese laparoskopischen Erfahrungen haben einen nachhaltigen Nutzen für Patienten, da die minimal-invasive Chirurgie einen immer wichtigeren Stellenwert einnimmt, und die Patienten vermehrt wünschen in dieser Technik operiert zu werden um bei rascher Rekonvaleszenz mit weniger Schmerzen und postoperativen Komplikationen frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden zu können und auch wieder rascher in den Arbeitsprozess eingegliedert werden können. Nicht zuletzt werden damit auch verbesserte kosmetische Ergebnisse erzielt, womit die Zufriedenheit der Patienten steigt. Weiteres werden durch die laparoskopischen Operationen große Hautschnitte vermieden, die gehäuft zu postoperativen Bruchbildungen führen und damit eine weitere Operation nach sich ziehen. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter durchgehender veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

65 Hausschweine (für 5 Jahre)

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

Während der Eingewöhnungszeit der Tiere wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegerinnenpersonal zusätzlich zum Wohl der Tiere Enrichment in Form von Bällen, Gummiringen etc. zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpflegerinnen und Projektmitarbeiterinnen gewöhnt.

In Anbetracht der höheren Komplikationsraten bei Übernahme neuer Techniken einerseits und technikimmanent höheren Fehlerquellen der Laparoskopie andererseits ist der Besuch mehrerer Operationskurse unumgänglich, bevor man selbständig mit Sicherheit und Selbstvertrauen an Patienten laparoskopisch operieren kann ohne die Patienten zu gefährden.

Um dabei die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden die verschiedenen Techniken an mehreren Organen hintereinander durchgeführt für einen maximalen Trainingseffekt. Aus demselben Grund werden die einfacheren Handhabungen zunächst an Hand eines Trainers geübt, aber schließlich kann der komplexe Umgang mit laparoskopischen Geräten an unterschiedlichem Gewebe, inklusive Blutstillungsmethoden nur an vitalem durchblutetem Gewebe im Tierversuch geübt werden.

Das Wohlergehen der Tiere ist uns selbstverständlich ein großes Anliegen und unsere Veterinärmediziner halten sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

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

Projektziel:

Ziel dieses Projektes ist es, grundlegende Zusammenhänge von regulierenden physiologischen und pathologischen Zuständen im Bereich des gastrointestinalen Systems besser zu erkennen und zu verstehen.

Abwägung von Schaden und Nutzen:

Die Komplexität von Erkrankungen des Verdauungssystems macht die Verwendung von geeigneten Tiermodellen zur Erforschung dieser Erkrankungen unerlässlich. Zellkulturexperimente bilden die Basis des Projektes und sollen durch die Untersuchung im Tier unterstützt und ergänzt werden. Leider ist es bislang nicht möglich, die vielfältigen Faktoren eines biologischen Systems allein in der Zellkultur zu erfassen. Die Erkenntnisse sollen wesentlich zum Verständnis und der Regulierung von gastrointestinalen Erkrankungen beitragen und dadurch die Heilungschancen von Patienten verbessern.

Anzahl und Art der Tiere: Für die geplanten Versuche sind 400 Mus musculus vorgesehen. Die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur, falls bei initialen in vitro Experimenten positive Daten entstehen und falls die ersten Versuche einen Erkenntnisgewinn liefern.

Vermeidung, Verminderung und Verbesserung:

- a.) Es gibt kein in vitro System welches dieses Tiermodell ersetzen kann. Soweit möglich, werden in vivo Experimente von extensiven in vitro Analysen ergänzt.
- b.) Das Vorgehen erfolgt stufenweise, d.h. es erfolgen Vorversuche und die Versuchsreihe wird nur dann komplett durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Die jeweiligen Experimente beinhalten die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem einzelnen Versuchstier erhalten werden kann.
- c.) Die Tiere werden artengerecht gehalten und von sachkundigen Tierpflegerinnen betreut. Der Krankheitsverlauf wird laufend beobachtet und ein Versuch vorzeitig beendet, falls die vorher definierten Abbruchkriterien eintreffen. Die Versuche werden zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet.

Ziel dieses Projektes ist es letztlich, die pathophysiologischen Zusammenhänge von Erkrankungen des Magen-Darm Traktes besser zu verstehen, die Last der Erkrankungen unserer Patienten zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2017 vorgesehen.

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

Projektziele: Ätiologie und Pathogenese chronischer Gallenwegserkrankungen (Cholangiopathien) wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), der primär biliären Zirrhose (PBC) und der sekundär sklerosierenden Cholangitis kritisch-kranker Patienten (SSC-CIP) sind weitgehend unklar. Das fehlende Verständnis der diesen Erkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen erklärt auch die bislang nur sehr limitierten medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten. Die parasympatische Innervation von Cholangiocyten erfolgt über Fasern des Nervus vagus dessen Endigungen über Freisetzung von Acetylcholin einen Muskarin 3 Rezeptor (M3-R) an der basolateralen Membran von Cholangiocyten aktivieren. Daher planen wir die Bedeutung des M3-R in der Physiologie der Gallebildung zu studieren und dessen pathophysiologische Relevanz bei Cholangiopathien mit Hilfe von M3-R Gen knockout Mäusen und entsprechenden Kontrollmäusen zu klären. Teil dieses Projekts ist die Zucht dieser speziellen Mäuse.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für obenstehende Projekte werden insgesamt 1160 Mäuse gezüchtet.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Verwendung von Tieren).

Bei den Experimenten handelt es sich um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen, die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierte Interaktion der erkrankten, cholestatischen Leber mit dem Nervensystem im Gesamtorganismus erfordert. Die in vivo Experimente werden, wenn immer möglich, durch in vitro Untersuchungen ergänzt werden. Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren in einem stufenweisen Prozess durchgeführt werden. In einem ersten Schritt sind die jeweiligen Experimente mit einer Tierzahl von 5 Tieren pro Gruppe geplant. Nach unseren Erfahrungen sollten diese Zahlen in einem ersten Schritt zu einer Abschätzung weiterer notwendiger Experimente ausreichend sein. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise nach Vorkühlung in Methylobutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes wie oben angeführt ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführung von Tierversuchen minimiert. Durch ein sehr präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnen Gewebe und Körperflüssigkeiten zusammen mit einem streng standardisiertem Verfahren haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnen Materialien weiter steigern können. Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Nach operativen Eingriffen werden die Tiere einer Schmerztherapie zugeführt und engmaschig vom Projektpersonal und Tierarzt kontrolliert.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Der vorliegende Antrag betrifft die Erhaltungszucht und Zielzucht für in Beantragung befindliche Tierversuche von transgenen Mausstämmen.

Das beantragte Projekt wird die kardioprotektiven Effekte einer kurzfristigen und langfristigen Gabe von Spermidin untersuchen und die damit verknüpften Mechanismen des strukturellen und funktionellen Remodelings und der Herzfunktion während des Alterns aufdecken. Die Projektdauer beträgt 5 Jahre.

Das beantragte Projekt befürwortet das innovative Konzept einer Polyamin-reichen Ernährung (z.B. durch Nahrungsergänzung bzw. durch natürliche Lebensmittel mit hohem Spermidin-Gehalt). Dadurch könnte die altersbedingte kardiovaskuläre Dysfunktion verhindert bzw. die Manifestation einer Herzinsuffizienz im Alter zumindest hinauszögert werden.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Für die Zielzucht werden insgesamt max. 5000 Mäuse (5 Jahre) gezüchtet, von denen nur ein geringer Anteil in die Versuche einfließt. Eine Erhaltungszucht wird mit einer kleinen Anzahl von Mäusen weitergeführt (2000 Mäuse, 5 Jahre).

Effekte von Spermidin auf das altersbedingte strukturelle und funktionelle myokardiale Remodeling werden in C57Bl/6J und kardiospezifischen Atg5-defizienten Mäusen (Männchen) untersucht.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur *in vivo* auftritt. Ein *in vitro* Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Mäuse stellen das kleinstmögliche Säugetier dar, welches eine eingehende Untersuchung *in vivo* erlaubt. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar.

In den Experimenten, in denen die Funktion des Atg5 Proteins im Myokard unter physiologischen Bedingungen und nach Spermidingabe untersucht wird, wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird berücksichtigt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, da die Überschaubarkeit der Zucht eine bessere Kontrolle und Pflege der Tiere ermöglicht. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt.

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

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

Das Projekt zur Erforschung der "Rolle von anti-inflammatorischen Signalwegen und deren Modulation von chronischen Entzündungen, Tumorentstehung und Antitumorimmunität" mit Hilfe von Mausmodellen dient in erster Linie dazu, mehr über die Interaktion von Zellen, die an der Immunabwehr beteiligt sind, zu lernen. Dies kann Implikationen haben auf Therapieansätze, die im speziellen die Antitumorimmunität betreffen.

Auf der anderen und vielleicht wichtigeren Seite werden spezifisch Effekte von PI3K und mTOR Defizienz und die pharmakologische Blockierung dieses wichtigen Signalweges, der in der Tumorentstehung eine wichtige Rolle spielt, untersucht. Es soll geklärt werden, ob diese Antitumorbehandlung negative Auswirkungen auf die Immunantwort im Patienten haben könnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

1298 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Im Rahmen des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die dann auch ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden können.

Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird.

Desweiteren wird eine Verminderung der Anzahl durch eine Standardisierung gewährleistet.

Analgetische Behandlung der Tiere erfolgt, um die Belastung der Tiere herabzusetzen.

Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem "enriched environment".

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

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

Für die im Tierversuchsgesetz 2012 (§ 19, Abs. 2) geforderte "Ausbildung, Sachkunde und laufende Schulung" aller Personen, die Tierversuche durchführen, werden entsprechende Kurse durchgeführt. Im Rahmen dieser Kurse erlernen die Teilnehmerinnen unter fachlicher Aufsicht und Überwachung in Kleingruppen von 6-8 Personen den schonenden und verantwortungsvollen Umgang mit Versuchstieren. Dadurch können Schmerzen, Leiden oder Ängste der Tiere weitestgehend minimiert werden.

Für einen Zeitraum von 5 Jahren werden maximal 1.200 Mäuse und 500 Ratten beantragt, wobei diese Zahlen erfahrungsgemäß nicht erreicht werden. Unter Beachtung der ethischen Grundsätze wird bei jedem Tier die Notwendigkeit und Angemessenheit der Verwendung geprüft.

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

Ziel des vorliegenden Experiments ist es, das alte Gehirn im Rattenmodell mittels intravenöser Injektionen von HPL (human platelet lysate; humanes Blutplättchenlysat) zu verjüngen, d.h. die strukturelle und funktionelle Plastizität des Gehirns im Alter wiederherzustellen. Weiters soll analysiert werden, ob "junges" HPL (y-HPL; aus Blut von Blutspendern zwischen 18 und 25 Jahre gewonnen) bessere Effekte erzielt als Blut von älteren (o-HPL; 50-65 Jahre) Blutspendern. Dazu werden jungen (4 Monate) und alten (20 Monate) Ratten jeweils y-HPL und o-HPL intravenös verabreicht. Verschiedene Parameter der Neurogenese und Neuroinflammation, sowie das Verhalten der Ratten werden untersucht.

Aufgrund bereits publizierter pro-regenerativer Effekte von Blut und HPL in vivo, sowie angesichts von in unserem Labor erzielten positiven Effekte von HPL auf Proliferation und Überleben neuronaler Vorläuferzellen in vitro, wird in den Versuchstieren eine Stimulation der Neurogenese und eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten speziell in alten Ratten, welche durch eine verminderte Lern- und Gedächtnisleistung gekennzeichnet sind, erwartet.

Eine so erzielte Wiederverjüngung des alternden Gehirns durch Förderung der adulten Neurogenese und Reduzierung von Entzündungsvorgängen durch HPL könnte eine Basis für neuronale Reparatur und Plastizität im gealterten und auch im neurodegenerativen Gehirn (zB Alzheimer) bieten und dabei helfen, Therapien zur Behandlung von altersbedingten kognitiven Verlusten und von Demenzen zu entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden Fischer 344 Ratten verwendet, da dieser Stamm ein gängiges Modell zur Untersuchung der Neurogenese darstellt. Hinsichtlich der verwendeten Anzahl der Tiere wurde das Projekt so geplant, dass eine minimale Tieranzahl nötig ist. In einem Vorexperiment werden an 2 Tieren pro Gruppe verschiedene HPL-Konzentrationen (10 µl, 50 µl, 250 µl) getestet. Die erfolgreichste Konzentration wird im Weiteren verwendet, um die Effekte von y-HPL und o-HPL auf das junge und alte Rattengehirn zu untersuchen. Da das Experiment Verhaltenstests beinhalten wird, wurde eine Anzahl von 10 Tieren pro Gruppe angegeben. Es ist allgemein bekannt, dass bei Verhaltenstests das individuelle Verhalten von Tieren innerhalb einer Gruppe oft stark variiert. Um eventuelle signifikante Effekte einer Behandlung trotz dieser relativ großen Streuung aufzudecken, muss die n-Anzahl vergleichsweise hoch gehalten werden.

Insgesamt wird eine Anzahl von 68 Ratten beantragt, um die Effekte von HPL von jungen und alten Spendern auf Neurogenese, Neuroinflammation und Kognition in jungen und alten Ratten untersuchen zu können.

Die für das Experiment benötigten F344 Ratten werden bei zugekauft und im Tierlabor an der gehalten.

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

Um eine unnötige Verwendung von Tieren in diesem Experiment zu vermeiden, wurden im Vorhinein bereits so viele Versuche als möglich in vitro in der Zellkultur durchgeführt. Die Effekte verschiedener Konzentrationen von HPL, sowie von speziell für eine intravenöse Applikation aufbereitetem HPL (HPL-i(njectable)), auf neurale Stammzellen aus dem adulten Rattengehirn wurden bereits in vitro ausführlich getestet. Die Verwendung von Tieren ist für dieses Projekt jedoch unumgänglich, da die direkten Auswirkungen von HPL auf verschiedene Prozesse im Gehirn in situ (Neurogenese, Neuroinflammation) und auf Lern- und Gedächtnisleistung untersucht werden sollen. Die Anzahl der verwendeten Tiere wird dabei jedoch minimal gehalten. Im ersten Teil des Experiments wird an einer sehr geringen Anzahl von Tieren (n=2 pro Gruppe) die Verträglichkeit von HPL sowie die effektivste Konzentration ermittelt, um im weiteren Versuch, dem Hauptexperiment, nur mehr die wirksamste HPL-Konzentration zu verabreichen. Um für eine Verbesserung und Verminderung des Leidens der Tiere zu sorgen, wird die iv Verabreichung von HPL nicht täglich, sondern 4x im Abstand von jeweils vier Tagen durchgeführt. Das HPL wird darüber hinaus so aufbereitet, dass eine maximale Verträglichkeit erzielt wird. Da HPL zahlreiche, aus den Blutplättchen stammende pro-thrombotische

Faktoren enthält, würde bei einer iv Injektion von HPL ein hohes Risiko für intravaskuläre Koagulation bestehen. Durch eine vorherige induzierte Blutgerinnung mittels CaCl_2 und anschließendem Abzentrifugieren des Koagulats, bleiben in HPL-i die von den Blutplättchen freigesetzten Substanzen erhalten, die Gefahr einer Blutgerinnung ist jedoch gedämmt.

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

1.

Das Ziel dieses Projekts ist zu untersuchen, welche Rolle die Immunzellen der Haut bei der Auslösung eines Basalzellkarzinoms einnehmen. Das Basalzellkarzinom ist die meistvorkommende Tumorart der Haut mit steigender Inzidenz. Unbehandelt überwächst dieser Tumor benachbartes Gewebe bis hin zu fatalen Organschädigungen. Experimentelle Therapien lassen darauf schließen, dass die Immunzellen einen wichtigen Anteil bei der Genese dieser Tumorart ausmachen. Folglich wollen wir diese entscheidenden Zelltypen identifizieren und untersuchen ob diese für eine Immuntherapie gegen den Tumor nutzbar gemacht werden können. Mit dem erzielten Wissen wollen wir die Immunzellen der Haut gezielt dazu verwenden, um ein Entstehen bzw. ein Wachstum eines Basalzellkarzinoms zu verhindern. Wir werden diesen Therapieansatz soweit verbessern, dass ein Einsatz an Krebspatienten vorstellbar wäre.

2.

96 Mäuse über 3 Jahre

3.

„Replace“: Die immunologischen Funktionen, die im vorliegenden Antrag untersucht werden sollen, können nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Die untersuchten Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von verschiedenen Zelltypen und Organen ab und können nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden. „Reduce“: Wir werden die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen auf ein Minimum reduzieren: 1) Die Experimente sind so geplant, dass in einem Versuchsablauf mehrere Parameter untersucht werden können. 2) Die möglichst genaue Definition der Versuchsabläufe reduziert die Zahl der Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Definition der Versuchsabläufe konnte größtenteils durch in vitro Versuche erreicht werden 3) Die Zucht der benötigten Tiere wird so angelegt, dass so wenig Tiere wie möglich geboren werden die man nicht für die Versuche benötigen würde. „Refine“: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden.

Im Rahmen dieses Projekts planen wir die biologische Rolle von anti-apoptotischen Proteinen, welchen eine bestätigte Rolle in der Pathogenese verschiedener Tumorerkrankungen als auch bei der Entwicklung von Immundefizienz und Autoimmunität zugeschrieben wird, in der anti-viralen Immunantwort zu untersuchen. Bei den geplanten Analysen sollen insgesamt 375 genetisch modifizierte Mäuse verwendet werden, um den Einfluss veränderter Proteinniveaus auf die Funktionalität des Immunsystems kurz- und langfristig zu untersuchen. Mit diesen Versuchen können eine Reihe neuer Erkenntnisse, besonders was die Rolle dieser Gene in antiviraler Abwehr anbelangt, gewonnen werden. Dieses Wissen soll verwendet werden, um die Behandlung akuter und chronischer viraler Erkrankungen zu verbessern.

Vermeidung: Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Sowohl Autoimmunität, Immundefizienz und maligne Erkrankungen des Bluts sind multifaktorielle Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitierter Masse abgebildet werden können. Der Großteil der von uns geplanten Untersuchungen nutzt primäres Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien kurz nach viraler Infektion.

Verminderung: In der Regel werden nur so viele Tiere verwendet, die nötig sind, um statistisch signifikante Unterschiede zuverlässig erkennen zu können.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig ein Häuschen & Stroh als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden nach Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden.

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

Eine möglichst frühe Diagnosestellung stellt bei vielen Erkrankungen des Menschen bis heute eine große Herausforderung dar. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre brachten neurologische Erkrankungen in Zusammenhang mit krankhaften Proteinveränderungen. Die aktuelle Studie setzt Bildgebungsmethoden wie Magnetresonanz- und Positronen-Emissions-Tomografie in speziellen Mäusen ein und soll dazu beitragen den Krankheitsverlauf zu verfolgen und potentielle Krankheitsanzeichen früher als solche zu erkennen. Es ist geplant 540 Mäuse innerhalb von 3 Jahren für diese Studie zu verwenden.

Es gibt kein in vitro-System, um diese Tierversuche zu ersetzen.

Es wird während allen Experimenten großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Mäuse so gering wie möglich gehalten werden.

Alle Mäuse werden in Gruppen gehalten und täglich von geschulten Tierpflegerinnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht.

Alle Eingriffe werden von erfahrenen Personen bei tief narkotisierten Mäusen mit anschließender Behandlung durch Schmerzmittel durchgeführt, sodass die Tiere keinerlei Schmerzen oder Leiden verspüren.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Die Fabry Erkrankung, die nach neuen Studien mit einer Inzidenz von 1:4000 Geburten in Österreich vorkommt, ist eine lebensverkürzende, metabolische Erkrankung, die verursacht wird durch einen genetischen Defekt der lysosomalen α -Galactosidase A. Bereits in frühen Erkrankungsstadien treten brennende Schmerzen auf, deren Ursache bisher nicht aufgeklärt ist. Die Pathophysiologie der Schmerzen beim M. Fabry ist größtenteils unbekannt, und die Erfolge bei der Behandlung von FabrySchmerzen durch Enzyersatz sind unzufriedenstellend. Wir erwarten, im Rahmen des vorliegenden Projekt neue Erkenntnisse zu gewinnen und zu verstehen, wie Fabry assoziierte Lipide zum FabrySchmerz beitragen. Die Charakterisierung von α -Gal A-/0 Mäuse stellt das geeignete Modell für die Aufklärung der Mechanismen des Fabry-Schmerzes dar. Das Ziel ist aus den hier gewonnenen Erkenntnissen geeignete Behandlungsstrategien für Fabry-Patienten zu entwickeln, um dessen Schmerzen besser behandeln zu können.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

75 α -Gal A-/0 Mäuse und 75 C57BL/6J Mäuse.

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden erstmals elektrische Ableitungen an zellulären Modellen (Nozizeptoren in Kultur) und Haut-Nerv-Präparaten von getöteten Mäusen durchgeführt. Um diese in vitro erhobenen Befunde zu validieren, werden 30 Mäuse benötigt. Die geplanten Tierversuche in diesem Antrag sind häufig verwendete Verhaltenstests, die für wenige Sekunden geringe oder mittlere Belastung für die Tiere darstellen, aber keine andauernden Schmerzen.

Ziel dieser Studie ist die Austestung 12 neuer Acetylcholinrezeptor-Agonisten zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Für die Austestung wird in wildtyp Mäuse mit Pentobarbitalinjektion Hypothermie induziert und dadurch der Phosphorylierungsstatus des Tau Proteins im Gehirn erhöht. Die vorherige Behandlung der Mäuse mit einem Acetylcholinrezeptor-Agonisten soll die Tau Phosphorylierung verhindern. Der Effekt der Substanzen wird durch die Analyse des Tau Phosphorylierungsstatus mittels biochemischer und histologischer Methoden analysiert.

Schaden und Nutzenabklärung: In der heutigen Zeit stellt die Alzheimer'sche Erkrankung (AD) die häufigste altersbedingte Demenz in den Industrieländern dar. Neben Herzkreislauf Erkrankungen und Krebs zählen vor allem neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer'sche Erkrankung zu den schwerwiegendsten Krankheiten des 20. und 21. Jahrhunderts. Je älter Menschen werden, umso häufiger erkranken sie an der Alzheimer'schen Krankheit - einer fortschreitenden, degenerativen und unheilbaren Gehirnstörung. Betroffen sind etwa 3 % der Bevölkerung von 65-74 Jahren, 20 % der von 75-84 Jahren und 50 % der über 85-jährigen. Ungefähr 15 Prozent der österreichischen Bevölkerung sind 65 Jahre und älter. Heutigen Schätzungen zufolge leiden in Österreich ca. 300 000 bis 700 000 Menschen an einer Form von Demenz, mit einem 50 Prozent Anteil an der Alzheimer Krankheit. Bei der Alzheimer Erkrankung kommt es zu starken Gedächtnis- und Orientierungsverlusten. Im Frühstadium ist die Erkrankung nicht erkennbar, so dass auch keine effektiven Möglichkeiten der Diagnose oder Therapie zur Verfügung stehen. In dieser Studie sollen neue Substanzen gefunden werden, um die Alzheimer Erkrankung erfolgreich zu therapieren. Der Nutzen überwiegt dem Schaden am Tier, da durch die Austestung einer Substanz gegen die Alzheimer Erkrankung ein neues Medikament entwickelt werden soll, das in weiteren Schritten als Therapie zur Verfügung stehen soll.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 300 nicht transgene Mäuse beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von Vermeidung, Verminderung und Verbesserung:

Um die Alzheimer Erkrankung erfolgreich zu behandeln ist es unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen. Ersatzmethoden können zwar Ansätze liefern, doch um die Wirkung von Substanzen in weiteren Schritten zu testen, ist es erforderlich sie bei Tiermodellen einzusetzen. Nur so können die Substanzen dann in weiteren Schritten am Menschen getestet werden und sie schlussendlich Marktreife erlangen. Die Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle.

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

Spezielle Mäuse, die die Pathologie humaner Krankheiten widerspiegeln sind wichtig um die Pathogenese der humanen Krankheiten zu untersuchen und neue Therapieoptionen zu definieren. Das aktuelle Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Analyse einer neuen Therapiemöglichkeit bei Mäusen die eine Gehirnkrankheit ähnlich wie der Mensch entwickeln. Im aktuellen Projekt ist die Verwendung von 60 Mäusen über den Zeitraum von drei Jahren geplant. Es gibt kein alternatives System, um diese Studien durchzuführen. Es wird während der gesamten Versuchsdauer großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Leiden der Mäuse so gering wie möglich gehalten werden. Alle Mäuse werden in Gruppen gehalten und täglich von geschulten Tierpflegerinnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht.

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

Zu früh geborene Kinder leiden häufig unter lebenslangen Beeinträchtigungen aufgrund einer Schädigung des Gehirnes in der Neugeborenenperiode. Derzeit gibt es keine kausalen Therapien und die motorischen und kognitiven Handicaps stellen eine hohe Belastung für die betroffenen Familien dar. Im Rahmen dieses Projektes wird ein spezieller Wirkstoff an neugeborenen Mäusen getestet. Die Mäuse werden zu diesem Zweck narkotisiert und verspüren keine Schmerzen. Eine dauerhafte Trennung vom Muttertier ist dazu nicht notwendig. Tägliche Betreuung und Kontrolle der Tiere wird durch geschultes Tierpflegepersonal durchgeführt. Die Analysen erfolgen schrittweise, um eine möglichst geringe Anzahl an Tieren zu erzielen (max. 342 Mäuse). Die Verabreichung dieser Substanz hat bereits positive Ergebnisse in mehreren Untersuchungen gezeigt. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch unklar. Die Untersuchung desselbigen ist unser Ziel, um Haupt- und Nebenwirkung dieses vielversprechenden Wirkstoffes analysieren zu können, und damit einen Schutz vor Schädigungen des Gehirnes von Frühchen entwickeln zu können.

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

Paarungspräferenzen sind im Tierreich weit verbreitet und es besteht die Möglichkeit, dass neben direkten Vorteilen solcher Präferenzen auch indirekte genetische Vorteile für die Nachkommen entstehen. Einige experimentelle Laborstudien haben bereits Hinweise darauf geliefert, dass solche genetischen Vorteile tatsächlich existieren und es für Fortpflanzungssrate und/oder Fitness (d.h. Lebenszeitfortpflanzungserfolg) der Nachkommen eine Rolle spielt, ob Tiere sich mit ihrem bevorzugten (P) oder nicht bevorzugten (NP) Partner verpaaren können. Detaillierte Studien über zwei oder mehr Generationen hinweg sind jedoch nicht existent. Hier soll erstmalig am Organismus des dreistacheligen Stichlings (*Gasterosteus aculeatus*) untersucht werden, ob Nachkommen aus P versus NP Verpaarungen sich in ihrer genetischen Qualität, die sich unter anderem in der Immunantwort der Tiere niederschlagen sollte, unterscheiden. Zu diesem Zweck werden adulte Fische aus P oder NP Familien, die bereits auf ihre Überlebensrate, ihre Kondition und ihre Reproduktionsleistung getestet wurden, zusätzlich mit einem Bakterium, *Aeromonas hydrophila*, infiziert, um zu untersuchen, ob sich P und NP Familien in ihrer Resistenz gegen das Bakterium unterscheiden. Die potentiellen Auswirkungen der Infektion auf die Fische erstrecken sich von Lethargie, beeinträchtigtem Gleichgewicht, Hautläsionen und -fäule bis hin zum Tod. Es ist zu erwarten, dass diese Studie wichtige, neue Erkenntnisse zur Bedeutung von Paarungspräferenzen liefert. Insbesondere soll sie die Frage beantworten, ob Partnerwahl die Fähigkeit der Nachkommen Infektionen zu widerstehen erhöht und somit indirekte genetische Vorteile hat.

Die genetische Qualität zeigt sich bei einer Vielzahl von Tieren maßgeblich in der Leistungsfähigkeit des Immunsystems und Paarungspartner werden oft derartig ausgewählt dass für die Nachkommen die bestmögliche Immunabwehr entsteht. Eine Herausforderung des Immunsystems ist daher eine der wichtigsten Methoden um die Auswirkungen von Partnerwahl auf die genetische Fitness der Nachkommen zu testen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können daher nicht durch andere Methoden in gleichem Maße erhalten werden.

Durch eine Optimierung der Versuchsplanung ausgehend von bestehendem Wissen über die Anwendung von *A. hydrophila* bei Fischen und Vorversuchen (n=30) beim Stichling wird im endgültigen Versuch nur jenes Mindestmaß an Tieren (realistische Spanne von 90 bis maximal 453) infiziert werden das nötig ist, um die statistische Relevanz der Ergebnisse zu sichern. Wenn der Vorversuch zeigt, dass die Mindestanzahl von 90 Fischen ausreicht, dann wird keine zusätzliche Zahl an Tieren infiziert werden. Ebenso wird der Schweregrad der Infektion begutachtet und nur soweit gesteigert werden dass relevante Ergebnisse erhalten werden können. Ein exaktes Monitoring der Fische, die zur Erhöhung des Wohlbefindens während des Versuchs in den ihnen zeitlebens gewohnten Tanks verbleiben, wird sowohl auf Stressanzeichen als auch Infektionssymptome hin mehrmals täglich durch fachkundige Personen stattfinden, um sicher zu stellen, dass jegliches unnötige Leid erkannt und daher vermieden bzw. ein weiteres Fortschreiten verhindert werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2016 vorgesehen.

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

Bedeutung des Projektes und Projektziele

Die Eisenmangelanämie (IDA) und die Anämie der chronischen Erkrankung (ACD) zählen zu den weltweit häufigsten Erkrankungen. Während die Eisenmangelanämie die häufigste Anämieform in Entwicklungsländern darstellt, stellt die Anämie der chronischen Erkrankung die häufigste Form der Blutarmut bei hospitalisierten Patienten dar und gilt in Industrieländern als häufigste Anämieform. Eine Anämie stellt einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Mortalität und Morbidität von Patienten dar. Entsprechend kann nur eine richtige Therapie zu einer erheblichen Verbesserung des Wohlbefindens und Überlebens von Patienten beitragen. Gerade bei komplexen Formen der Anämie, wie sie sehr häufig bei multimorbiden oder chronisch kranken Patienten zu finden sind, stehen derzeit nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung, welche teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind.

Um neue Therapieoptionen anbieten zu können, bedarf es eines ausreichenden Verständnisses der Pathogenese der verschiedenen Anämieformen. Dabei liegen den beiden häufigsten Formen der Anämie, der ACD und IDA, pathologische Veränderungen des Eisenstoffwechsels zu Grunde. Das Verständnis der Regulationsmechanismen des Eisenstoffwechsels konnte in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden. Dessen ungeachtet wurden durch die neuen Erkenntnisse auch neue Fragestellungen aufgeworfen, die es zu klären gilt, bevor neue Therapieoptionen in ihrer Sicherheit und Effektivität für die Patienten ausreichend beurteilt werden können.

In dem vorliegenden Projekt, in das über einen Zeitraum von 2,5 Jahren 84 Mäuse eingeschlossen werden sollen, beschreiben wir verschiedene Experimente, die dazu dienen sollen die Regulation von Hepcidin, das als zentraler Regulator des Eisenstoffwechsels einen der vielversprechendsten Therapieangriffspunkte zur Behandlung komplexer Formen der Anämie darstellt, zu untersuchen. Bei den Versuchen wird die geringste mögliche Anzahl an Versuchstieren verwendet werden.

Die Tiere werden von diplomierten TierpflegerInnen und einem Tierarzt fachgerecht betreut und täglich kontrolliert. Es wird stets auf eine möglich geringe Belastung der Tiere geachtet. Anhand einer ausführlichen Probengewinnung zum Versuchsende sollen möglichst viele Parameter erfasst werden um unnötige Wiederholungen der Versuchsreihen zu vermeiden. Zusammenfassend soll die Tierversuchsreihe dazu dienen Regulationsmechanismen der Eisenhomeostase und damit neue Therapieoptionen bei der Behandlung von Anämien besser verstehen zu können. Durch eine Etablierung neuer Therapieoptionen bei der Anämiebehandlung besteht die Hoffnung zahlreiche Patienten, welche bis dato nur mittels komplikationsbehafteter Therapien wie der Erythrozytensubstitution oder Erythropoietingabe behandelt werden können, schonender und besser therapieren zu können und eine signifikante Verbesserung des Krankheitsbildes bei diesen betroffenen Patienten zu erreichen.

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

In dem vorliegenden Projekt werden neue radioaktiv markierte Verbindungen entwickelt, die als Grundlage für radioaktive Arzneimittel zur bildgebenden Diagnostik mittels der sogenannten Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dienen sollen. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass insbesondere metallische Radionuklide wie Gallium-68 und Zirkonium-89 sehr vielversprechende Eigenschaften für die PET haben. Die dabei verwendeten Moleküle sollen möglichst spezifisch in Krankheitsprozesse eingeschleust werden, um diese sichtbar zu machen. Die in diesem Projekt entwickelten Verbindungen beinhalten eine neuartige Struktur zur Bindung von Gallium und Zirkonium und sind hochspezifisch auf Zielstrukturen gerichtet, wie sie vor allem auf Tumorzellen vorkommen. Dadurch könnte eine sensitive Darstellung von Tumoren in Patienten möglich sein. Die Moleküle werden in aufwändigen Experimenten im Labor mittels Zellkulturen und hochempfindlichen Analysenmethoden getestet und die vielversprechendsten Kandidaten ausgewählt. Jedoch können bestimmte, für die Bildgebung wesentliche Eigenschaften, im Speziellen die Verteilung und Anreicherung in Tumorzellen in einem Organismus, nicht ausschließlich im Reagenzglas getestet werden. Zu diesem Zweck dienen die hier beantragten Tierversuche. Diese werden an Mäusen durchgeführt - einerseits in normalen, gesunden Tieren und andererseits in Tumormodellen. Für die Tumormodelle werden Nacktmäusen Tumorzellen injiziert und nach ein paar Wochen wächst an der Injektionsstelle ein subkutaner Tumor. Bevor diese Tumore eine Größe erreichen, die für das Tier stärker belastend sind, werden die selektierten radioaktiv markierten Moleküle verabreicht. Die Radioaktivitätsmenge ist dabei so gering, dass es für die Tiere keinerlei Belastung darstellt. Nach vorher bestimmten Zeitpunkten (1 bis 4 Stunden) werden die Tiere getötet und die Radioaktivitätsverteilung gemessen. Die Länge der Versuche stellt dabei für die Tiere eine geringe Belastung dar. Insgesamt sind für diese Versuche maximal 130 Mäuse beantragt, um die vorgesehenen Aussagen, nämlich ob sich die entwickelten Verbindungen potentiell zur Bildgebung bei Tumorpatienten eignen, wissenschaftlich fundiert zu beantworten. Die Zahl ist dabei vor allem auch von den derzeit laufenden Vorversuchen im Labor abhängig und sollte idealerweise deutlich darunter liegen. Um die Zahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, gibt es im Rahmen des Projekts zusätzlich Kooperationen mit anderen Universitäten, wo ein neues bildgebendes Verfahren (Micro-PET) eingesetzt wird, um dynamische Radioaktivitätsaufnahme-Studien in der Maus durchzuführen.

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

1.) Tumorwachstum geht immer mit dem Versagen der Immunantwort des Patienten gegenüber dem Tumor einher, was zur Folge hat, dass entartete Zellen überhaupt erst zu Tumoren auswachsen können. Wir entwickeln neue Therapien, mit deren Hilfe das patienteneigene Immunsystem im Kampf gegen den Tumor unterstützt wird. Dazu behandeln wir Mäuse mit verschiedenen Tumorarten, die auch beim Menschen vorkommen, mit Kombinationstherapien aus bereits bekannten und in der Klinik eingesetzten Medikamenten und neuen Methoden, die eine verbesserte Immunabwehr gegenüber den Tumorzellen bewirken. Ziel unserer Arbeit ist es eine möglichst nebenwirkungsarme Therapie zu finden und mit dieser die Heilungschancen der Versuchsmäuse und in weiterer Zukunft der Krebspatienten zu verbessern.

2.) Maximal werden dazu 1625 Versuchstiere (Mäuse) eingesetzt. Diese stammen aus Eigenzucht oder werden von einem anerkannten und behördlich kontrolliertem Züchter zugekauft, in einer genehmigten Tierversuchseinrichtung unter tierärztlicher Aufsicht gehalten und von dazu ausgebildeten Tierpflegerinnen und Wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen betreut.

3.) Die Wirkungsweise und Theorie unserer neuen Therapie wird soweit als möglich in Zellkulturversuchen *ex vivo* (ausserhalb eines Lebewesens) geprüft. Jedoch sind auch Tierversuche notwendig, da es um die Beeinflussung komplexer immunologischer Zusammenhänge geht, die nur in einem lebenden Organismus untersucht werden können. Der Schweregrad der geplanten Tierversuche wird als "mittel" bewertet. Die Tiere werden jeden Tag auf ihr Befinden hin untersucht und bei schlechtem Befinden vorzeitig schmerzlos getötet. Die Tötung der Tiere erfolgt mittels terminaler CO₂-Inhalation und zervikaler Dislokation durch geschulte Personen.

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

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

Bei den geplanten Untersuchungen sollen genetisch modifizierte Mäuse verwendet, um den Einfluss von eines Zelltod hemmendes Proteins auf die Funktionalität des Immunsystems zu untersuchen. Insbesondere soll dabei der Beitrag von einem antiapoptotischen Protein auf die adaptive Immunantwort und bei der Entstehung von Autoimmun-Pathologien untersucht werden. Überexpression dieses Proteins wurde im Vorfeld als potentieller Faktor bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen beim Menschen beschrieben. Bisher wurden jedoch keine funktionellen Analysen durchgeführt, welche die Relevanz erhöhter Expression bei Patienten mit SLE hinterfragt haben. Sollte ein entscheidender Beitrag dieses Gens bei diesen Prozessen bestätigt werden, dann könnten Antagonisten als potentielle Therapeutika von Autoimmunerkrankungen in Betracht gezogen werden. Daher soll die Immunantwort in Mäusen mit veränderter Expression von diesem Protein in Immunisierungsstudien (vergleichbar zu einer Impfung) untersucht werden. Die Belastung der Tiere nach Immunisierung (Vergleichbar mit Impfung) ist als gering einzustufen. Tötung erfolgt durch Genickbruch, nach Inhalationsnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

288 Mäuse

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

Replacement/Vermeidung - Immunantworten sind komplex regulierte Prozesse, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem nachgeahmt werden können. Die Fähigkeit Antikörper zu bilden kann nur in einem passenden Tiermodell untersucht werden.

Reduction/Verminderung - Es wird die minimale Zahl an Tieren immunisiert/geimpft um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Refinement/Verbesserung - Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit.

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen transgene Niemann Pick Typ C Mäuse und wildtyp Tiere oral mit einer Testsubstanz behandelt werden. Die Tiere werden anschließend im Verhalten ausgetestet und euthanisiert. Die Gewebe werden dem Sponsor zur weiteren Aufbereitung und Analyse geschickt. Durch die Behandlung mit der Testsubstanz sollen die Symptome der Niemann Pick Typ C Erkrankung reduziert werden. Durch diese Studie soll es möglich sein ein neues Arzneimittel gegen die Niemann Pick Typ C Erkrankung zu entwickeln.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Niemann Pick Typ C Erkrankung ist eine Erkrankung, die sowohl im Kindesalter bis spätem Erwachsenenalter auftreten kann. Sie ist durch eine große Bandbreite an neurologischen Symptomen charakterisiert: u.a. zerebelläre Ataxie, Krampfanfälle, progrediente Demenz, spastische Lähmung und Depression. Weitere Symptome sind cholestatischer Ikterus und ausgeprägte Milz- und Lebervergrößerungen, die bis zu Leberversagen führen können. Bis heute gibt es keine spezifische Therapie dagegen. Die Gesamthäufigkeit aller lysosomaler Speicherkrankheiten (Niemann Pick Erkrankung Typ C inbegriffen) liegt bei etwa 1:7000 bis 8000 Neugeborenen. Durch diese Studie und durch die Behandlung der Tiere mit einer Testsubstanz und Charakterisierung im Verhalten sollen in einem weiteren Schritt neue Arzneimittel gegen die Niemann Pick Erkrankung Typ C auf den Markt kommen. Der Schweregrad dieses Tierversuches wird als gering eingestuft, da sowohl die orale Behandlung als auch die Verhaltenstests nur eine geringe Belastung für das Tier darstellen.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 300 transgene Morbus Pick Typ C Mäuse und 60 nicht transgene Mäuse beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von Vermeidung, Verminderung und Verbesserung:

Um die Niemann Pick Typ C Erkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z.B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Bis heute gibt es keine effiziente Therapie gegen die Niemann Pick Typ C Erkrankung. Nur durch die Verwendung von neuen Tiermodellen kann es möglich sein, neue und effiziente Medikamente gegen die Erkrankung zu testen.

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

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

Projektziel liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Tumorentstehung und Therapieresistenz als auch zur Autoimmunität beim Menschen beitragen. Diesbezüglich wird besonders die Rolle von programmierten Zelltod hinterfragt. Dies geschieht in der Regel in verschiedenen Experimenten in Zellkultur, wobei primäre Zellen aus Mausstämmen mit Zelltod-Defekten isoliert werden. Diese Mausmodelle dienen in weitere Folge auch zur Etablierung von Zuchten die kombinierte modifizierte Allele beinhalten.

Da die Tiere einer regelmäßigen Kontrolle unterliegen und nur zur Organentnahme getötet werden, ist die Belastung als Gering einzustufen. Tötung erfolgt durch Genickbruch, nach Inhalationsnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

540 Mäuse

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

Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Immundefizienzen, Autoimmunität und Krebserkrankungen sind Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der geplanten Untersuchungen nutzt Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien vor Entstehung der eigentlichen Pathologie.

In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-20 Tieren.

Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden bei Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden.

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

1. Angabe über Projektziele, Bedeutung des Projekts

Die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ist in den westlichen Ländern die häufigste Leukämieform im Erwachsenenalter. Die CLL ist eine heterogene Erkrankung mit sehr unterschiedlichem klinischem Verlauf und ist in fast allen Fällen unheilbar, sodass es selbst nach erfolgreicher Therapie und kompletter Remission zu einem Wiederauftreten (Rezidiv) der Erkrankung kommt. Die Ursache dafür wird minimaler Resterkrankung („minimal residual disease“, MRD) nach Therapie zugeschrieben. Dies bedeutet, dass ein Teil der Tumor-Zellen durch ihre Wechselwirkungen mit einem schützenden Mikromilieu in den lymphatischen Organen (Knochenmark, Lymphknoten, Milz) die Behandlung überleben und nachfolgend progressiv auswachsen kann. Ziel dieses Projekts ist es, die Mechanismen dieser Interaktionen und die daran beteiligten Moleküle zu identifizieren und neue medikamentöse Substanzen zu testen, die diese Interaktionen stören, um in weiterer Folge die CLL Zellen in das periphere Blut zu mobilisieren. Dort sind sie für konventionelle Therapien leichter zugänglich und sensitiver. Dies stellt somit einen verbesserten Therapieansatz dar und kann Patienten helfen, eine dauerhafte komplette Remission zu erlangen.

In diesem Projekt sollen Substanzen, die den CXCL12-CXCR4 Signalweg hemmen, mit Substanzen, die B Zell Rezeptor Signale wie der Bruton's Tyrosin Kinase oder der Phosphoinositol-3-Kinase hemmen, verglichen werden. Spezifisch getestet wird dabei das Potential dieser Substanzen, 1) das Homing von Leukämiezellen in das Knochenmark und die Milz in vivo zu hemmen, und 2) im Tcl1 transgenen Mausmodell die CLL Leukämiezellen aus den Organen in das Blut zu mobilisieren und in Kombination mit Chemotherapeutika -als effiziente Therapie zu diesen.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Insgesamt suchen wir um die Erlaubnis an, 646 Mäuse in dieser Studie zu verwenden. Die im folgenden Abschnitt angegebene Anzahl an Tieren wurde statistisch ermittelt unter Berücksichtigung vergleichbarer publizierter Experimente und Methoden. Zur Etablierung bzw Aufrechterhaltung der Tumorlinien in der Tcl1 Maus und Zucht der Mäuse veranschlagen wir jeweils 60 C57BL/6 Mäuse. Diese stammen teilweise aus eigener Zucht oder werden von einer kommerziellen Zuchteinrichtung bezogen. Zur Untersuchung von Homing von humanen CLL Zellen benötigen wir 91 immundefiziente NOD/SCID Mäuse und für Homing von murinen Tcl1 CLL Zellen 91 C57BL/6 Mäuse. Für Mobilisierung und Behandlungsstudien mit SDF-1/CXCR4 Inhibitoren sowie Inhibitoren für Kinasen des B-Zell-Rezeptor Signalweges werden $80 + 324 (= 404)$ C57BL/6 Mäuse veranschlagt.

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

Wir, der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R Regel (Replacement, Refinement, Reduction; Russell und Burch, 1959) bewusst. Das Wohl und der Zustand der Tiere ist uns bei der Planung und Durchführung der Experimente genauso wichtig wie der wissenschaftliche Ausgang der Experimente bzw. Studie. Replacement: In der Forschung sollte allgemein auf die Verwendung von Tierversuchen verzichtet und soweit möglich sollten andere Methoden gewählt werden. Die Grundlage zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen ist jedoch die Gewinnung von Informationen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf, die im Falle der CLL stark vom Einfluss des Mikromilieus abhängig sind. Darüber hinaus handelt es sich bei in vitro Ansätzen um Momentaufnahmen eines eher späten Krankheitszeitpunkts, der nicht die Tumorentstehung und den Krankheitsverlauf wiedergeben kann. Aus diesen Gründen sind Tiermodelle essenziell, um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, sind Experimente mit lebenden Tieren notwendig. Für die hier vorliegenden Tierversuche gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmöglichkeiten. Reduction: Experimente sollten so ausgelegt werden, dass ein Maximum an Erkenntnissen aus der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erreicht wird. Wir haben versucht, die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: (1) sorgsame Definierung unserer Ziele, (2) effizienter Entwurf des

Experiments, um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden und (3) Verwendung der Zellen des selben Tieres für das in vitro Studium weiterer Aspekte. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf bereits publizierten Daten vergleichbarer Studien, experimentelle Erfordernisse und unsere Erfahrungen. Refinement: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Verlauf der Haltung und Beobachtung auf das geringste Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Kriterien durch 1) artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2) tägliche Kontrolle des Gesundheitszustandes und 3) die Sachkunde der beteiligten Personen

Ziel dieser Studie ist die Austestung 10 neuer Acetylcholinrezeptor-Agonisten zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Für die Austestung wird in wildtyp Mäusen mit Pentobarbitalinjektion Hypothermie induziert und dadurch der Phosphorylierungsstatus des Tau Proteins im Gehirn erhöht. Die vorherige Behandlung der Mäuse mit einem Acetylcholinrezeptor-Agonisten soll die Tau Phosphorylierung verhindern. Der Effekt der Substanzen wird durch die Analyse des Tau Phosphorylierungsstatus mittels biochemischer und histologischer Methoden analysiert.

Schaden und Nutzenabklärung: In der heutigen Zeit stellt die Alzheimer'sche Erkrankung (AD) die häufigste altersbedingte Demenz in den Industrieländern dar. Neben Herz-Kreislauf Erkrankungen und Krebs zählen vor allem neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer'sche Erkrankung zu den schwerwiegendsten Krankheiten des 20. und 21. Jahrhunderts. Je älter Menschen werden, umso häufiger erkranken sie an der Alzheimer'schen Krankheit - einer fortschreitenden, degenerativen und unheilbaren Gehirnstörung. Betroffen sind etwa 3 % der Bevölkerung von 65-74 Jahren, 20 % der von 75-84 Jahren und 50 % der über 85-jährigen. Ungefähr 15 Prozent der österreichischen Bevölkerung sind 65 Jahre und älter. Heutigen Schätzungen zufolge leiden in Österreich ca. 300 000 bis 700 000 Menschen an einer Form von Demenz, mit einem 50 Prozent Anteil an der Alzheimer Krankheit. Bei der Alzheimer Erkrankung kommt es zu starken Gedächtnis- und Orientierungsverlusten. Der Nutzen überwiegt dem Schaden am Tier, da die Tiere durch den Versuch nur eine geringe Beeinträchtigung erfahren und andererseits durch die Austestung der Substanzen gegen die Alzheimer Erkrankung neue und effektive Medikamente gegen die Alzheimer Erkrankung auf den Markt gebracht werden sollen.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 280 nicht transgene Mäuse beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von Vermeidung, Verminderung und Verbesserung:

Um die Alzheimer Erkrankung erfolgreich zu behandeln ist es unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen. Ersatzmethoden können zwar Ansätze liefern, doch um die Wirkung von Substanzen in weiteren Schritten zu testen, ist es erforderlich sie bei Tiermodellen einzusetzen. Nur so können effektive Medikamente gegen die Alzheimer Erkrankung auf den Markt gebracht werden.

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

Die erektile Dysfunktion (ED) ist kein lebensbedrohlicher Zustand, aber nichtsdestotrotz bedeutet es eine Last für den Patienten. Phosphodiesterase-Hemmer haben die Behandlung der ED vereinfacht und bieten im Vergleich zu anderen oral wirksamen Medikamenten eine sehr gute Wirksamkeit. Die Vakuumtherapie ist eine weitere Methode mit guter objektiver Erfolgsrate. Beide Therapieformen sind effektiv und verhältnismässig sicher. In beiden Therapiefällen ist eine lebenslange Therapie notwendig. Ein Nachteil beider Therapien ist, dass die zugrunde liegende Pathophysiologie des erektilen Mechanismus nicht verändert wird und sich mit zunehmendem Alter auch weiter verschlechtern kann. Basierend auf einer klinischen Studie, die sich mit den therapeutischen Effekten einer niedrig energetischen Stosswellenbehandlung bei Patienten mit erektiler Dysfunktion befasst hat, konnte gezeigt werden, dass es eine viel versprechende Therapieform bei erektiler Dysfunktion sein kann. Weitere Studien dazu sind ausständig und der zugrunde liegende Regenerationsmechanismus ist noch unerforscht. Daher kann man postulieren, dass es unablässig ist eine kontrollierte Tierstudie durchzuführen, um die zugrundeliegenden bislang nicht näher bekannten regenerativen Effekte der Stosswelle auf erektilen Gewebe zu untersuchen. Zur Untersuchung der Auswirkungen der Schockwelle auf gesundes erektilen sowie diabetes-induziertes dysfunktionales erektilen Gewebe werden fünf Versuchsgruppen mit einer Gesamtanzahl von 79 männlichen Sprague Dawley Ratten im Alter von zwölf Wochen miteinander verglichen. Eine erektile Funktionserhebung sowie strukturelle und molekulare Untersuchungen sind für diese Studie unerlässlich und nur am gesamten Organ durchführbar. Aufgrund der angeführten Gegebenheiten ist die Durchführung der Experimente am lebenden Tier erforderlich. Die Stosswellenbehandlung und die erektile Funktionserhebung sind so geplant, dass die geringstmögliche Belastung für die Tiere entsteht.

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

Komplexe zelluläre Signalwege sind an Prozessen wie Infektion, Inflammation und Krebs beteiligt. Diese Signalwege sind evolutionär konserviert. Daher können viele Erkenntnisse aus Untersuchungen mit Mäusen auf den Menschen übertragen werden. Unser Projekt zielt darauf ab, die Moleküle von Signalwegen, ihre Interaktions- und Kommunikationspartner sowie ihre Wirkungsweise zu identifizieren. Dafür werden in den Versuchstieren Infektionen und Entzündungen ausgelöst, damit die an der Wirt-Pathogen-Wechselwirkung beteiligten Moleküle identifiziert und ihre Wirkungsweise analysiert werden kann. Die Untersuchungen können für die Mäuse belastend sein. Deshalb werden wo möglich diese Moleküle/Interaktions- und Kommunikationspartner in Zellkultursystemen untersucht. Erst wenn sich dabei deutliche positive oder negative Effekte zeigen, werden die Untersuchungen an Versuchstieren vorgenommen (Vermeidung und Verminderung). In ihrer ganzen Komplexität lassen sich diese Signalwege aber nur in einem Gesamtorganismus mit seinen Organ- und Gewebegbarrieren analysieren (vollständige Vermeidung nicht möglich). In allen Fällen werden durch bestgeeignetste Mausmodelle und möglichst gute Versuchsplanung die optimalen Versuchsgruppengrößen festgelegt (Verfeinerung und Verminderung).

Als Versuchstiere werden weibliche und männliche Inzuchtmäuse (Wildtyp- und gentechnisch veränderte Mäuse) im Alter zwischen 6 und 12 Wochen verwendet. Für die Durchführung aller Experimente sind über einen Zeitraum von 3 Jahren maximal 12438 Tiere eingeplant.

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

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

Ziel des Projektes ist es, die Mechanismen der Informationskodierung und -verarbeitung im Hippokampus mit hochauflösenden Patch-Clamp-Techniken zu untersuchen. Dabei wollen wir uns auf das Gyrus dentatus - CA3-Pyramidenneuron Netzwerk konzentrieren. Insbesondere soll studiert werden, mit welcher Frequenz und unter welchen Bedingungen die Neurone dieser Region Aktivität in Form von Aktionspotentialen generieren, wie sie durch vorgeschaltete Nervenzellen synaptisch aktiviert werden und wie sie eine Signaltransformation z.B. im Sinne einer Musterseparation und Mustervervollständigung vornehmen. In der publizierten Literatur gibt es bisher keine hochauflösenden intrazellulären Ableitungen von Nervenzellen im Gyrus dentatus und der CA3 Region. Andererseits ist es essentiell, diese Informationen zu gewinnen, wenn man die Funktion des Netzwerkes und seine Rolle bei Informationskodierung, Informationsverarbeitung, Lernen und Gedächtnis verstehen will. Wir erwarten, dass die geplanten Experimente wesentliche neue Informationen liefern und eine bestehende Lücke im Gesamtverständnis des hippokampalen Netzwerkes schließen. Die erwarteten Ergebnisse sind für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung von herausragendem Interesse. Sie sind aber auch bedeutsam, um neue therapeutische Ansätze für neurologische und psychiatrische Erkrankungen zu entwickeln. Da Erkrankungen wie Epilepsie, Schlaganfall, Depression oder Schizophrenie, bei denen die Informationsverarbeitung im neuronalen Netz gestört ist, insgesamt fast 10% der Bevölkerung betreffen, haben die geplanten Untersuchungen gesellschaftliche Relevanz weit über den Horizont der Grundlagenforschung hinaus.

Das vorliegende Projekt besteht aus vier Projektteilen, in denen über einen Zeitraum von 5 Jahren maximal 4700 Mäuse verwendet werden. Der höchste zuzuordnende Schweregrad wird als "mittel" beurteilt.

Es werden zahlreiche Maßnahmen getroffen, um Tierversuche zu vermeiden bzw. ihre Zahl zu minimieren (3R). Parallel zu den geplanten in vivo Experimenten führt der Antragsteller in vitro Experimente und Computersimulationen durch. Dies hat zu sehr konkreten Arbeitshypothesen geführt, die jetzt in einer vertretbaren Zahl von in vivo Experimenten getestet werden können. Zweitens hat der Antragsteller eine einzigartige Erfahrung bei der Entwicklung und Anwendung der Patch-Clamp-Technik. Die experimentelle Ausbeute steigt hierdurch erheblich. Schließlich ist der Projektleiter durch seine Expertise in der Lage, die Qualität der experimentellen Ableitungen zu optimieren. Die Aussagekraft einzelner Experimente steigt hierdurch wesentlich.

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

Es wird untersucht welche Rolle der Geruchssinn für die Nahorientierung bei nichtziehenden Singvögeln hat. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen das komplexe Navigationssystem bei Singvögeln besser zu verstehen. Das Heimfindeverhalten zum Futterplatz in Abhängigkeit von der Behandlung des Geruchssystems soll Auskunft über dessen Bedeutung in der Nahorientierung geben. Dazu wird bei der Hälfte der untersuchten Kohlmeisen (*Parus major*) eine kurzfristige (Wirkungsdauer 2-3 Tage) Deaktivierung der Riechzellen mit Hilfe einer Zinksulfatlösung, appliziert in Form von Nasentropfen, durchgeführt. Gemessen wird die Zeitdauer bis die Tiere wieder an ihrem angestammten Platz sind. Man weiß, dass die Behandlung keine weiteren Auswirkungen auf die basale Zellschicht und keine weiteren negativen Auswirkungen auf die Atemwege und andere Aspekte der Vogel Gesundheit haben.

Für diesen Versuch werden 80 adulte Kohlmeisen verwendet. 40 Tiere werden mit Zinksulfat und 40 weitere Tiere mit einer Kontrollsubstanz behandelt.

Es gibt keine andere, weniger invasive und schädliche Methode um die Rolle des Geruchssinnes für das Heimfindeverhalten der Vögel zu untersuchen. Die Stichprobengröße ist sorgfältig gewählt um auch ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Die Versuchstierart (Kohlmeise) ist eine sehr robuste Singvogelart die am häufigsten an Futterplätzen anzutreffen und leicht zu handhaben ist. Es gibt keinen anderen Weg, dieses Thema ohne Verwendung lebender Tiere zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Experimente sind ein wertvoller Beitrag in der Vogelforschung da der Geruchssinn bei Vögel bis heute relativ unerforscht ist und daher nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen. Die Ergebnisse könnten auch einen wertvollen Beitrag für Naturschutzmaßnahmen darstellen.

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens Text hier eingeben.

Insbesondere beim Jungmastgeflügel führen Muskelmagenerosionen mitunter zu schweren wirtschaftlichen Einbußen infolge mangelnder Gewichtsentwicklung bei verschlechterter Futterverwertung, erhöhter Abgänge und verminderte Schlachtqualität. Sowohl nicht-infektiöse, ernährungsbedingte als auch infektiöse Ursachen spielen eine Rolle in der Entwicklung von Muskelmagenerosionen. In den vergangenen Jahren ist es gelungen von verschiedenen Ausbrüchen der Erkrankung Hühneradenoviren vom Serotyp 1 zu isolieren. Aus Ergebnissen von vorhergehenden Infektionsversuchen konnte ein geeignetes Infektionsmodell etabliert werden.

Ziel des geplanten Tierversuches ist es den Einfluss unterschiedlicher Futterzusammensetzungen auf die Entwicklung und den Ausbildungsgrad von experimentell induzierten adenoviralen Muskelmagenerosionen zu untersuchen. Die Infektion von mit virulenten Hühneradenoviren vom Serotyp 1 und die dadurch induzierten Muskelmagenerosionen stellen im vorliegenden Versuch den zu erwartenden Schaden dar. Die Ergebnisse geben wichtige Einblicke in die Interaktion von nicht-infektiösen, alimentären und infektiösen Ursachen in Zusammenhang mit der Ausbildung von Muskelmagenerosionen und stellen eine wichtige Grundlage für die Optimierung von Fütterungsprogrammen in der kommerziellen Hühnermast dar.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere -Text hier eingeben.

144 SPF Broiler

3. Angaben über die Erfüllung der 113R" (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) -Text hier eingeben.

Es gibt keine *in vitro* -Alternative um die beschriebenen Untersuchungen durchzuführen, daher kann auf dieses Tierexperiment nicht verzichtet werden. Jedoch ist der Tierversuch so erstellt, dass eine minimale Anzahl von Tieren verwendet wird, ohne die statistische Berechenbarkeit von Ergebnissen zu gefährden. Die Tiere stehen unter regelmäßiger Kontrolle und genau definierte Abbruchkriterien sollen ein protrahiertes Tierleid vermeiden.

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

Das Überleben eines Organismus ist an die Ausgeglichenheit seines Energiestoffwechsels gebunden. Wird dem Körper mehr Energie zugeführt als er verbraucht, führt das zu einer vermehrten Speicherung von Energieträgern, was zu Gewichtszunahme bis hin zur Fettleibigkeit (Adipositas) führen kann. Ein Ungleichgewicht in der Energiebalance zugunsten des Energieverbrauches führt zum Abbau der gespeicherten Energiereserven, was zu Gewichtsverlust bis zur Abmagerung (Kachexie) führen kann.

Kachexie stellt ein massives Problem für Krebspatienten dar. Rund 50 % der Krebspatienten leiden an Kachexie, von denen ~20 – 40% an den direkten Folgen der Kachexie sterben. Dabei kommt es zu einem starken Verlust von Fett- und Muskelgewebe. Tumorerkrankungen bei denen Kachexie und/oder Anorexie auftreten, haben generell eine schlechte Prognose.

Der Hauptenergiespeicher des Körpers stellt das Fettgewebe dar. Der Abbau von gespeichertem Fett liefert wichtige Energiesubstrate sowie Botenstoffe und Signalmoleküle. Um dieses Fett zu mobilisieren, bedient sich der Körper spezieller fettspaltender Enzyme - sogenannter Lipasen.

Das durchführende Labor fokussiert sich im eingebrachten Antrag auf die Untersuchung dieser Lipasen in der Pathophysiologie von Krebs induzierter Kachexie. Dafür sind Tierversuche unumgänglich. Es sollen wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, welche Ansatzpunkte für die Prävention und Behandlung von Krebs-induzierter Kachexie bieten. Die Maus weist Stoffwechselmechanismen auf, welche in allen Säugetieren ident sind. Daher können mit Hilfe der Maus Stoffwechselwege charakterisiert werden, welche den Abbau von Fetten in Säugerzellen beeinflussen.

Wir suchen in diesem Tierversuchsantrag um die Zucht und Genotypisierung von insgesamt 2045 Mäusen an. 1520 Mäuse sollen für weitere Tierversuche herangezogen werden. Dabei handelt es sich um Kontrolltiere als auch gentechnisch veränderte Mäuse, bei denen fettspaltende Enzyme oder Kofaktoren einerseits fehlen oder verstärkt in bestimmten Geweben gebildet werden. Im Zuge des Projektes werden bis zu 4880 Tiere genotypisiert. Wir versuchen die Anzahl sowie Leid und Stress der Tiere zu minimieren. Entsprechend internationalen Standards werden daher Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Wir versuchen mit so wenigen Tieren als möglich auszukommen. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 5 und 10 Tieren. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich, nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2019 vorgesehen.

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

Ziel des Projekts ist der Vergleich einer neu entwickelten Narkosekammer zur intravenösen Applikation bei der Labormaus mit der herkömmlichen Fixation des wachen Tieres im Restrainer. Zu prüfende Kriterien sind die jeweilige Belastung für das Tier und die Praktikabilität der Durchführung beider Methoden. Die neue Methode soll die Belastung für das Tier reduzieren und gleichzeitig die Durchführung der intravenösen Injektion in die Schwanzvene der Maus vereinfachen. Für die Untersuchung werden 64 adulte Labormäuse eingesetzt. Die erwartete Belastung für die Tiere in diesem Versuch entspricht dem Grad "gering". Wir erwarten eine klare Aussage über den Beitrag der Narkosekammer zur Reduktion der Belastung des Tieres und zur Vereinfachung der Prozedur für die Durchführenden. Mit Hilfe der Narkosekammer kann das Tier sehr schnell durch eine Inhalationsnarkose in den Zustand der Bewusstlosigkeit geführt werden. Die bisher nötige Fixation der Maus im Restrainer, die unweigerlich zu Stress für das Tier führt, ist dadurch nicht mehr nötig. Zusätzlich kann mit der Narkosekammer die Schwanzvene gestaut werden, was die Applikation vereinfachen und die Dauer des Eingriffs verkürzen soll. Durch diese Verfeinerung der intravenösen Applikation bei der Labormaus erwarten wir sowohl eine Stressminderung für das Tier (Refinement) als auch eine Vereinfachung der Methode.

Durch die Entschlüsselung des Genoms von Mensch und Maus wurden zahlreiche neue Gene bekannt, deren Funktion im Einzelnen oft noch nicht verstanden ist. Gene, die das Wachstum, die Vermehrung und die Spezialisierung von Zellen kontrollieren, und Gene, die defekte Zellen durch programmierten Selbstmord eliminieren, sind auch an der Entstehung von Tumoren beteiligt. Um die Funktionen und Wechselwirkungen dieser Gene und ihren Beitrag zur Entartung zu verstehen, sind Analysen einzelner Zellen oder Gewebe nicht ausreichend. Für diese Fragestellungen sind Untersuchungen an intakten Organismen unersetzlich.

Als Modell für die Verhältnisse beim Menschen werden deshalb Mäuse herangezogen, deren Erbgut so verändert ist, dass sie bestimmte Gene im Übermaß oder vermindert exprimieren. Die Herstellung dieser transgenen Mäuse ist Inhalt des vorliegenden Projektsantrags. Diese mittlerweile ausgereifte Technologie umfasst folgende Schritte:

Weibliche Mäuse werden hormonell auf die Empfängnis vorbereitet und auf natürlichem Weg begattet. Die befruchteten Eizellen werden entnommen, mittels Mikroinjektion wird ein zusätzlicher DNA-Abschnitt eingebracht. Die gentechnisch veränderten Zygoten werden scheinschwangeren Mäusen implantiert. Die Empfängertiere gebären schließlich Nachkommen, von denen einige das Transgen stabil in ihre Keimbahn eingebaut haben. Die so gewonnenen transgenen Mäuse werden über lange Zeit beobachtet, ihr Erscheinungsbild und eventuelle krankhafte Veränderungen werden dokumentiert. Kreuzungen mit anderen transgenen Tieren geben Aufschluss über das Zusammenwirken mehrerer tumorrelevanter Gene. Da der Genotyp und der Phänotyp der durch dieses Verfahren gentechnisch veränderten Tiere selber der Forschungsgegenstand sind, ist diese Methode unerlässlich und kann durch keine alternativen experimentellen Ansätze ersetzt werden.

Für das Projekt werden 6.125 Mäuse verwendet. Eine rückblickende Bewertung findet am 1. Dezember 2014, 1. Dezember 2015, 1. Dezember 2016, 1. Dezember 2017, 1. Dezember 2018 statt.

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

Bei der Stute tragen Embryonalverluste bis zur Plazentation, d.h. bis etwa Tag 35 der Trächtigkeit, erheblich zu einer schlechten Fruchtbarkeit bei. Bei älteren Stuten ist die Frucht zu diesem Zeitpunkt kleiner als bei jungen Stuten. Durch Behandlung mit einem Gestagen in der frühen Lutealphase kann das Embryonalwachstum stimuliert und damit einem Entwicklungsrückstand entgegenwirkt werden. Eine Stimulation der Gelbkörperfunktion durch Applikation von luteotrop wirkenden Substanzen wie humanem Choriongonadotropin (hCG) oder equinem Choriongonadotropin (eCG) führt beim Rind zu einer erhöhten Gestagenfreisetzung in der Frühträchtigkeit. In den eigenen Untersuchungen soll der Frage nachgegangen werden, ob dies auch beim Pferd möglich ist und so die Applikation von exogenen Gestagenen durch eine Stimulation der endogenen Gestagenfreisetzung ersetzt werden kann.

In der geplanten Studie soll bei Stuten (n=12) der Einfluss der Gabe von hCG bzw. eCG nach der Ovulation auf die Progesteronkonzentration, Gelbkörpergröße, Genexpression im Endometrium und die Zusammensetzung der Endometriumsflüssigkeit untersucht werden. Dazu erfolgen im Versuchszeitraum während der Rosse sowie der frühen Gelbkörperphase tägliche Untersuchungen des Geschlechtsapparates mittels Ultraschall sowie zweimal täglich eine Blutprobenentnahme. Es ist offensichtlich nur an lebenden Tieren möglich, die Auswirkungen verschiedener Hormonbehandlungen auf die Fortpflanzungsfunktionen und das Zusammenspiel verschiedener Organe zu untersuchen ("Replacement" nicht möglich!). Alle verwendeten Hormone sind bei Pferden zugelassen und ihr Einsatz ist erprobt. Daher wird ihre Anwendung als unbedenklich eingestuft. Blutprobenentnahmen erfolgen durch Punktion einer V. jugularis, so dass eine Katheterisierung der Vene nicht notwendig ist. Diese Form der Blutprobenentnahme stellt eine geringe versuchsbedingte Belastung der Tiere dar. Transrektale Ultraschalluntersuchung und die geplanten Manipulationen am Uterus sind Routinemethoden der equinen Reproduktionsmedizin, die in einem Untersuchungsstand ohne weitere Fixierung oder Sedierung der Tiere erfolgen gut toleriert werden. Die Haltung der Tiere wird durch den Versuch nicht beeinträchtigt, sie verbleiben vollständig in Gruppenhaltung.

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

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es, die Ursache der sogenannten "Immunmedierten Keratitis" (IMMK) beim Pferd herausfinden, die bis dato ungeklärt ist. Dabei handelt es sich um eine Erkrankung, bei der betroffene Pferde Trübungen des Auges sowie Schmerzhaftigkeit zeigen. Eine immun medierte Pathogenese wird vermutet. Um das Versuchsziel zu erreichen, wird von Pferden, die an dieser Erkrankung leiden, sowie von gesunden Vergleichspferden jeweils eine Blutprobe genommen. Damit wird ein Autoantikörperscreening durchgeführt. Eine Venenpunktion stellt beim Pferd eine Routineprozedur dar, die nur zu kurzer und geringer Beeinträchtigung des Wohlbefindens führt. Insgesamt werden Blutproben von 40 Pferde entnommen (20 gesunde Kontrollen, 20 Pferde mit IMMK).

Es ist offensichtlich nur an lebenden Tieren möglich, diese Untersuchungen durchzuführen ("Replacement" nicht möglich!). Die Blutproben werden im Rahmen der Augenuntersuchung genommen, für die in der Regel eine Sedation des Tieres nötig ist. Die Blutprobe kann vor der Applikation des Sedativums gewonnen werden, so dass eine erneute Venenpunktion nicht nötig ist. Anderenfalls wird die Blutprobe durch Venenpunktion entnommen.

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

Projektziel ist das Erlernen grundlegender medizinischer Handgriffe, Techniken und Basistechniken am Tier. Dies dient der Vorbereitung für den Praxisalltag und der Erwerb praktischer Kenntnisse. Die praktischen Handgriffe werden nur unter Aufsicht eines erfahrenen Tierarztes durchgeführt, sodass dieser die getätigten Maßnahmen zum Wohl der Tiere sofort unterbrechen oder abbrechen kann. In das Projekt werden 14 Hunde einbezogen. Alle Maßnahmen werden nach derzeitigem Wissensstand als "good clinical practice" durchgeführt sodass den Tieren unnötige Schmerzen und Leiden erspart bleiben. Durch die Zahl an Tieren kann aus jahrelanger Erfahrung eine Mehrfachbelastung vermieden bzw. minimiert werden. Vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich da die grundlegenden physiologischen Befunde nicht am Patienten erlernt werden können.

„Zucht und Haltung genetisch veränderter Labormäuse“

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

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

Genetisch veränderte Mäuse werden zunächst bezüglich möglicher Belastungen untersucht, die ursächlich mit der spezifischen Mutation, die sie in ihrem Erbgut tragen, im Zusammenhang stehen könnten. Werden im Verlauf dieser Untersuchung keine negativen Einflüsse der genetischen Veränderung auf die Gesundheit der Tiere erkennbar, kann diese Linie analog zu unveränderten Labormäusen gezüchtet werden. Werden hingegen Veränderungen gefunden, die bei den Tieren Schmerzen, Leiden oder Angst hervorrufen könnten, so werden Maßnahmen ergriffen, um diese Effekte mindestens auf den Grad einer geringen Belastung zu reduzieren oder, wenn möglich, sogar ganz auszuschließen. Die beobachteten phänotypischen Veränderungen vor und nach den ergriffenen Maßnahmen werden in einem Datenblatt zur Linie dokumentiert.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

1.000 Labormäuse (*Mus musculus*) in einem Zeitraum von 5 Jahren

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

Die Zucht und Betreuung der Tiere erfolgt durch erfahrenes Personal. Zuchtziele und Tierzahlen werden so festgelegt, dass möglichst nur die gewünschten Genotypen in entsprechender Menge produziert werden (Reduction). Phänotypische Veränderungen werden bereits bei der Etablierung der Linie untersucht, um eventuell auftretende Belastungen bei den Tieren frühzeitig durch geeignete Maßnahmen zu begegnen (Refinement). Methoden zur individuellen Kennzeichnung werden dem Zweck entsprechend und möglichst wenig belastend durchgeführt (Refinement).

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

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 Einwanderens von Zellen ins Herzgewebe zu entwickeln.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere Für die Versuche werden Mäuse verwendet. Insgesamt werden 336 Tiere (72 Zuchtmäuse und 264 Versuchsmäuse) über einen Zeitraum von 3 Jahren verwendet.

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

Vermeidung: Zur Aufklärung molekularer Wirkmechanismen, 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 gegebenenfalls von Ihren Leiden erlöst.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2017 vorgesehen.

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

Die Labormaus ist im Moment das am intensivsten genutzte Tiermodell. Gründe dafür sind die gute Übereinstimmung zur Biologie des Menschen, die Verfügbarkeit genetisch stabiler und detailliert charakterisierter Stämme und die Verfügbarkeit von Techniken zur genetischen Modifikation. Genetisch veränderte Tiere werden als wichtige Mausmodelle in vielen Bereichen der biomedizinischen Forschung benötigt. Eine besonders wichtige Rolle spielen diese Tiermodelle bei der Erforschung und der Entwicklung von Behandlungen seltener Erkrankungen des Menschen, da dafür kaum ausreichende Daten oder Untersuchungsmaterial von betroffenen Patienten verfügbar sind. Im beantragten Projekt werden neue genetisch veränderte Mausmodelle generiert, bestehende Modelle nach Bedarf kryokonserviert, revitalisiert oder, im Falle einer Kontamination mit Pathogenen, hygienisch saniert. Die dazu nötigen Arbeiten werden als Auftrag ausschließlich von Expertinnen durchgeführt und die Mausmodelle im Anschluss an spezialisierte Forschungseinrichtungen abgegeben, um dort in verschiedensten Bereichen der biomedizinischen Grundlagen- und angewandten Forschung genutzt zu werden. Der weitaus größte Teil der Mäuse im Projekt wird keinen bzw. nur geringfügigen Belastungen ausgesetzt; ein kleiner Teil unterliegt einer kurzzeitigen, mittleren Belastung. Die Anzahl der beantragten Tiere (15.000 Labormäuse) ist für einen Zeitraum von 5 Jahren geplant. Alle Behandlungen der Tiere sowie ihre Haltung und Betreuung erfolgt ausschließlich durch erfahrenes Fachpersonal und unter speziell dafür vorbereiteten Bedingungen. Wiederholungen durch die Generierung von bereits bestehenden Tiermodellen werden durch die konsequente Nutzung von Datenbanken vermieden (Reduction). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die einen Beitrag im Sinne des 3R-Prinzips liefern können, werden fortlaufend geprüft und umgehend in das Projekt einbezogen. Verpaarungsstrategien werden so festgelegt, dass möglichst nur die gewünschten Genotypen in entsprechender Menge produziert und dadurch Überschusstiere vermieden werden (Reduction). Durch genaue Beobachtung werden phänotypische Veränderungen frühzeitig während der Etablierung neuer Tiermodelle entdeckt, um eventuell auftretende Belastungen bei den Tieren sofort durch geeignete Maßnahmen zu vermeiden oder weitgehend zu reduzieren (Refinement).

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

Zucht und Haltung von Mausstämmen mit Immundefizienz

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

Projektziel liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen, die zur Entstehung von Immundefizienz (oder Krebs) beim Menschen führen. Diesbezüglich wird besonders die Rolle von programmierten Zelltod hinterfragt. Dies geschieht in der Regel in verschiedenen Experimenten in Zellkultur, wobei primäre Zellen aus Mausstämmen mit erhöhter Neigung zur Ausbildung von Immundefiziten und Zelltod-Defekten isoliert werden. Diese Mausmodelle dienen in weitere Folge auch zur Etablierung von Zuchten die kombinierte modifizierte Allele beinhalten. Wenn angebracht werden diese Tiere auch bis zur Etablierung von Immundefiziten beobachtet um primäres Gewebs- und Zellmaterial zu erhalten. Darüber hinaus werden immundefiziente Mäuse für Tumor-Transplantationsexperimente gezüchtet.

Da die Tiere einer strikten Kontrolle unterliegen und entweder vorzeitig zur Organentnahme getötet oder bei erster positiver Tumor Diagnose im Transplantmodell getötet werden, ist die Belastung als Mittel einzustufen. Tötung erfolgt durch Genickbruch, nach Inhalationsnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

950 Mäuse

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

Die Verwendung alternativer Methoden ist gegenwärtig nur beschränkt möglich. Immundefizienzen und Krebserkrankungen sind Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der geplanten Untersuchungen nutzt Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien vor Entstehung der eigentlichen Pathologie.

In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-20 Tieren. Durch den Einsatz von immunsupprimierten Mäusen in Transplantationsexperimenten in der Krebsforschung kann insgesamt eine Verringerung der benötigten Tiere bewirken.

Die Tiere werden in Gruppen zu je 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Männchen werden bei Bedarf auch einzeln gehalten, um Verletzungen durch Revierkämpfe zu vermeiden.

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

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine häufige lebensbedrohliche Komplikation bei Katzen mit Diabetes mellitus. Die Therapie besteht aus Elektrolyt-angereicherten Infusionen und einer intensiven Insulintherapie. Während dafür bis vor kurzem ausschließlich Normalinsulin verwendet wurde, zeigte eine neuere Studie vergleichbare Resultate unter der Verwendung von Insulin Glargin (lantus®). Dieses Insulin, welches auch intravenös oder intramuskulär verabreicht werden kann, ist das derzeitige langzeitinsulin der Wahl bei Katzen und damit meist rasch verfügbar. In dieser prospektiven Block-randomisierten Studie mit 46 Katzen mit DKA werden die beiden bisher nur retrospektiv evaluierten Protokolle verglichen. Der einzige Unterschied zwischen den Protokollen besteht in der Art des verwendeten Insulins (Normalinsulin versus Insulin Glargin) und in der Art der Verabreichung (Intravenös versus intramuskulär). Alle anderen Massnahmen, wie Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, sowie das Monitoring sind gleich. Das Ziel ist ein effektives, kostengünstiges, und auch in der Praxis durchführbares Protokoll zur Behandlung der feline DKA. Die Wahl des besseren Protokolls soll einen unnötig langen Spitalsaufenthalt vermeiden und damit zusätzliche Belastungen und Kosten vermindern. Vielleicht können durch die gewonnenen Erkenntnisse die beiden bestehenden Protokolle weiter verfeinert werden. Da die Kosten stark von der Länge des Spitalsaufenthalts abhängen, wurde diese Variable (unter Berücksichtigung der Daten einer bereits vorliegenden retrospektiven Studie) zur Berechnung der benötigten Patientenzahl herangezogen (Power-Analyse).

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

Ziel dieses Projektes ist die detaillierte Untersuchung der lokalen und systemischen Immunantwort beim Schwein nach Infektion mit dem Porzinen Reproductiven und Respiratorischen Syndrom Virus (PRRSV). In diesem Projekt sollen die beteiligten Immunzell-Populationen, besonders des angeborenen Immunsystems, in der frühen, akuten Phase einer PRRSV-Infektion untersucht werden. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die Immunantwort in der Lunge, einem Hauptzentrum des Infektionsgeschehens, gelegt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden wesentlich zum besseren Verständnis der Immunantwort während der Infektion und somit des Infektionsgeschehens selbst beitragen. Darüber hinaus wird dadurch ein wesentlicher Beitrag zur Entwicklung neuer Impf- und Behandlungsstrategien geleistet, was zu einer verbesserten Gesundheit der Schweinebestände beiträgt.

Für dieses Projekt werden insgesamt 30 Schweine in drei Versuchsgruppen eingeteilt. Zwei der Gruppen (mit je 12 Tieren) werden mit unterschiedlich virulenten PRRSV-Stämmen infiziert und dienen zur Untersuchung der Immunantwort nach Infektion. Da es sich um unterschiedlich virulente Stämme handelt, ist mit einer unterschiedlichen Ausprägung der Immunantwort zu rechnen. Dies kann Aufschluss über den Zusammenhang beteiligter Immunzellen und die Ausprägung klinischer Symptome geben. Die dritte Gruppe (mit 6 Tieren) dient als nicht-infizierten Kontrollgruppe. Diese Tiere wären somit naiv für den Erreger und zeigen keine Erreger-spezifische Immunantwort und repräsentieren damit die natürliche Immunsituation im Tier.

Um den Einfluss einer Infektion mit PRRSV auf die lokale Immunantwort der Schweinelunge detailliert und praxisrelevant untersuchen zu können, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung nur eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich und kann nicht durch versuchstierfreie Methoden ersetzt werden. Deshalb kann dieser Versuch nicht durch geeignete Ersatzmethoden wie Zellkultur oder künstliche Systeme im Labor ersetzt werden (Vermeidung).

Jedoch werden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um die Anzahl der Tiere sowie die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten.

Nur eindeutig benötigte Versuchsgruppen werden in diesem Versuch eingeplant. Durch gut etablierte Methoden für die nachfolgenden Analysen und geeignete statistische Auswertungen ist es möglich die Tierzahl auf ein Minimum von 12 Tieren pro Infektionsgruppe und 6 Tieren in der Kontrollgruppe zu reduzieren (Verminderung). Um den Tieren jegliches unnötiges Leid zu ersparen und den physiologischen Bedürfnissen der Tiere nachzukommen werden mehrere Maßnahmen ergriffen, die zum allgemeinen Wohlbefinden der Tiere beitragen sollen (Verfeinerung). Die Unterbringung der Tiere entspricht den allgemeinen Haltungsbedingungen. Eine regelmäßige Kontrolle der Tiere durch ausgebildetes Pflegepersonal sowie Tierärztinnen/Tierärzte gewährleistet eine nahezu lückenlose Überwachung des Gesundheitszustandes der Tiere. Die Haltung der Tiere in drei größeren Tiergruppen schafft zusätzlich eine Umgebung, die den physiologischen Bedürfnissen der Tiere entspricht. Durchgehender Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Ebenfalls ist für adäquates Beschäftigungsmaterial gesorgt.

Geeignete Abbruchkriterien wurden definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder Erkrankungen während des Tierversuchs vermeiden sollen. Des Weiteren wird durch die geringe Dauer des Versuches nach Infektion die Belastung der Tiere auf ein mögliches Minimum reduziert.

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

Die rektale Palpation bei der Stute ist essentieller Bestandteil der gynäkologischen Untersuchung und wird nach gültigen Guidelines durch eine ultrasonographische Untersuchung ergänzt. Die gynäkologische Untersuchung beim Pferd kommt in der tierärztlichen Praxis regelmäßig zum Einsatz. Daher muss eine gute Ausbildung auf dem Gebiet der gynäkologischen Untersuchung und auch der Trächtigkeitsuntersuchung der Stute erfolgen. Die rektale gynäkologische Untersuchung stellt für Pferde eine gewisse Belastung dar und bedarf daher einer Tierversuchsbewilligung, wenn sie zu Ausbildungszwecken durchgeführt wird. Daher wäre es wünschenswert, den Einsatz von Tieren während der Ausbildung zu reduzieren und durch ein adäquates Trainingsprogramm am Simulator zu ergänzen und so weit möglich zu ersetzen (Reduction und Replacement von Tierversuchen). Das Training am Simulator soll daher vergleichend evaluiert werden. Eine gute, nicht nur theoretische sondern auch fundierte, praktische Ausbildung ist eine Investition in die Zukunft, da Tierärztinnen dadurch schneller und leichter in der Lage sind, Schmerzen und Leiden bei Patiententieren zu erkennen und diagnostizieren.

Ziel der Studie: Das Ziel der Studie ist die langfristige Umsetzung der „3R“ (Replacement, Refinement, Reduction) in der praktischen Berufsausbildung der gynäkologischen Untersuchung der Stute.

In diesem Projekt wird in drei verschiedenen Übungsmodellen die gynäkologische Untersuchung an Stuten, sowie an einem Simulationsmodell geübt. Lernerfolg und Zuverlässigkeit des Simulatortrainings werden im Vergleich zum Lernen am Tier evaluiert.

Die Durchführung des Projektes sieht vor, dass jede der 18 Stuten innerhalb von zehn Monaten an maximal zwei Tagen in der Woche für 20 Minuten für das Projekt eingesetzt wird. Dies entspricht einer geringen Belastung.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Nach der Abkalbung durchlaufen nahezu alle Milchkühe eine Phase der negativen Energiebilanz, die zu einer Ketose führen kann. Bereits das Vorliegen der subklinischen Form der Ketose ist mit einer negativen Beeinflussung der Tiergesundheit und der Milch- und Fruchtbarkeitsleistung verbunden.

Als Goldstandard zum Nachweis einer Ketose gilt die Bestimmung der Konzentration von Hydroxybutyrat im Blut. Hierzu stehen für die Praxis seit einigen Jahren, aus der Humanmedizin stammende, elektronische Schnelltestgeräte zur Verfügung.

Das Projektziel ist, die Blutentnahmetechnik weiter zu verfeinern und minimalinvasiver zu gestalten.

Die hierzu am Tier durchgeführten Maßnahmen sind als geringgradig einzustufen.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Für das Projekt ist die Nutzung von Milchkühen ab der ersten Laktation vorgesehen. Da das höchste Risiko für das Auftreten einer subklinischen Ketose im Zeitraum von ca. 2 Wochen ante partum bis ca. 4 Wochen post partum besteht, wird eine Beprobung der Tiere innerhalb dieses Zeitraumes angestrebt. Insgesamt soll eine Anzahl von 80 Studientieren aufgenommen werden, die aus einem Studienbetrieb stammen.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die im Projekt ermittelten β -Hydroxybutyrat-Konzentrationen werden für das routinemäßige Herden- und Gesundheitsmanagement des Tierbestands des Studienbetriebes herangezogen.

Die zur Blutprobengewinnung genutzten Materialien stammen aus der Human- bzw. Veterinärmedizin und werden dort im Rahmen eines regelmäßigen Diabetes- bzw. Ketosemonitorings verwendet. Die Entnahme der venösen Vergleichsblutprobe ist durch geschultes Personal vorgesehen, sodass eine übermäßige Belastung der Tiere vermieden wird.

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen männliche transgene BACHD Ratten für einen Monat mit einem hoch selektiven mGlutamatrezeptor Agonisten behandelt werden. In der dritten Woche der Behandlung sollen die Tiere im Open Field und Elevated Plus Maze Test auf ihre Aktivität und Ängstlichkeit untersucht werden. In der vierten Woche der Behandlung sollen die Tiere auf ihre motorischen Fähigkeiten im RotaRod untersucht werden. Es wird erwartet, dass die Substanz die frühen motorischen Defizite und die Ängstlichkeit der Tiere reduziert.

Ziel dieser Studie ist die Austestung der Wirkung des Glutamatrezeptor Agonisten LY379268 in BACHD Ratten. Nach erfolgreicher Testung der Substanz könnte sie in Folgestudien als Positivkontrolle eingesetzt werden und somit die Testung neuer Huntington's Krankheit Medikamente unterstützen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Huntington Krankheit ist eine neurologische Erkrankung, die vererbt wird. Huntington führt meist im Alter von 40 Jahren zu ersten Krankheitssymptomen. Die Krankheit nimmt einen immer schwereren Verlauf und führt im Durchschnitt 15 Jahre nach den ersten Symptomen zum Tod. Die Symptome sind vielfältig und reichen von Bewegungsstörungen bis zu Persönlichkeitsveränderungen. Obwohl die Forschung in großen Schritten voranschreitet, ist die Krankheit heute noch nicht heilbar. Die genetisch veränderten Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome. Durch die Verhaltenstests kommt es zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes der Tiere. Da die Tiere durch die subkutane Behandlung und die Verhaltenstests keinem größerem Stress oder starken Schmerzen ausgesetzt sind, wird diese Studie insgesamt als Schweregrad „gering“ eingestuft.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 40 Huntington Ratten und 20 nicht transgene Ratten beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von Vermeidung, Verminderung und Verbesserung:

Um die Huntington 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. Bereits vorhandene Tiermodelle wie z.B. die R6/2 Maus sind nicht sehr gut für die Testung neuer Medikamente geeignet, da dieses Modell bereits frühzeitig starke Defizite aufweist. Zusätzlich eignen sich Ratten auf Grund ihrer Lernfähigkeit und Sozialverhaltens besser für Verhaltenstests als Mäuse.

Nur durch die Charakterisierung von neu entwickelten Huntington Ratten kann es möglich sein, im Anschluss neue und effiziente Medikamente gegen die Huntington Erkrankung zu testen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 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 Studie befasst sich mit dem Nachweis der Einsetzbarkeit von $[^{99m}\text{Tc}]\text{ZOL}$ als nuklearmedizinischer target-spezifischer in vivo Tracer zum Nachweis von primären ossären Osteosarkomläsionen und Osteosarkometastasen beim Hund mit dem Ziel $[^{99m}\text{Tc}]\text{ZOL}$ als idealen Tracer für die Frühdiagnostik bei Knochenläsionen und zum Metastasen Tracking bei Osteosarkomen beim Hund zu etablieren. Die Ergebnisse haben auch Bedeutung für den möglichen Einsatz von mit Therapienukliden markierter ZOL als Therapeutikum bzw. Theranosticum beim primären und metastatischen Osteosarkom. Aufgrund der hohen Übereinstimmung der beiden OSA-Arten (Hund und Mensch) wird möglicherweise durch Translation der Ergebnisse auch Grundlagenwissen für den Menschen gewonnen. Es gibt keinen zu erwartenden Schaden.

2. Art und Anzahl der Tiere: Gesamt: 30 Hunde.

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

Eine vollständige Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich da das Verteilungsmuster des Tracers im gesunden Organismus untersucht werden muss. Die Untersuchung am gesunden Tier ermöglicht den optimalen Untersuchungszeitpunkt zu bestimmen und das physiologische vom pathologischen Verteilungsmuster im Patienten zu unterscheiden. Um die Anzahl an Tieren so gering wie möglich zu halten wird die Studie anschließend direkt an Patienten mit spontan auftretendem Osteosarkom anstelle von Tieren mit experimentell induzierten Neoplasie fortgesetzt. Die Zahl der Tiere entspricht jener Anzahl die bei ähnlichen Versuchen verwendet wurden.

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

Wir untersuchen die Auswirkung eines Botenproteins, das die Vermehrung und das Überleben der Zelle fördert, auf die Entstehung von Blutstammzellen sowie von Blutkrebsstammzellen. Gegen dieses Protein wurde eine Vielfalt von chemischen Inhibitoren bereits entwickelt, die in der Therapie verschiedener Krebsarten eingesetzt werden sollen; es ist deshalb wichtig, soviel wie möglich über die Rolle des Proteins in der Blut- und Blutkrebsbildung in vivo zu erfahren.

Für unsere Versuche werden wir Mäuse einsetzen, in denen die Expression des Proteins sowohl in bestimmten Geweben als auch zu bestimmten Zeitpunkten aus- und eingeschaltet werden kann. Die maximale Gesamtanzahl der benötigten Tiere ist 3000, die meisten Tiere werden keiner oder höchstens einer mittleren Belastung ausgesetzt.

Die Entstehung, Vermehrung, und Differenzierung von Blut- und Blutkrebsstammzellen wird maßgeblich durch ihre in vivo Umgebung, d.h. von dem Gewebe der blutbildenden Organe, mitbestimmt. Deshalb gibt es für diese Fragestellung letztendlich keine wirkliche Alternative zu in vivo Versuchen.

Dennoch werden verschiedene Strategien zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Tierversuche eingesetzt.

1) Die meisten Untersuchungen werden zunächst in vitro an isolierten Zellen durchgeführt. Diese Experimente geben Aufschluss auf die Erfolgchancen der in vivo Experimente, erlauben einen gezielten Einsatz der Versuchstiere, und helfen somit, die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten.

2) Um eine Überproduktion von Mäusen zu vermeiden, wird die Verpaarungsstrategie so gewählt, dass aus jeder Verpaarung sowohl experimentelle als auch Kontrolltiere hervorgehen. Diese können sowohl für Experimente als auch für die Weiterzucht und Erhaltung der Mauslinien eingesetzt werden.

3) Der Einsatz von reinen Mausstämmen (wenn möglich Geschwister), die unter konstanten, so stressfreien wie möglich Bedingungen gehalten werden, verringert die experimentelle Variabilität und folgedessen die Anzahl der Versuchstiere.

4) Durch die sorgfältige Literatursuche, Erfahrungsaustausch mit Wissenschaftlern, die ähnliche Versuche bereits durchgeführt haben, und die Verwendung von "Standard Operating Procedures" werden die in vivo Versuche und die Tierzahlen auf die geringst mögliche Anzahl reduziert. In Fällen, in denen jeglicher Ansatzpunkt fehlt werden Pilotexperimente durchgeführt, wodurch unter dem Einsatz von einer kleinen Anzahl von Versuchstieren die optimalen Bedingungen vorgetestet werden können.

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

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

Ein ausgeglichener Energiestoffwechsel ist für alle Organismen von großer Bedeutung. Ein erhöhter Energieverbrauch führt zum Abbau von gespeicherten Energieträgern und hat Gewichtsverlust als Folge. Wird dem Körper jedoch ein Überschuss an Energie zugeführt, führt das zu einer vermehrten Speicherung von Energieträgern und zu einer Gewichtszunahme bis hin zur Fettleibigkeit (Adipositas).

Die Entstehung von Fettleibigkeit steht in engem Zusammenhang mit metabolischen Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und koronaren Herzerkrankungen. Diese stellen nicht nur eine enorme Belastung für die betroffenen Personen dar, sondern auch des Gesundheitssystems. Weltweit sind bereits 500 Millionen Menschen krankhaft fettleibig, wobei 2,8 Millionen Menschen pro Jahr an den Folgen von Übergewicht sterben. Besorgniserregend ist zudem die Zunahme an übergewichtigen Kindern, welche langfristige Folgeschäden zu erwarten haben. Spitzenreiter sind nach wie vor die USA, wo jede dritte Person adipös ist. Doch auch Österreich verzeichnet bereits jeden fünften Bewohner als krankhaft fettleibig (WHO, 2013).

Die wichtigsten und kalorienreichsten Energieträger des Körpers sind Fette, welche in verschiedenen Fettgeweben gespeichert werden. Der Abbau dieser Fettspeicher liefert dem Organismus wichtige Substrate zur Energiegewinnung für z.B. Muskelarbeit oder Wärmeproduktion sowie Botenstoffe und Signalmoleküle. Um dieses Fett zu mobilisieren, bedient sich der Körper spezieller fettsplattender Eiweißmoleküle - sogenannter Lipasen.

Das durchführende Labor fokussiert sich im eingebrachten Antrag auf die Untersuchung dieser Lipasen in der Pathophysiologie von metabolischen Erkrankungen. Dafür sind Tierversuche unumgänglich. Es sollen wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, welche Ansatzpunkte für die Prävention und Behandlung von Typ 2 Diabetes bieten. Die Maus weist Stoffwechselmechanismen auf, welche in allen Säugetieren ident sind. Daher können mit Hilfe der Maus Stoffwechselwege charakterisiert werden, welche den Abbau von Fetten in Säugerzellen beeinflussen.

Wir suchen in diesem Tierversuchsantrag um die Zucht und Genotypisierung von insgesamt 2830 Mäusen an, von denen 2000 Mäuse für weitere Tierversuche herangezogen werden. Dabei handelt es sich um Kontrolltiere als auch gentechnisch veränderte Mäuse, bei denen fettsplattende Enzyme einerseits fehlen oder verstärkt in bestimmten Geweben gebildet werden. Wir versuchen die Anzahl sowie Leid und Stress der Tiere zu minimieren. Entsprechend internationalen Standards werden daher Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Wir versuchen mit so wenigen Tieren als möglich auszukommen. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 5 und 10 Tieren. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich, nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

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

Im Rahmen dieses Forschungsprojekts sollen zwei komplexe und häufige menschliche Erkrankungen des ZNS untersucht werden: Angsterkrankungen und Morbus Parkinson. Die krankhaften Prozesse im menschlichen Organismus, welche zu diesen Krankheiten führen, werden derzeit nicht ausreichend verstanden, sodass eine zufriedenstellende Therapie für viele Patientinnen nicht möglich ist. Bei Angsterkrankungen werden eine Reihe von psychologischen Therapien (sog. Expositions-basierte Therapien) und arzneitherapeutische Ansätze als Monotherapie oder in Kombination verwendet. Leider sind therapeutische Bemühungen häufig für betroffene Patientinnen unzureichend (unangenehme Nebenwirkungen, verzögerter Wirkungseintritt, fehlender Therapieerfolg oder sogar Verschlechterung der Symptome). Eine Wiederkehr der Angstsymptome nach kurzfristiger Besserung wird häufig beobachtet. Wir untersuchen die auf Vorexperimenten basierende Hypothese, ob bestimmte Proteine (sog. Ionenkanäle) eine Rolle bei der Entstehung von Angsterkrankungen und bei Morbus Parkinson spielen. Das Absterben sog. dopaminergischer Neurone im Gehirn ist für Morbus Parkinson verantwortlich und kann möglicherweise durch Blockade der untersuchten Ionenkanäle verhindert oder verzögert werden. Ähnliche Hinweise ergeben sich für die Rolle dieser Kanäle bei Angsterkrankungen. Mäuse stellen für diese Untersuchungen den international akzeptierten und verwendeten Modellorganismus dar. In diesen lassen sich sowohl genetische Veränderungen (einschließlich solcher die spontan bei Menschen auftreten) einbringen und auch komplexe humane Erkrankungen (wie Angsterkrankungen oder Parkinson) simulieren. Weiters kann durch die gezielte Inaktivierung bestimmter Ionenkanäle ihre krankheitsrelevante Rolle bei diesen Störungen genau studiert werden und somit auch die mögliche Wirksamkeit von Medikamenten vorhergesagt werden. Bei entsprechendem Nachweis ermöglicht dies möglicherweise die Entwicklung von neuen Medikamenten gegen diese Erkrankungen. In einem kollektiven Ansatz zur Verminderung der Anzahl von Versuchstieren entsprechend den Prinzipien der Europäischen Richtlinien wird eine Gesamtzahl von insgesamt 694 Versuchstieren für die geplanten Experimente (zusätzlich 1700 Mäuse für Zuchtzwecke) für einen Zeitraum von vier Jahren beantragt. Diese Zahl ergibt sich aus statistischen Berechnungen, welche sicherstellen sollen, dass dies die geringste benötigte Zahl darstellt, mit der relevante Erkenntnisse im Sinne der geplanten Experimente erhalten werden können. In allen Stadien des Projekts werden sog. "break points" implementiert, also Kriterien, anhand welcher entschieden werden soll, ob weiterführende geplante Experimente aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bereits erhaltenen Daten überhaupt wissenschaftlich gerechtfertigt sind und fortgeführt werden sollen. Alle Experimente sind innerhalb sorgfältig konzipierter wissenschaftlicher Projekte auf der Basis bereits publizierter (und somit durch Peer Review validierter) Vorexperimente aufgebaut. Dementsprechend werden unsere Ergebnisse wiederum in internationalen Journalen publiziert, wodurch die Notwendigkeit derselben Experimente anderswo entfällt.

Implementierung der "3 R":

1. Einige der Experimente zur Beantwortung der obigen Fragen (z.B. pharmakologische Analysen der Ionenkanäle) können bereits in unserem Labor seit Jahren an in Kultur gezüchteten Zellen durchgeführt werden und reduzieren daher die Zahl der Tierexperimente. So können Arzneistoffe auf ihre Wirksamkeit in vitro anstatt in Tieren getestet werden.
2. Basierend auf publizierten Daten kann die Zahl der Tiere für die einzelnen Experimente auf das minimale Maß reduziert werden.
3. Implementierung spezifischer "break points" (siehe oben) stellt wissenschaftlich ungerechtfertigte Verwendung sicher.

Es werden alle nötigen Maßnahmen ergriffen, um nicht nur die Anzahl der Versuchstiere zu reduzieren, sondern auch um jegliche unnötige Belastung zu verhindern. Die Tiere werden regelmäßig sowohl von wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen als auch von ausgebildeten Tierpflegerinnen auf ihr Wohlbefinden überwacht und im Falle unnötigen Leids sofort mittels Überdosis eines Anästhetikums euthanasiert. Die Tiere werden in einem modernen Tierhaus

untergebracht und unter spezifisch pathogen-freien Bedingungen unter medizinischer Aufsicht eines Veterinärmediziners gehalten.

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

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

Ad 1.: Obwohl die erste, meist schützende Antwort auf eindringende Keime die Einleitung einer Entzündungsreaktion ist, kann es oftmals vorkommen, dass die Entzündung selbst mehr Schaden anrichtet -und somit zum Tod führen kann. Diese sogenannte überschießende Entzündungsreaktion ist ein großes Problem in der klinischen Praxis und verantwortlich für hohe Sterblichkeitsraten nach Infektionen. Das Ziel dieses Tierversuches ist es nun bisher unbekannte Mechanismen der Regulation der Entzündungsantwort im Rahmen von Infektionen zu untersuchen, mit der Hoffnung neue therapeutische Ansätze zu finden, die eine überschießende Entzündung verhindern können. Der Ansatz dieser Studie ist ein spezieller Rezeptor, der die Produktion von proinflammatorischen körpereigenen Substanzen (Zytokine) limitiert und so eine potentiell schädliche Entzündung zu vermeiden vermag.

Ad 2.: 192 C57BL/6 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

Ad 3.: Das Projekt verwendet ein sehr gut etabliertes und international akzeptiertes Mausmodell mit standardisierten Haltungs- und Versuchsbedingungen und berücksichtigt somit alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Entsprechende Vorversuche wurden an Zelllinien durchgeführt. Dem 3R-Konzept wird weiters durch Standardisierung der Haltungs- und Versuchsbedingungen, durch die Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Fallzahlberechnung und somit zur Reduktion der benötigten Tiere Rechnung getragen. Zur Minderung der Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten.

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

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

Projektziele: Virusinfektionen wie das Humane Immunodefizienz Virus (HIV) oder das Influenzavirus stellen eine große Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar. Eine der häufigsten klinische Komplikationen stellt dabei die Schwächung des Immunsystems dar, wodurch es in weiterer Folge zu einer erhöhten Anfälligkeit für sekundäre Superinfektionen kommt. Prominente Beispiele dafür sind das durch HIV verursachte erworbene Immundefizienz Syndrom (AIDS) oder auch bakterielle Superinfektionen bei Patienten mit vorhergehender Influenzavirus Infektion. Die dadurch hervorgerufenen Erkrankungen können einen sehr schweren Verlauf haben und zum Tod führen. Die involvierten molekularen Mechanismen sind jedoch nur bruchstückhaft bekannt und die Therapiemöglichkeiten beschränkt. Das hat nicht zuletzt mit der komplexen und sich gegenseitig beeinflussenden Dynamiken von zwei unterschiedlichen Krankheitserregern sowie dem Immunsystem zu tun und stellt somit eine große Herausforderung für die Forschung dar. Manche eingeschränkte Fragestellungen von Virusinduzierter Immunsuppression können wir mittels Zellkultur in der Petrischale beantworten. Im Hinblick auf systemische und klinisch-relevanten Erkrankungen ist es jedoch unerlässlich, Tiermodelle zu verwenden, die verschiedenen kommunizierenden Organsysteme darzustellen und möglichst viele Ähnlichkeiten zum humanen Erkrankungsbild besitzen. Die damit gewonnenen neuen Erkenntnisse sollen neue Ziele für Behandlungswege aufzeigen, die zu verbesserten präventiven und Krankheits-reduzierenden Therapieformen für Viruserkrankungen und Superinfektionen führen.

Anzahl und Art der verwendeten Tiere: Wir verwenden Virus-und Bakterieninfektionsmodelle in der Maus, die in der Vergangenheit zu wesentlichen human-relevanten Erkenntnissen geführt haben. Durch die Untersuchung von Mausstämmen, denen definierte Teile des Genoms fehlen, planen wir die Rolle und Funktion einzelner Gene für die virale Immunsuppression aufzudecken. Komplementär dazu planen wir bis zu 1920 Labormäuse einzusetzen, um ein besseres Verständnis zu erlangen, wie primäre virale Infektionen in weiterer Folge zu Immunsuppression führen und damit zu Superinfektionen von Bakterien und Viren prädisponieren.

Angaben zur Erfüllung der „3R“: Im Hinblick auf das 3R Konzept (Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung) versuchen wir in diesem Projekt wo möglich Zellkultur Techniken zu verwenden, um die zelluläre Antwort auf Infektionen zu untersuchen. Unter Berücksichtigung der „3Rs“ verwenden wir international anerkannten etablierte Infektionsmodelle sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen, um die Tierzahl auf das notwendige Minimum zu reduzieren, und arbeiten mit erfahrenen Wissenschaftlern aus den jeweiligen Bereichen zusammen.

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

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

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

Da das Fehlen von Etherlipiden, einer speziellen Klasse der Phospholipide, im Menschen dramatische Konsequenzen in Form einer tödlichen Erkrankung hat, untersuchen wir die molekularen Ursachen dieser Krankheit mit Hilfe eines Mausmodells. Erkenntnisse aus bisherigen Studien weisen auf eine wichtige Rolle dieser Lipide bei der Reizweiterleitung im Gehirn (synaptische Übertragung) hin. Um Aufschluss über die genaue Funktion der Etherlipide im Organismus zu erhalten, ist es notwendig, die Reizleitung direkt im Gehirn des lebenden Tiers zu studieren. Die so gewonnenen Erkenntnisse werden voraussichtlich einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der im Menschen bis jetzt nicht behandelbaren Erkrankung der Etherlipiddefizienz liefern und könnten infolgedessen auch für eine zukünftige therapeutische Intervention von Bedeutung sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die synaptische Übertragung wird zwischen Kontroll- und Etherlipid-defizienten Mäusen verglichen. Dazu kommen insgesamt 55 Tiere zum Einsatz. Für die Erhaltung der Mauslinie und die Zucht der notwendigen Tierzahlen werden voraussichtlich zusätzliche 500 Tiere genotypisiert.

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

Um den Einsatz von Tierversuchen nach Möglichkeit zu vermeiden, haben wir alle Voruntersuchungen zu unserer Fragestellung entweder in Zellkulturen oder in isoliertem Gewebe durchgeführt. Eine endgültige Antwort kann jedoch nur durch Studien am lebenden Organismus erhalten werden. Durch die hohe Standardisierung des Versuchsablaufs sowie die genaue Planung des Experiments und der statistischen Auswertung der Ergebnisse versuchen wir einerseits, die Zahl der verwendeten Tiere so gering wie möglich zu halten, gleichzeitig aber auch genügend Tiere einzusetzen, um eine eindeutige Antwort auf unsere Fragestellung zu erhalten und so weitere Tierversuche zu verhindern. Unsere Versuchsplanung zielt außerdem darauf ab, die entstehenden Belastungen für die Tiere möglichst gering zu halten. Außerhalb des Versuchszeitraums werden die Mäuse durch geschultes Personal fachgerecht gepflegt.

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

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

Chronische Lungenerkrankungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Lungenfibrose (IPF) sind eine extreme gesundheitliche Last für die gesamte Weltbevölkerung und die Gesundheitssysteme. Die Entstehung einer mit diesen Lungenerkrankungen assoziierten vaskulären Erkrankung schränkt die Überlebenschancen der betroffenen Patienten zusätzlich erheblich ein. Diese vaskulären Erkrankungen werden durch einen stetigen Anstieg der pulmonalvaskulären Resistenz charakterisiert, was im Verlauf der Erkrankung zu Rechtsherzdysfunktion und schlussendlich zum Tod der betroffenen Patienten führen kann. Die diesen vaskulären Erkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen und Prozesse sind noch nicht zur Genüge charakterisiert. Das Wissen über die Zusammenhänge der Prozesse und Interaktionen verschiedener Signalmoleküle und -wege sind jedoch von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. Im Zuge dieses Projektes werden diese molekularen Mechanismen und Gen-Defekte, die der Entstehung einer chronischen Lungenerkrankung im Patienten zugrunde liegen untersucht. Ein Schwerpunkt dieser Forschung spielt dabei die Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle.

2. Art und Anzahl der Tiere

3200 Mäuse pro Jahr für eine Dauer von 4 Jahren

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

Multiple *in vitro* Vorversuche zeigten bereits eine mögliche relevante Rolle spezifischer Gene bei chronischen Lungenerkrankungen und lassen eine Rolle dieser Gene in den an der Erkrankung beteiligten Prozesse und Signalwege vermuten. Wenn möglich sollen in diesen Experimenten Primärzellen aus den genetisch veränderten Mäusen genutzt werden um Signalwege aufzuklären. Dies ist jedoch leider nicht für jede Fragestellung möglich. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge, die diesen chronischen Lungenerkrankungen zugrunde liegen, können nur im lebenden Organismus untersucht werden. 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. Zur Reduzierung der Gesamtzahl an genutzten Mäusen, werden nur so viele Mäuse wie für das Experiment benötigt gezüchtet. Zur Erhaltung eines Mausstammes werden zwei Zuchtpaare behalten um für weitere Züchtungen die Geschwisterverpaarung zu vermeiden.

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

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

Bislang gibt es für kardiovaskuläre Erkrankungen, die derzeit bei Menschen Platz 3 der häufigsten Todesursachen darstellen, keine effektive und nebenwirkungsarme Therapie. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeiten und damit der Lebensqualität verbunden. In den Kliniken sind Belastungstests Standardverfahren, um den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Behandlung zu überwachen. Ziel ist es in diesem Projekt, einen Belastungstest in verschiedenen Tiermodellen von kardiovaskulären Erkrankungen zu integrieren. Dadurch erhöht sich das Wissen, welches aus diesen Modellen gewonnen werden kann, was eine bessere Übersetzung für die menschliche Krankheit und eine einhergehende Entwicklung von Behandlungsstrategien bietet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 154

Ratte, 34

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

Bei der Messung der physischen Aktivität wird Zusammenspiel von Atem-, Herzkreislauf- und Muskelsystemen gemessen. Diese hochkomplizierte physiologische Reaktion kann nicht in ex vivo oder in vitro Modelle nachgeahmt werden. Dadurch sind die Untersuchungen an lebendigen Tieren unvermeidbar. Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, werden die Ergebnisse dieser Studie zur Berechnungen von Gruppengrößen für zukünftige Studien benutzt.

90% von die beantragt Tieren sind von andere Tierversuchen. Alle Tiere werden unter optimalen, überwachten und schmerzfreien Konditionen gehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2015 vorgesehen.

Die Entwicklung von Medikamenten beinhaltet neben der Untersuchung der Wirksamkeit auch Untersuchungen zur Sicherheit, um Nebenwirkungen zu beschreiben. Bevor neue potentielle Medikamente in klinischen Studien getestet werden können, sind von den Regulatoren Sicherheitsstudien an Versuchstieren (Toxizitätsstudien und Sicherheitspharmakologie) vorgeschrieben. Die beantragten Versuche sind von den Regulatoren anerkannt und bilden eine wichtige Grundlage für die weitere präklinische sowie klinische Entwicklung neuer Medikamente.

Um die Zahl der Versuchstiere zu reduzieren, werden neue Derivate zunächst mit hoher Wirkung und geringer Zelltoxizität für die weitere Entwicklung ausgewählt. Bei der Erforschung neuer Medikamente (gegen lebensbedrohliche Krankheiten) kann eine schwere Belastung einiger Versuchstiere leider nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird eine ausführliche rückblickende Bewertung des Versuches in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Projektierte maximale Tierzahlen: 3.750 Mäuse und 3.000 Ratten

Eine rückblickende Bewertung gemäß § 30 TVG 2012 findet erstmals im Jänner 2016 und dann im Juli 2018 (ca. 6 Monate vor Ablauf der Versuchsgenehmigung)statt.

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

Was ist das Ziel unseres Projektes?

Ziel unseres Projektes ist es, zu erforschen welche Faktoren für die Entstehung und Entwicklung des Lungenhochdrucks oder pulmonale Hypertonie (PH) verantwortlich sein können. Lungenhochdruck ist eine heimtückische Erkrankung mit letztlich tödlichem Ausgang, die durch eine stetige Abnahme der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen gekennzeichnet ist.

Der Begriff Lungenhochdruck steht für eine Verengung der Lungengefäßen, die zu einer ständig zunehmenden Atemnot und Leistungslimitierung im Alltag führt. Der Lungenhochdruck hat meistens eine sehr schlechte Prognose. Ohne Behandlung können die Betroffenen innerhalb von 3 Jahren nach der Diagnose sterben. Viele Betroffenen haben daher eine schlechtere Prognose als Pateinten mit den meisten Krebserkrankungen. Daher besteht ein dringender Bedarf an Grundlagenforschung. In unserem Projekt konzentrieren wir uns an die Erforschung von zirkulierenden Zellen, die für die Entstehung der Krankheit eine wichtige Rolle spielen können.

Wie hoch ist die Belastung für die Versuchstiere?

Die Belastung der Mäuse ergibt sich aus mehreren Faktoren: a) Käfighaltung unter niedrigen aber physiologischen Sauerstoffkonzentrationen; b) subkutane Verabreichung einer PH induzierende Substanz unter Vollnarkose; c) die daraus resultierenden Krankheitssymptome und d) Rechtsherzkatheter unter Vollnarkose. Tiere, die Schmerzen zeigen (z.B. Fieber, Appetitlosigkeit, Lethargie, Gewichtsverlust), werden mit einem Schmerzmittel behandelt und im Falle anhaltender Symptome ein Tierarzt konsultiert. Insgesamt schätzen wir die Belastung der Tiere als mittelgradig ein.

Anzahl der Versuchstiere: 30 Ratten

Wir benötigen für unsere Untersuchungen männliche Sprague-Dawley Ratten. Für dieses Projekt werden insgesamt 30 Ratten eingeplant. Davon erhalten 15 eine Behandlung, welche eine PH nach sich ziehen kann. An allen Raten wird ein Rechtsherzkatheter unter Vollnarkose durchgeführt. Die Anzahl der Versuchstiere ist so gewählt, dass statistisch signifikante Unterschiede zu erwarten sind, also nach Beendigung des Projektes klare Aussagen gemacht werden können. Zusätzlich haben wir die Menge an Informationen, die wir von einem Tier erhalten, durch die Wahl unserer Versuchsanordnung maximiert.

Warum müssen wir Ratten verwenden?

Wir haben bereits eine große Anzahl von Experimenten mit Zellen aus dem Gefäßwand, das wir jetzt weiter untersuchen wollen, in Zellkulturen durchgeführt. Aber der Entstehung und Entwicklung des Lungenhochdrucks liegt ein komplizierter Prozess zugrunde, der Interaktionen zwischen vielen verschiedenen Zelltypen im Körper notwendig macht. Wir sind nun an einem Punkt angelangt, an dem Ergebnisse aus einzelnen Zellkulturen in einem Brutschrank nicht mit der tatsächlichen Komplexität eines lebenden Organismus verglichen werden können.

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

In diesem Tierversuchsvorhaben sollen die detaillierten Auswirkungen von Eisen auf kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht werden: dazu soll die Kurz- und Langzeitwirkung einer therapeutischen Modulation des Eisenhaushalts in einem Tiermodell für Herzinfarkt und Kardiomyopathie analysiert werden. Das Ziel dieses Projekts ist die Aufklärung grundlegender Mechanismen bei akutem Herzinfarkt und ischämischer Kardiomyopathie, insbesondere die therapeutische Wirkung von Eisen. Für die Versuchsdurchführung sind insgesamt 280 Mäuse für drei Jahre geplant.

Durch langjährige Erfahrung bei der Durchführung solcher Versuche können wir die Fallzahl durch die Vermeidung von Etablierungsexperimenten und durch optimierte Operationstechniken verringern, die Tiere werden durch unsere langjährige Erfahrung schonend behandelt. Dies und die gute Analgosedierung dienen klar zur Verminderung der entstehenden Schmerzen.

Wir erwarten uns von diesen Ergebnissen eine bessere Behandlungsmöglichkeit und eine höhere Überlebensrate von Herzinfarktpatienten, wenn sie zum richtigen Zeitpunkt einer speziellen Eisenbehandlung unterzogen werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2017 vorgesehen.

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

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

Im Rahmen dieses Projekts planen wir die biologische Rolle von anti-apoptotischen Proteinen welchen eine bestätigte Rolle in der pathogenese verschiedener Tumorerkrankungen als auch bei der Entwicklung von Autoimmunität zugeschrieben wird zu untersuchen. Bei den geplanten Analysen sollen genetisch modifizierte Mäuse verwendet werden, um den Einfluss veränderter Proteinniveaus auf die normale Entwicklung des Immunsystems (IS) als auch dessen Funktionalität kurz- und langfristig zu untersuchen. Wir glauben, dass solch ein Ansatz eine Reihe von Erkenntnissen bringen kann, besonders auch was die Rolle dieser Gene in Myelopoiese anbelangt, und die zur Aufklärung der Pathogenese von Immunerkrankungen, als auch Leukämien, und in weiterer Folge somit auch zur Etablierung verbesserter Therapien betragen wird.

Da die Tiere einer strikten Kontrolle unterliegen und entweder vorzeitig zur Organentnahme getötet oder bei erster positiver Tumordiagnose getötet werden, ist die Belastung als Mittel einzustufen. Tötung erfolgt durch Genickbruch, nach Inhalationsnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

3.000 Mäuse

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

Replacement/Vermeidung - Sowohl Autoimmunität und maligne Erkrankungen des Bluts sind multifaktorielle Pathologien, die in Zellkultur nur in äußerst limitiertem Masse abgebildet werden können. Der Großteil der von uns geplanten Untersuchungen nutzt primäres Zellmaterial aus den erwähnten Mauslinien. Eine limitierte Zahl von Tieren soll für die Untersuchung der Genmodifikation im Kontext des Alterns bzw. für die Analyse von Tumorneigung und der Immunantwort genutzt werden.

Reduction/Verminderung - In der Regel werden pro Genotyp maximal 2 Zuchtkäfige verwendet und die Zahl der erwachsenen Tiere in einer etablierten Kolonie beträgt, je nach Bedarf, in der Regel zwischen 10-12 Tiere. Durch die Etablierung von immortalisierten Zelllinien aus dem Knochenmark der Tiere kann die Zahl der für die Organentnahme notwendigen Tiere signifikant reduziert werden.

Refinement/Verbesserung - Die Tiere werden in Gruppen zu 4-7 Tieren gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig Einstreu, Stroh als auch ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit.

Die vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen. Die zu untersuchenden Tiere sind 202 Ratten. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie und durch die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängsten der Tiere möglichst verhindert werden.

Eine rückblickende Bewertung wird am 10. Jänner 2015 stattfinden.

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

1. Die moderne biomedizinische Forschung erfordert Versuchstiere mit gezielt induzierten, genetischen Veränderungen, da diese den Zwischenschritt zur Forschung am Menschen darstellen. Es besteht prinzipiell die Möglichkeit, dass bestimmte genetische Veränderungen selbst eine Beeinträchtigung von Gesundheit und Wohlbefinden des Versuchstieres darstellen können. Ziele des vorliegenden Projekts sind einerseits die Erhaltung der genetisch veränderten Mausstämmen und andererseits die nicht-invasive Erfassung, Dokumentation und Bewertung möglicher Beeinträchtigungen.

2. 2280 Mäuse über 5 Jahre

3. „Replace“:

Der hier vorliegende Antrag dient der Erhaltung von Mausstämmen bzw. -linien für Projekte und zur Evaluierung der Belastungen der Tiere und kann folglich nicht durch eine Ersatzmethode ersetzt werden.

„Reduce“:

Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren:

1) die zur Erfassung der Beeinträchtigungen geforderte Anzahl an beobachteten Tieren kann durch eine minimale Erhaltungszucht erfüllt werden; es werden somit keine zusätzlichen Tiere gezüchtet.
2) die möglichst genaue Planung von zukünftigen Projekten soll dahin führen nur wirklich benötigte Mausstämmen zu züchten und zu erhalten; nicht benötigte Stämme können entsprechend kryokonserviert werden
3) Die Zucht und Haltung der Tiere wird so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst alle Parameter untersucht werden können.

„Refine“:

In den geplanten Beobachtungen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Für die Erhebung der, durch die genetischen Veränderungen verursachten, Belastungen müssen keine zusätzlichen Tiere gezüchtet und gehalten werden.

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

Gentherapeutische Ansätze stellen ein neues Behandlungskonzept für eine Vielzahl von Infektionskrankheiten oder angeborene Mutationen dar. Hierbei werden Patientenzellen isoliert außerhalb des Körpers mit viralen Vektoren modifiziert, um entweder die Resistenz oder eine intakte Kopie des mutierten Gens zu übertragen. In diesem Projekt sollen Blutzellen modifiziert werden und so resistent gegenüber von Infektionskrankheiten gemacht werden. Das neue Therapiekonzept wurde von uns bereits in Zellkulturexperimenten erprobt, wobei Zellen sehr effizient vor der Infektion mit dem Erreger geschützt werden können. Bevor ein solches neues Konzept allerdings in klinischen Studien an Patienten erprobt werden kann, müssen nun zunächst Sicherheits- und Effizienzuntersuchungen im Tiermodell durchgeführt werden. In den Experimenten werden insgesamt maximal 360 Mäuse verwendet (240 davon für die Sicherheitsuntersuchungen und 120 für die Effizienzuntersuchungen).

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Parallel zu den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um wann immer möglich, die Mausezahlen zu reduzieren. Wir arbeiten mit führenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet und mit Statistikern zusammen, um sicherzustellen, dass mit einer minimalen Tierzahl statistisch gesicherte Ergebnisse erzielt werden können. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Alle Personen, die die Experimente durchführen sind entsprechend geschult und werden ständig weiter gebildet. Durch Interaktion mit anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet und der Tierschutzkommission unserer Einrichtung werden die Protokolle weiter verfeinert, um die Belastung für die Tiere zu minimieren.

Für die in diesem Projekt geplanten Experimente wurden Mäuse als Versuchstiere gewählt. Das von uns verwendete Modell ist ein Standardmodell für die Sicherheitsuntersuchungen neuer Gentherapien und kann verlässliche Aussagen über die möglichen Gefahren bei einer Anwendung im Patienten treffen. Daher wird es uns möglich sein, das Gefährdungspotential des von uns neu entwickelten Therapiekonzeptes durch den Vergleich mit Daten anderer Therapiekonzepte zu ermitteln. Für die Effizienzuntersuchungen werden Mäuse, die mit humanen Immunzellen repopuliert wurden verwendet, um die sonst nötigen Experimente in höheren Säugern (z.B. nichthumane Primaten) zu verhindern.

Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres neuen Therapiekonzepts zur klinischen Anwendung hin geben. Wir hoffen, die hierbei gewonnenen Erkenntnisse der Sicherheitsuntersuchungen auch auf andere Krankheiten übertragen zu können.

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

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

Zweck des Projektes ist Erkenntnisgewinn in der Grundlagenforschung im Bereich der neuropathologischen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington. Die Tiere werden auf Erinnerung- und Lernen untersucht. Die Verwendung von Tieren erfolgt unter den höchsten ethischen Standards und der Antrag entspricht seinen wissenschaftlichen Zielen „3R“. Aufgrund der Fortschritte vom Verständnis der Maus-Genetik, ist die Maus das am weitesten benutzte Säugetier in der biomedizinischen Forschung. Ziel ist es, die Regulation und Wirkungsweise von Wachstumskontrollgenen zu analysieren, um so die molekularen Mechanismen der neuropathologischen Erkrankungen aufzuklären. Ein Ersatz des Tierversuches (Replacement) durch in vitro Methoden ist nicht möglich. Das Projekt wird mit 3500 Mäusen berechnet

13. Nichttechnische Projektzusammenfassung (§§ 26 Abs. 2 Z 5 und 31 Abs. 2 TVG 2012)

Das vorgesehene Projekt dient dem Training von Medizinerinnen und damit zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren. Die für die gesamte Projektdauer zu untersuchenden Tiere sind 390 Hausschweine. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und intraoperativer Analgesie und Flüssigkeitsversorgung, und durch die tägliche tierärztliche Inspektion aller Tiere prae OP und tägliche tierpflegerische Betreuung inklusive Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Hausschweine möglichst verhindert werden.

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

Zweck des Projektes ist Grundlagenforschung im Bereich des Hormonhaushalts. Die chirurgische Entfernung der Ovarien an weiblichen Tieren ist wissenschaftlich ein weltweit etabliertes Modell um die Konsequenz eines niedrigen Hormonniveaus zu untersuchen. Die Verwendung von Tieren erfolgt unter den höchsten ethischen Standards und der Antrag entspricht seinen wissenschaftlichen Zielen („3R“). Aufgrund der Fortschritte vom Verständnis der Maus-Genetik, ist die Maus das am weitesten benutzte Säugetier in der biomedizinischen Forschung. Ziel ist es, die Regulation und Wirkungsweise von Wachstumskontrollgenen zu analysieren, um so die molekularen Mechanismen und Regulationen in Hormon-bedingten Erkrankungen aufzuklären.

Ein Ersatz des Tierversuches (Replacement) durch in vitro Methoden ist nicht möglich.

Das Projekt wird mit 1050 Mäusen berechnet.

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

Bei den Tierversuchen handelt es sich um Teilschritte auf dem Weg zur Entwicklung einer neuen Therapie für Sehnen- und Knorpelschäden. Diese soll auf der Anwendung des Sekretoms (Gesamtheit aller von Zellen produzierten Wachstumsfaktoren und Proteine), von mesenchymalen Stromazellen (MSC) basieren. Diese zellfreie Therapie soll eine narbenfreie Heilung von Sehnen- und Knorpelverletzungen ermöglichen. Hierzu wird das Sekretom fetaler und adulter Sehnen und Knorpel untersucht und auf seine Wirksamkeit getestet. Im Zuge der Teilschritte im Versuch kann sich dabei ein hoher Belastungsgrad für die Tiere ergeben, dem wird versucht mit allen nötigen vor- und nachsorglichen Behandlungen entgegenzuwirken.

Der Versuch wird an 80 Schafen durchgeführt.

Die Tiere sind an intensiven Kontakt mit Menschen gewöhnt. Für die jeweiligen Eingriffe werden immer Kleingruppen von Tieren aus ein und derselben Herde eingesetzt. Hinsichtlich Refinement erhalten die Tiere im vorgestellten Versuch eine vorsorgliche Schmerztherapie und ein innovatives und modernes Anästhesieprotokoll. Durch die Durchführung einer Arthroskopie wird die Schädigung des umgebenden Gewebes auf ein Mindestmaß reduziert und unnötiger Ödembildung vorgebeugt.

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

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

1. Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens - Text hier eingeben.

Hühneradenoviren können beim Huhn zu verschiedenen Krankheitsbildern führen, die sehr unterschiedlich sein können. Allerdings sind die Mechanismen und Wirtseinflüsse auf die durch Adenoviren hervorgerufenen Krankheitsbilder, wie die Einschlusskörperchenhepatitis oder das Hydropericardium/Hepatitis Syndrom, sind kaum untersucht. Zusätzliche werden viele subklinische Verlaufsformen berichtet.

Ziel des geplanten Tierversuches ist es unter kontrollierten Bedingungen Tiere mit definierten pathogenen Feldisolaten zu infizieren und mittels unterschiedlicher Methoden die Pathogenität eines spezifischen Isolates zu untersuchen. Da die Leber als Zielorgan fungiert, soll insbesondere der Einfluss auf die Leberenzyme untersucht werden. Durch Vergleich mit anderen erhobenen Labordaten sollen insbesondere subklinische Infektionen besser erfassbar gemacht werden. In einem zweiten Teil sollen die möglichen genetischen Einflüsse auf eine Infektion von Hühnern mit Adenoviren erfasst werden.

Insgesamt sollen die Ergebnisse wichtige Kriterien und Parameter etablieren, um die Pathogenese einer Adenovirusinfektion des Huhnes detaillierter aufzuklären. Dies stellt die Grundlage dar, um effiziente Bekämpfungsstrategien zu entwickeln.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere - Text hier eingeben.

300 spezifiziert pathogen-freie Hühner

3. Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) - Text hier eingeben.

Es gibt keine *in vitro* - Alternative um die beschriebenen Untersuchungen durchzuführen, daher kann auf dieses Tierexperiment nicht verzichtet werden. Jedoch ist der Tierversuch so erstellt, dass eine minimale Anzahl von Tieren verwendet wird, ohne die statistische Berechenbarkeit von Ergebnissen zu gefährden. Die Tiere stehen unter regelmäßiger Kontrolle und genau definierte Abbruchkriterien sollen ein protrahiertes Tierleid 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

Neue Therapien sind für viele Autoimmunerkrankungen trotz bereits bestehender Erfolge sinnvoll und notwendig. In dem Zusammenhang besteht großer Bedarf an der Entwicklung immunmodulatorischer, bzw. immunsuppressiver Medikamente mit einem möglichst geringen Nebenwirkungsspektrum, welche als Alternative im Kampf gegen dieses Krankheitsspektrum eingesetzt werden könnten. Ein solches neues immunsuppressives Medikament könnten diese neuartige Substanz und seine Derivate werden. In in vitro Experimenten stellte sich heraus, dass diese Substanz in einer Konzentration von 10 µM selektiv die Stimulation von T Zellen (Jurkat T Zellen, eine humane T-Zell Leukämiezelllinie) zu inhibieren scheint und dabei weder die Degranulation von Mastzellen noch die Stimulation von dendritischen Zellen beeinflusst wird.

Aus dem getesteten Pool von ca. 100 Substanzen wurden sechs Kandidaten in vitro identifiziert, die ähnlich wie diese Substanz eine inhibitorische Wirkung auf stimulierte T Zellen aufweisen und dabei kaum zytotoxisch sind. Es konnte eine signifikante Wirkung von einer Substanz und zweier Derivate in einem mechanistischen T-Zellmodell gezeigt werden.

Als Versuchstiere werden weibliche Mäuse der Stämme BALB/c Maus, und C57Bl/6 Maus zwischen 10 und 12 Wochen eingesetzt. Insgesamt sind maximal 240 Tiere für die Testung weiterer Derivate und Metaboliten eingeplant.

Diese Studie wurde unter Einhaltung des „3R“ Prinzips geplant.

Es wurde für diese Zielsetzung nach Alternativmethoden in den ECVAM / ZEBET Datenbanken gesucht, aber keine entsprechenden Methoden zur Testung der Substanzen ohne Tiermodell gefunden, da ja alle in vitro Methoden schon ausgeschöpft wurden. Natürlich wurde bei der Versuchsplanung auch eine Risikoabschätzung gemacht und versucht die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten. Weniger große Tierzahlen als die geplanten würden die erwartete Trennschärfe der Tests und deshalb die Aussagekraft der Experimente kompromittieren. Auch wurde immer beachtet das Leiden der Tiere so gering, wie möglich zu halten.

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Bei diesem Projekt handelt es sich um das Folgeprojekt einer groß angelegten Studie, in der die Effekte von calciumregulierenden Hormonen in verschiedenen Organsystemen untersucht werden sollten. Dazu wurden verschiedene genetisch veränderte Mäuse verwendet. Eines der wichtigsten Ergebnisse der Studie war, dass einige der untersuchten Faktoren möglicherweise eine Rolle bei der Regulation des Salzhaushaltes in der Niere und damit auch in der Regulation von Wasserhaushalt und Blutdruck spielen. Da Bluthochdruck und die dadurch verursachten Schäden im Herz-Kreislaufsystem in den Industrieländern eine sehr häufige Ursache für Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall sind, ist es hochrelevant, genaueren Einblick über die mögliche Rolle dieser Faktoren bei der Blutdruckregulation in der Niere zu bekommen. In der aktuellen Studie liegt der Schwerpunkt der geplanten Versuche auf diesem Themenbereich. Es handelt sich dabei wieder um eine groß angelegte Studie mit einer geplanten Laufzeit von 3 bis 5 Jahren, in der ein erweitertes Tiermodell sowie verschiedene experimentelle Vorgehensweisen wie z.B. Diätversuche und Applikation von nierenaktiven Substanzen, aber auch Ultraschalluntersuchungen am Herzen sowie Blutdruckmessungen zum Einsatz kommen sollen. Geplant ist die Verwendung von maximal 1394 Mäusen im Versuch; aus zuchttechnischen Gründen ist die Produktion von weiteren ca. 440 Tieren, die trotz eines die Gesundheit beeinträchtigenden Phänotyps nicht in Versuch genommen werden können, leider unumgänglich. Insgesamt müssen ca. 9000 Tiere erzeugt und durch pcr mit Material aus einer Schwanzspitzenbiopsie genotypisiert werden, um die Tiere mit den für den Versuch erforderlichen Genotypvarianten zu generieren. Die hohe Tierzahl erklärt sich aus der Vielzahl von Variationen der zu untersuchenden Faktoren im Tier sowie der unterschiedlichen Genotypvarianten der zu untersuchenden Tiere (7 verschiedene Gruppen) ebenso wie in der Anzahl der verschiedenen zu applizierenden Substanzen sowie der Untersuchung verschiedener Altersgruppen. Die durch die genetische Modifikation induzierten Veränderungen im Stoffwechsel der Tiere führen bei einem Großteil der Tiere nicht zu einer Beeinträchtigung von Entwicklung und Lebenserwartung, ebenso wie auch die geplanten Versuche bei den Tieren nicht dazu geeignet sind, längerdauernde Schmerzen, Leiden oder Schäden zu verursachen. Demgegenüber steht der mögliche Nutzen dieser Studie: Die zu gewinnenden Daten sollen genaueren Aufschluss geben über die derzeit noch in weiten Teilen ungeklärten Mechanismen, durch die verschiedene Faktoren in der Niere auf die Ausscheidung bzw. Retention von Salzen Einfluss nehmen und dadurch indirekt den Blutdruck regulieren. Diese Informationen sind nicht nur wichtig, um grundsätzlich ein besseres Verständnis für die Mechanismen der Blutdruckregulierung zu entwickeln, sondern sie können möglicherweise auch dazu beitragen, dass neue Wege der Beeinflussung des Blutdrucks gefunden werden, die auch therapeutisch nutzbar sind.

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

Versuche, in denen es um Regulationsmechanismen geht, die den ganzen Körper betreffen, können grundsätzlich nur in lebenden Tieren durchgeführt werden. Im vorliegenden Fall gibt es schon umfangreiche Daten (in-vivo und in-vitro) aus dem Vorläuferprojekt, innerhalb dessen auch die geplanten Versuchsmethoden etabliert und optimiert wurden. Dadurch stellt das vorliegende Projekt eine Weiterentwicklung dar, die durch die Fokussierung auf einen hoch relevanten Themenbereich, das Zurückgreifen auf zahlreiche schon vorhandenen Basisdaten sowie eine perfektionierte Methodik dazu beitragen wird, Tiere einzusparen und die Belastung für die Tiere zu minimieren.

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

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

Die Organtransplantation stellt heutzutage die Methode der Wahl in der Therapie von terminalem Organversagen, wie z.B. der chronischen Niereninsuffizienz, dar, und hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem routinemäßig angewandten Verfahren entwickelt. Trotz der hervorragenden Kurzzeitergebnisse nach Transplantationen, stellt der chronische Gefäßschaden nach der Organverpflanzung 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. Statine stellen eine dieser Medikamentengruppen dar. Statine werden derzeit aufgrund der cholesterinsenkenden Wirkung zur Vorbeugung von Gefäßerkrankung eingesetzt. Jedoch gibt es noch eine Vielzahl anderer positiver Wirkungen dieser Medikamentengruppe, welche noch unerforscht sind, wie z. B. entzündungshemmende Eigenschaften. Zudem wird den Statinen eine Wirkung als Radikalfänger zugesprochen, welche zur Vorbeugung des chronischen Gefäßschadens nach Organtransplantation genutzt werden kann. Es ist nun Ziel dieser Studie den Einfluss und die Wirkung von Statinen auf den nach Organtransplantation auftretenden Gefäßschaden zu untersuchen. Hierzu wird ein international anerkanntes und reproduzierbares Aortentransplantationsmodell in der Maus angewandt. Zudem ist es Ziel dieser Studie zu untersuchen ob eine einmalige Spendertherapie ausreicht, um die chronisch verlaufende Gefäßverengung/-schädigung im transplantierten Organ zu verringern. Diese gezielte Fragestellung wurde in einem Transplantationssetting noch nicht untersucht und stellt somit eine Neuheit dar.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Insgesamt werden innerhalb von 3 Jahren maximal 352 Mäuse verwendet

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

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine alternativen in vitro bzw. virtuellen Methoden, welche die natürlich vorkommenden Prozesse im Rahmen der chronischen Gefäßschädigung simulieren können und zur Untersuchung der oben genannten Fragestellung Anwendung finden können. Oben genanntes Tiermodell stellt daher die geeignete Methode dar um immunologische und nicht-immunologische Prozesse im Rahmen des chronischen Gefäßschadens zu untersuchen. In einem anerkannten und reproduzierbaren Modell kann die gestellte Fragestellung durch sachkundiges Personal gezielt beantwortet werden. Vor, während und nach den Operationen werden durch im Umgang mit Tieren geschultem Personal täglich alle Maßnahmen ergriffen um den Tieren Schmerzen, Leiden sowie Stresssituationen zu ersparen. Da Statine aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind, ist es daher von entscheidender Bedeutung die zahlreichen nicht erforschten Wirkmechanismen zu klären, um somit eine individuelle und patientenorientierte Anwendung von Statinen zu ermöglichen und eine optimale Transplantatfunktion und der damit verbundenen Lebensqualität der Betroffenen langfristig zu erreichen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2018 vorgesehen.

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

Vor allem chronische Erkrankungen aber auch die stationäre Aufnahme an einer Klinik werden bei Katzen häufig von verminderter Nahrungsaufnahme begleitet. Der damit verbundene Gewichtsverlust hat einen negativen Einfluss auf den Therapieerfolg der Grunderkrankung. Beim Menschen konnten mit Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol) gute Erfolge bei der Behandlung von Appetitlosigkeit infolge von chronischen Erkrankungen, Schmerzen aber auch ausgelöst von Chemotherapie gezeigt werden. In diesem Projekt soll daher festgestellt werden, ob Dronabinol auch für die Anwendung bei Katzen geeignet ist, da es bisher keine Tierarzneimittel gibt, die für die Appetitsteigerung zugelassen sind. Zur Verträglichkeit von Dronabinol nach oraler Verabreichung bei Katzen gibt es derzeit noch keine Daten, es handelt sich hierbei um ein Pilotprojekt. Um Nebenwirkungen zu erfassen stehen die Tiere unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erfasst werden Verhalten, klinische Parameter sowie Blutparameter. 6 erwachsene Katzen werden benötigt.

Da die Verträglichkeit von Dronabinol nach oraler Applikation für eine mögliche spätere therapeutische Anwendung an Katzen ermittelt werden soll, ist der Verzicht auf den Tierversuch nicht möglich. Es wurde die geringstmögliche Anzahl an Tieren gewählt mit der eine statistisch signifikante Aussage getroffen werden kann. Um unnötiges Leiden der Tiere zu vermeiden, stehen die Tiere unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Anhand vordefinierter Abbruchkriterien werden die Tiere bei Auftreten starker Nebenwirkungen von einer weiteren Verabreichung der Studienmedikation ausgeschlossen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens.

Es wurde ein humanes Gen identifiziert, das eine Rolle bei Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus spielen könnte. Wir haben bereits in Zellkulturexperimenten *in vitro* gezeigt, dass dieses Gen bestimmte Zelldifferenzierungsprozesse reguliert. Um die Ergebnisse aus diesen Vorarbeiten zur Genfunktion *in vivo* zu überprüfen, ist das Projektziel die Rolle des Gens in der Maus als Säugetiermodellorganismus zu untersuchen. Die Funktion des Gens ist weitgehend unverstanden. Hier wird also wissenschaftliches Neuland betreten und die Ergebnisse der geplanten Experimente sind vollständig unbekannt. Von den Ergebnissen, die an dem Modellorganismus gewonnen werden, kann eine hohe Aussagekraft erwartet werden. Das Projekt trägt zum besseren Verständnis der Grundlagen von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus bei.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere.

Zur Untersuchung des Gens im Tiermodell werden insgesamt 64 Mäuse benötigt. Die erforderliche Anzahl an Mäusen wurde vorab kalkuliert und auf das statistisch erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

Die Rolle des zu untersuchenden Gens kann durch den Einsatz von *in vitro* Systemen und/oder anderen Methoden oder Verfahren nicht oder nur in Teilaspekten simuliert werden. In Zellkulturexperimenten wurde bereits nachgewiesen, dass sowohl die Ausschaltung als auch die Überexpression des Gens die Differenzierung bestimmter Zielzellen beeinflusst. Diese Zellkultursysteme stehen auch für weitere *in vitro* Analysen zur Verfügung. Die Zellkultur als *in vitro*-Methode zur ganzheitlichen Analyse stößt hier jedoch an ihre Grenzen und die Rolle des zu untersuchenden Gens im adulten Gewebe kann nur im Tiermodell in der erforderlichen Komplexität betrachtet werden. Das entsprechende Gen wird in humanen aber nicht in Mauszellen exprimiert. Um die Wirkung des Gens in den Zielzellen im lebenden Organismus untersuchen zu können, müssen deshalb Transplantationen von menschlichen Zellen in Mäuse vorgenommen werden. Die geplanten Experimente sollen an der weit verbreiteten und gut etablierten immundefizienten SCID (*Severe combined immunodeficient*) Maus durchgeführt werden, einem exzellenten Rezipient-Mausmodell für die Transplantation von humanen Zellen. SCID Mäuse werden routinemäßig als Modellorganismus in der medizinischen Grundlagenforschung verwendet und sind sehr gut für die geplanten Versuche geeignet. Die in diesem Antrag beschriebenen Versuche stellen einen möglichst geringen Belastungsgrad für die Tiere dar. Die Tiere werden intensiv betreut. Wir erwarten keine Nebeneffekte bei den Mäusen, sollten während des Tierversuchs dennoch unerwartete Probleme auftreten wird der Versuch abgebrochen.

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

Angaben über die Projektziele, einschließlich des zu erwartenden Schadens und Nutzens

Es werden transgene Mäuse, die für die Erforschung des Endocannabinoidsystems und von Entzündungsmediatoren in Erkrankungen des Darms eine Rolle spielen, gezüchtet. Insbesondere das Endocannabinoidsystem könnte einen neuen Ansatz in der Therapie von entzündlichen Darmerkrankungen und dem Kolonkarzinom darstellen. Cannabinoide haben gezeigt, dass sie Entzündungen des Darms positiv beeinflussen und das Wachstum von Krebszellen verlangsamen können. Die Therapie dieser Erkrankungen ist bis heute unzureichend, mit schweren Nebenwirkungen verbunden und neue Therapeutika sind dringend notwendig.

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

Es sollen 700 Mäuse pro Jahr in den nächsten fünf Jahren gezüchtet werden, von denen ein geringer Anteil in Versuche einfließen soll. Eine Erhaltungszucht mit einer kleinen Anzahl von Mäusen wird weitergeführt.

Angaben über die Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Entzündliche Darmerkrankungen und das Kolonkarzinom sind komplexe Erkrankungen, an denen verschiedene Zelltypen beteiligt sind und in denen eine unterschiedliche Gewebsumgebung eine wesentliche Rolle spielt. Die unterschiedlichen Zelltypen interagieren untereinander nur im funktionierenden Organismus. Aus diesem Grund können Fragestellungen nicht in einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden. Abgeleitet aus in vitro Daten und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Gleichzeitig sollen in allen Versuchen immer mehrere Parameter bestimmt werden, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal auszunutzen. Dies wird durch genaue Planung des Versuchsablaufs erreicht. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, es wird danach getrachtet, dass so wenig wie möglich Tiere geboren werden, die nicht in Versuche fließen. Die Überschaubarkeit der Zucht ermöglicht auch eine bessere Kontrolle und Versorgung der Tiere. Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

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

Ziel ist es, trichinöses Fleisch für die Ausbildung der Personen, die in der Diagnostik der Trichinellose im zum menschlichen Genuss bestimmten Fleisch tätig sind, zu erhalten. Da Trichinen im Fleisch lebensmittelliefernder Tiere zu einer Gesundheitsgefährdung des Menschen führen können, müssen diese Parasiten zum Schutz des Konsumenten erkannt werden. Da solches Fleisch unter natürlichen Bedingungen selten vorkommt, das in der Diagnostik tätige Personal aber in der Untersuchungstechnik und Erkennung dieser Parasiten geübt sein muss, muss trichinöses Fleisch für Schulungszwecke künstlich an Labortieren erzeugt werden. Maximal 12 Ratten werden mit Trichinen infiziert und nach Euthanasie deren Fleisch zu Ausbildungszwecken verwendet. Der Belastungsgrad der Ratten ist gering. Durch Einfrieren des Fleisches kann dieses längerfristig verwendet werden, womit eine Reduktion der benötigten Rattenzahl auf ein Mindestmaß erreicht wird.

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

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

Die moderne biomedizinische Forschung erfordert Versuchstiere mit gezielt induzierten, genetischen Veränderungen, da diese den Zwischenschritt zur Forschung am Menschen darstellen. Es besteht prinzipiell die Möglichkeit, dass bestimmte genetische Veränderungen selbst eine Beeinträchtigung von Gesundheit und Wohlbefinden des Versuchstieres darstellen können. Ziele des vorliegenden Projekts sind einerseits die Erhaltung der genetisch veränderten Mausstämmen und andererseits die nicht-invasive Erfassung, Dokumentation und Bewertung möglicher Beeinträchtigungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

720 Mäuse über 5 Jahre

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

„Replace“:

Der hier vorliegende Antrag dient der Erhaltung von Mausstämmen bzw. -linien für Projekte und zur Evaluierung der Belastungen der Tiere und kann folglich nicht durch eine Ersatzmethode ersetzt werden.

„Reduce“:

Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren: 1) die zur Erfassung der Beeinträchtigungen geforderte Anzahl an beobachteten Tieren kann durch eine minimale Erhaltungszucht erfüllt werden; es werden somit keine zusätzlichen Tiere gezüchtet. 2) die möglichst genaue Planung von zukünftigen Projekten soll dahin führen nur wirklich benötigte Mausstämmen zu züchten und zu erhalten; nicht benötigte Stämme können entsprechend kryokonserviert werden 3) Die Zucht und Haltung der Tiere wird so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst alle Parameter untersucht werden können.

„Refine“:

In den geplanten Beobachtungen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Für die Erhebung der, durch die genetischen Veränderungen verursachten, Belastungen müssen keine zusätzlichen Tiere gezüchtet und gehalten 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

Dieses Projekt behandelt erste Wirksamkeitstests eines neuen Therapeutikums zur Behandlung von lebensbedrohlichen Blut/Kreislauserkrankungen. Da es die ersten Untersuchungen zu diesem Arzneimittel sind, ist nach einer einmaligen Applikation des Wirkstoffes eine in vivo Effektivitätsabschätzung unabdingbar. Die Schäden für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten sind unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen vor allem durch das erwartete Ergebnis gerechtfertigt, das letztlich dazu beitragen soll diese schwerwiegenden Erkrankungen des Menschen erfolgreich zu behandeln. Es werden 122 Mäuse beantragt.

Indem von jeder Maus mehrmals über den Verlauf der Studie Blut gewonnen wird, reduziert sich die Anzahl der benötigten Tiere pro Studiengruppe drastisch. Blutabnahmen werden unter Narkose durchgeführt. Standardisiertes Raumklima und Käfighaltung mit Enrichment verfeinert die Haltung der Versuchstiere. Eine komplette Vermeidung einer Belastung ist aufgrund der Komplexität der Erkrankung nicht völlig möglich.

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

Verschiedene, früher terminale Krankheiten werden heute mittels Organtransplantation therapiert. Entscheidend dafür waren große Fortschritte in der dafür benötigten immunsuppressiven Therapie, die Transplantationen erst möglich gemacht haben. Bei allen Erfolgen ist sie dennoch nicht frei von Nebenwirkungen und Risiken. Zum einen ist das Risiko einer Infektion bedeutend grösser als im immunologisch kompetenten Patienten. Andererseits kommt auch das vermehrte Auftreten von malignen Prozessen und metabolischen Störungen dazu.

Neue Therapieansätze sind daher trotz bereits bestehender Behandlungen sinnvoll und notwendig und es besteht großer Bedarf an der Entwicklung immunmodulatorischer bzw. immunsuppressiver Medikamente mit einem möglichst geringen Nebenwirkungsspektrum, die alternativ eingesetzt werden können.

Ein solches neues immunsuppressives Medikament könnten MAM-08.101 und seine Derivate werden. In in vitro Experimenten stellte sich heraus, dass MAM-08.101 in einer Konzentration von 10 µM selektiv die Stimulation von T Zellen (Jurkat T Zellen, eine humane T-Zell Leukämiezelllinie) zu inhibieren scheint und dabei weder die Degranulation von Mastzellen noch die Stimulation von dendritischen Zellen beeinflusst wird.

Ausgehend von der vielversprechenden Wirkung von MAM-08.101 und zweier Derivate in den mechanistischen T-Zellmodellen soll deren Wirkung in einem Transplantationsmodell getestet werden. Auch dieses Modell basiert auf der Suppression der adaptiven Immunantwort und verwendet Cyclosporin A als Vergleichssubstanz. Wenn die Daten dieser Versuche zeigen, dass die Immunantwort mit diesem neuartigen Medikament unterdrückt werden kann, dann hätte man ein neues immunsuppressives Medikament mit einem möglichst geringen Nebenwirkungsspektrum.

Als Versuchstiere werden weibliche Mäuse der Stämme BALB/c Maus, B6C3F1 Maus und C57Bl/6 Maus zwischen 10 und 12 Wochen eingesetzt. Insgesamt sind maximal 720 Tiere für Etablierung, Dosisfindung und Therapieeffizienz eingeplant.

Diese Studie wurde unter Einhaltung des „3R“ Prinzips geplant.

Es wurde für diese Zielsetzung nach Alternativmethoden in den ECVAM / ZEBET Datenbanken gesucht, aber keine entsprechenden Methoden zur Testung der Substanzen ohne Tiermodell gefunden, da ja alle in vitro Methoden schon ausgeschöpft wurden. Natürlich wurde bei der Versuchsplanung auch eine Risikoabschätzung gemacht und versucht die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten. Weniger große Tierzahlen als die geplanten würden die erwartete Trennschärfe der Tests und deshalb die Aussagekraft der Experimente kompromittieren. Auch wurde immer beachtet das Leiden der Tiere so gering, wie möglich zu halten, z.B. durch die Abbruchkriterien bei der Tumorgroße. Die Tiere werden bei einer Tumorgroße von 1500mm² oder bei nekrotisierenden Tumoren unter Narkose eingeschläfert.

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