

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

Projektziel ist die Behandlung von krankhaft geschädigter Muskulatur in einem Säugetiermodell der Maus. Unsere Arbeitsgruppe verfügt über Mäuse, bei denen ein bestimmtes Protein in der Skelettmuskulatur fehlt (werden im weiteren Text als KO-Mäuse bezeichnet), wodurch es zur Bildung von pathologischen Proteinaggregaten kommt. Diese Mäuse dienen als Krankheitsmodell, da ähnliche Schäden in der Muskulatur auch bei Patienten beobachtet wurden. In dem vorliegenden Projekt wollen wir die KO-Mäuse über einen Zeitraum von 10 Tagen mit einer chemischen Substanz behandeln (eine Injektion pro Tag) und anschließend die Skelettmuskulatur untersuchen. Vorangegangene Versuche mittels eines Muskelzell-Modells zeigten, dass die in diesem Projekt verwendete Substanz in der Zellkultur eine deutliche Verbesserung der geschädigten Zellen gegenüber der Kontrollgruppe erzielte. Daher soll diese Substanz nun auch an den KO-Mäusen getestet werden, um die beobachteten Schäden an der Muskulatur zu verbessern oder gar zu heilen. Die Erkenntnisse dieses Versuchs könnten eine wissenschaftliche Grundlage für zukünftige Behandlungsansätze dieser bisher unheilbaren Erkrankung liefern.

Für die in diesem Projekt geplanten Tierversuche ist die Verwendung von maximal 40 Mäusen vorgesehen. Alle Tierversuche für die Behandlung dieses Krankheitsmodells stellen in der in diesem Antrag beschriebenen Form einen geringen Belastungsgrad für die Tiere dar. Darüber hinaus wurde diese Substanz, mit der in diesem Tierversuch KO-Mäuse behandelt werden, bereits für Patienten, welche an anderen Erkrankungen leiden, klinisch zugelassen.

Erfolgreiche Versuche an Zellkultur-Modellen bilden die Grundlage für diesen Tierversuch. Als nächsten Schritt zur Erforschung einer möglichen Behandlungsgrundlage dieser Muskelerkrankung ist der hier beantragte Tierversuch notwendig, da die hier untersuchte Skelettmuskulatur ein komplexes Organ aus hochdifferenzierten Zellpopulationen ist, welche dreidimensionale Strukturen ausbildet. Für die in diesem Antrag behandelten Fragestellungen gibt es daher naturgemäß keine Ersatzexperimente, die ohne die Verwendung von Mäusen durchgeführt werden könnten.

Die Anzahl der für die Versuche verwendeten Tiere ist einerseits so hoch gewählt, dass eine wissenschaftlich gesicherte Aussage möglich ist, die Tiere also nicht „umsonst“ verwendet wurden, andererseits werden nach Erreichen der für die wissenschaftliche Aussagekraft ausreichenden Tierzahl die Experimente unverzüglich beendet. Gegebenenfalls wird so die oben genannte maximale Tierzahl unterschritten.

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

Eine möglichst frühe Diagnosestellung stellt bei vielen Erkrankungen des Menschen weiterhin eine große Herausforderung dar. Häufig werden Erkrankungen von Schlafstörungen begleitet, weshalb in den letzten Jahren die Erforschung unterschiedlicher Schlafstörungen intensiviert wurde. Man erhofft sich durch intensive und zielgerichtete Forschung in diesem Gebiet, Biomarker zu entwickeln, die eine frühzeitige Diagnose erlauben. Unser aktuelles Forschungsvorhaben richtet sich nun international erstmalig an bisher ungelöste Ursachen der massiven Schlafbeeinträchtigungen während des Krankheitsverlaufs einer seltenen Erkrankung.

Labormäuse sind der internationale anerkannte Standardorganismus zur Modellierung komplexer Erkrankungen und Schlafstörungen des Menschen. Von Vorteil sind hierbei die ausgeprägten neurochemischen, morphologischen und anatomischen Homologien zwischen Maus und Mensch. Im Rahmen unserer für drei Jahre angesetzten Experimente und aufgrund der Europäischen Richtlinien zur Verwendung einer Minimalzahl an Tieren zum Erhalt statistisch signifikanter Aussagen sind für das vorliegende Projekt insgesamt 110 Mäuse beantragt. Leider ist es bei der Untersuchung komplexer Erkrankungen und hochorganisierter Verhaltensmuster wie Schlaf nicht zu vermeiden, die Experimente auf Ebene der Säugetiere anzusiedeln. Die angegebene Anzahl an Labormäusen genügt hierbei hinreichend der Mindestanforderung zum Erhalt biologisch relevanter Aussagen und kann daher nicht weiter vermindert werden. Es wird während aller Experimente großer Wert darauf gelegt, dass die Mäuse keinen Stress und Schmerz erfahren. Im Besonderen werden alle Mäuse in Gruppen gehalten und täglich von geschulten Tierpflegerinnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Alle operativen Eingriffe werden von geschulten und erfahrenen Projektmitarbeiterinnen bei tief narkotisierten Mäusen mit anschließender Schmerzbehandlung durchgeführt. Unser technischer/experimenteller Ansatz ist in allen Bereichen des Projekts "state of the art" und in besonders sensiblen Belangen wie Tierhaltung und Stereotaxie über den gängigen Laboralltag hinaus entwickelt, so dass wir aufgrund dieser Verfeinerungen bereits während der Konzipierung der beantragten Studie massiv auf eine Verringerung der Tierzahlen einwirken konnten.

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

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

Thymol ist eine ätherische-Öl-Komponente, die beispielsweise in Gewürzen vorkommt. In einem Tierversuch mit 8 männlichen Wistar-Ratten (RccHan®:WIST, Alter 6 Wochen) soll der Umbau von Thymol im Körper über die entstandenen Stoffwechselprodukte im Harn ermittelt werden. Hierfür werden eine neu entwickelte hochempfindlichen Methodik (HSSE in Kombination mit Thermodesorption und Gaschromatographie Massenspektrometrie) sowie synthetisierten Referenzstandards eingesetzt. Bei der Verabreichung der Testsubstanz Thymol mittels Magensonde und anschließender 24-stündiger Haltung der Tiere im Stoffwechselkäfig zur Gewinnung von Harn sind die Tiere einem geringen Schweregrad ausgesetzt. Mit dem Tierversuch sollen die Thymolstoffwechselwege, die bereits vor mehr als 30 Jahren beschrieben wurden, mit state-of-the-art Methodik überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Acht männliche Wistar-Ratten (RccHan®:WIST, Alter 6 Wochen)

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

Beim vorliegenden Versuch handelt es sich um einen Folgeversuch zur Absicherung von Ergebnissen und zum Ausschluss von methodischen Fehlern. Dabei wurde die Anzahl der Gavagen und Aufenthalte in den Stoffwechselkäfigen und daraus resultierend auch die Versuchsdauer im Vergleich zum ursprünglichen Versuch reduziert. Im Sinne des positiven Lernens werden die Tiere in der Eingewöhnungswoche an den Kontakt mit den Pflegern gewöhnt und für maximal 30 Minuten in den Stoffwechselkäfig gesetzt, um sich an die veränderte Umgebung gewöhnen zu können. Das Studiendesign sowie die primär qualitative Fragestellung (die chemisch sichere Identifikation der Metaboliten) ermöglichen aussagekräftige Ergebnisse mit sechs Versuchstieren und zwei Kontrollen. Die Entnahme zusätzlicher biologischer Proben (Kot, Leber, Niere) soll gewährleisten, dass selbst eine aufgrund der Literatur unwahrscheinliche Ausscheidung der Testsubstanz im Kot bzw. eine Zwischenspeicherung in Leber oder Niere detektiert werden könnte.

Die Forschungsfrage kann nicht über Ersatzmethoden beantwortet werden, da Stoffwechselprodukte eines intakten und gesunden Organismus untersucht werden sollen.

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 Psoralen+UVA (PUVA)-Photochemotherapie besteht aus der oralen oder topischen Verabreichung von photosensibilisierendem Psoralen mit nachfolgender UVA-Bestrahlung. PUVA stellt trotz der Einführung neuer Therapieformen wie der Biologics (z.B. TNF-alpha-Antagonisten und IL-12/23 Antikörper) nach wie vor eine der am besten wirksamen Therapien bei vielen Hautkrankheiten, allen voran Psoriasis (Schuppenflechte) dar. Obgleich PUVA seit mehr als drei Jahrzehnten zur Behandlung bei Patienten verwendet wird, sind die Wirkmechanismen der Behandlung nicht genau bekannt. Mit den geplanten Untersuchungen sollen die Wirkmechanismen der PUVA-Therapie im Imiquimod-Modell, einem neu entwickelten Psoriasis-Krankheitsmodell, erforscht werden. In diesem Modell führt die lokale Verabreichung von Imiquimod, einer Substanz, welche das Immunsystem stimuliert, zu Hautveränderungen, welche denen der Psoriasis beim Menschen sehr ähnlich sind. Das Verständnis der Wirkungsweise von PUVA bei Psoriasis soll dazu beitragen neuartige Behandlungsmodalitäten über PUVA beeinflussbare Signalwege (PUVA ohne PUVA) zu entwickeln, um so langfristig bei dieser Erkrankung therapeutisch bessere und nachhaltigere Erfolge mit neuen Therapien, welche u.a. auch ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweisen sollten, erzielen zu können (PUVA ist potenziell krebserregend).

Art und Anzahl der Tiere -Die geplanten Fragestellungen sind nur durch Untersuchungen im Tiermodell zu beantworten, da das Zusammenwirken des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) mit der Erkrankung und der Einfluss der Therapie darauf von entscheidender Bedeutung sein dürfte. Vorangehende und/oder nachfolgende Behandlungen mittels PUVA unterschiedlicher Dauer sollen klären, über welche Mechanismen PUVA die Ausprägung der Hautveränderungen beeinflusst. Die Untersuchungen werden die direkte Wirkung der PUVA-Behandlung auf die erkrankte Haut, aber auch die Wirkung auf das Immunsystem betreffen. Die Untersuchungen mittels State-of-the-Art-Methoden sollen an insgesamt maximal 285 Versuchstieren eines bestimmten Mäusestamms (Balb/c) erfolgen, der gewöhnlich in diesem Modell verwendet wird.

Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung): Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Auf nicht unbedingt notwendige Kontrollgruppen wird weitgehend verzichtet. Da die PUVA-Therapie bei einer Dosis, welche knapp unter der Entzündungsschwelle der Haut liegt, am besten wirkt, wird die regelmäßige Überwachung der Dicke und Schwellung der PUVA-bzw. UV-bestrahlten Haut und die darauf beruhenden vorsichtigen Dosissteigerungen eine sehr wirksame Behandlung ohne akute und chronische Nebenwirkungen bei den Versuchstieren erlauben. Die PUVA-bzw. UVB-Behandlung wird zweimal pro Woche für maximal 4 Wochen erfolgen, ein Zeitraum, innerhalb dessen aus Erfahrungswerten beim Menschen, aber auch aus dem Tiermodell, die Rückbildung von Hautveränderungen auf die Behandlung hin zu erwarten ist.

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 μ M 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 A/J Maus und weibliche C57Bl/6 Maus zwischen 10 und 12 Wochen eingesetzt. Das Körpergewicht beträgt ca. 20g-25g. Diese zwei Mauslinien wurden ausgewählt, da sie die gängigen Mauslinien sind, die für diese Art von Experimenten verwendet werden. Es kommt hier natürlich auch dazu, dass die Sa-1 Zellen nur in den A/J Mäusen ohne die Zugabe von immunsuppressiven Medikamenten Tumoren bilden. Insgesamt sind maximal 570 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 29. Februar 2016 vorgesehen.

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

Entwicklung von rekombinanten Allergenen für Diagnose und Therapie

Allergische Erkrankungen stellen spezielle in Industriegesellschaften ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar. Allein in Österreich leiden in etwa 20% der Bevölkerung an einer Allergie. Man bezeichnet dabei die krankheitsauslösenden Proteine allergemein als Allergene. Bei einer Allergie entwickeln betroffene Patienten spezifische Antikörper der Subklasse IgE gegen Allergene aus den so genannten Allergenquellen, wie zum Beispiel Pollen, Hausstaub oder Nahrungsmittel. Typisch für diese Proteine ist, dass sie, sobald sie auf eine Schleimhaut im Körper gelangen, sofort in den Organismus transportiert werden. Deshalb kommt es bei wiederholtem Kontakt des Erkrankten mit den Allergenen auch innerhalb von Minuten zur Auslösung der typischen klinischen Symptome wie Atemwegsbeschwerden, Hautausschlägen, Problemen im Verdauungstrakt bis hin zu Schockzuständen. Derzeit gilt die spezifische Immuntherapie als einzige Möglichkeit, die Erkrankung ursächlich zu bekämpfen. Dabei werden dem Patienten in ansteigenden Dosen mittels Injektionen die Allergene verabreicht, gegen die der Betroffene allergisch ist. Momentan geschieht das allerdings noch in Form eines Extraktes, einem Gemisch aus Dutzenden verschiedener Proteine aus der Allergenquelle. Die Allergietherapie mit Extrakten hat allerdings einige, nicht unerhebliche Nachteile. Nachdem der Patient mit einem Proteingemisch therapiert wird, können neue Allergien entstehen. Außerdem birgt die Extrakttherapie hohe Risiken von Nebenwirkungen, welche von Hautausschlägen bis zum anaphylaktischen Schock reichen. Bei fast allen Allergien wirken nur eines oder wenige Proteine aus der Allergenquelle als Allergieauslöser, deshalb wäre es wesentlich vorteilhafter, diese Proteine zu isolieren. Anschließend können die Allergene durch molekularbiologische Techniken so verändert werden, dass Nebenwirkungen kaum mehr auftreten. Die Erforschung von Allergenen, hauptsächlich aus Pollen, Hausstaub und Nahrungsmitteln, ist das zentrale Thema der Forschungsgruppe. Dabei haben sich 2 Schwerpunkte etabliert. Zum einen werden natürliche Allergene aus den Allergenquellen gereinigt und charakterisiert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden für die rekombinante Produktion von Allergenen zum Einsatz in der Allergiediagnostik und Therapie verwendet. In weiterer Folge werden Allergenderivate, die für den Therapieeinsatz optimiert sind, entwickelt. Dabei handelt es sich um Proteine die Symptomauslösende IgE Antikörper nicht mehr binden können, sodass keine bzw. sehr geringe Nebenwirkungen auftreten. Andererseits können die modifizierten Proteine den gewünschten Therapieerfolg verbessern, indem sie anders mit den Zellen des humanen Immunsystems interagieren als das Wildtyp-Protein. Um diese Immunreaktionen testen zu können, ist es unabdingbar Mausmodelle zu verwenden. Dabei werden die Tiere sensibilisiert, sodass sie ähnlich dem Humansystem, Allergien entwickeln. Nur so können in weiterer Folge neue potentielle Vakzinkandidaten in vivo getestet werden. Im Falle von Inhalationsallergenen werden nach einer Therapie die Tiere mit in Aerosol vernebelten Allergenen behandelt, um die physiologischen Reaktionen wie Z.B. Lungenfunktion oder auch die Körpertemperatur testen zu können. Im Falle von Nahrungsmittelallergien werden den Tieren die Allergene mittels Injektion verabreicht und ebenfalls physiologische Parameter untersucht. Bei Versuchsabschluss werden sowohl die B Zelle als auch die T-Zelle Immunantwort im Detail studiert. Diese als prä-klinisch bezeichneten Modelle sind notwendig, um in weiterer Folge geeignete Vakzinkandidaten für humane, klinische Studien zu entwickeln. Darüber hinaus werden alternative Verabreichungswege von Allergenpräparaten, wie z.B. oral oder über die Haut, in Tiermodellen untersucht. Die dafür notwendigen Adjuvantien werden ebenfalls in der Arbeitsgruppe erforscht und weiterentwickelt. So sollen in Zukunft schonende, schmerzfreie Verabreichungsverfahren für den Einsatz in der Humanmedizin entwickelt werden.

Um Tierversuche zu reduzieren, hat die Arbeitsgruppe ein Verfahren entwickelt, bei dem es schon in Zellkultur möglich ist, zB die Immunogenität von Proteinen festzustellen. Darüber hinaus werden ständig neue in vitro Methoden implementiert, die schon vor den Tiermodellen, die Eigenschaften der Allergene widerspiegeln. So ist es möglich die besten Kandidatenmoleküle zu selektieren und dadurch die Anzahl der Tierversuche auf ein Minimum zu beschränken. Alle Eingriffe an lebenden Versuchstieren werden grundsätzlich so geplant, dass sie die geringstmögliche Belastung

verursachen. Verwendet werden für diese Versuche ausschließlich Mäuse. Im Antrag für die gesamte Arbeitsgruppe und alle dabei durchgeführten Projekte sind momentan 1622 Tiere für einen Gesamtzeitraum von 3 Jahren veranschlagt, wobei eine signifikante Reduktion dieser Anzahl durch permanente Optimierung der Versuchsabläufe und der Vorexperimente (Zellkultur etc.) sehr wahrscheinlich ist.

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

Die klinische Gefahr des zerebralen Aneurysmas besteht in seiner Ruptur mit konsekutiver Subarachnoidalblutung. Trotz aller therapeutischen Fortschritte bisher beträgt die Gesamtmortalitätsrate weiterhin ca. 40-50%. Das Therapieziel ist der Verschluss des Aneurysmas als Blutungsquelle. Hierbei ersetzt die endovaskuläre Methode zusehends das operative Vorgehen (momentan ca. 70-90% endovaskulär versus 10-30% operativ). Derzeit gibt es mehrere Konzepte, die Aneurysmen endovaskulär zu verschliessen. Bei den verschiedenen neuen Ansätzen und Konzepten gibt es noch viele unverstandene Probleme, einerseits Mechanismen betreffend die postinterventionelle Aneurysmaruptur und andererseits die noch weiter verbesserungswürdigere Langzeitstabilität. Aufgrund der Probleme mit aktuell am Markt befindlichen Produkten ist eine Weiterentwicklung der Produkte mit dem Ziel einer besseren Langzeitstabilität medizinisch und ethisch dringend notwendig. Die Langzeitstabilität hat deshalb für die Sicherheit der Patienten vitale Bedeutung, da sie Aneurysmablutungen verhindert. Am sehr gut etablierten Kaninchenmodell sollen die neuen Therapieansätze sowohl qualitativ als auch quantitativ bei 50 Tieren getestet werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es nun, die Langzeitstabilität der neuen engmaschigen Flowdiverting Stents bzw. der stentgestützten Embolisation im Vergleich zum aktuellen klinischen Standard der reinen Spiralokklusion zu beurteilen. Das ist in vivo nur am Tierversuchsmode" möglich. Im Sinne von 3R können Vergleichsdaten für die reine Mikrospiralokklusion aus Vorarbeiten verwendet werden und führen so zu einer Reduktion der Tierzahl.

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

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

1. GRUNDLAGEN UND PROBLEMSTELLUNG

Klappenerkrankungen gehören zu den häufigsten Krankheitsbildern in der Herzchirurgie. In den USA wurden alleine zwischen 1998 und 2005 an die 300.000 Klappenoperationen durchgeführt. Seit der Etablierung der Klappenchirurgie in den 1950er Jahren haben sich 2 Methoden herauskristallisiert, die weltweit Verwendung finden: die Implantation mechanischer oder biologischer Klappenprothesen. Das Risiko einer ernsthaften Komplikation nach Klappenersatz beträgt zwischen 2% und 4%. Mechanische Klappenprothesen zeichnen sich zwar durch eine lange Lebensdauer von mindestens 25 Jahren aus, bringen jedoch den Nachteil der Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation mit sich. Hierdurch erhöht sich das Risiko der Patienten für Thromboembolien oder lebensgefährliche Blutungen. Bioprothesen erzielen insbesondere bessere hämodynamische Ergebnisse und umgehen das Problem der Antikoagulation, haben jedoch eine limitierte Lebensdauer aufgrund progressiv degenerativer Prozesse, die schließlich zur Verkalkung der Klappe führen.

Neue Ansätze zur Vermeidung obenstehender Problematik ziehen absorbierbare Polymere, sowie xenogenes oder allogenesisches dezellularisiertes Klappengewebe als Bioprothesen heran. Die Implantation beider Ansätze führt jedoch nach wie vor zu Entzündungsreaktionen, die in anschließender Verkalkung und Dysfunktion der Prothese münden. Die Entwicklung einer Methode, die die Lebensspanne implantierter Prothesen erheblich erhöht und damit riskante Re-Operationen vermeidet, ist daher von hoher, klinischer Relevanz.

2. STOSSWELLEN

Stoßwellen sind Schalldruckwellen, die seit den 70er Jahren zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt werden (Lithotripsie). Mittlerweile hat sich die Stoßwelltherapie (SWT) mit niedriger Energieflussdichte als Standardtherapie oder alternative Behandlungsmethode für eine Vielzahl von orthopädischen Pathologien und auch Erkrankungen des Weichteilgewebes entwickelt. Dabei wurde ein potenter anti-inflammatorischer Effekt der Stoßwelle beschrieben.

3. PROJEKT BESCHREIBUNG

In diesem Projekt sollen bei 144 tief narkotisierten Mäusen biologische Klappenprothesen unter die Haut implantiert werden. Nach einigen Stunden oder Wochen werden diese Gewebeproben entnommen und auf mögliche Verkalkungen und Entzündungen untersucht.

4. VERMINDERUNG DER TIERBELASTUNG

Die Anästhesie wird mit einer Mischung aus Ketamin (80-100mg/kg KG) und Xylazin (5-10 mg/kg KG) intraperitoneal durchgeführt. Diese Dosis garantiert eine tiefe Narkose während der Operation und Schmerzfreiheit. Unmittelbar nach der Operation erhalten die Tiere in der Therapiegruppe noch in Narkose die Stoßwelltherapie. Diese führt zu keiner zusätzlichen Belastung der Tiere. Stoßwellen sind schmerzhaft zum Zeitpunkt der Anwendung, aber nicht darüber und damit über die Narkose hinaus. Sie führen zu keinen Schäden. Es sind aus einer Vielzahl an klinischen Studien keinerlei Nebenwirkungen bekannt. Die postoperative Analgesie erfolgt einmalig mit Dipidolor (Piritramid, 10 mg/kg KG) subcutan noch unter Narkose. Danach werden die Tiere mit Tramadol im Trinkwasser (2,5 mg/100 ml Trinkwasser) für 7 Tage nach dem Eingriff analgetisch versorgt (16). Dabei wird bei täglichen Visiten die ausreichende Wasseraufnahme der Tiere kontrolliert. Sollte diese unzureichend sein, wird zur Sicherstellung der ausreichenden Analgesie Metamizol verabreicht (200 mg/kg KG subcutan). Die Tiere werden in den Tagen nach dem Eingriff regelmäßig (1- 2x täglich) klinisch kontrolliert. Auch an Wochenenden werden tägliche Visiten durchgeführt. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden (Aufstellen des Felles, gekrümmte Körperhaltung, Gewichtsabnahme, etc.) feststellbar sein, wird den Tieren zusätzlich Metamizol (200 mg/kg KG p.o.) verabreicht. Die Schmerztherapie basiert auf Empfehlungen der Gesellschaft für Tierärztliche Vereinigung/ Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS) und Versuchstierkunde für Tierschutz (TVT) Ausschuss für Anaesthesie, Analgesie und Schmerzprophylaxe unterstützt durch den

Arbeitskreis 4 in der TVT Empfehlung Schmerztherapie bei Versuchstieren; Stand: Juni 2010;
<http://www.gv-solas.de/auss/ana/schmerzen.pdf>. Sollte es dadurch zu keiner Besserung kommen
und die Tiere immer noch verstärkte Schmerzen haben, werden die Tiere schmerzlos getötet.

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

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

Das Hauptziel des Projekts ist zu untersuchen, welche Rolle die Immunzellen der Haut bei der Immunantwort gegen Melanome einnehmen. Das Melanom ist eine höchst aggressive Tumorart mit hoher Metastasierungsrate und steigender Inzidenz. Vorarbeiten zeigten, dass Immunisierungen über die Haut Immunantworten gegen Melanome auslösen können. Folglich wollen wir einen neuen Therapieansatz untersuchen wobei mit künstlich hergestellten Tumorb Bestandteilen und Adjuvanzen eine Immunisierung gegen das Melanom induziert wird. Die auf diese Weise ausgelösten Immunantworten sollen das Wachstum der Tumore hemmen oder stoppen. Mit dem erzielten Wissen wollen wir die Immunzellen der Haut gezielt dazu verwenden, um eine effektive Immunantwort gegen Melanome auszulösen. Wir werden diesen Therapieansatz soweit verbessern, dass ein Einsatz an Krebspatienten vorstellbar wäre.

2. Art und Anzahl der Tiere

590 Mäuse über 3 Jahre

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

„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.

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

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

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

Die Komplexität von Stoffwechselerkrankungen macht die Verwendung von geeigneten Tiermodellen zur Erforschung dieser Erkrankungen unerlässlich. Die Erkenntnisse sollen wesentlich zum Verständnis solcher Erkrankungen beitragen und dadurch die Heilungschancen von Patienten verbessern.

2. Art und Anzahl der Tiere

448 *Mus musculus*. Die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur, falls die ersten Versuche einen Erkenntnisgewinn liefern.

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

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, der Krankheitsverlauf beobachtet und ein Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die vorher definierten Abbruchskriterien eintreffen. Bei operativen Eingriffen erhalten die Tiere eine entsprechende, gewichtsadaptierte Analgosedierung. Die Versuche werden zum frühest möglichen Zeitpunkt beendet.

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

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

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

In diesem Projekt wollen wir uns auf die Identifizierung und Charakterisierung von *T. gondii* Komponenten konzentrieren, welche im Stande sind die Entwicklung einer Birkenpollenallergie zu reduzieren. Des Weiteren werden diese *T. gondii* Komponenten fraktioniert, biochemisch charakterisiert und aufgereinigt. Die ausgewählten Kandidaten werden intraperitoneal verabreicht und auf ihre Wirksamkeit getestet. Diese Versuche sollen zeigen ob die Verabreichung von parasitären Komponenten eine Programmierung des Immunsystems bewirken kann, welche die Entwicklung eines allergischen Phänotyps verhindern kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

610 BALB/c Mäuse

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

Um zu verstehen ob die Verabreichung von Parasitenkomponenten die Entwicklung von Allergien verhindern kann, ist die Hilfe von Tieren in diesem Projekt essentiell. Mittels Fallzahlberechnung wurde die Zahl der Versuchstiere so gering wie möglich gehalten.

Nichttechnische Projektzusammenfassung (gemäß §31 TVG 2012)

Projektziel:

Für das Arbeiten mit Influenzastämmen schreibt die Behörde die Bestimmung des Pathogenitätsindex bei sechs Wochen alten Hühnern vor. Sollte der Index über 1,2 liegen, muss das Bestimmungslabor die Bedingungen für Geflügelpesterreger erfüllen und eine Bewilligung gemäß § 12a Abs. 2 TSG zum Arbeiten mit Erregern anzeigepflichtiger Tierseuchen haben.

Der zu erwartende Schaden bei nicht Durchführung ist eine Nichtbefolgung der Vorgaben des BMG zur Erfüllung des Tierseuchengesetzes.

Der zu erwartende Nutzen liegt in der Erfüllung der gesetzlichen Vorgaben des BMG.

Es sollen 2 Influenzastämme getestet werden. Dafür werden 2 mal 10 sechs Wochen alte Hühner verwendet.

Es handelt sich um gesetzlich vorgegebene Tierversuche bei denen eine Vermeidung, Verminderung oder Verfeinerung nicht möglich ist. Der Ablauf ist in EU Richtlinien vorgeschrieben.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012):

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

Die rückblickende Bewertung wird bis zum 31. August 2013 durchgeführt.

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

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

Die "invasive Aspergillose" ist eine sehr gefährliche Pilzerkrankung, die von verschiedenen Arten des Schimmelpilzes "Aspergillus" verursacht wird. Sie tritt fast ausschließlich bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion...) auf und endet in vielen Fällen tödlich.

In diesem Projekt soll im Maus-Modell erforscht werden, wie sich die Erkrankung entwickelt, wenn unterschiedliche Stämme des Pilzes als Verursacher auftreten, und wie sich dabei die Verwendung eines bestimmten Pilzmedikaments auf den Verlauf der Krankheit auswirkt. Dies soll auch helfen, Mechanismen zu klären, mit denen sich der Pilz gegen das Medikament schützen kann.

Der bezweckte Nutzen der Studie besteht in einem besseren Verständnis, wie gefährlich (virulent) verschiedene Stämme des Pilzes sind, wie die von ihnen verursachte Erkrankung verläuft und wie empfindlich sie auf das Medikament reagieren. Wir hoffen, dass durch die neuen Erkenntnisse zukünftig die Therapiemöglichkeiten erweitert und verbessert werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere 56 Mäuse

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

Vermeidung: Bisher wurden bereits zahlreiche Experimente zur Klärung der Frage, wie sich der Pilz vor dem Medikament schützt, *in vitro* d.h. "im Reagenzglas", durchgeführt. Für die Fragen, die sich für den Krankheitsverlauf und die Therapie im Körper stellen, sind wir jedoch auf das Tiermodell angewiesen. Die Möglichkeit der Verwendung alternativer Methoden ist hierfür nicht gegeben.

Verminderung: durch eine Fallzahl-Kalkulation verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können.

Verbesserung: Die Tiere werden in Gruppen gehalten (soziale Tiere) und haben in jedem Käfig ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Sie werden vor dem Versuch zuerst an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und "angesprochen", um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen ("Konditionierung") und so Angst und Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu vermindern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2014 vorgesehen.

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

Der Habichtskauz oder Uralkauz (*Strix uralensis*) ist eine große Eule aus der Gattung *Strix* innerhalb der Familie der Eigentlichen Eulen (*Strigidae*). Die Habichtskauz-Wiederansiedlung in Österreich zeigt bereits erste Erfolge. Seit mehr als einem halben Jahrhundert hat im Jahr 2011 erstmals wieder ein Habichtskauzpaar im Wienerwald gebrütet. Für die medizinische Kontrolle klinisch gesunder Vögel, zum Beispiel vor Aufnahme in die Zuchtgruppe oder im Rahmen von Ortswechseln, und für die Betreuung von Habichtskäuzen stellt die Blutuntersuchung einen wichtigen Bestandteil dar. Eine Schwierigkeit, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist das Fehlen von Referenzwerten für die hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung von Habichtskäuzen in der Literatur. Somit musste stets mit publizierten Referenzwerten anderer Eulenarten verglichen werden, die ebenfalls sehr lückenhaft sind. Mit dem geplanten Projekt soll diese Lücke geschlossen werden. Die Kenntnis der physiologischen Werte ermöglicht eine Interpretation von Blutuntersuchungen bei Gesundheitskontrollen und im Krankheitsfall. Nachdem davon auszugehen ist, dass sowohl die Spezies als auch die Jahreszeit einen erheblichen Einfluss auf diese Blutparameter haben können, ist es erstrebenswert spezifische Referenzwerte für den Habichtskauz zu erstellen, und die jahreszeitlichen Veränderungen zu evaluieren. Für die Errechnung von Referenzwerten sollten im Idealfall mindestens 40 Individuen untersucht werden. Ob dieses Ziel bei den Habichtskäuzen erreichbar ist kann derzeit noch nicht genau abgeschätzt werden, diese Zahl sollte aber angestrebt werden.

Geplante Untersuchungen:

Es sollen von bis zu 40 adulten Habichtskäuzen in Gefangenschaftshaltung Blutproben zur Bestimmung der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutparameter entnommen werden. Die Entnahmezeitpunkte sollen so gewählt werden, dass die Balz, Brut und Aufzucht nicht gestört werden. Die Balz des Habichtskauzes beginnt, abhängig von den Wetterverhältnissen etwa im Jänner. Die Brut ist Ende Juni abgeschlossen, die Altvögel beginnen dann mit der Mauser. Geeignete Blutabnahmetermine – jeweils repräsentativ für den Winter und Sommer – wären somit im Juni und als Gegenpol der Winterwert im November/Dezember. Im Rahmen der Auswilderung der Jungvögel im Alter von ca. 75 Tagen besteht die Möglichkeit von diesen Blutproben zu entnehmen. Die Tiere werden zu diesem Zeitpunkt ohnehin manipuliert, die Blutabnahme, die nur wenige Sekunden dauert, erzeugt daher keinen zusätzlichen Stress. Die Anzahl der Jungtiere ist inzwischen bekannt, es werden rund 20 für die Untersuchungen zur Verfügung stehen. Die Elterntiere sind durch ihre Haltung in Gefangenschaft die Nähe des Menschen gewohnt. Für die Blutabnahme werden die Tiere möglichst schonend gefangen, mit einem Tuch fixiert und optisch ruhig gestellt (Tuch über den Kopf).

Das Projektziel ist die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten beim Menschen. Durch den Versuchsablauf kann es zu einer Belastung der verwendeten Tiere (Schweine, maximal 250 Tiere) kommen. Der zu erwartende Schaden ist durch eine sorgfältige Güterabwägung durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt. Eine Belastung des einzelnen Tieres wird durch Anwendung des 3-R- Prinzips vermieden bzw. möglichst niedrig gehalten.

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

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

Chronische Niereninsuffizienz (CKD = chronic kidney disease) trägt bekanntermaßen zur Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen bei und führt auf diese Weise zum frühzeitigen Tod vieler Nierenpatienten. Bei den typischen Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf das Herz handelt es sich meist um eine Linksherzhypertrophie, die letztendlich zum Tod durch Herzversagen führen kann. Die Faktoren, die bei der Entstehung dieser schweren Komplikation der CKD eine Rolle spielen, sind leider noch weitgehend unklar. Da eine geglückte Nierentransplantation i. d. R. zu einer Rückbildung der Veränderungen am Herzmuskel führt, sind es sehr wahrscheinlich bestimmte mit CKD assoziierte Faktoren in der Niere selbst, die zur Entstehung der Linksherzhypertrophie beitragen. In diesem Zusammenhang ist in letzter Zeit auch der Faktor Fgf23 (fibroblast growth factor 23) in den Fokus des Interesses gerückt. Dieser Faktor bildet gemeinsam mit seinem Rezeptor und seinem Korezeptor klotho ein System, das bei der Regulation des Phosphathaushalts und der Vitamin-D-Synthese in der Niere eine zentrale Rolle spielt. Neuen Studien zufolge gibt es bei CKD-Patienten möglicherweise einen Zusammenhang zwischen kompensatorisch erhöhtem Fgf23-Spiegel und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen, was darauf hindeutet, dass Fgf23 eine bislang unbekannte, eigenständige Bedeutung für Blutdruck und Herzfunktion haben könnte. Wir haben in unserem Labor verschiedene Tiermodelle etabliert, die es uns erlauben, die Funktionen von Fgf23 an klinisch gesunden Tieren bzw. die Folgen eines erhöhten Fgf23-Spiegels für verschiedene Organfunktionen in vivo zu untersuchen. Im Zuge der geplanten Studie muss auch bei einer Reihe von Tieren eine chronische Niereninsuffizienz induziert werden. Demgegenüber steht der Gewinn von Informationen, die dazu beitragen können, die Entstehung schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Nierenpatienten besser zu verstehen und dadurch Möglichkeiten für Prävention oder Therapie entwickeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Entsprechend dem Versuchsplan sind 285 adulte, männliche Wildtyp-Mäuse sowie 341 genetisch veränderte männlich adulte Mäuse (insgesamt also 626 Tiere) veranschlagt. In dieser Summe sind einige Reservetiere enthalten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht alle benötigt werden.

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

Aus der Beschreibung s.o. ergibt sich, dass der Versuch nur im lebenden Tier durchgeführt werden kann (In-vitro-Studien zu der Fragestellung wurden bereits durchgeführt). Die Studie wird durch bzw. unter der Anleitung von Personen durchgeführt, die mit den Tiermodellen und den geplanten Techniken (inklusive Monitoring und Schmerzmanagement der Tiere) große Erfahrung haben, sodass der Ablauf des Versuchs und die Belastung für die Tiere gut einschätzbar und minimierbar sind. Die Gruppengrößen entsprechen den bei diesen Ansätzen in der Literatur üblichen und von uns in ähnlichen Experimenten verwendeten. Die Tierzahl ergibt sich in dieser Studie aus der Notwendigkeit, Methoden neu zu etablieren und hierbei auf vorherige Ergebnisse aufbauen zu müssen, sowie bei den Einzelexperimenten die in der Literatur übliche Zahl von 10 Tieren pro Gruppe einzuhalten. Das ist erforderlich, um die Fragestellung innerhalb eines Projektes vollständig abzudecken, sodass zusätzliche Versuche möglichst vermieden werden können.

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

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

1. Projektziele: rote Blutkörperchen können sich unter bestimmten Bedingungen (z.B. bei schwacher Blutströmung oder bei bestimmten Erkrankungen) aneinanderlagern und sogenannte "Geldrollen" bilden. Die Geldrollenbildung (Aggregation) ist ein physiologisches Phänomen bei Mensch und einigen anderen Säugetierspezies und sie beeinflusst die Verteilung von Blut in den Geweben. Die Aggregation der roten Blutkörperchen bei Säugetieren ist aber sehr unterschiedlich. Zum Beispiel aggregieren sie beim Pferd viel schneller und in einem viel höheren Ausmaß als beim Mensch. Auf der anderen Seite aggregieren rote Blutkörperchen von Hauswiederkäuern fast gar nicht. Sowohl rote Blutkörperchen von Pferd, als auch jene von Schaf oder Rind haben Geldrollenbildungen, die für den Menschen pathologisch wären. Wenn für eine Untersuchung die Aggregation der roten Blutkörperchen oder das Fließverhalten von Blut wichtig sind, müssen diese Spezies-Unterschiede berücksichtigt werden und das Versuchstier entsprechend gewählt werden. Da die Ratte häufig als Versuchstier eingesetzt wird, ist es notwendig zu wissen, ob es Unterschiede im Fließverhalten von Blut schon bei den einzelnen Rattenlinien gibt.

2. Anzahl und Art der Versuchstiere:

100 Ratten, je 20 Tiere pro 4 Wildtyp-Linien, sowie je 10 Tiere pro 2 mutante Linien werden beantragt.

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

Da größere Mengen Blut für alle geplanten Messungen notwendig sind, werden die Tiere in Vollnarkose entblutet.

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

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

Ziel dieses Projektes ist die detaillierte Untersuchung der Wirkmechanismen des Adjuvans Carbopol auf die einzelnen Komponenten des Immunsystems beim Schwein. Adjuvantien fungieren als Wirkstoffverstärker und spielen deshalb bei Immunisierungen eine wesentliche Rolle. Die genaue Wirkungsweise der auf dem Markt befindlicher Adjuvantien ist allerdings nur lückenhaft beschrieben. Die genaue Kenntnis über die Wirkungsweise der einzelnen Adjuvantien würde wesentlich zu Verbesserungen auf dem Gebiet der Vakzinierung beitragen. Dies wäre durch die bessere Vorbeugung von Erkrankungen auch für das Wohl der Tiere von Bedeutung. Carbopol wird als vielversprechendes Adjuvans gehandelt und fand auch schon eine Anwendung auf dem veterinärmedizinischen Sektor. Nach Applikation ist allerdings die Interaktionen mit dem Immunsystem und somit genaue Wirkungsweise nur wenig untersucht. Dieses Projekt soll einen besseren Aufschluss darüber geben. Mit einem detaillierten Wissen über die Wirkung von Carbopol können bestehende Impfstoffe optimiert werden und des Weiteren würde dieses Wissen wesentlich bei der Entwicklung und Evaluierung neuer Impfstoffe und Adjuvans-Systeme beitragen.

Zu diesem Zwecke sollen 24 Schweine, die in 5 unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden, auf die Wirkungsmechanismen von Carbopol untersucht werden. Als geeignetes Immunogen wird Ovalbumin (OVA) verwendet, ein für die Gesundheit und Sicherheit der Schweine unbedenklicher Stoff, der als Modellantigen an Stelle eines infektiösen Agens eingesetzt wird.

Die Tiere werden einmalig mit den zu testenden Adjuvans-Formulierungen immunisiert. In nachfolgenden Blutabnahmen werden die immunisierungsbedingten Veränderungen des Immunsystems untersucht. Hierbei werden die Art und Anzahl der an der Immunreaktion beteiligten Zellen sowie lösliche Komponenten des Immunsystems (Boten- und Signalstoffe) mit modernsten Methoden analysiert.

Da es sich bei den verwendeten Substanzen um keine gesundheitsschädlichen Mittel handelt und die Belastung die mit der Applikation der Substanzen sowie Blutabnahmen den in der tierärztlichen Praxis üblichen und ohne Betäubung durchgeführten Routinemaßnahmen entspricht, sind keine übermäßigen Belastungen der Tiere während des Versuches zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 24 Schweine für dieses Projekt verwendet. Die Tiere werden in 5 Gruppen eingeteilt, die eine Negativkontroll-Gruppe mit 4 Tieren (nicht immunisierte Tiere), eine Positivkontroll-Gruppe mit 5 Tieren (mit Freund'schem Adjuvans und Immunogen immunisierte Tiere) und drei weitere Prüfgruppen mit je 5 Tieren beinhalten.

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

Vermeidung:

Die Untersuchung der Wirkungsmechanismen des Adjuvans auf das Immunsystem nur am lebenden Gesamtorganismus durchgeführt werden kann, kann dieser Versuch nicht durch geeignete Ersatzmethoden wie Zellkultur oder künstliche Systeme im Labor ersetzt werden. Durch die Langzeitlagerung des gewonnenen Materials können allerdings bestimmte Fragestellungen bzw. etwaige Wiederholungen von Experimenten ohne neuerlichen Einsatz von Tieren für diese Fragestellung durchgeführt werden.

Verminderung:

Durch gut etablierte Methoden für die nachfolgenden Analysen und geeignete statistische Auswertungen ist es möglich die Tierzahl auf ein Minimum von 5 Tieren pro Gruppe zu reduzieren. Nur eindeutig benötigte Versuchsgruppen wie geeignete Kontrollgruppen und für die Fragestellung relevanten Prüfgruppen werden in diesem Versuch eingeplant, was somit ebenfalls zur Reduktion der verwendeten Tiere beiträgt.

Verfeinerung:

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. Die Unterbringung der Tiere entspricht den eingeforderten Standards. 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 einer gemeinsamen Gruppe und die Verwendung von Einstreu schafft eine Umgebung die den physiologischen Bedürfnissen der Tiere entsprechen. Durchgehender Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Geeignete Abbruchkriterien wurden definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder Erkrankungen während des Tierversuchs vermeiden sollen.

Der Zweck dieses Tierversuchs sind Untersuchungen zum Mechanismus der Zellteilung. Ein genaues Verständnis der Zellteilung ist von großer Bedeutung, da alle Krebserkrankungen durch unkontrollierte Zellteilungen entstehen. Zellteilungsfehler bei der Entstehung von Keimzellen sind ebenfalls die Ursache von Trisomie 21. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Mechanismen der Zellteilung bei Froscheiern und menschlichen Zellen sehr ähnlich sind. Aus Untersuchungen an Froscheiern lassen sich daher unmittelbar Erkenntnisse gewinnen, die zum Verständnis der menschlichen Zellteilung beitragen, und frühere Untersuchungen an Froscheiern haben daher bereits zur Entwicklung neuer Krebsmedikamente beigetragen. In diesem Forschungsprojekt soll die Funktionsweise von Proteinmolekülen untersucht werden, die für die Zellteilung essentiell sind. Diese Erkenntnisse sollen der Entwicklung besserer medizinischer Therapien dienen. Einige dieser Untersuchungen sind bisher nur mit Hilfe von Eizellen von *Xenopus laevis* möglich, einer ausschließlich aquatisch lebenden Froschart. Zur Gewinnung dieser Eizellen werden Frösche mit natürlichen Hormonen injiziert, die die Eiablage stimulieren. Nach der Injektion, die wie bei der Impfung eines Menschen nur wenige Sekunden dauert, erhalten die Tiere eine mehrere Monate dauernde Ruhepause, bevor eine neue Eiablage stimuliert wird. Die verwendeten Tiere stammen ausschließlich aus Laborzuchten und werden ähnlich wie Aquarienfische über viele Jahre im Labor gehalten, wobei ihnen abgesehen von wenigen Injektionen pro Jahr kein Leid geschieht. Für die Durchführung dieses Projektes werden maximal 330 Frösche benötigt. Um die Anzahl zukünftiger Tierversuche zu verringern, werden parallel Methoden entwickelt, mit denen sich Proteinmoleküle, die für die Zellteilung essentiell sind, in Zellkulturen herstellen lassen, damit diese Moleküle nicht aus Froscheiern gewonnen werden müssen. Durch erste Erfolge mit dieser Methode hat sich die Anzahl benötigter Froscheier im Vergleich zu früheren Zeiten bereits verringern lassen.

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

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

Für die Therapie von chronischen Rückenschmerzen soll die Computertomographie (CT)-gezielte perineurale Infiltration beim Hund etabliert werden. Beim Menschen mit chronischen Rückenschmerzen ist diese Methode seit etwa 30 Jahren im klinischen Einsatz und erlaubt eine temporäre Überbrückung oder den Ersatz eines operativen Eingriffs an der Wirbelsäule. Limitiert ist diese Studie durch die Problematik der Schmerzerfassung beim Tier.

Bei der CT-gezielten perineuralen Infiltration wird eine Kombination von schmerz- und entzündungshemmenden Substanzen möglichst nahe am Segmentalnerven und epidural appliziert. Potentiell kann der Segmentalnerv (im Falle einer fehlerhaften intra-neuralen Applikation) vorübergehend oder dauerhaft geschädigt sein. Potentiell kann durch eine intra-artielle Applikation ein Infarkt und permanente Schäden im Rückenmark verursacht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen maximal 50 Hunde mittleren und fortgeschrittenen Alters für die Etablierung der Methode am Patienten sowie der Abschätzung der Wirkung und des etwaigen Risikos verwendet werden. Die Indikationsstellung erfolgt im Rahmen der klinischen Zusammenarbeit mit Neurologen, Chirurgen, Onkologen, Physikaltherapeuten oder Anästhesisten im Rahmen der Schmerzambulanzen.

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

Dieser Punkt trifft nicht zu, da Patienten explizit von chronischen Schmerzen befreit werden sollen.

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

Sameneinführung beim Rind

Besamungen von Rindern werden in der tierärztlichen Praxis häufig durchgeführt (ca. 800.000 Besamungen/Jahr in AT). Daher müssen fachkundige Personen in der Technik der Sameneinführung (Besamung) ausgebildet werden.

Ziele und Ablauf der Studie: Ziel der Ausbildung ist es, Grundfertigkeiten in der Voruntersuchung von Rindern zur Besamung, im Umgang mit Tiefgefriersamen und in der Sameneinführung zu vermitteln. Für dieses Training werden über einen Zeitraum von zwei Jahren 40 Kühe verwendet. Jedes Tier wird an 8 Monaten im Jahr maximal einmal pro Woche für die Übung verwendet. Pro Tier und Übungstag erfolgte eine Belastung über ca. 25 min. Zur Verfeinerung und Verminderung des Lernens am Tier gehen diesen Übungen an einem Simulationsmodell voran. Dies verbessert den Lernerfolg der Teilnehmenden und erlaubt gleichzeitig mit einer geringeren Zahl an Übungseinheiten am Tier auszukommen.

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

Das Ziel dieser Ausbildung ist es, einen vertiefenden Einblick auf dem Gebiet der frühembryonalen Entwicklung beim Rind zugeben, um so besser Rinderbetriebe hinsichtlich ihrer Reproduktionsphysiologie aber auch Fruchtbarkeitsprobleme einschätzen zu können. Zudem sollen Inhalte und Maßnahmen zur züchterischen Betreuung der Beständen wie Nutzung reproduktionsphysiologischer Abläufe zur Gewinnung und Übertragung Embryonen von für die Zucht wertvollen Tiere und der Durchführung von In vitro-Arbeiten den Zugang zu modernen Reproduktionstechniken vermittelt werden. Mit den Bereichen soll ein direkter Bezug zur Praxis, Bestandsbetreuung sowie zur Forschung aufgebaut werden. In das Projekt werden 90 Rinder einbezogen. Die Anleitung zur Durchführung der Untersuchungsgänge und der praktischen Handgriffe werden nur unter Aufsicht eines erfahrenen Tierarztes durchgeführt, sodass dieser die getätigten Maßnahmen zum Wohl der Tiere sofort unterbrechen oder abbrechen kann. Alle Maßnahmen werden nach derzeitigem Wissensstand als "good clinical practice" durchgeführt sodass den Tieren unnötige Schmerzen und Leiden erspart bleiben. Durch die große Anzahl an Tieren kann eine Mehrfachbelastung von Tiere vermieden bzw. minimiert werden.

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

Die Schädigung des Gehirnes infolge einer Unterversorgung mit Sauerstoff während der Geburt ist eine häufige Ursache für neurologische Entwicklungsstörungen und lebenslange Beeinträchtigungen bei Neugeborenen. Zerebrale Krampfanfälle erhöhen das Risiko einer Hirnschädigung. In diesem Projekt wird ein neuer Wirkstoff zur Behandlung von Krampfanfällen als ein möglicher Schutz des Gehirns von neugeborenen Kindern vor solchen Schädigungen an Mäusen geprüft. Die Mäuse werden narkotisiert und verspüren bei der Verabreichung des Wirkstoffes keine Schmerzen oder Leiden. Die Anzahl der Tiere beläuft sich auf maximal 464. Die Versuche werden unter schrittweiser Analyse durchgeführt, um diese Zahl möglichst gering zu halten. Die tägliche Betreuung und Versorgung der Tiere erfolgt durch geschultes Tierpflegepersonal. Die Muttertiere haben mit Ihren Jungen jeweils einen eigenen Käfig für sich. Die Mäuse werden durch das geschulte Tierpflegepersonal und die mit der Durchführung der Tierversuche betrauten Personen täglich kontrolliert.

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

Geruchsstoffe spielen eine große Rolle bei der Kommunikation und dem Sozialverhalten von Nagetieren. Bei Hausmäusen (*Mus musculus*) erfolgt die Geruchskommunikation über Urin und Drüsensekrete. Im Gegensatz zum Urin anderer Säugetiere enthält Mausurin große Mengen verschiedener Eiweiße, welche selbst als Geruchsstoffe fungieren können oder solche binden und transportieren können. Untersuchungen an der Hausmaus haben bestätigt, dass diese Eiweiße bei individueller sowie Verwandtenerkennung und bei der Partnerwahl als Informationsquelle genutzt werden. Die Menge und Art der produzierten Eiweiße wird durch Hormone wie Testosteron, durch den sozialen Status (Dominanz, Fortpflanzungstätigkeit) sowie durch Infektionen beeinflusst. Daher ist anzunehmen, dass sich die Menge und Art der Eiweiße im Urin über die Lebensspanne eines Tieres verändert und das Ausmaß dieser Veränderung ein Maß dafür sein könnte, wie gut sich die Urineiweiße als Signal zur individuellen Erkennung eignen. Zur Untersuchung dieser Fragestellung, werden Urinproben von 28 Mäusemännchen über deren Lebensspanne gesammelt und die Menge und Zusammensetzung der produzierten Eiweiße bestimmt. Die Auswertung ermöglicht einen detaillierten Einblick in die Geruchskommunikation bei Hausmäusen und bildet die Grundlage für weitere Berechnungen und Studien. Eine Erforschung dieser Frage ist ohne den Einsatz lebender Tiere nicht möglich. Darum wurde die Anzahl der zu verwendenden Tiere mit Hilfe von Vorstudien bestimmt und damit auf das absolute Minimum reduziert. Durch die Verwendung von Stoffwechselkäfigen zur Gewinnung des Mausurins kommt die am wenigsten belastende Methode zur Anwendung.

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

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

Die Verwendung von dentalen Implantaten zur oralen Rehabilitation nach Zahnverlust ist ein etabliertes Verfahren in der Zahnheilkunde, Häufig kommt es aber nach Zahnextraktionen zur Atrophie des Kieferkammes wodurch die Anwendung der Implantate erschwert wird. Durch einen Knochenaufbau mit Knochenersatzmaterialien kann die Implantatinserterion erleichtert werden. Häufig müssen aber bei größeren Defekten neben dem Knochenersatzmaterial zusätzlich noch körpereigene Knochentransplantate aus anderen Kieferregionen oder aus dem Beckenknochen verwendet werden. Dies bedeutet für den Patienten einen zweiten Eingriff, der mit zusätzlichen Komplikationen verbunden sein kann. In diesem Projekt soll ein modifiziertes Knochenersatzmaterial untersucht werden, dass zu einer schnelleren Verknöcherung des Defektes führt und mit dem auch größere Defekte ohne die Verwendung von körpereigenen Knochen aufgebaut werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere: 13 Schafe

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

Die Selektion von Knochenersatzmaterialien findet in-vitro statt. Anschließend müssen die Materialien im Tierversuch getestet werden bevor sie am Menschen angewendet werden können. Die Studie wird mit der geringstmöglichen Anzahl von Tieren durchgeführt, die eine aussagekräftige, statistische Bewertung erlaubt. Durch standardisierte Versuchsbedingungen und eine entsprechende chirurgische Expertise sind die Durchführungsbedingungen in dieser Studie höchstmöglich verfeinert. Die Operation wird ähnlich wie beim Menschen in Vollnarkose mit anschließender Schmerzbekämpfung durchgeführt.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Behandlung von ALS in transgenen Mäusen“

Ziel der Studie: In dieser Studie werden ALS Mäuse mit einer Substanz behandelt, die zur Verbesserung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) in der Maus führen soll. Die Tiere werden intraperitoneal behandelt und anschließend im Verhalten charakterisiert. Die Tiere werden euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit werden auf Veränderungen durch das Transgen untersucht. Dadurch wird es möglich sein die Amyotrophe Lateralsklerose näher zu charakterisieren und wirkungsvolle Arzneimittel gegen ALS zu auf ihre Wirksamkeit zu testen

Schaden und Nutzenabklärung: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine weltweit auftretende degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems. Die Krankheit tritt am meisten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auf. Die Erkrankten zeigen spastische und atrophische Lähmungen der Muskulatur. Dies zeigt sich in einem spastischen und verlangsamten Gangbild, sowie Sprech- und Schluckstörungen. Da die bisher auf den Markt zugelassenen Arzneimittel das Voranschreiten der Krankheit nicht aufhalten können, ist es notwendig neue Medikamente gegen ALS zu testen.

Die zu verwendenden Mäuse sind genetisch verändert, und entwickeln Symptome der Amyotrophen Lateralsklerose. Die Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome und die motorischen Defizite können nur in speziellen Verhaltenstest erkannt werden.

Da die Tiere insgesamt kaum Schaden nehmen und durch die Erforschung einer neuen Substanz gegen die ALS Erkrankung, ein neues Arzneimittel entwickelt werden soll, überwiegt der Nutzen dem Schaden am Tier.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 216 ALS Mäuse und 72 nicht transgene Mäuse beantragt.

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

Eine gewisse Gruppengröße ist erforderlich um statistisch aussagekräftige Resultate zu erzielen. Um die Amyotrophe Lateralsklerose näher zu charakterisieren und zu behandeln ist es unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen. Nur auf diesem Weg können

wirkungsvolle Arzneimittel gegen die Amyotrophe Lateralsklerose entwickelt werden und somit das Leiden vieler Menschen gemindert werden.

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

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

Die Weltbevölkerung erreichte im Oktober 2011 7 Milliarden Menschen, bis Ende des Jahrhunderts werden es vermutlich 10 Milliarden sein. Eine Milliarde Menschen weltweit müssen hungern. Es ist daher überlebensnotwendig, neue Wege zur Steigerung der Lebensmittelproduktion zu finden. Zurzeit ist Fischmehl die wichtigste, hochqualitative Proteinquelle für Futter- und Lebensmittel. Mit dem steigenden Bedarf an hochwertigen Eiweißquellen, benötigt die Weltbevölkerung neue hochwertige Eiweiße für Futter- und Lebensmittelszutaten. Insekten sind als Proteinquelle in der Nahrung vielversprechend, sind vom allergologischen Aspekt her aber noch wenig untersucht. Unser Ziel ist es, Insektenproteine als zusätzliche Quelle hochwertigen Eiweißes auf allergische Reaktionen zu testen und Sicherheitsrisiken auszuschließen. Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist die Erschließung neuer hochwertiger Eiweißquellen, die für Menschen und Nutztiere sicher sind. Zu diesem Zwecke werden 8-10 Wochen alte weibliche Mäuse verwendet. Den Tieren wird über einen Zeitraum von 4 Wochen Insektenmehl verabreicht, um das Risiko von potentiellen Allergien abzuklären. Zusätzlich wird durch Inhalation von Insektenprotein überprüft, ob Asthma ausgelöst werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere: 1.470 Mäuse

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

Studien zur Lebensmittelsicherheit können nicht an Menschen durchgeführt werden. Die Maus ist die Säugetierart, die die beste Bandbreite immunologischer und molekularer Mittel bietet. Mausmodelle für allergisches Asthma werden seit 1994 verwendet. Es gibt keine alternativen in vitro Modelle, die alle Elemente des Immunsystems von Säugetieren vereinen und keine Alternative, die die Komplexität der Mechanismen simuliert, wie sie bei Asthma vorkommen. Zurzeit ist noch zu wenig Wissen über dieses System vorhanden, um Computersimulationen zu verwenden. Die Anzahl der Tiere wurde durch Poweranalysen auf ein Minimum reduziert, die Techniken so verfeinert, um den Tieren möglichst wenig Leid zu verursachen. Wo möglich, wurden in vivo Untersuchungen durch in vitro Methoden ersetzt. Alle Verfahren, die angewendet werden, entsprechen den wissenschaftlichen Kriterien.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 WO 2012):

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

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

Ziel der geplanten Studie ist die Verbesserung einer neuartigen intravasalen, chronischen Blutzuckermesstechnik. Mit einer neuen Messsonde, welche innerhalb eines Blutgefäßes platziert wird, ist es möglich, bei Patienten auf der Intensivstation den Blutzuckerspiegel kontinuierlich zu messen und aufzuzeichnen. So kann auf Änderungen des Blutzuckerspiegels bei Intensivpatienten sofort reagiert werden, was für die Patienten einen entscheidenden Behandlungsvorteil bringt.

Bei klinischen Tests der Messsonden an Patienten auf Intensivstationen, welche keine begleitende Infektion hatten, erbrachte die neue Messsonde eine exzellente Datenqualität. Bei Patienten auf Intensivstation, welche gleichzeitig eine Infektion hatten, waren die Messdaten jedoch von schlechter Qualität. Es wird vermutet, dass bestimmte Proteine, welche im Rahmen eines Entzündungsgeschehens bei Infektionen gebildet werden, sich an der Membran der Messsonde anlegen und die Zuckeranteile der Entzündungsproteine die Messergebnisse verfälschen. Um dies zu verhindern wurden neue Sensormodelle mit veränderten Membran- und Messbestandteilen entwickelt. Im Tierversuch werden die neuen Sonden an einem standardisierten Infektionsmodell in Vollnarkose getestet.

2. Art und Anzahl der Tiere: 6 Schweine

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

Für die Testung der komplexen Vorgänge um die Entzündungsreaktionen des Körpers und deren Einfluss auf die im Blutstrom liegenden Sensoren sind keine Ersatzmethoden verfügbar. Durch die vorab gewonnenen Daten aus „in vitro“ Tests an Patientenblut und der darauf erfolgten Modifikation der Sensoren sowie durch die Anwendung von standardisierten Methoden wird eine maximale Reduktion der notwendigen Tiere erreicht. Die Tiere erfahren durch eine begleitende analgetische Therapie und die intensivmedizinische Versorgung von einem am Schweinemodell sehr erfahrenen Team von Notfall- und Intensivmedizinern eine optimale Betreuung während des Versuches.

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 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 die molekulare Reaktion der microRNA Blockade im Spenderorgan untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere: 36 Ratten (Fisher F344)

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 ist äußerst minimal, da die Versuche unter Vollnarkose durchgeführt werden. Falls Technikverbesserungen und neue Erkenntnissen zur Verfügung stehen, werden wir diese in unserem Versuchsablauf einbinden.

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

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

Das Ziel der Studie ist es die Rolle des endogenen circadianen Rhythmus ("Biorhythmus") bei der Entstehung, der Kontrolle und der Stärke des allergischen Asthma zu verstehen, um eine Strategie für eine mögliche Vorbeugung und/oder Behandlung zu entwickeln. Ein zentraler circadianer Rhythmus im Gehirn koordiniert das tägliche Schlaf-Wach-Verhalten, wobei auch periphere circadiane Rhythmen in Organen, z.B. der Lunge existieren.

Zu diesem Zwecke werden allergisierte Mäuse, die die humane Krankheit simulieren, wechselnden Tag-Nacht-Rhythmen ausgesetzt und die auftretenden Reaktionen untersucht. Zudem ist eine transgene Maus verfügbar, bei der normale zentrale und periphere Tag-Nacht-Rhythmus verloren gegangen ist. Normalerweise sind Mäuse nachtaktiv und schlafen am Tag. Bmal1-KO und Mäuse mit veränderten Licht-Dunkelheit Verhältnissen sind zu unterschiedlichen Tageszeiten aktiv oder schlafen. Ziel ist es daher die subtilen Unterschiede zwischen zentraler und peripherer Steuerung der Lungenfunktion in Bezug auf die Entstehung und Ausprägung von Asthma zu erfassen.

2. Art und Anzahl der Tiere: 2160 Mäuse

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

Die Maus ist die Säugetierart, die die beste Bandbreite immunologischer und molekularer Untersuchungsmöglichkeiten bietet. Mausmodelle für allergisches Asthma werden seit 1994 verwendet, eine Provozierung allergischer Krankheiten beim Menschen ist nicht erlaubt. Es gibt keine alternativen in vitro Modelle, die alle Elemente des Immunsystems von Säugetieren mit circadianem Rhythmus-Timing vereinen und keine Alternative, die die Komplexität der Mechanismen simuliert, wie sie bei Asthma oder Biorhythmus-Fehlregulierung vorkommen. Zur Zeit ist noch zu wenig Wissen über dieses System vorhanden, um Computersimulationen zu verwenden. Die Anzahl der Tiere wurde durch Poweranalysen auf ein Minimum reduziert, die Techniken so verfeinert, um den Tieren möglichst wenig Leid zu verursachen. Wo möglich, werden in vivo Untersuchungen durch in vitro Methoden ersetzt. Alle Verfahren, die angewendet werden, entsprechen den wissenschaftlichen Kriterien.

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

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

Das Ziel der Studie ist es neue Wirkstoffe zur Behandlung allergischer Erkrankungen zu finden. Wir planen hier die Austestung einer Reihe von chemisch verwandten Substanzen einer neuen antiviralen Substanz als innovativen Ansatz in der Therapie des allergischen Asthmas. Dieser antivirale Wirkstoff mit sehr geringen toxischen Nebenwirkungen wurde vor kurzem in Russland auf dem Markt eingeführt. (<http://www.hotlek.ru/eng/ingavirin>). Der Wirkstoff besitzt zusätzlich eine entzündungshemmende Wirkung, diese wollen wir an Mäusen untersuchen und mögliche Nebenwirkungen aufzeigen.

Bei erfolgreichem Abschluss dieser Studie erwarten wir ein potentiell Therapeutikum von allergischem Asthma, das die Anwendung von Steroiden reduziert oder unnötig macht, und zusätzlich neues Erkenntnisse zur Asthmaprophylaxe und Therapie. Zu diesem Zwecke wird in Mäusen durch Allergene allergisches Asthma ausgelöst. Danach wird mit Testsubstanzen behandelt und der Wirkungsmechanismus genau untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere: 3840 Mäuse

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

Die Maus ist die Säugetierart, die die beste Bandbreite immunologischer und molekularer Untersuchungsmöglichkeiten bietet. Mausmodelle für allergisches Asthma werden seit 1994 verwendet, eine Provozierung allergischer Krankheiten beim Menschen ist nicht erlaubt. Es gibt keine alternativen in vitro Modelle, die alle Elemente des Immunsystems von Säugetieren vereinen und keine Alternative, die die Komplexität der Mechanismen simuliert, wie sie bei Asthma vorkommen. Im Moment ist zu wenig Wissen über dieses System vorhanden, um Computersimulationen zu verwenden. Die Anzahl der Tiere wurde durch Poweranalysen auf ein Minimum reduziert, die Techniken so verfeinert, um den Tieren möglichst wenig Leid zu verursachen. Wo es möglich ist, werden in vivo Untersuchungen durch solche mit geringerer Beeinträchtigung ersetzt oder in vitro Methoden angewendet. Alle Verfahren, die angewendet werden, entsprechen den wissenschaftlichen Kriterien.

Nicht-technische Zusammenfassung

Ziel des Projektes ist gem. §5 des TVG 2012 die translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen, Tieren oder Pflanzen. Der Versuch bedingt keine Operationen. Die Belastung der 896 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

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

In folgendem Projekt soll die Rolle von Lipidmediatoren, welchen bei Asthma bronchiale und anderen allergischen Erkrankungen eine große Rolle zukommt, untersucht werden. Zu diesen Lipidmediatoren zählt Prostaglandin D₂, welches v.a. bei allergischen Reaktionen gehäuft freigesetzt wird.

Im Detail soll die Auswirkung dieser Mediatoren auf die Aktivierung und Rekrutierung von Makrophagen - phagozytierenden Zellen des angeborenen Immunsystems - beobachtet werden.

Dafür wird ein Modell, das akute Lungenschädigung widerspiegelt, verwendet. Der Einfluss dieser Lipidmediatoren auf die Einwanderung von Entzündungszellen - insbesondere Makrophagen - wird in diesem Projekt untersucht.

Dieses Projekt soll die Rolle von Prostaglandinen und deren Rezeptoren an entzündlichen und allergischen Prozessen aufklären und neue therapeutische Angriffspunkte für die Behandlung von allergischen Reaktionen und Asthma liefern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 192 Mäuse für diese Versuche benötigt.

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

Im Vorfeld zu diesen geplanten Versuchen am Tier wurden in vitro Versuche mit humanen Monozyten und Makrophagen durchgeführt, die sehr vielversprechend darauf hinweisen, dass die geplanten Versuche, weitere wichtige medizinische Kenntnisse und im besten Falle neue therapeutische Angriffspunkte liefern. Die Zahl der verwendeten Mäuse beläuft sich auf die statistisch notwendige Menge pro Versuch und es werden keine Versuche unnötig ausgeführt oder wiederholt. Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter Beobachtung.

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

Seit der ersten erfolgreichen Lungentransplantation (LTX) vor fast zwei Jahrzehnten hat sich diese Operation zu einer wichtigen therapeutischen Option für viele sonst tödlich verlaufende Lungenerkrankungen entwickelt. Für Patienten mit schwerer Lungenfunktionseinschränkung und dadurch eingeschränkter Lebenserwartung ist die LTX eine Chance auf bessere Lebensqualität und längeres Überleben. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) ist eine schwerwiegende chronische Komplikation, die bei über 40 bis zu 80% der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach der Transplantation auftritt und bei der es zu einer akut oder chronisch verlaufenden fortschreitenden Einschränkung der Lungenfunktion kommt. Histologisch sind Anzeichen einer chronischen Entzündung mit bindegewebiger Umwandlung des Lungengewebes zu erkennen, jedoch keine spezifischen Anzeichen einer Infektion oder einer klassischen Abstoßungsreaktion.

In den letzten Jahren konnte in zahlreichen — teilweise widersprüchlichen — Studien gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Faktoren sowohl seitens des Empfängers als auch des Transplantats bei der Entstehung von BOS eine Rolle spielen. Dazu zählen nicht nur mechanische Schädigungen der Lunge durch die Transplantation sowie bestimmte Viren, sondern auch Interaktionen von Immun- bzw. Entzündungszellen und deren Produkten zwischen Transplantat und Empfänger. Derzeit ist unklar, inwieweit bei der physiologischen Regeneration des Lungengewebes im Rahmen der Heilung sowohl Zellen aus der Lunge selbst (also aus dem Transplantat) als auch aus dem Knochenmark (des Empfängers) eingewanderte Zellen interagieren und ob in diesem Bereich der Auslöser für BOS zu suchen ist. Um genauere Aufschlüsse darüber zu erhalten, müsste die jeweilige Herkunft der beteiligten Zellen sicher nachgewiesen werden können, was derzeit weder in klinischen Studien noch in klassischen Tiermodellen für Lungenfibrose möglich ist.

Vor kurzem wurde ein Mausmodell entwickelt, in dem es möglich ist, Zellen eines Spendertieres und deren Abkömmlinge in einem Empfängertier über einen längeren Zeitraum histologisch sicher nachzuweisen („cell -tracking“). Mit Hilfe dieser Tiere soll die Herkunft der am Entzündungsgeschehen beteiligten Zellen geklärt werden, wodurch ein wichtiger Beitrag zu neuen Möglichkeiten der Prävention oder Therapie des BOS geleistet werden kann.

In dem geplanten Versuch sollen insgesamt 386 adulte männliche Mäuse aus 2 verschiedenen Inzuchtstämmen verwendet werden.

Aus der Beschreibung so. ergibt sich, dass der Versuch nur im lebenden Tier durchgeführt werden kann. Die Studie wird durch bzw. unter der Anleitung von Personen durchgeführt, die mit den geplanten Techniken große Erfahrung haben, sodass der Ablauf des Versuchs und die Belastung für die Tiere gut einschätzbar und minimierbar sind. Die Gruppengrößen entsprechen den Anforderungen für die statistische Absicherung. Die Tierzahl von 386 ergibt sich in dieser Studie nicht aus einer hohen Zahl von Tieren pro Gruppe, sondern aus einer hohen Zahl von verschiedenen Gruppenvarianten und Zeitpunkten der Probenahme. Beides ist erforderlich, um die Fragestellung innerhalb eines Versuchs vollständig abzudecken, sodass weitere Versuche möglichst vermieden werden können.

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

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

Das Ziel dieser Projektstudie ist es, die funktionelle Beeinträchtigung der Gelenke anhand videogestützter Ganganalysen in Arthritis Tiermodellen näher zu untersuchen. Es soll der direkte Einfluß der synovialen Entzündung, der Knochenerosionen und der Knorpelschädigung unter Ausschluß von Schmerzen durch die Behandlung mit einem Analgetikum auf das Gangprofil analysiert werden. Durch die Verabreichung von Zytokin Blockern soll eine Verbesserung der Gangparameter am Ende des Therapiezeitraumes im Vergleich zu Therapiebeginn untersucht werden. Weiters soll der Einfluß der Entzündungsprozesse sowie der Einfluß der reduzierten körperlichen Aktivität auf den Verlust der Muskelmasse und die Muskelfunktion untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie sollen aufzeigen, welche pathologischen Komponenten der Arthritis irreversible funktionelle Einschränkungen der Gelenke hervorrufen und Aufschluß für zukünftige Therapieoptionen geben. Diese Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse in der Pathogenese und der Behandlung der chronischen Polyarthritiden erzielen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesem Projekt wird ausschließlich mit *Mus musculus* gearbeitet (insgesamt 181 Mäuse): DBA/1J (65 Tiere), C57BL/6 (50 Tiere), human Tumor Nekrose Faktor transgene Tiere (C57BL/6 Hintergrund; 66 Tiere).

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

Im Rahmen dieses Projektes wird die Zahl der Tiere entsprechend der Fallzahlberechnung so gering wie möglich gehalten. Außerdem tragen die standardisierten Versuchsbedingungen zur Verringerung der Tieranzahl bei. An der Verbesserung der Durchführung wird stetig weitergearbeitet. Die gestellten Projektziele können nicht durch Ersatzmethoden wie *in vitro* Versuche ersetzt werden und dienen unmittelbar neuer klinischer Erkenntnisse.

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

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

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

Infektionen sind eine der häufigsten Todesursachen weltweit, und dies obwohl Antibiotika verfügbar sind. Die Ursache dieser schwierigen Situation beruht auf der Tatsache, dass die durch Bakterien und Viren ausgelöste Entzündungsreaktion in vielen Fällen zum Organversagen und somit zum Tode führen kann. Dieses Projekt soll einen speziellen Aspekt dieser mitunter schädlichen Entzündungsreaktion genauer untersuchen. Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse wissen wir, dass bestimmte Moleküle der Entzündungsantwort eine Verschlechterung des Überlebens bei bestimmten Infektionen verursachen können und wir möchten in diesem Projekt die genauen Mechanismen definieren, da wir glauben, dass dies auf lange Sicht zu neuen Therapien bei Infektionen beitragen kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden hierfür sogenannte C57Bl/6 Mäuse verwendet, wobei einem Teil der Tiere ein bestimmtes Molekül, welches die Abwehr der Infektion negativ beeinflusst fehlt. In Summe werden höchstens 554 Tiere für diese Experimente eingeplant. Diese Tiere sind gesund und auch alle genetisch veränderten Mäuse zeigen keinerlei Krankheitszeichen.

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

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

Die Infektionsstudien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose und Schmerztherapie durchgeführt; 2. Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden; 3. Wird zur Verminderung der Tierzahl bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt. 4. Durch Berechnung der Stichprobengrößen wurde die geringste Anzahl an Tieren gewählt, die zu einem signifikanten Ergebnis der Studie führen wird.

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

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

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

Der Wiederverschluss von Bypass-Blutgefäßen am Herzen nach Bypassoperation bildet eine der Hauptursachen für eine erneute Operation. Um die Anzahl dieser, für den Patienten hochgradig belastenden, Eingriffe zu reduzieren wurde in einem Vorprojekt in Organkulturen nach Wirkstoffen gesucht. Ein pflanzlicher Wirkstoff zeigte sehr gute Ergebnisse.

Ziel des vorliegenden Projektes ist es nun, den neuen Wirkstoff als Bestandteil von Aufbewahrungslösungen für Bypassgefäße zu testen. Eine erfolgreiche Anwendung würde die Basis für die rasche Entwicklung eines Produktes bedeuten mit dessen Hilfe die Anzahl schwerer Herzoperationen am Menschen reduziert werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 720 C57BL16 Mäuse benötigt, wobei die Hälfte der Tiere als Spendertiere verwendet werden (Blutgefäßentnahme). Diese relativ große Anzahl von Tieren wird benötigt um, dann für den Menschen, die ideale Wirkstoffkonzentration, sowie Behandlungsdauer feststellen zu können.

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

► Obwohl in vorangegangenen Projekten — wo immer möglich — mit Organkulturen humaner Blutgefäße gearbeitet wurde, ist es in diesem Fall zwingend nötig die Untersuchungen im Tiermodell durchzuführen. Der Hauptgrund dafür besteht in der Tatsache, dass der Verschluss von Bypassgefäßen durch mehrere Faktoren bedingt ist, die durch Zell bzw. Organkulturen nicht adäquat simuliert werden können. Neben lokalen Ereignissen in der Gefäßwand, sind v.a. die Blutgerinnung und das Immunsystem zentral beteiligt.

► Die Anzahl der benötigten Versuchstiere wurde durch festlegen „absolut nötiger Behandlungsschemata“ so weit wie möglich reduziert.

► Durch den Eingriff am Versuchstier entsteht für das Tier eine deutliche Belastung (vgl. Bypassoperation beim Menschen). Die Tiere werden daher — ähnlich klinischen Patienten - intensiv Schmerztherapiert und ständig überwacht.

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

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

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

Ein Impfstoff gegen Histomonose ist für den Einsatz im Feld notwendig, da es bis dato keine Möglichkeit der Prophylaxe oder Therapie gegen diese Erkrankung beim Geflügel gibt. Erste Untersuchungen zur Impfung mittels xenisch *in vitro* kultivierten und attenuierten Histomonaden von Puten konnten bereits erfolgreich durchgeführt werden. Beispielsweise konnte die protektive Immunität geimpfter Tiere zwischen 2 und 4 Wochen *post vaccinationem* nachgewiesen werden. Ein Gemisch aus verschiedenen, nicht definierten co-kultivierte Bakterien entspricht nicht den Anforderungen der Standardisierung. Da es bisher nicht möglich war Histomonaden ohne Bakterien zu kultivieren, sollen in dem vorliegenden Tierversuch die Auswirkung von einzelnen Spezies von Bakterien in einem Impfisolat bei Puten untersucht werden.

Ziel des beantragten Tierversuches ist es den Einfluss von einzelnen, definierten Bakterienstämmen auf Histomonaden nach der oralen oder kloakalen Applikation bei Puten zu untersuchen. Die Ergebnisse sind auch Grundlage für die Standardisierung eines Impfstoffes gegen Histomonose. Die Infektion von einzelnen Puten mit virulenten Histomonaden und die dadurch ausgelöste Krankheit Histomonose stellen im vorliegenden Versuch den zu erwartenden Schaden dar. Der Nutzen soll als weitere Grundlage für die Weiterentwicklung eines Impfstoffes gesehen werden, der vor allem Puten und Hühner in kommerziellen Betrieben vor Morbidität und Mortalität durch Histomonose schützen soll.

2. Art und Anzahl der Tiere: 100 Puten

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

Ein Prophylaktikum oder Therapeutikum gegen Histomonose ist, wie oben beschrieben, von großer Dringlichkeit um Maßnahmen gegen die Krankheit setzen zu können. Es kann daher nicht auf diesen Tierversuch verzichtet werden, da ein möglicher Impfstoff unter kontrollierten experimentellen Bedingungen untersucht werden muss. Wie gesetzlich vorgeschrieben wird in dem aktuellen Experiment das Vermeiden von unnötigem Tierleid aufgrund der genau definierten Abbruchkriterien eingehalten. Die Tierzahl wurde aufgrund einer Power Analyse so gering wie möglich gewählt ohne den wahrscheinlichen Erfolg des Tierversuchs zu gefährden.

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

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

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, die Auswirkung von virulenten Stämmen des Einzellers *Trichomonas gallinae* auf Tauben im Tierversuch zu untersuchen, um detaillierte Informationen, vor allem über den Grad der Virulenz der Erreger, zu generieren.

In den vergangenen Jahren wurden unter anderem in Nordeuropa hohe Verluste in wild lebenden Vogelpopulationen verschiedener Spezies verzeichnet, die auf *T. gallinae* zurückzuführen sind. In letzter Zeit kommt es auch in Österreich zu seuchenhaften Todesfällen von Finken die an Trichomonose erkrankt sind. Tierexperimente mit diesen Stämmen liegen bis dato nicht vor.

Der zu erwartende Schaden ist eine mögliche Erkrankung von 60 Tauben nach der Infektion mit *T. gallinae*. Der Tierversuch wird nach 3 Wochen Gesamtlauzeit beendet und alle Tiere werden euthanasiert.

Der zu erwartende Nutzen des Experimentes bringt direkte Aussagen über die Auswirkungen des Erregers *T. gallinae* auf Tauben, speziell über dessen Virulenz. Mit Hilfe der Ergebnisse des Tierversuches, sollen Aspekte der Pathogenese der Krankheit erklärt werden können. Die Resultate dienen als Basis für weitere Untersuchungen um die aviäre Trichomonose sowohl bei Ziervögeln als auch bei Wildvögeln zu bekämpfen und Tiere vor dieser schwerwiegenden Erkrankung zu schützen.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Tauben

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

Auf die Vermeidung des Tierversuches kann im vorliegenden Fall nicht verzichtet werden, da bis dato kein etabliertes in vitro-Modell für die Überprüfung der Virulenz von Trichomonose zur Verfügung steht. Zwischenergebnisse des in vitro —Modells liegen jedoch mit den im Tierversuch verwendeten Trichomonaden-Stämmen vor und können mit den Ergebnissen aus dem Tierversuch verglichen werden. Falls der Tierversuch als Goldstandard dieselben Ergebnisse bringt wie sie schon in vitro in Zellkulturen und im Brutei gezeigt worden sind, kann in speziellen Fragestellungen auf das in vitro-Modell zurückgegriffen werden und zukünftig Tierversuche minimiert oder vermieden werden. Wie gesetzlich vorgeschrieben wird in dem aktuellen Tierversuch das Vermeiden von unnötigem Tierleid aufgrund der genau definierten Abbruchkriterien eingehalten. Verminderung und Verfeinerung im Hinblick auf die Tierzahl wurden nach statistischen Kriterien kleinstmöglich gewählt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2015 vorgesehen.

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. 3600 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): Grundlagenforschung

Tumorerkrankungen sind für etwa 13% aller Todesfälle weltweit verantwortlich und im Durchschnitt erkrankt jeder dritte Europäer in seinem Leben an Krebs. Die Ursachen sind vielfältig, eine präzise Aufschlüsselung von möglichst vielen Aspekten der Krebsbiologie bildet den Grundstein im Kampf gegen diese oft unheilbare Krankheit. Die Abwehr von Tumorzellen durch das eigene Immunsystem, im speziellen die Blutgefäßversorgung, lokale Entzündungen und die Infiltrierung des Tumors mit unterschiedlichen Zellen des Immunsystems sind von hoher Relevanz und nur in endogenen Maustumormodellen in ihrer Komplexität zu untersuchen und zu verstehen. Welche Signalproteine im adaptiven Immunsystem hierbei eine Rolle spielen damit Tumorzellen bekämpft und abgestoßen werden können ist eine wichtige Erkenntnis, die bei der Entwicklung von Tumormedikamenten eine entscheidende Rolle spielt. Hierfür sollen verschiedene transgene Mausstämme, welche Prostata oder Kolonkarzinome entwickeln, in der Abwesenheit bestimmter Signalproteine, auf Tumorwachstum, infiltrierende Immunzellen, histologische Veränderungen und Veränderungen im Immunsystem, untersucht werden. Es muss von einer Anzahl von insgesamt 40 Tieren/ Genotyp für die unterschiedlichen Analysen und Zeitpunkte ausgegangen werden; d.h. von 200 Tieren insgesamt. Prostata-Tumorzelllinien werden zur Vermeidung von in vivo Versuchen und der detaillierten Analyse verschiedener adaptiven Immunzellen und ihrem Potential diese abzutöten verwendet werden. Zusätzlich werden die Wissenschaftler bei Tumoranalysen zusammenarbeiten um möglichst alle relevanten Daten aus einem einzigen Tier zu erheben und damit Folgeversuche zu vermeiden.

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

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

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

Um die tumorsuppressive Wirkung eines Transkriptionsfaktors in aggressiven Lymphomen zu untersuchen, wird ein gängiges transgenes Mauslymphommodell, in welchen sich im Schnitt nach 12-16 Wochen ein aggressives Lymphom entwickelt, mit der Knockoutmaus des Transkriptionsfaktors gekreuzt und phenotypisch charakterisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Hierfür werden insgesamt 460 transgene Mäuse mittleren Schweregrad verwendet.

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können.

Ziel des Projektes ist gem. §5 des TVG 2012 die translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen, Tieren oder Pflanzen. Der Versuch bedingt keine Operationen. Die Belastung der 1640 beantragten Mäuse wird als „gering bis mittel“ eingestuft. Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten.

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

Ziel ist es durch hormonelle Verhütung mit Hilfe eines Implantates, die Wirkung an Leopardgecko-Weibchen zu testen, um eine Legenot oder Follikelstase vorzubeugen und somit zu vermeiden.

Durch einen kleinen Eingriff unter Vollnarkose und Schmerzausschaltung, sowie die anschließende tägliche Kontrolle durch wiegen und klinischer Untersuchung als auch Röntgen und ggf. Ultraschall wird der Reproduktionszyklus der Weibchen kontrolliert. Der Versuch und die Belastung der Tiere laut TVG 2012/BGBl. I., §3. Abs. I sowie der EU-Richtlinien (Anhang IV), L276/77 Abs.III ist somit als „gering“ einzustufen. Die Tiere werden keinem Schaden ausgesetzt und können nach Beendigung des Versuches weiter in privater Haltung leben.

Der zu erwartende Nutzen bei dieser Studie ist, dass aufgrund der Hormon-Implantation die Follikelstimulation und die damit einhergehende Eireifung unterdrückt werden und die Tiere somit nicht an Legenot erkranken können.

Art: *Eublepharis macularius* (Leopardgeckos)

Anzahl: 40 Tiere (3 männliche Tiere und 37 weibliche Tiere)

Herkunft: private Haltung, Nachzucht (kein Wildfang), wurden nicht speziell für den Tierversuch gezüchtet

Aufgrund der Erforschung des Hormon-Implantates in Leopardgeckos und die Auswirkung des Präparates auf den Organismus, müssen gesunde, in der Reproduktion aktive Tiere herangezogen werden um eine genaue Wirkung erforschen und dokumentieren zu können. Es können daher keine Zell-, Gewebe- und Organkulturen verwendet werden um diesen Tierversuch zu ersetzen.

Es handelt sich um ein Pilotexperiment mit einer qualitativen Zielvariablen; solche brauchen generell höhere Stichprobenzahlen. In der ersten Gruppe werden 3 Männchen auf 9 Weibchen dieser Versuchsreihe aufgeteilt um dadurch den natürlichen Reproduktionszyklus optimal widerzuspiegeln, da in der freien Natur ein Männchen mit ungefähr 3- 4 Weibchen zusammenlebt („Harem“). Hier ist der größte Erfolg der Implantation zu erwarten, da die Zuchtweibchen fast zu 100% Follikel bilden. In der zweiten Gruppe werden $(4 \times 3) = 12$ Weibchen zusammengehalten, um zu testen, ob durch Implantation die weibliche Stimulation auf die Eierstockaktivität verhindert werden kann. In Gruppe 3 wird die Wirkung des Implantates auf Tiere getestet, die ohne Stimulation durch andere Tiere (Männchen und Weibchen) gehalten werden. Hier wird der Versuch auf $4 \times 4 = 16$ Tiere erhöht um bessere Resultate für die Auswertung zu liefern.

Um das Leiden der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden ein angemessenes Anästhesie- und Schmerzmittelprotokoll für den kleinen Eingriff des Präparates verwendet. Durch nicht schmerzhaftes Untersuchungstechniken, wie Röntgen, Ultraschall und durch Beobachtung lassen sich gezielt die Implantate erkennen und beurteilen.

Die Behandlungs- und Kontrollgruppe werden einer täglichen Kontrolle (wiegen, klinische Untersuchung) unterzogen und alle relevanten Daten protokolliert.

Am Ende des Projekts werden der Behandlungsgruppe, wenn nötig (für gewöhnlich sollten sich die Implantate auflösen) die Implantate wieder durch eine kurze Vollnarkose und unter Schmerzmedikation entfernt. Die Tiere werden nach Beendigung des Versuches weiter in privater Haltung leben.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten

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

Malaria ist eine von einzelligen Parasiten der Gattung Plasmodium hervorgerufene Tropenerkrankung. Die Krankheit wird durch den Stich der weiblichen Stechmücke der Gattung Anopheles übertragen. Fünf humanpathogene Erreger Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovalae, P. malariae und P. knowlesi, einem zoonotischen Parasiten sind bekannt die verschiedene Krankheitsbilder auslösen und auch verschieden pathogen sind. Das derzeit am häufigsten verabreichte Therapeutikum ist Coartem mit den Wirkstoffen Lumefantrine und Artemether. Lumefantrine beruht chemisch auf den Malariapräparaten Chinin und Mefloquine. Gegen diese beiden Wirkstoffe gibt es bereits breite Resistenzen, da sie als Monotherapeutika eingesetzt worden sind. Durch die Kombination von Lumefantrine mit Artemether konnte bisher eine breite Resistenzbildung vermieden werden obwohl sich seit kurzem Fälle in Thailand häufen. Ein neues Medikament im Kampf gegen Malaria könnte eine der hier zu testenden Substanzen werden die in den letzten zwei Jahren synthetisiert und medizinal-chemisch erforscht wurden. Einige dieser Substanzen haben sich in *in vitro* Tests als hoch wirksam erwiesen, insbesondere auch gegen resistente Stämme. Die Substanzen sind im Bereich < 10 nM auf beiden Stämmen effektiv bei fehlender bzw. sehr geringer Toxizität auf Zellen (10 µM).

Fünf Substanzen dieser *in vitro* hochwirksamen Substanzen sollen im Tiermodell auf ihre Wirksamkeit getestet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Als Versuchstiere werden weibliche Mäuse der Stämme CD-1 (ICR) und C57Bl/6 im Alter zwischen 7 und 9 Wochen eingesetzt. Das Körpergewicht beträgt ca. 30g-35g bzw. 20g -25g. Diese 2 Mauslinien wurden ausgewählt, da sie sehr gut mit den zu verwendenden Malariaerreger infizierbar sind. Insgesamt sind maximal 634 Tiere für Etablierung, Effizienz und Dosisfindung eingeplant.

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

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 z.B. durch die Selektion eines quantitativen Malariatests, was die Anzahl der Tiere für eine sichere statistische Untersuchung reduziert. 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 Abnahme geringster Blutprobenmengen (2 µl / Untersuchung).

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

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

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

Projektziel: Das Projektziel ist es zu untersuchen ob bereits in Anwendung befindliche Arzneimittel zur Therapie der chronisch myeloischen Leukämie, auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen positiv beeinflussen können. Chronisch entzündlich Darmerkrankungen äußern sich in wiederkehrenden Schüben mit Durchfällen, Darmblutungen und Koliken. Im Allgemeinen gilt die Behandlung dieser Erkrankung als schwierig und nicht zufriedenstellend. Daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Die Entstehung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung nicht völlig geklärt. Eine zentrale Rolle spielt der Entzündungsmediator "tumor necrosis factor (TNF) α " und Arzneistoffe die TNF α blockieren Blocker werden unter anderem in der Therapie angewandt. 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. Es liegen bereits zwei Einzelfallbeobachtungen vor die zeigen, dass die Krebsmedikation chronisch entzündliche Darmerkrankungen positiv beeinflusst. Unsere Hypothese ist, dass diese Substanzen eine neue Klasse von Therapeutika für entzündliche Darmerkrankungen darstellen und daher ist es von äußerster Wichtigkeit dies in einem Tiermodell systematisch zu überprüfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 162 Mäuse für diese Versuche benötigt.

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

Wir haben bereits sehr positive Ergebnisse an menschlichen Blutzellen, die nun im Tierversuch überprüft werden müssen. Die Zahl der benötigten Versuchstiere wurde so gering als möglich gehalten. Die Prüfung ob diese Substanzen als eine fundamental neue Klasse von Therapeutika zur Behandlung der entzündlichen Darmerkrankungen darstellen, kann nur im Tierversuch überprüft werden.

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 Wirkweise dieses angeborenen Schutzes ist jedoch nicht bekannt. Innerhalb dieses Projektes soll die genaue Wirkweise solcher Antikörper in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail sollen hierbei verschiedene Gruppen von genetisch modifizierten Mäusen, die durch das Fehlen bestimmter Gene entweder sehr hohe oder sehr niedrige Spiegel dieser Antikörper haben, hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen. Weiters soll der Effekt einzelner Subklassen von Antikörpern durch den direkten therapeutischen Ersatz bzw. die spezifische Hemmung mittels neutralisierender Antikörper untersucht werden. 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

Genetisch modifizierte 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 gleichen. Basierend auf internationaler sowie eigener Erfahrung sollen nicht mehr als 400 Mäuse für diese Studien herangezogen werden.

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

Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. 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 Anzahl der Tiere wurde nach Berechnung der Stichprobengröße auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

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

Resveratrol wurde als ein Bestandteil von Rotwein bekannt, der für die potentiell positiven Eigenschaften des Getränks verantwortlich gemacht wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Stoff sowohl die Alterung von Zellen vermeiden konnte als auch positive Auswirkungen bei Entstehung von Tumoren im Tierversuch hatte.

Hauptsächlich aus Erkenntnissen, die mit isolierten Zellen und im Tierversuch gewonnen wurden, hat man der Substanz auch entzündungshemmende Eigenschaften zugesprochen. Da der Stoff bereits weltweit als Nahrungsergänzungsmittel verwendet wird, ist es wichtig auch die genauen Auswirkungen auf das menschliche Immunsystem zu verstehen. Vorversuche unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass bei bakterieller Stimulation und gleichzeitiger Behandlung humaner Immunzellen mit der Substanz proentzündlicher Botenstoffe (TNF- α , IL-6, IL-1 β) verstärkt ausgeschüttet werden, was die bisherige Ansicht einer reinen Entzündungshemmung in Frage stellt. Mit dem hier eingereichten Projekt werden wir am lebenden Organismus (Maus: max. 208 Tiere) die Auswirkungen einer Behandlung mit Resveratrol auf die Blutspiegel von Immunbotenstoffen (Zytokinen) nach bakterieller Stimulation untersuchen. Die Beobachtungen im lebenden Organismus spiegeln mögliche Effekte im Menschen wesentlich besser wider, wobei ein Versuch mit bakterieller Stimulation am Menschen nicht zu rechtfertigen ist.

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 der Botenstoffspiegel stattfindet noch bevor der Mechanismus geklärt wird. Sollten keine Veränderungen zu beobachten sein, werden keine weiteren Versuche durchgeführt. Es wird außerdem für fachmännische Betreuung und auch adäquate Siedierung Sorge getragen.

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

Das Fettgewebe spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Energiehaushalts eines Organismus und es ist die größte Energiereserve, welche z.B. im Krankheitsfall mobilisiert werden muss. Ein gestörter Fettzellstoffwechsel hat allerdings einen negativen Einfluss sowohl auf die Homöostase des Fettgewebes als auch auf den ganzen Organismus. Dies wird durch die metabolischen Konsequenzen deutlich, die bei Fettmangel (Lipodystrophie), Fettüberschuss (Adipositas), als auch aberranter Fettverteilung (abdominelle Adipositas) auftreten. Die hieraus resultierende Fehlfunktion des Fettgewebes zieht eine Verfettung anderer Organe nach sich und trägt damit zur Entstehung von Typ 2 Diabetes Mellitus und Organschäden bei.

Die Homöostase und die Mobilisierung des Fettspeichers wird stark von endokrinen Signalen, wie der Kortikosteroid- und Wachstumshormon-vermittelten Signaltransduktion, reguliert. Eine fehlerhafte Signalvermittlung durch den jeweiligen Signalweg ist hingegen mit Fehlfunktionen des Fettgewebes (Mobilisierung und Speicherung) und der Entwicklung von Lipid-assoziierten Stoffwechselerkrankungen wie Typ 2 Diabetes Mellitus assoziiert. Bislang sind die Mechanismen der Signalübertragung unklar, die letztendlich zu der Entstehung von oben genannten Stoffwechselerkrankungen führen.

In den nächsten 3 Jahren werden wir die molekularen Mechanismen der Kortikosteroid- und Wachstumshormon-vermittelten Signaltransduktion in Fettgeweben charakterisieren, die für die Entstehung und Therapie der Lipid-assoziierten Stoffwechselerkrankungen von Bedeutung sind.

Hierzu setzen wir genetisch modifizierte Mausmodelle in metabolischen Studien ein (760 Mäuse in sieben Experimenten), da für diese Fragestellung keine alternativen experimentellen Ansätze existieren. Nur im Gesamtorganismus bestehen die komplexen zellulären und molekularen Signal-Netzwerke, die die Homöostase von Fettgeweben sowie den Energiestoffwechsel positiv bzw. negativ beeinflussen. Wo möglich, verwenden wir Zell-Kultursysteme, um die Effekte der untersuchten Moleküle auf zellulärer Ebene zu validieren. Hierbei kommen ex vivo kultivierte Primärzellen bzw. Experimente mit Explantaten von Fettgeweben oder in vitro Kulturen stabiler Zelllinien (z.B. 3T3-L1 Adipozytenzelllinie) zum Einsatz.

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

Infektionen mit porzinen Influenza A Viren treten häufig in europäischen Schweinebeständen auf (Österreich: ~34% der schweinehaltenden Betriebe). In der Regel können diese Infektionen vom Immunsystem der Schweine gut kontrolliert werden, so dass nur vereinzelt Impfstoffe gegen Influenzainfektionen zum Einsatz kommen. Außerdem vermitteln die vorhandenen Impfstoffe nur Schutz gegen wenige, besonders stark verbreitete Subtypen des porzinen Influenza A Virus. Generell besteht jedoch die Gefahr, dass es durch Kontakt zwischen Schweinen und Menschen bzw. auch Vögeln (beide Spezies sind ebenfalls Wirte für Influenza A Viren) bei einer gleichzeitigen Infektion zum Austausch von Gensegmenten der Viren kommt, wodurch die Entstehung neuer hochpathogener und unter Umständen auch für den Menschen infektiöser Virussubtypen möglich ist. Deshalb ist die Entwicklung von neuen Impfstoffen, die gegen möglichst unterschiedliche Influenzasubtypen schützen, ein wichtiges Ziel in der human- und veterinärmedizinischen Forschung. Für die erforderlichen Schutzmechanismen sind insbesondere Lymphozyten (eine Untergruppe der weißen Blutzellen) in infizierten Geweben und Organen von Bedeutung. Im Fall von Influenza A Virusinfektionen ist dieses Organ die Lunge. Eine präzise Erforschung von Lymphozyten in der Lunge von Schweinen während einer Influenzainfektion ist bisher allerdings nicht erfolgt. Um solches Wissen zu generieren, sollen für dieses Projekt Lymphozyten aus der Lunge sowie lungendrainierenden Lymphknoten von influenzainfizierten Schweinen mit modernsten immunologischen Methoden untersucht werden. Dazu werden die Lymphozyten mittels einer als Durchflusszytometrie bezeichneten Technik im Hinblick auf ihren Aktivierungsstatus sowie ihre Produktion von infektionsassoziierten Botenstoffen (Zytokine) analysiert. Parallel wird mittels mikroskopischer Techniken die Interaktion der Lymphozyten mit Epithelzellen der Lunge (in denen das Influenzavirus repliziert) untersucht. Zur Durchführung dieser Studien ist es notwendig, insgesamt 35 Schweine mit einem porzinen Influenza A Virus zu infizieren. Parallel dazu werden 35 nichtinfizierte Tiere als Kontrollen herangezogen. Die Immunantwort wird an den Tagen 2, 4, 6, 9, 12, 15 und 42 nach Influenzainfektion untersucht. Die Ergebnisse sollen umfangreiches Wissen über die schützenden Mechanismen der in die Immunantwort auf Influenza A involvierten Lymphozyten liefern. Dieses Wissen kann dann für eine effiziente und zielgenaue Entwicklung neuer Impfstoffe gegen Influenza A Infektionen eingesetzt werden. Das Projekt erfordert jedoch die Infektion von gesunden Schweinen. Ein völliger Verzicht auf die Infektion (Venneidung) ist nicht möglich, da es zu einer komplexen Interaktion des Influenzavirus mit Epithelzellen der Lunge und Immunzellen kommt, die nur am lebenden Gesamtorganismus analysiert werden kann. Ein Ausweichen auf Zellkultursysteme ist daher nicht möglich. Es werden jedoch zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um die Anzahl und die Belastung der benötigten Tiere so gering wie möglich zu halten (Verminderung). So erfolgt die Infektion der Tiere mit einem Influenzasubtyp der gut vom Immunsystem des Schweins kontrolliert werden kann, so dass nur mit kurzfristigen klinischen Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und verringerter Fresslust zu rechnen ist. Durch die Unterbringung in einem geschlossenen Stallsystem wird sichergestellt, dass die Tiere keine anderen Infektionen erleiden, welche die Krankheitssymptome verschlimmern könnten. Weiterhin ist es möglich, durch gut etablierte Analysemethoden für die zu analysierenden Lymphozyten und geeignete statistische Auswertungen, die Tierzahl auf ein Minimum von 5 Tieren pro Gruppe und Zeitpunkt (7 Zeitpunkte mit 5 Tieren ergibt 35 Tiere) nach Infektion zu reduzieren. Um den Tieren soweit wie möglich unnötiges Leid zu ersparen, und um den physiologischen Bedürfnissen der Tiere gerecht zu werden, kommen mehrere Maßnahmen zum Einsatz, die zum allgemeinen Wohlbefinden der Tiere beitragen (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 zwei größeren Tiergruppen schafft zusätzlich eine Umgebung, die den physiologischen Bedürfnissen der Tiere entspricht. Durchgehender Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser ist gewährleistet. Geeignete Abbruchkriterien wurden definiert, die ein unnötiges Leiden

der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder unerwarteten Erkrankungen während des Tierversuchs vermeiden sollen.

Nichttechnische Projektzusammenfassung (gemäß § 31 TVG 2012)

Mykotoxine sind hochgiftige sekundäre Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen. Sie können in allen Arten von Getreiden und Futterpflanzen gefunden werden, die für Nahrung und Futtermittel produziert werden. Die strukturellen, chemischen und toxikologischen Eigenschaften von Mykotoxinen sind sehr unterschiedlich. Die Giftigkeit ist sehr variabel und hängt neben vielen anderen Faktoren auch von der Aufnahmemenge, Dauer der Einwirkung, Tierart, Geschlecht, Alter und den Umweltbedingungen ab. Genaue Mechanismen, die im Tier durch Mykotoxine hervorgerufen werden, sind erst in beginnenden Grundzügen erforscht. Bei diesem Projekt werden Ferkel mit Futter, welches mit einer geringen Konzentration an Mykotoxinen belastet ist, gefüttert. Zusätzlich erhalten sie verschiedene natürliche, zugelassene Futtermittelzusätze. Beim Verfüttern von mit Mykotoxinen belastetem Futter sind klinische Symptome häufig weder klar erkennbar noch eindeutig. Typische Beobachtungen wie Lethargie, verringerte Nahrungsaufnahme, geringe Leistungsfähigkeit oder eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen können auch durch eine Vielzahl anderer Gesundheits- oder Haltungsfaktoren verursacht werden. Leistungsparameter alleine reichen nicht aus, um einen negativen Effekt von Mykotoxinen bzw. einen eventuell positiven Effekt von Futterzusatzstoffen zu untersuchen. Deshalb wird den Tieren bei diesem Projekt an drei definierten Zeitpunkten Blut abgenommen, wobei jeweils max. 10 ml Blut entnommen werden, was einer Gesamtmenge von 30 ml entspricht. Ziel dieses Projektes, welches der Grundlagenforschung dient, ist es, anhand der gesammelten Proben Biomarker für eine Kontamination mit Mykotoxinen zu finden. Mit Hilfe dieser Biomarker wird untersucht, ob die eingesetzten Futtermittelzusatzstoffe einen positiven Effekt auf das Tier haben und dadurch die Belastung der Tiere reduziert und das Wohlbefinden und die Gesundheit gefördert werden kann. In diesem Projekt werden insgesamt 72 Ferkel der Rasse ÖHYB verwendet.

In diesem Projekt werden die Tiere in kleinen Gruppen mit ausreichendem Platzangebot gemäß der Anlage 1 Pkt. 7 Tabelle 20 gehalten (6 Ferkel/ Bucht). Futterversorgung erfolgt semi *ad libitum*, Zugang zu sauberem Tränkwasser ist ständig gegeben. Sollten wider Erwarten Tiere erkranken, scheiden sie aus dem Versuch aus. Die Tiere werden zweimal täglich durch das Hilfspersonal, sowie einmal wöchentlich und bei den Probennahme – und Wiegungsterminen von einem Tierarzt begutachtet. Die Tiere werden nach Versuchsende nicht für einen weiteren Versuch verwendet, sondern gemäß § 10 TVG 2012 in die Mast überstellt und dort noch mindestens weitere 100 Tage gefüttert, sofern der Gesundheitszustand der Tiere es zulässt und keine Gefahr für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt besteht.

Bisher publizierte Literatur ist in Bezug auf Biomarker, die eine Kontamination mit Mykotoxinen anzeigen, widersprüchlich. Zudem wurden die in diesem Projekt zu testenden Futterzusatzstoffe noch nicht auf ihre positiven Effekte diesbezüglich untersucht, was die Durchführung dieses Projektes rechtfertigt. Bei diesem Projekt werden 72 Tiere untersucht, bei 12 Gruppen sind das 6 Tiere pro Gruppe. Dies ist für statistisch aussagekräftige Analysen die notwendige Mindestanzahl, die daher nicht weiter vermindert werden kann. Aufgrund der für einen Fütterungsversuch kurzen Versuchzeitdauer von 28 Tagen und nur 3 Blutproben pro Tier wird versucht, den Stress und den Schmerz der Tiere zu reduzieren und das Wohlergehen bestmöglich zu verbessern.

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

Die molekulargenetische Charakterisierung und Erstellung von Tumormarkern im Equinen Melanom

Vor allem beim Schimmel sind dermales Melanom und dermale Melanomatose häufig. Bei 70-80% aller Schimmel alter als 15 Jahre sind diese Veränderungen vorhanden. Histologisch weisen diese beiden Formen Ähnlichkeiten mit bestimmten Formen von humanen Melanomen auf. Equine Melanome werden in der Regel chirurgisch behandelt, die Therapiemöglichkeiten bei Pferden mit metastasierenden Melanomen sind allerdings sehr begrenzt. Zurzeit gibt es weder in der Human- noch in der Veterinärmedizin geeignete Biomarker, um den Erfolg einer Operation bzw. die Wirksamkeit einer systemischen Therapie sicher abschätzen zu können.

Basierend auf einer Transkriptom-Analyse (RNA-Sequencing) wird nach Veränderungen im Zusammenhang mit der Tumorgenese gescreent. Dies zielt drauf ab DNA-basierende Tumormarker anhand von Genmutationen und SNPs (single nucleotide polymorphisms) zu finden und entsprechende patienten-spezifische Tumormaker zu etablieren. Zusätzlich können Erkenntnisse über das veränderte Genexpressionsmuster von Melanomen gewonnen werden, die für die Entwicklung diagnostischer und prognostischer Marker herangezogen werden. Neben dem wissenschaftlichen Wert dieser Studie für die Untersuchung des equinen Melanoms ergibt sich insgesamt ein praktischer veterinär- und humanmedizinischer Nutzen.

Vom Versuchsdesign her wäre es wünschenswert möglichst viele Pferde zu untersuchen, weil nur bei wenigen der Nachweis von metastasierenden Zellen zu erwarten ist. Praktisch ist die Zahl durch die verfügbaren Patienten begrenzt. Wir beantragen deshalb 50 Tiere.

Die aus der RNA-Seq Analyse erhaltenen Nukleinsäuresequenzen werden mit dem Equus caballus Referenzgenom (NW_001877040.1) verglichen und die Frequenz jedes Gens in den einzelnen Proben dargestellt. Anhand dieser Daten wird eine differentielle Transkriptomanalyse der Hautproben versus Tumورproben durchgeführt und die deregulierten Gene in den Tumoren als log₂ Ratio kalkuliert. 1 Die im Zusammenhang mit dieser Studie entstehende Belastung für die Tiere ist entsprechend des Tierversuchsgesetzes 2012 (BGBl. I Nr. 114/2012) als gering einzustufen.

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

Die Blutglukosemessung und das Erstellen von Blutglukosetagesprofilen zuhause durch den Besitzer sind wertvolle Hilfen zur besseren Langzeiteinstellung von diabetischen Hunden. Das Hauptproblem bei der Messung durch den Besitzer ist die Blutgewinnung. Immer wieder wird die sehr gut durchblutete Innenlippe als Messstelle erwähnt. In einer als Abstract publizierten Studie wurde die Reaktion der Hunde auf die Blutentnahme an der Lippe und die Verlässlichkeit dieser Stelle getestet. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass diese Messstelle besonders bei widerspenstigen Hunden sehr gut geeignet ist. Die genauen Daten dieser Studie wurden bisher nicht publiziert und die darin verwendete Vakuum Lanzette ist nicht mehr am Markt.

In dieser prospektiven Studie wird die innere Lippenschleimhaut als Blutentnahmestelle getestet und mit der Standardlokalisation Ohr verglichen. Die aus beiden Lokalisationen erhaltenen Glukosewerte werden mit den Werten aus venösem Blut (Vena cephalica) verglichen. Die Messungen an Ohr und Lippe erfolgen mit einem validierten Glukometer für Hunde und die Messung im venösen Plasma mittels Goldstandard im Labor. Das primäre Ziel ist es eine Blutabnahmestelle zu finden die mit möglichst wenigen Punktionen eine ausreichende Blutmenge zur Blutglukosemessung liefert und von den Hunden gut toleriert wird. Dadurch soll die Betreuung diabetischer Hunde durch ihre Besitzer erleichtert und die Therapie verbessert werden. Zusätzlich werden, mit dem Ziel der Reduktion des Nadelstichrisikos des Besitzers, zwei kommerziell erhältliche Einmallanzetten getestet. 12 Hunde werden an zwei aneinanderfolgenden Tagen untersucht. Da in dieser Studie vor allem auch die Reaktion der Hunde auf die Manipulation beurteilt werden soll, ist die Durchführung am lebenden nicht sedierten Tier notwendig. Die Anzahl der benötigten Tiere wurde mittels Power Analyse ermittelt. Da die orale Glukosegabe die Messung an der Innenlippe beeinflussen könnte, werden die Messungen auch nach oraler Eingabe eines Glukosesirups durchgeführt. Es wird die Reaktion der Tiere, die Erfolgsrate beim ersten Versuch und die Übereinstimmung der Messung mit der Referenzmethode im Labor bestimmt. Zur Vermeidung von unnötigem Leid wird die Anzahl der Messversuche pro Lokalisation (Ohr/Lippe/Vene) auf maximal drei festgelegt.

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

Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung einer Steigerung der Wirkung eines Impfstoffes gegen das Porzine Reproductive und Respiratorische Syndrom Virus (PRRSV). PRRS ist eine weltweit verbreitete Erkrankung beim Schwein die jährlich zu großen Verlusten innerhalb der Tierbestände und damit auch auf dem wirtschaftlichen Sektor führt. Die zurzeit auf dem Markt erhältlichen Impfstoffe gegen PRRS führen in vielen Fällen zu keinem ausreichenden und flächendeckenden Schutz gegen die Infektion. Eine Optimierung dieser Impfstoffe ist deshalb von wesentlicher Bedeutung für die Gesundheit und das Wohl der Tiere. Deshalb soll in diesem Projekt untersucht werden, ob durch eine zusätzliche simultane Gabe eines Adjuvans die Effektivität eines Lebendimpfstoffes gegen PRRS gesteigert werden kann, um damit wesentlich zu einer besseren Aktivierung des Immunsystems beizutragen. Bei dem zu prüfenden Impfstoff handelt es sich um einen bereits in vielen Ländern zugelassenen modifizierten Lebendimpfstoff gegen PRRS. Das zu testende Adjuvans fand ebenfalls schon Anwendung auf dem veterinärmedizinischen Sektor.

Für dieses Projekt sollen die Wirkungsmechanismen einer kombinierten Gabe des Impfstoffes und des Adjuvans untersucht werden. Da die Aktivierung der unterschiedlichen Komponenten des Immunsystems von vorrangigem Interesse ist und dadurch eine wesentliche Aussage über die Effektivität der neuen Impfstoff-Formulierung getroffen werden kann, ist eine nachfolgende Infektion der Tiere mit dem Erreger für dieses Projekt nicht erforderlich. Die Tiere werden einmalig mit den zu testenden Formulierungen immunisiert.

In nachfolgenden Blutabnahmen werden die immunisierungsbedingten Veränderungen des Immunsystems untersucht. Hierbei werden die Art und Anzahl der an der Immunreaktion beteiligten Zellen sowie lösliche Komponenten des Immunsystems (Boten- und Signalstoffe) mit modernsten Methoden analysiert. Da es sich bei den verwendeten Substanzen um keine gesundheitsschädlichen Mittel handelt und die Belastung die mit der Applikation der Substanzen sowie Blutabnahmen den in der tierärztlichen Praxis üblichen und ohne Betäubung durchgeführten Routinemaßnahmen entspricht, sind keine übermäßigen Belastungen der Tiere während des Versuches zu erwarten.

Für dieses Projekt werden insgesamt 24 Schweine verwendet, die in 4 Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt werden, die eine Negativkontroll-Gruppe und drei Prüfgruppen umfassen.

Da es sich um eine Untersuchung zur Steigerung der Wirkungsmechanismen eines Impfstoffes auf das Immunsystem der Tiere für einen verbesserten Impfschutz handelt müssen die Auswirkungen der Impf-Formulierung direkt auf das Immunsystem der Tiere am lebenden Gesamtorganismus analysiert werden. Deshalb kann dieser Versuch nicht durch geeignete Ersatzmethoden wie Zellkultur oder künstliche Systeme im Labor ersetzt werden (Vermeidung). Durch die Langzeitlagerung des gewonnenen Materials können allerdings bestimmte Fragestellungen bzw. etwaige Wiederholungen von Experimenten ohne neuerlichen Einsatz von Tieren für diese Fragestellung durchgeführt werden. Durch gut etablierte Methoden für die nachfolgenden Analysen und geeignete statistische Auswertungen ist es möglich die Tierzahl auf ein Minimum von 6 Tieren pro Gruppe zu reduzieren (Verminderung). Nur eindeutig benötigte Versuchsgruppen wie eine geeignete Kontrollgruppe und für die Fragestellung relevanten Prüfgruppen werden in diesem Versuch eingeplant. Damit trägt das Versuchsdesign ebenfalls zur Reduktion der verwendeten Tiere bei. 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 eingeforderten Standards. 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 zwei größeren Tiergruppen schafft zusätzlich eine Umgebung, die den physiologischen Bedürfnissen der Tiere entspricht. Durchgehender Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Geeignete Abbruchkriterien wurden definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder Erkrankungen während des Tierversuchs vermeiden sollen.

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

Die Elektrische Impedanz Tomographie (EIT) ist eine nicht invasive, strahlungsfreie Technik, die Lücken in der Diagnostik der Lungenfunktion schließen kann. Um das EIT als diagnostisches und wissenschaftliches Werkzeug weiterzuentwickeln, müssen Basisdaten des EIT in unterschiedlichen Positionen und während gängiger medizinischer Eingriffe (z.B. Präoxigenierung, Anästhesieeinleitung und Aufwachphase) gemessen werden. Die neun, kastrierten, männlichen, ausgewachsenen Hunde werden sediert und in 4 verschiedenen Positionen mittels EIT Daten aufgezeichnet. Danach werden die EIT Daten der Präoxigenierung und der Anästhesieeinleitung aufgezeichnet. Dieser Studie wird ein geringer Schweregrad zugeordnet (gemäß § 3 Abs. 1 Z 2 Tierversuchsgesetz 2012 BGBl. I Nr. 114/2012). Außer dem Risiko, das mit einer Sedierung und Einleitung einhergeht, welches zwischen 0,17% -0,19% liegt, werden kein Schaden und keine Komplikationen für die Tiere erwartet. Das Ziel dieser Studie ist, Basisdaten von EIT Aufzeichnungen zu sammeln um die Verteilung der Ventilation in Hundelungen zu untersuchen. Daher kann die Studie mit keiner anderen Spezies durchgeführt werden. Es wurden statistische Berechnungen durchgeführt auf Basis welcher mindestens 8 Hunde benötigt werden um eine 0,8 Power of Study und 10 um eine Power of study von 0,9 zu erreichen. Neun Hunde in der Studie sind mindestens notwendig, um genaue Daten zu erhalten und dies ist ein Kompromiss zwischen der Verminderung der Anzahl der Tiere und der Aussagekraft der Messungen. Ziel ist es Daten mit einer nicht invasiven Methode zu erhalten. Das EIT könnte selbst zu einer Verfeinerung führen und in nächster Zukunft diagnostische Möglichkeiten zur Bestimmung der Lungenfunktion verbessern. Diese Studie wird zu keine "wesentliche" Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands der Tiere führen. Durch Statistische Berechnungen kann die Anzahl der Studienhunde möglichst gering gehalten werden ohne jedoch dabei die Aussagekraft der Studie zu verlieren.

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

Ziel des Tierversuches ist die Produktion von monoklonalen Antikörpern zur Diagnose von viral bedingten Bienenkrankheiten. Zu den Erregern dieser Erkrankungen gehören das Deformed Wing Virus (DWV), das Acute Bee Paralysis Virus (ABPV) und das Sackbrut Virus (SBV). Die produzierten Antikörper sind notwendig um einerseits den Durchseuchungsgrad auch gesund erscheinender Bienenvölker festzustellen als auch den Befall der Varroa Milben mit diesen Erregern bestimmen zu können. Letzteres ist vor allem deshalb notwendig, da die Varroa Milben für die Übertragung der Bienenkrankheiten verantwortlich gemacht werden. Da für die diagnostischen Nachweisverfahren noch keine kommerziell erhältlichen Antikörper vorhanden sind, müssen erst geeignete Antikörper entwickelt und produziert werden. Eine sichere Diagnosemöglichkeit ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Bekämpfung dieser Bienenkrankheiten um in Folge dessen große wirtschaftliche Verluste, die durch den Wegfall der Bestäubungstätigkeit der Bienen entstehen, vermeiden zu können. Da pro Virusart vier verschiedene Antigenstrukturen für die Bildung von monoklonalen Antikörpern verwendet werden und pro Antigenstruktur Gruppen von fünf Mäusen eingesetzt werden, werden dafür insgesamt 60 Mäuse beantragt. Diese werden nach Immunisierung mit den entsprechenden rekombinanten Antigenstrukturen getötet, um nach Entnahme der Milz die Antikörper produzierenden Immunzellen aus der Milz zu isolieren. Nach Fusion dieser Immunzellen mit Maus-Myelomzellen ist anschließend eine permanente in vitro-Produktion der monoklonalen Antikörper möglich. Diese Methode wird bereits standardmäßig für die Antikörperproduktion eingesetzt und ersetzt damit Verfahrensweisen, bei denen entweder immer wieder Tiere immunisiert werden müssen und größere Mengen an Blut entnommen werden, bzw. die aus Tierschutz relevanten Gründen verbotenen Aszitesmäuse.

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

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

Zweck der beantragten Versuche ist es, neue therapeutische Strategien zur Behandlung von Epilepsien zu entwickeln. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf solchen Epilepsien, die in der Regel pharmakologisch nicht behandelbar sind und derzeit nur durch die Entnahmen eines Teils des Gehirns gelindert werden können. Um neue Substanzen testen zu können, ist es notwendig in Mäusen Anfälle auszulösen, die jedoch zeitlich und vom Schweregrad deutlich unter jenen liegen, die die Patienten erleiden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 182 Mäuse untersucht.

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

Alle Substanzen werden in Zellkulturen soweit vorgetestet, dass nur mehr die besten in Tieren getestet werden müssen. Auf diese Testung kann aber nicht verzichtet werden, da es sich bei den Anfällen um Funktionsstörungen des gesamten Gehirns handelt. Durch den Einsatz statistischer Poweranalyse wurde die Anzahl der Versuchstiere optimiert. Für die Testung wurden möglichst schonende Tiermodelle ausgewählt. Sofern Versuche mit Schmerzen verbunden sind, wird eine Schmerzbehandlung vorgenommen. Die Testsubstanzen werden zuerst in dem am wenigsten belastenden Model untersucht und wenig erfolgversprechende ausgeschieden, um die Zahl der getesteten Substanzen belastenderen Modellen zu verringern.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

Ziel der Studie ist die Etablierung eines induzierten Alzheimer Modells. Für diese Studie werden Ratten einmalig intrathekal mit zwei verschiedenen Substanzen, die Alzheimer Symptome verursachen, behandelt. Die Tiere werden zur Charakterisierung ihrer kognitiven Fähigkeiten in zwei Verhaltenstests analysiert. Im Anschluss werden die Ratten euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit werden auf Veränderungen durch die Substanz beurteilt.

Schaden und Nutzenabklärung: Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auftritt und für ungefähr 60% der weltweit etwa 24 Millionen Demenzerkrankungen verantwortlich ist. Sie ist durch eine zunehmende Verschlechterung der Leistungsfähigkeit charakterisiert, außerdem geht sie mit Verhaltensauffälligkeit und neuropsychologischen Symptomen einher. Da immer mehr Menschen an Alzheimer erkranken, ist es notwendig neue Medikamente gegen Alzheimer auf den Markt zu bekommen, diese können vorher in induzierten Alzheimer Modellen näher charakterisiert werden.

Der Schweregrad des Tierversuches wird als mittel eingestuft, da Tiere einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose mit angemessenen Schmerzmitteln unterzogen werden. Des Weiteren werden Tiere in einem Verhaltenstest einem elektrischen Reiz ausgesetzt und das Vermeiden dieses Reizes wird gemessen.

Da durch diesen Tierversuch ein neues Rattenmodell zur Austestung neuer Substanzen gegen die Alzheimer Krankheit etabliert wird, wird dieses Modell großen Nutzen haben um die Entwicklung und Testung von neuen Substanzen voran zu treiben.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 120 Ratten beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von **Vermeidung, Verminderung und Verbesserung „3R“**:

Für die Erforschung neuer Alzheimer Medikamente ist es erforderlich auf Tiermodelle zurückzugreifen. Auf anderem Weg ist es nicht möglich die Forschung neuer Alzheimer Medikamente voran zu treiben und neue Medikamente auf den Markt zu bringen.

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

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

Zweck der beantragten Versuche ist es, neu therapeutische Strategien zur Behandlung von Hirntraumata zu entwickeln. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf Spätfolgen, die die normalen Hirnfunktionen beeinträchtigen und zu schweren Folgeerkrankungen führen. 30-40 % der Patienten mit solchen Spätfolgen sind mit Medikamenten nicht ausreichend behandelbar. Ein Teil von ihnen kann durch das Entfernen von Gehirnteilen geholfen werden, anderen gar nicht. Um die Entstehung solcher Folgeschäden zu verstehen, müssen wir Mäusen eine Läsion im Gehirn setzen. Da im Gehirn keine Schmerzen wahrgenommen werden beschränkt sich der Schaden für die Tiere auf die Operation selbst sowie geringe aber eindeutig messbare funktionelle Veränderungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 103 Mäuse untersucht.

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

Da Hirnfunktionen wie räumliches Lernen nur im lebenden Organismus messbar sind, kann auf den Einsatz von Tieren nicht verzichtet werden. Durch den Einsatz statistischer Power-Analyse wurde die Anzahl der Versuchstiere minimiert. Für die Testung wurden möglichst schonende Traumamodelle ausgewählt, die bis zum Zeitpunkt der Tötung nach den funktionellen Test noch nicht zu starken Beeinträchtigungen führen. Während und nach der Operation zur Setzung des Traumas werden die Tiere mit Schmerzmitteln behandelt.

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

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

Zweck der beantragten Versuche ist es, die Grundlage für neue therapeutische Strategien zur Behandlung von Angsterkrankungen zu schaffen. Angsterkrankungen sind ein massives gesundheitspolitisches Problem und betreffen weit mehr Menschen als zB Depressionen usw. Was uns zur gezielten Behandlung derzeit noch fehlt, ist ein genaues Verständnis der beteiligten Hirnregionen und derer funktioneller Zusammenhänge. Um dies abzuklären, sollen als angstauslösend bekannt Neuropeptide in genau definierten Hirnregionen ausgeschaltet werden. Dies erfolgt durch die Injektion minimaler Mengen ($< 1\mu\text{l}$) viraler Vektoren. Diese Injektion erfolgt unter Narkose, durch die Wunde werden die Tiere trotz Schmerzbehandlung für wenige Tage belastet. Die Forschung ist notwendig, um schwere Angsterkrankungen gezielt behandeln zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 120 Mäuse untersucht.

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

Da es sich bei Angst um ein sehr komplexes Verhalten handelt, können diese Experimente nur an lebenden Tieren durchgeführt werden. Durch den Einsatz statistischer Poweranalyse wurde die Anzahl der Versuchstiere optimiert. Für die Untersuchung der Ängstlichkeit wurden schmerz- und stressfreie Tests ausgewählt, es wird lediglich die Erkundungsbereitschaft neuer Umgebungen getestet. Für die Ausschaltung der Neuropeptide werden virale Vektoren hoher Reinheit verwendet, um Nebeneffekte wie Entzündungen zu vermeiden. Durch die Narkose und Schmerzbehandlung wird die Belastung der Tiere so gering wie möglich gehalten.

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

Entzündungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, der ständig einer Bedrohung durch krank machende Mikroorganismen und giftige Substanzen in der Nahrung ausgesetzt ist. Studien haben gezeigt, dass Darmentzündungen mit Schmerz, erhöhter Schmerzempfindlichkeit und psychischen Störungen verbunden sind. Obwohl dieser Zusammenhang auf präklinischen und klinischen Beobachtungen beruht, sind die genauen Mechanismen der Wechselwirkung zwischen Darm und Gehirn nur unzureichend bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass die wechselseitige Kommunikation zwischen Darm und Gehirn über Nerven, Hormone und Entzündungsmediatoren erfolgt. Die Wechselwirkung zwischen Darm und Gehirn ist deshalb ein wichtiges Forschungsgebiet der Neurogastroenterologie, von der neue Impulse für das Verständnis und die Therapie entzündungsbedingter psychischer Störungen erwartet werden.

Jüngst wurde postuliert, dass eine krankhaft erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut im Zuge einer chronischen Darmentzündung zur Entwicklung von chronischem Erschöpfungssyndrom und Depression beiträgt. Diese Hypothese basiert auf der Annahme, dass durch eine durchlässige Darmschleimhaut vermehrt Bakterien in die Darmwand eindringen können, was zunächst zu einer lokalen Entzündung führt und in weiterer Folge über Entzündungsmediatoren in der Blutbahn krankhafte Prozesse im Gehirn auslöst. Depression liegt auch häufig zusammen mit dem Reizdarmsyndrom vor und geht oft mit einer Aktivierung des Immunsystems und einer geringgradigen Entzündung im Darm einher. Außerdem ist die Zusammensetzung der Mikroorganismen im Darm krankhaft verändert.

Der Antragsteller hat schon in vorangegangenen Projekten wichtige Beiträge zur Thematik der Darm-Gehirn-Kommunikation erarbeitet und will im vorliegenden Projekt neue kausale Zusammenhänge der Wechselwirkung zwischen Darm und Gehirn aufdecken. Die Anzahl der bestehenden Erkrankungen von funktionellen Magen- und Darmerkrankungen, wie sie das Reizdarmsyndrom darstellt, und psychischen Störungen wie Depression, chronischem Erschöpfungssyndrom und Burn-Out-Syndrom ist im Zunehmen. Die begrenzten Therapiemöglichkeiten bei vielen dieser Syndrome unterstreichen den dringenden Forschungsbedarf, der in diesem Bereich besteht. Es gilt insbesondere aufzuklären, wie denn eine Entzündung im Bauchraum psychische Vorgänge beeinflussen kann und wie man psychische Veränderungen, die durch eine Darmentzündung ausgelöst werden, verhindern oder behandeln kann.

Im vorliegenden Projekt werden daher Verhaltensstörungen (Ängstlichkeit, verringerte Motivation, depressives Verhalten) nach experimenteller Auslösung einer geringgradigen Darmentzündung oder nach kurzzeitigem psychischem Stress untersucht. Unter diesen Versuchsbedingungen werden die Kommunikationswege zwischen dem Bauchraum und dem Gehirn untersucht. Nachdem es für das Verständnis der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn neben molekularen Fragestellungen immer um die Wechselwirkung zwischen zwei komplexen Organsystemen (dem Darm und dem Gehirn) geht und dies nicht mit anderen wissenschaftlichen Methoden untersucht werden kann, ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. Daher werden für das vorliegende Projekt, Mäuse des Stamms C57BL/6 verwendet. Bei allen Versuchen wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet, und die Versuchstiere werden hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes ständig überwacht. Aufgrund dieses Versuchsaufbaus sollte ein größtmöglicher wissenschaftlicher Nutzen bei möglichst geringer Belastung der Versuchstiere erzielt werden. Außerdem wurde großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Unter diesem Gesichtspunkt werden für 7 verschiedene Versuchsreihen lediglich 305 Tiere veranschlagt. In dieser Versuchplanung fanden die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) größtmögliche Berücksichtigung.

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. In den letzten Jahren wurde die Erforschung von neurologischen Erkrankungen und von Störungen des autonomen Nervensystems verstärkt. Man hofft dadurch so früh wie möglich Biomarker zur früheren Diagnose zu finden. Eine frühere Diagnosestellung erlaubt nämlich auch frühe und erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten. Aktuell ist die rechtzeitig angesetzte, erfolgreiche Therapie bei vielen progressiven neurologischen Krankheiten unmöglich. Daher ist bei den betroffenen Patienten eine erhebliche Behinderung und eine höhere Sterblichkeit zu beobachten.

Die Erkrankung des autonomen Nervensystems kann zum Beispiel Hypotonie verursachen. Zur frühen Diagnosestellung wäre es daher vorteilhaft die genauen Kennzeichen festzulegen, um so früh wie möglich zwischen unterschiedlichen Erkrankungen unterscheiden zu können und den richtigen Behandlungsweg auszuwählen.

In der aktuellen Studie soll bei 100 speziellen Mäusen die Hypotonie bei einer neurologischen Erkrankung untersucht werden. Außerdem soll die Wirkung von blutdruckregulierenden Medikamenten geprüft werden.

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 operativen 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

Störungen im Eisenstoffwechsel können sowohl zu einer Eisenüberladung als auch zu einem Eisenmangel führen. Massive Eisenüberladung wie man sie bei manchen angeborenen Erkrankungen aber auch im Rahmen häufiger Blutkonservengabe findet kann in vielen Patienten zu Leberzirrhose und sogar Leberkrebs führen.

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform weltweit und belastet nicht nur Schwanger, Kinder und Frauen in unseren Breiten sondern auch viele Menschen in der Dritten Welt.

Auch wenn die orale Eisengabe schon lange therapeutische Verwendung findet, stellt sie häufig keine effektive Therapieform dar. Noch viel problematischer stellt sich die Eisenchelationstherapie da. Diese ist nicht nur sehr teuer, sondern in manchen Fällen für den Patienten auch sehr belastend und sogar gefährlich.

In den letzten Jahren ist unser Wissen über den Eisenmetabolismus dramatisch gewachsen. Dies vor allem durch die Entdeckung des zentralen Eisenregulators Hcpidin, eines kleinen Eiweißmoleküls, das vor allem in der Leber produziert wird.

Eine Modifikation der Hcpidinspiegel scheint ein hohes therapeutisches Potential sowohl in Eisenüberladung als auch Eisenmangel zu haben.

Ein in diesem Signalweg eingebundenes Eiweiß erscheint besonders interessant, weil bereits verschiedene Medikamente zugelassen sind, die seine Funktion beeinflussen können und somit ein baldiger Einsatz auch im Menschen möglich wäre.

Nun wurden diese Medikamente bereits unter Zellkulturbedingungen (in vitro) mit dem Ziel den Eisenmetabolismus zu beeinflussen getestet. Leider zeigte sich, dass verschiedene Studien teilweise zu komplett unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Dies kommt vor allem daher, dass anscheinend noch nicht bekannte Faktoren den Eisenmetabolismus beeinflussen, die unter Zellkulturbedingungen (in vitro) nicht vorhanden sind. Dies konnte bereits in anderen Publikationen gezeigt werden.

Im Gegensatz konnte gezeigt werden, dass in Mäusen sehr viele Regulationsmechanismen im Eisenmetabolismus denen im Menschen sehr ähneln und die Maus daher sehr gut auf den Menschen anwendbare Ergebnisse im Eisenstoffwechsel liefert.

Zusammengefasst zeigt dies die Notwendigkeit auf, diese Fragestellung in dem hier vorgestellten in vivo Projekt zu beantworten, vor allem weil ja in vitro Studien sich hier schon als nicht zielführend erwiesen haben.

Ein weiterer Vorteil für das geplante Projekt ist, dass bereits Mäuse vorhanden sind, die das Eiweiß, welches wir in seiner Funktion modulieren wollen, gar nicht besitzen und deshalb eine ausgezeichnete Kontrolle für geplante Therapiestudien darstellen.

Um möglichst wenig Mäuse in das Projekt einschließen zu müssen, aber auch gleichzeitig eine verwertbare statistische Aussage tätigen zu können, wurden die Tierzahlen anhand anderer in diesem Wissenschaftsbereich bereits publizierter Projekte berechnet. Insgesamt sollen 176 Mäuse in das Projekt eingeschlossen werden.

Auch wird die geplante genaue Datenaufzeichnung zu einer deutlichen Verbesserung der Planbarkeit ev. weiterer Projekte führen, was auch helfen soll die verwendeten Tierzahlen weiter zu reduzieren.

Die 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 Eisenmangel und Eisenüberladung wie beim Menschen zu simulieren.

Am Ende des Versuchs werden die Mäuse tief narkotisiert und erwachen nicht mehr aus ihrer Narkose.

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 1996 finden an unserer Abteilung Workshops mit österreichischen und internationalen Teilnehmern statt, deren Ziel 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 ist. Solche Ausbildungsmöglichkeiten gibt es nur an ganz wenigen Zentren in Europa und da der Bedarf sehr groß ist, sind unsere Workshops sehr gefragt.

Unter der Leitung von ausgesuchten internationalen Experten wird das rasche und kompetente Eingreifen bei Rumpfverletzungen (Darm, Leber, Milz, Blutgefäße, Becken, Hals, Brustkorb, Herz usw.) geübt wie z.B. Übernähungen, Anlage von Gefäßshunts oder Teilresektionen von Organen. Somit soll die Überlebensrate nach Verletzungen eines Organes oder auch mehrerer Organe bzw. Strukturen verbessert werden. 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 bekommt eine systematische Vorgangsweise vermittelt, die es ihm/ihr ermöglicht, die richtigen Schritte für die lebenserhaltenden Sofortmaßnahmen, die Diagnosestellung und die weitere Vorgangsweise bei Notfällen in der richtigen Reihenfolge zu setzen. So wird gewährleistet, dass der Chirurg/die Chirurgen dann in seinem/ihrem 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 vollnarkotisierten 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

10 Hausschweine

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

Zur Verminderung der Anzahl an Versuchstieren werden zahlreiche Explorationstechniken und Organmobilisierungen an der Leiche demonstriert und geübt. Weiteres werden auch Übungsgeräte (z.B. POP-Trainer) wo nur möglich eingesetzt.

Zum Erlernen der therapeutischen Schritte an einzelnen Organen ist jedoch normal perfundiertes und organisch zusammenhängendes Gewebe notwendig. Nur so können blutstillende Maßnahmen unter anderem mit Gewebeklebern trainiert werden. 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

In Anbetracht von steigender Mortalität in der westlichen Bevölkerung durch Bluthochdruck, kardiovaskuläre Ereignisse und verschiedene Tumorentitäten und der verglichen dazu geringe Schaden für die Tiere (Schweregrad der Experimente) ist die Versuchsreihe ethisch vertretbar.

2. Art und Anzahl der Tiere

700 Mus musculus; die komplette Durchführung der Versuchsreihe erfolgt nur falls die ersten Versuche positiv (d.h. einen Erkenntnisgewinn liefern) verlaufen.

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

- a.) Für die Versuchsreihe gibt es kein In vitro System bzw. kann In Zellenversuchen kein vergleichbares funktionales read-out durchgeführt werden
- b.) Es erfolgt ein stufenweises Vorgehen bei der Durchführung der Experimente, d.h. sollten erste Versuche keinen Erkenntnisgewinn liefern, wird die Versuchsreihe abgebrochen. Für die jeweiligen Experimente werden nur so viele Tiere verwendet, wie für das Erreichen der statistischen Signifikanz notwendig sind. Es werden so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig Tiere im Versuch eingesetzt.
- c.) Die Tiere werden In Gruppen gehalten, werden bei Eingriffen entsprechend narkotisiert und analgisiert und die Versuche werden zum frühestmöglichen Zeitpunkt beendet.

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

Im Rahmen von Lehrveranstaltungen und praktischen Übungen am Schwein erfolgt die Vorbereitung auf Umgang, Betreuung und Behandlung von Schweinen bei der späteren Berufsausübung.

Es sollen unter Aufsicht von berufserfahrenen Personen systematische Untersuchungsgänge (Einzeltier und Bestand) und üblicherweise im Berufsalltag angewendete praktische Techniken wie z.B. Injektionstechniken, Probenentnahmen und Operationen erlernt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pro Jahr ergibt sich ein Bedarf an Übungstieren von maximal 350 Schweinen. Es wird erwartet, dass weniger Tiere benötigt werden.

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

Vermeidung:

Da praktische Übungen nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können, ist eine Vermeidung nicht möglich.

Verminderung:

Eine Reduktion der Tierzahl wird angestrebt, wenn Maßnahmen mit mittelgradigen Belastungen durchgeführt werden, da dann ein Tier in tiefer Narkose von mehreren Personen behandelt und dann final lege artis euthanasiert werden kann, bevor es wiedererwacht.

Verbesserung:

Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von Tierärzten durchgeführt, so dass den Tieren unnötige Leiden und Schmerzen erspart bleiben. Nur die Maßnahmen, bei denen eine Anästhesie eine gleiche oder höhere Belastung darstellen würde als wie die Maßnahme selbst, werden ohne Anästhesie durchgeführt.

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

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

Ziel des Projektes ist die Prüfung von Arzneimitteln gegen die Saugferkelisporose. Die Saugferkelisporose wird durch den Einzeller *Isospora suis* verursacht, der die Darmzellen von Saugferkeln in den ersten drei Lebenswochen befällt und durch seine Vermehrung in den Zellen eine starke Entzündung der Schleimhaut mit der Folge eines unblutigen Durchfalls verursacht. Die Infektion ist selbstlimitierend, der Parasit beendet seine Vermehrung im Darm nach spätestens 28 Tagen von selbst. In der Zwischenzeit kann er allerdings erheblichen Schaden anrichten; infizierte Ferkel leiden an Flüssigkeits- und Gewichtsverlust und kümmern in Folge der Infektion. Die Parasiten werden als Dauerstadien (sog. Oozysten) mit dem Kot infizierter Tiere ausgeschieden und von neuen, empfänglichen Ferkeln aus der Umgebung oral aufgenommen. Die starke Verbreitung des Parasiten ist in der intensiven Schweineproduktion weltweit ein Gesundheits- und Produktionsfaktor. Ältere Tiere können zwar angesteckt werden, erkranken jedoch nicht und scheiden nur geringe Parasitenzahlen aus. In einem Infektionsmodell kann der Verlauf der Infektion anhand der Parasitenausscheidung, des Durchfalls und der Gewichtsentwicklung untersucht und die Wirkung eines Arzneimittels geprüft werden. Derzeit ist zur Behandlung der Saugferkelkokzidiose nur ein einziger Wirkstoff zugelassen. Berichte über Resistenzen von Parasiten gegen dieses Medikament häufen sich, so dass dringend eine Alternative gefunden werden muss. Der Vorteil der Verwendung experimenteller Infektionen liegt in der hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich zu einer Feldstudie mit variablen Infektionsdosen und -zeitpunkten. So kann die Anzahl eingesetzter Tiere gegenüber einem Feldversuch reduziert werden. Infizierte Tiere leiden an vorübergehendem Durchfall ohne Störung des Allgemeinbefindens.

2. Art und Anzahl der Tiere

Sus scrofa (Hausschwein), Saugferkel (konventionelle Aufzucht mit der Muttersau) alle 2 Monate werden max. 6 Sauen mit ihren Würfen (10-12 Ferkel/Wurf) eingestallt. Dies ergibt max. 36 Würfe/Jahr oder 108 Würfe in 3 Jahren. In dieser Berechnung sind Würfe zur Herstellung von Infektionsmaterial (Passage ohne Behandlung) bereits eingeschlossen.

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

Vermeidung:

Da *I. suis* sich nur in Saugferkeln vermehren kann ist diese Tierart in dieser Altersgruppe das einzige verfügbare Modell. Es gibt kein in-vitro-Kultivierungssystem, in dem Arzneimittel gegen *I. suis* getestet werden können. Schweine (Saugferkel) sind die Zieltiere für alle Behandlungskonzepte gegen *I. suis*.

Verminderung:

Die beantragte Anzahl von Tieren bezieht sich auf die maximale Auslastung der Stallkapazitäten. Die tatsächlich verwendete Anzahl von Tieren errechnet sich wie folgt: Gruppengröße max. 12 Tiere; bei einer Wurfgröße von durchschnittlich 10 Ferkeln/Wurf stehen aufgrund der Stallkapazitäten pro Durchgang 60 Ferkel zur Verfügung, also 5 Gruppen. Unter Einbeziehung einer unbehandelten oder Placebo-Kontrolle und einer Positiv-Kontrolle können 4 Arzneistoffe (Wirkstoffe, Formulierungen, Dosierungen) getestet werden. Nur der vom Auftraggeber tatsächlich angemeldete Bedarf an Tieren wird tatsächlich verwendet. Alle 4 Monate müssen 2 Würfe für eine Passage der Parasiten eingesetzt werden, um das Material vorrätig zu halten, wenn keine anderen Versuche durchgeführt werden. Für jeden Versuch werden die zu erhebenden Daten vorab festgeschrieben.

Verfeinerung:

Die Sauen werden 2 Wochen vor der Geburt angeliefert und an die Haltungsbedingungen gewöhnt. Sie erhalten konventionelles Futter und Wasser ad libitum und Stroh zur Beschäftigung und als Liegematerial. Die Ferkel verbleiben bei der Muttersau bis zum Absetzen (mit frühestens 28 Tagen), der Ferkelbereich ist ebenfalls mit Stroh sowie einer Wärmelampe (Rotlicht). Versehen. Ab der 2. Lebenswoche erhalten die Ferkel Ferkelstarter ad libitum. Wasser ist für die Ferkel ad libitum vorhanden.

Ziel des Projektes ist gem. §5 des TVG 2012 die translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten oder anderen Anomalien oder deren Folgen bei Menschen, Tieren oder Pflanzen. Der Versuch bedingt keine Operationen. Die Belastung der 2810 eingesetzten Mäuse wird als „gering“ eingestuft. Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter Umgebung gehalten.

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

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

Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom gab es bis zur Zulassung von Sorafenib, dem derzeitigen Referenzstandard, keine wirksame Therapie. Da die durch Sorafenib erreichte mediane Überlebensverlängerung von 2,8 Monaten eher bescheiden ist, muss weiter intensiv nach neuen Therapiestrategien geforscht werden.

Die anti-Tumorwirkung von Withaferin A, einem Pflanzenstoff ist bereits bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen sowohl in der Zellkultur als auch in Tierversuchen nachgewiesen. Für die Behandlung des Leberzellkarzinoms ist diese Substanz jedoch noch nicht untersucht worden. Unsere vorläufigen Ergebnisse in der Zellkultur zeigen eine vielversprechende Wirkung dieser Substanz auch gegen Leberkarzinomzellen.

Ziel dieses Projektes ist die Wirkung von Withaferin A im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle und zu Sorafenib, zu untersuchen.

Der Nutzen dieses Projektes ist die mögliche Entwicklung einer neuen Therapiestrategie zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 175 weibliche BALB/c nude Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die Substanz Withaferin A wurde von uns bereits in Zellkulturversuchen mit Leberkarzinomzellen untersucht und zeigt eine vielversprechende Wirkung gegen die untersuchten Zelllinien. Da die Substanz bis dato jedoch noch nicht am Menschen getestet wurde, ist vor einer Anwendung im Rahmen einer klinischen Studie am Menschen ein Tierversuch unverzichtbar.

Verminderung: Die beantragten 175 Versuchstiere sind nach Fallzahlberechnung bereits die Minimalvoraussetzung, um eine statistische Verwertbarkeit und somit die Beantwortung dieser wissenschaftlich und auch klinisch wichtigen Fragestellung mit der notwendigen Qualität zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Belastung der Versuchstiere wird durch folgende Maßnahmen auf ein Minimum reduziert – Mäuse werden in Narkose getötet, wenn: Tumor eine Größe von 1,5 x 1,5 x 1,5 cm überschreitet, Geschwülbildung, mehr als 20% Gewichtsverlust, stark eingeschränkte Futteraufnahme, erheblich reduzierte Motilität, andere Symptomatik, die eine Fortsetzung des Versuchs nicht vertretbar erscheinen lässt. Die Beurteilung des Zustands der Tiere erfolgt einmal täglich.

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

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

Ziel dieser Studie ist es, ein Schweinemodell zur Erforschung der humanen Borrelieninfektion, einer Erkrankung, die sich unter anderem in Hautveränderungen äußert, zu entwickeln. Schweine eignen sich hierfür deshalb so gut, weil sie in vielerlei Hinsicht dem Menschen sehr ähneln. Erst kürzlich wurde eine Studie publiziert, in der die Schweinehaut als passendes Modell zur Erforschung der menschlichen Typ 1-Allergie der Haut beschrieben wurde. In vorliegender Studie soll die Genexpression von Borrelien sowohl in vitro als auch in vivo (also unter Verwendung des Schweinemodells) erforscht werden. Dies soll helfen, sogenannte Virulenzgene zu identifizieren, die für die krankmachende Wirkung der Borrelieninfektion der Haut verantwortlich sind. Dies soll dann in weiterer Folge dazu beitragen, neue therapeutische Optionen zur Behandlung der Borreliose zu entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Schweine (*Sus scrofa*), 27 Tiere

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

Aufgrund der Fragestellung, also der Änderung der Genexpression von Borrelien im Verlauf einer Infektion der Haut sowie der klinischen Änderungen und immunologischen Reaktionen auf die Infektion, müssen wir ein lebendes System verwenden. Die Schweinehaut eignet sich aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit menschlicher Haut sehr gut für diese Fragestellung. Die Ergebnisse der Versuche sollten von hohem Wert für die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung der Borreliose beim Menschen sein. Aufgrund des Grundlagencharakters der Studie wird mit je drei Tieren pro Subgruppe gearbeitet. Diese Zahl stellt ein in der internationalen Fachliteratur übliches Minimum an Tieren dar, dessen Auswertung bereits eine gewisse Aussagekraft hat, ohne als Zufallsbefund zu gelten.

Insgesamt wird die Belastung für die Versuchstiere durch die Entnahme von Hautbiopsaten als gering eingeschätzt. Um mögliche stärkere Schmerzen zu reduzieren, erhalten die Tiere vor Hautbiopsatentnahme zusätzlich eine Lokalanästhesie. Tägliche veterinärmedizinische Kontrollen sollen frühzeitig allenfalls auftretende schmerzhafteste Prozesse erkennen helfen um entsprechend gegenregulieren zu können. Sollten hochgradige systemische Krankheitszeichen (wie hgr. Fieber) beobachtet werden, wird der Versuch terminiert.

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

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

Ziel des Projektes ist die Gewinnung von *Oesophagostomum dentatum*, dem Knötchenwurm des Schweines, in verschiedenen Lebensphasen des Parasiten.

O. dentatum ist ein Dickdarmparasit, der aufgrund seiner geringen Pathogenität und seiner langen Verweildauer im Wirt ein ideales Modell für Studien an parasitischen Nematoden darstellt. Das Material, das gewonnen werden soll, dient in verschiedenen Studien der Erforschung der Parasitenbiologie (zum Zweck der Darstellung möglicher Interventionsmöglichkeiten bei Nematodeninfektionen bei Tieren und Menschen im Allgemeinen) und dem Einfluss des Parasiten auf das Immunsystems des Wirtes.

Das gewonnene Material (Eier, intestinale Stadien, Blut) wird für die Präparation von Material für molekularbiologische, proteinbiochemische und immunologische Studien verwendet.

Da die Infektion mit *O. dentatum* bei Hausschweinen in der applizierten Dosis keine klinischen und nur geringfügige histopathologische Veränderungen verursacht, entsteht für die Versuchstiere kein gesundheitlicher Schaden.

Der Nutzen der Parasitengewinnung besteht in der Bereitstellung von Parasitenmaterial für die Grundlagenforschung, das anders nicht gewonnen werden kann, und Erkenntnisse zur Parasitenentwicklung und der immunmodulatorischen Wirkung von Parasitenprodukten auf den Wirtsorganismus liefern soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Hausschweine (*Sus scrofa*) für 3 Jahre:

5 Tiere/Halbjahr für die Stammhaltung, Eigewinnung und Adultengewinnung

5 Tiere/Halbjahr für die Gewinnung präadulter Stadien

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

Vermeidung:

Da *O. dentatum* nicht in vitro vermehrt werden kann ist die Infektion von Wirtstieren (Schweinen) notwendig, um den Parasiten zu vermehren.

Verminderung:

Aus der Erfahrung mit früheren Studien heraus wurde die maximal notwendige Anzahl von Tieren für eine geringe Ausbeute an Nematoden gewählt. Um die Anzahl an Tieren gering zu halten, werden vor der Schlachtung zur Gewinnung adulter Würmer die infizierten Tiere für einige Zeit als Ausscheider von Geschlechtsprodukten (Eiern) gehalten, die dann gesammelt und zur Produktion von Larven verwendet werden können. Diese Larven können allerdings nicht zu vermehrungsfähigen Adulten in vitro gezüchtet werden, so dass auf die Verwendung von Versuchstieren nicht vollständig verzichtet werden kann.

Verfeinerung:

Die Haltung der Tiere über einen so langen Zeitraum (Haltung in Gruppen von mind. 2 Tieren auf Stroh mit Tageslicht, mit Auslauf bei geeigneter Witterung) gewährleistet eine ausreichende Gewöhnung, so dass bis auf die Blutabnahme keinerlei Zwangsmaßnahmen notwendig sind, um die Infektion und die Probenahme durchzuführen.

Die Läufer stammen aus Versuchen zur Arzneimittelprüfung im eigenen Hause (Haltung von Sauen und ihren Würfen, Applikation nicht toxischer Arzneimittel zur Kontrolle protozoärer Ferkelparasiten), wodurch eine Reduktion der absolut verwendeten Tierzahlen erreicht wird.

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

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

Ziel ist die eindeutige Identifizierung von Fehlerquellen in einer alternativen Mikroperfusionsmethode und die Verifizierung der Effektivität von einzelnen Verbesserungsmaßnahmen dieser Methode. Die evaluierten Verbesserungsmaßnahmen sollen in späterer Folge am Medizinprodukt für die Humananwendung umgesetzt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Hausschweine

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

Das Schwein bzw. die sehr straffe Konsistenz der Haut des Schweines hat sich in vergangenen dermalen Studien als herausfordernd für die intradermale Anwendung und den dauerhaften Betrieb der Sammelmethode erwiesen, mit erhöhten Fehlerraten bei der dermalen Probengewinnung im Vergleich zu klinischen Studien am Menschen. Vergleichsdaten liegen also bereits vor, sodass weitere Studien im Schwein ein tauglicher Gradmesser für die Effizienz von Verbesserungsmaßnahmen sind.

Am Menschen kann diese Fragestellung nicht untersucht werden, da bei jeder Veränderung (auch Verbesserungen) die Methode den Status des klinisch anwendbaren Medizinproduktes verliert, sodass eine Verifizierung von Einzelmaßnahmen am Menschen nicht möglich ist.

In vitro Laboruntersuchungen sind ebenso nicht zielführend, denn die Zellumgebung innerhalb der Haut und die Auswirkungen des Immunsystems und Einblutung in das Sammelsystem lassen sich nicht im Labor simulieren.

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

Eine statistische Aussagekraft wird durch die gleichzeitige Anwendung vieler Sammelsysteme gewährleistet, und dadurch kann die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten werden.

Für die gesonderte Verifizierung der Wirksamkeit einer jeden einzelnen Verbesserungsmaßnahme reichen Daten aus jeweils 2 Schweinen aus.

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

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

Der Grasfrosch ist eine der am weitesten verbreiteten Amphibienarten in Europa. In Österreich trifft man ihn von den Niederungen bis in eine Höhe von 2500m in einer Reihe verschiedener Lebensräume an.

Während der letzten Jahrzehnte wurde ein zunehmender Rückgang der Grasfroschbestände in dicht besiedelten Tallagen beobachtet so dass Populationen in alpinen Bereichen, die letzten ungestörten und vom Menschen unbeeinflussten Vorkommen Österreichs darstellen.

Über die allgemeine Ökologie und Biologie dieser alpinen Bestände ist uns allerdings nur sehr wenig bekannt. Ein wichtiger Faktor für ihren erfolgreichen Fortbestand ist ihre genetische Vielfalt. Es ist nicht bekannt ob alpinen Populationen zur Erhaltung ihrer genetischen Vielfalt auf regelmäßige Zuwanderung aus tiefer liegenden Populationen, die allerdings zunehmend von Lebensraumzerstörung betroffen sind, angewiesen sind oder ob bzw. zu welchem Grad sie höhere Gebirgsszüge direkt überwinden können und so den Austausch von genetischen Material mit benachbarten Populationen aufrecht erhalten können.

Das Ziel unseres Forschungsprojektes ist es mit Hilfe moderner Analyseverfahren die genetische Variabilität in vier benachbarten, aber durch höhere Gebirgsszüge voneinander geographisch getrennten, alpinen Grasfroschpopulationen in den zu untersuchen und Ausmaß an Genfluß zwischen ihnen zu bestimmen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Gewebeproben werden von 200 adulten Grasfröschen im Freiland genommen. Nur Tiere mit einem Körpergewicht höher als 30g werden verwendet.

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

Nur gesund, adulte Grasfrösche, mit einem Körpergewicht von mehr als 30g, werden für die Untersuchung verwendet. Die Tiere werden in ihrem natürlichen Lebensraum entweder mit der Hand oder mit Hilfe eines Keschers gefangen. Damit die Tiere während der Probenentnahme keinen Schmerz verspüren, werden sie kurzzeitig betäubt. Unmittelbar nach dem Eingriff werden sie in ein Gefäß mit frischem Wasser gegeben, bis sie sich vollständig von der Betäubung erholten haben. Anschließend werden sie an ihrem ursprünglichen Fundort wieder frei gelassen. Die Art der Gewebeentnahme erlaubt die Probe zu einem späteren Zeitpunkt auch für weitere Analyse, z.B. Altersbestimmung, zu verwenden. Dadurch wird Anzahl an Versuchstieren für weitere Datengewinnung minimiert.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Behandlung von Ratten in einem induzierten Tiermodell der Parkinsonkrankheit“

Ziel der Studie: In dieser Studie soll ein Parkinson Rattenmodell verwendet werden, das mittels Injektion einer speziellen Substanz ins Gehirn induziert wird. Die Tiere werden dafür in Narkose versetzt. Eine Woche nach der 1. Behandlung wird den Tieren eine zweite Substanz ins Gehirn appliziert, die die induzierten Parkinsonsymptome aufheben soll und die hirnpathologischen Veränderungen verbessern soll. Die Tiere werden zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten im Verhalten getestet. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit entnommen und auf die Wirksamkeit der Substanz gegen die Parkinson Erkrankung untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Parkinson Krankheit ist eine langsame fortschreitende neurologische Erkrankung. Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Krankheit zeichnet sich durch allgemeine Bewegungsstörungen-bzw. Bewegungsarmut aus. Sie macht sich bei allen Bewegungen bemerkbar. Neben diesen Symptomen kann es auch zu psychischen Störungen und vegetativen Veränderungen kommen. Trotz Kenntnis der Symptomatik von PD sind die Krankheitsmechanismen noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Krankheit ist somit noch nicht heilbar.

Bei den Ratten, die in diesem Projekt verwendet werden, handelt es sich um nicht genetisch veränderte Tiere. Die Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome und die motorischen Defizite können nur in speziellen Verhaltenstest erkannt werden.

In diesem Projekt soll eine neue Substanz verwendet werden, die die Parkinson Erkrankung bei Ratten reduziert und die Symptome und Hirnpathologie verbessert. Somit könnte die Substanz in weiteren Schritten als Parkinsonmedikation zum Einsatz kommen. Sie würde zügig in klinischen Studien untersucht werden um dadurch möglichst bald Markt-Reife erreichen.

Der Nutzen überwiegt dem Schaden am Tier, da durch die Austestung einer Substanz gegen die Parkinson Erkrankung ein neues Medikament entwickelt werden soll, das geringere Nebenwirkungen aufweisen soll als die Medikamente, die zur Zeit auf dem Markt sind.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 192 nicht transgene Ratten beantragt.

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

Um die Parkinsonerkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Es ist dafür notwendig eine gewisse Gruppengröße zu verwenden um signifikante und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Die Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und wenn nötig euthanasiert.

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

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

Die Psoralen+UVA (PUVA)-Photochemotherapie gilt als Therapie der ersten Wahl bei Frühstadien der Mycosis fungoides (MF) dem häufigsten T-Zell-Lymphom der Haut. PUVA führt zur vollständigen Rückbildung der Hautveränderungen bei ca. 70% der behandelten Patienten. Meist jedoch rezidiert die Erkrankung nach unterschiedlichen Zeitintervallen) unserer eigenen Erfahrung zufolge 1 bis 2 Jahre nach Abschluss einer PUVA-Therapie. Schreitet die Erkrankung fort; können Tumore auf der Haut entstehen, Lymphknoten befallen sein und in weiterer Folge bösartige Zellen das Knochenmark infiltrieren. Nach Jahren kann die Erkrankung bei solch einem progressiven Verlauf zum Tod führen, Obgleich PUVA nunmehr schon vor mehr als 35 Jahren zur Behandlung der MF eingeführt wurde, ist immer noch verhältnismäßig wenig über die Wirkmechanismen der Therapie bei MF bekannt. Im vorliegenden Projekt soll untersucht werden, ob und wie PUVA in einem T-Zell-Lymphommodell der Maus wirkt. Ein besseres Verstehen der therapeutischen Mechanismen der PUVA-Therapie beim T-Zell-Lymphom der Haut soll helfen die Behandlungsstrategien bei dieser lebensbedrohlichen Krankheit verbessern zu können. Das Verständnis der Wirkungsweise von PUVA beim T-Zell-Lymphom soll dazu beitragen neuartige Behandlungsmodalitäten über PUVA beeinflussbare Signalwege (PUVA ohne PUVA) zu entwickeln, um so langfristig bei dieser Erkrankung therapeutisch bessere und nachhaltige Erfolge mit neuen Therapien, welche u.a. auch ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweisen sollten, erzielen zu können (PUVA ist potenziell krebserzeugend).

2. Art und Anzahl der Tiere

Die geplanten Fragestellungen sind nur durch Untersuchungen im Tiermodell zu beantworten, da das Zusammenwirken des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystems) mit der Erkrankung und der Einfluss der Therapie darauf von entscheidender Bedeutung sein dürfte. Lymphomzellen einer bestimmten Tumorzelllinie (EL-4) werden in die Haut von Versuchstieren implantiert werden, Vorangehende und/oder nachfolgende Behandlungen mittels PUVA unterschiedlicher Dauer sollen klären, ob und wie PUVA das Wachstum implantierter Lymphomzellen beeinflusst. Die Untersuchungen werden die direkte Wirkung der PUVA-Behandlung auf die implantierten Lymphomzellen, aber auch die Wirkung auf das Immunsystem betreffen. Die Untersuchungen mittels State-of-the-Art-Methoden sollen an insgesamt 200 Versuchstieren eines bestimmten Mäusestamms (B6.SJL-Ptprca Pepcb/BoyJ; C57BL/6 BoyJ) erfolgen, der häufig bei Transplantationsstudien verwendet wird.

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

Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Versuchsgruppengrößen und sequentiell, um u.a. durch die im jeweiligen Versuch gewonnen Daten die notwendigen Versuchstierzahlen des nächsten Versuches möglichst gering halten zu können. Auf Kontrollgruppen mit UVA oder Psoralen allein wird verzichtet, da aus vorangegangenen Untersuchungen bereits bekannt ist, dass diese bei den zur Anwendung kommenden Dosen nur in Kombination, jedoch nicht für sich allein eine biologische Wirkung entfalten können. Da die PUVA-Therapie bei einer Dosis, welche knapp unter der Entzündungsschwelle der Haut liegt, am besten wirkt, sollte die regelmäßige Überwachung der Dicke und Schwellung der PUVA-bestrahlten Haut und die darauf beruhenden vorsichtigen Dosissteigerungen eine sehr effiziente Behandlung ohne akute und chronische Nebenwirkungen bei den Versuchstieren erlauben. Die PUVA-Behandlung wird zweimal pro Woche für 4 bis maximal 8 Wochen erfolgen, ein Zeitraum, innerhalb dessen aus Erfahrungswerten beim Menschen, aber auch aus dem Tiermodell, die Rückbildung von Hautveränderungen auf PUVA-Therapie zu erwarten ist,

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

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

Im geplanten Vorhaben soll die Wirkung eines pflanzl. Präparates auf eine Salmonelleninfektion beim Huhn untersucht werden. Durch den Vergleich von infizierten aber nicht medikierten Tieren, mit Tieren welche behandelt werden, ist eine entsprechende Aussagekraft gegeben. Die Überprüfung des Körpergewichtes am Studienende ist ein weiterer Parameter, um eine mögliche Beeinflussung des Präparates auf die Tiere zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im vorliegenden Tierversuch werden 160 spezifisch-pathogenfreie (SPF) Kücken verwendet.

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

Der vorliegende Tierversuch kann nicht vermieden werden, da die Verträglichkeit des zu testenden Präparates direkt im Zieltier, dem Huhn, untersucht werden muss. Auch für die Testung der Wirksamkeit des Präparates im Falle einer Salmonelleninfektion im Huhn ist das Tiermodell unumgänglich. Basierend auf statistischen Berechnungen wurde im Vorfeld die nötige Anzahl der Tiere bestimmt, die verwendet werden muss, um eine entsprechende Aussagekraft zu erzielen.

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

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

Die Behandlung großer Knochendefekte und Pseudarthrosen stellt eine klinische Herausforderung dar. Die Verwendung von autologem oder allogenen Knochen ist mit Problemen behaftet und führt in vielen Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen. In schweren Fällen droht nicht selten die Amputation von Extremitäten. Aufgrund der ebenfalls teilweise unbefriedigenden Ergebnisse nach Anwendung derzeitiger, nicht-konventioneller Therapieansätze (z.B. Behandlung mit rhBMP-2 und rhBMP-7) besteht ein dringender Bedarf nach verlässlichen, effektiven und beschleunigten Methoden zur Knochenregeneration.

Zahlreiche präklinische Studien und Heilungsversuche an Menschen bei denen zellbasierte Therapien zum Einsatz gekommen sind wurden in den letzten Jahren veröffentlicht. Dabei wurden in der Regel mesenchymialen Stammzellen aus dem Knochenmark (BMSCs) in den Knochendefekt eingebracht. Obwohl diese Ansätze im Tiermodell sehr vielversprechende Ergebnisse lieferten waren die Resultate in der Klinik eher enttäuschend. Ein Ansatz um effizientere Zelltherapien für die Knochenregeneration zu entwickeln stellt die Verwendung anderer adulter Stammzellen dar. Erst kürzlich wurde eine Population von stammzellähnlichen Zellen in Sehnen (TDSCs) beschrieben, welche in vitro im Vergleich zu BMSCs ein höheres proliferatives und osteogenes Differenzierungspotential besitzen. Ziel des beantragten Versuches ist es dieses Potential für die Regeneration eines kritischen Femurdefektes im Rattenmodell zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie dienen als Teil der präklinischen Grundlagenforschung und eine mögliche Translation in die Klinik zu belegen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt sollen Ratten verwendet werden. Es werden ausgewachsene Fischer 344 Ratten mit einem Gewicht von ca. 300 g verwendet werden. Das hier beantragte Rattenmodell stellt gegenwärtig das kleinste, geeignete Tiermodell zur Untersuchung von kritischen Knochendefekten in langen Röhrenknochen dar. Sinnesphysiologisch niedriger entwickelte Tiere sind für den verfolgten Zweck nicht geeignet; ebenso Mäuse, da ihre anatomischen Strukturen für den beschriebenen operativen Eingriff zu klein sind. Das hier beantragte Knochendefektmodell in der Ratte wird seit über 20 Jahren verwendet und ist sehr gut untersucht.

Es sollen Fischer 344 Ratten verwendet werden, da die Tiere von diesem Stamm genetisch ident sind und somit Gewebe aus einer Spenderratte in Empfängertiere transplantiert werden kann, ohne eine Abstoßungsreaktion hervorzurufen. Daher muss auch keine Immunsuppression der Empfängertiere erfolgen. Insgesamt werden für den Versuch 72 Versuchstiere und 10 Spendertiere benötigt, um signifikante Aussagen treffen zu können.

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

Die Knochenheilung ist ein komplexer Prozess mit differenziertem Zusammenspiel multipler biologischer und biomechanischer Faktoren. In vitro Versuche in der Gewebekultur wurden vollständig ausgeschöpft um die aus Sehnen isolierten Stammzellen und deren Differenzierungspotential zu charakterisieren und um geeignete Trägermaterialien für die Transplantation („Scaffolds“) zu identifizieren. Die multifaktoriellen Prozesse der Knochenheilung können jedoch nicht im theoretischen Modell oder in vitro in ihrer Gesamtheit simuliert werden und können letztendlich nur im Tierversuch studiert werden. Im hier beantragten Versuch haben die Durchblutung, das Immunsystem und das Einwandern von Stammzellen aus der Defektumgebung, sowie biomechanische Einwirkungen großen Einfluss auf den Heilungserfolg. Die minimale Anzahl an Tieren um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können wurde anhand von historischen Daten, welche aus Versuchen unter Anwendung des beschriebenen Tiermodells gewonnen wurden, erhoben. Zudem wurde anhand von intensiven Literaturrecherchen sichergestellt dass der beantragte Versuch in dieser Form noch nicht durchgeführt bzw. veröffentlicht wurde.

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

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

Die Evaluierung von *Psammomys obesus* als atherosklerotisches Tiermodell für die Diagnostik und Therapie von Atherosklerose mittels Nanomedizin.

Eine kürzlich (2011) in *Circulation* publizierte Studie prognostiziert für das Jahr 2030 aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen einen Kostenzuwachs von über 60% (1). Unter Berücksichtigung der momentan verfügbaren Therapiemöglichkeiten und auch von Therapietrends muss mit einem Zuwachs der kardiovaskulären Erkrankungen von 10% innerhalb der nächsten 20 Jahre gerechnet werden.

Um sich mit der Erforschung der Atherosklerose im Detail zu befassen, ist eine Versuchsreihe mit *Psammomys obesus* – der fetten Sandratte geplant. Im Rahmen dieser Versuchsreihe sollen, anhand dieses Tiermodells, bildgebende Techniken zur Validierung therapeutischer und präventiv-therapeutischer pharmakologischer Interventionen angewendet werden. Experimentell lässt sich Atherosklerose in verschiedenen Tiermodellen auslösen. Dazu wird in der Regel eine Ernährung angewandt die reich an Cholesterin und Triglyzeriden ist. Zumeist ist es aber noch schwierig gezielt und reproduzierbar ein atherosklerotisches Szenario zu erzeugen, welches in seiner Anatomie dem des menschlichen entspricht (die Entstehung von instabilen, sogenannten „vulnerablen“ atherosklerotischen Plaques). Das noch sehr wenig verbreitete Tiermodell der fetten Sandratte (*Psammomys obesus*) kommt dem menschlichen Krankheitszustand sehr nahe (2).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die geplanten Versuche ist ein zeitlicher Rahmen von 4 Jahren mit einer Gesamtzahl von maximal 200 Sandratten (etwa 50 Tiere pro Jahr) vorgesehen. Von diesen 200 Tieren sollen 10 Versuchstiere für eine Vor-Evaluierung verwendet werden, wobei überprüft wird, ob sich das Modell Sandratte für die weiteren geplanten, diagnostischen und therapeutischen Versuchsreihen eignet. Wenn dies der Fall ist werden die Hauptversuchsreihen begonnen, wobei die Tiere in Diagnostik-, Therapie-, und Kontrollgruppen unterteilt werden.

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

Verfeinerung - Die aus Ägypten stammende Sandratte ernährt sich normalerweise von kalorienarmen Pflanzen. Wird sie jedoch mit einer kombinatorischen Diät welche nicht nur mit Cholesterin, sondern auch Vitamin D2 (atherogen) angereichert ist gefüttert, hat sie nach etwa 3 Monaten ein atherosklerotisches Szenario entwickelt, das morphologisch und physiologisch (erhöhtes oxidiertes LDL und erniedrigter Calciumgehalt im Plasma) mit dem des Menschen vergleichbar ist.

Verminderung - Da diese Fütterungsmethode zwar nicht-invasiv, möglicherweise aber nicht immer zuverlässig ist, da Schwankungen im endothelialen Schädigungsgrad und somit Unterschiede im atherosklerotischen Szenario auftreten können, sollen bei manchen Tieren weiters, an geeigneten Stellen, definierte Endothelschäden produziert werden, weil sich das Krankheitsbild so einheitlicher ausbildet, wodurch eine geringere Anzahl von Versuchstieren notwendig sein wird, als bei der Anfütterung mit gewöhnlicher fettreicher Nahrung. Die beantragte Versuchstieranzahl, sowie die Dauer der Bewilligung beruhen daher auf vorsichtigen Schätzungen, und werden somit möglicherweise unterschritten werden.

Vermeidung - Aus Austria Statistik (http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html) ist zu entnehmen, dass in Österreich vier von zehn Todesfällen auf Herz-Kreislaufkrankungen zurück zu führen sind. Deshalb werden ein frühzeitiger Nachweis atherosklerotischer Läsionen und die Entwicklung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung krankheitsbedingter klinischer Symptome, sowie alternative und ergänzende Therapiemaßnahmen für die moderne Medizin unentbehrlich.

Essentielle Literaturzitate:

1. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44. Epub 2011/01/26.
2. Bennani-Kabchi N, Kehel L, El Bouayadi F, Fdhil H, Amarti A, Saidi A, et al. New model of atherosclerosis in insulin resistant sand rats: hypercholesterolemia combined with D2 vitamin. *Atherosclerosis*. 2000;150(1):55-61. Epub 2000/04/27.

Nichttechnische Projektbeschreibung

Ziel dieser Studie ist die Etablierung zweier induzierter Schizophrenie Modelle für die Austestung von neuen Substanzen zur Behandlung der Schizophrenie. Für diese Studie werden männliche Ratten mit vier verschiedenen Substanzen behandelt und anschließend in drei verschiedenen Verhaltenstests untersucht. Die Behandlung mit einer Testsubstanz soll die Wirkung der anderen Substanzen, die Schizophreniesymptome verursachen, aufheben und somit Schizophreniesymptome verhindern. Diese Substanzen dienen daher als Positivkontrolle.

Schaden und Nutzenabklärung:

Schizophrenie ist eine häufig auftretende neurodegenerative Erkrankung, die schubweise aber auch chronisch auftreten kann. Die Neuerkrankungen pro Jahr liegen bei etwa einer Person von 10.000. Die Wahrscheinlichkeit an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, beträgt etwa 1 Prozent. Sie ist durch Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität gekennzeichnet. Die medikamentöse Behandlung der Patienten ist in weiten Teilen noch immer rein symptomatisch. Dies macht es erforderlich Substanzen an induzierten Tiermodellen auszutesten um einen Fortschritt in der Behandlung der Schizophrenie zu erzielen.

Da die Substanzen einmalig und nur in geringen Konzentrationen gegeben werden und die bekannten Nebenwirkungen erst nach chronischer Gabe der Substanzen auftreten, ist es sehr unwahrscheinlich, dass es zu Nebenwirkungen durch die Substanzen kommt. Auch bei den Verhaltenstests wird keine wesentliche Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands der Tiere verursacht. Deshalb wird der Schweregrad des Tierversuchs als gering eingestuft.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 240 Sprague Dawley Ratten beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von Vermeidung, Verminderung und Verbesserung (3R):

Zur Testung dieser Substanzen ist es unabdingbar Tiermodelle einzusetzen. Da es bis heute keine etablierten gentechnisch veränderte Schizophrenie Tiermodelle gibt, können für die Austestung von neuen Schizophreniemedikamenten ausschließlich induzierte Tiermodelle verwendet werden. Die Ratte eignet sich hierbei besonders gut, da sie ein sehr soziales Tier ist.

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

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

Es ist bekannt, dass bei Frauen eine höhere maximale Knochenmasse in der Jugend das Risiko einer späteren postmenopausalen Osteoporose verringert. Die Jugend und die frühen Erwachsenenjahre sind eine kritische Zeit für das Wachstum und die Mineralisation des Skeletts und folglich können besonders in diesem Alter sowohl nützliche als auch schädliche Faktoren die maximale Knochenmasse und somit auch das Risiko einer späteren postmenopausalen Osteoporose beeinflussen.

Nach wie vor wird im Allgemeinen angenommen, dass orale Kontrazeptiva (OC) keinen schädlichen oder sogar einen positiven Effekt auf die Knochenmasse bei prämenopausalen Frauen haben. Trotzdem gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass die Einnahme von niedrig dosierten monophasischen OC die Knochenmasse bei adolescenten und jungen Frauen beeinträchtigt. Momentan gibt es intensive Diskussionen über den Einfluss von OC auf das Skelett. Aufgrund der weitverbreiteten Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva bei jungen Frauen hätte ein negativer Einfluss von OC auf die Knochenmasse-Entwicklung einen sehr großen sozioökonomischen Effekt. Es ist deshalb von enormer Wichtigkeit, neben der Durchführung klinischer Studien die pathophysiologischen Mechanismen hinter diesem potentiell negativen Effekt aufzuzeigen. Das Ziel dieses Tierversuchs ist den Einfluss oraler Kontrazeptiva (OC) auf das Knochenwachstum mithilfe von ovariectomierten Ratten zu untersuchen. Unsere Experimente sollen zu neuen Erkenntnissen bezüglich der biologischen Effekte der Einnahme von OC auf den Knochenstoffwechsel führen. Letztlich könnten die Ergebnisse dieser Studie dabei helfen, neuartige OC zu designen und auch für die Behandlung von postmenopausaler Osteoporose mit Sexualsteroiden neue Konzepte zu entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die ovariectomierte Ratte ist ein wissenschaftlich anerkanntes und sehr häufig verwendetes Tiermodell in der Erforschung des Knochenstoffwechsels. Der nach der Entfernung der beiden Eierstöcke auftretende Östrogenmangel führt zu einem Knochenverlust, der in seiner Charakteristik der postmenopausalen Osteoporose des Menschen sehr ähnlich ist. Auch in der Reaktion auf verschiedene Therapeutika zur Osteoporose-Behandlung gibt es weitgehende Parallelen zwischen Mensch und Ratte.

Insgesamt werden 310 junge Ratten in unterschiedlich gestaltete Versuche genommen. Soweit chirurgische Eingriffe (Ovariectomie) erforderlich sind, finden sie unter Vollnarkose und mit begleitender Schmerztherapie statt.

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

Das Anwachsen der Knochenmasse während der Adoleszenz wird durch viele verschiedene Faktoren wie genetische Variabilität, Ernährung, physische Aktivität und, nach der Pubertät, durch Sexualsteroiden beeinflusst und ist von verschiedenen körpereigenen Mechanismen abhängig. Deshalb können Studien dieser Art nur am Tiermodell durchgeführt werden, wo der Organismus als Ganzes betrachtet werden kann. Aufgrund unserer langjährigen Expertise in diesem Forschungsbereich in Kombination mit gut ausgebildetem Personal und der notwendigen Infrastruktur, haben wir die Voraussetzungen, um bei der Durchführung Versuche dieser Art die Belastung der Tiere und die Tierzahlen so niedrig wie möglich zu halten. Alle Tiere erhalten postoperativ schmerzstillende Mittel und werden während des gesamten weiteren Versuchs im Hinblick auf das Vorliegen definierter Abbruchkriterien (Allgemeinbefinden, Gewichtsverlust, etc.) tiermedizinisch genau überwacht.

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

In diesem Projekt werden wir den Einsatz zweier unterschiedlich resistenter modifizierter Maisstärken in der Ration auf die Verdaulichkeit der Stärke im Dünndarm, den Stärkefluss in den Dickdarm sowie die Stuhlqualität und ihrer potentiellen präbiotischen Eigenschaften beim Schwein untersuchen. Zusätzlich soll in den vorliegenden Fütterungsversuchen, Bäckerhefe als Eiweißquelle und Präbiotikum für Schweine getestet werden.

Die Entwicklung gesundheitsfördernder funktioneller Nahrungskomponenten mit Ballaststoffcharakter und deren Einbringung in stark verarbeitete Lebensmittel gewinnt immer mehr an Bedeutung, um ernährungsbedingten Stoffwechselerkrankungen bei Mensch und Tier vorzubeugen. Gesundheitsfördernde Eigenschaften von resistenter modifizierter Stärke sind bisher weniger gut untersucht als andere resistente Stärketypen. Die Bestimmung der Verdaulichkeit der Stärke im Dünndarm ist entscheidend für die Einschätzung des Ballaststoffcharakters einer resistenten Stärke. Außerdem soll gleichzeitig Bäckerhefe als Eiweißquelle mit potentiell zusätzlichen gesundheitsfördernden Wirkungen beim Schwein evaluiert werden. Neben hochwertigem Eiweiß liefert Hefe Gerüstzellsubstanzen, die präbiotisch wirksam sein und das mukosale Immunsystem stimulieren können. Die Bestimmung der potentiellen Wirksamkeit von funktionellen Lebensmittelkomponenten kann beim Menschen, z.B. auf deren Verdaulichkeit im Darm, nur stark eingeschränkt getestet werden. In dieser Hinsicht hat sich das Schwein als geeignetes Modelltier für den Menschen bei verdauungsphysiologischen Fragestellungen durch seine dem Menschen sehr ähnliche Verdauungsphysiologie hervorgehoben. Die geplanten Versuche sollen mit Schweinen durchgeführt werden, die mit einer einfachen T-Kanüle im terminalen Ileum ausgestattet werden. Mithilfe dieser Kanüle kann die Dünndarm- von der Dickdarmverdauung getrennt untersucht werden. Die Ileum-T-Kannulierung ermöglicht die Bestimmung der Dünndarmverdaulichkeit über die Sammlung von Ileumchymus, ohne dass das Tier geschlachtet werden muss und daher mehrmalige Sammlungen möglich sind. Die Anwendung der Schweine in dieser Untersuchung ist daher unabdingbar. Die Anzahl der Tiere, die für diese Studien verwendet werden soll, wird durch eine sorgfältige Auswahl des Versuchsaufbaus und geeigneter statistischer Analysen, gering aber ausreichend gehalten, um eine statistische „Power“ zu erhalten. Diese Prozedur ermöglicht uns, eine große Anzahl von Schweinen zu einzusparen. Als Beispiel können im Vergleich zu einem Standard-Schlachtversuch mit dieser Prozedur mindestens 24 Schweine eingespart werden.

Es werden 20 wachsende Schweine der Deutschen Landrasse im Alter von 2-3 Monaten verwendet. Pro Versuch werden 10 Tiere eingepflanzt, davon sind 2 Tiere Ersatztiere, falls Schweine durch gesundheitliche Probleme ausfallen.

Durch die Haltungs- und Pflegebedingungen und die kontinuierliche und fachliche Betreuung der Tiere kann die Belastung der Schweine sehr gering gehalten werden. Die Schweine werden in Stoffwechselkäfigen gehalten, die die freie Bewegungsmöglichkeit der Tiere ermöglichen. Die Plexiglaswände der Stoffwechselkäfige ermöglichen außerdem eine uneingeschränkte Sicht zu den anderen Schweinen im Raum. Das Futter ist bedarfsgerecht formuliert und die Schweine haben freien Zugang zu Trinkwasser. Die Hauptbelastung der Schweine stellt der operative Eingriff dar (mittlerer Schweregrad). Das Einsetzen der Kanüle ins terminale Ileum erfolgt unter fachgerechter Narkose und anschließender fachgerechter analgetischer Behandlung. Darüber hinaus werden den Tieren keine weiteren Leiden, Schäden oder Schmerzen zugefügt und die Beeinträchtigung des Wohlbefindens kann erfahrungsgemäß sehr kurz gehalten werden. Die Schweine werden erst nach einer ausreichend langen Erholungsphase für den Versuch verwendet. Generell werden die Tiere handzahn gehalten, so dass auch der Umgang mit den Tieren stressfrei und spielerisch erfolgt. Tiergerechtes Spielzeug trägt ebenfalls zur Ablenkung und Stressminderung bei. Der Hautbereich um die Kanüle wird mindestens zweimal täglich gepflegt. Der Gesundheitsstatus der Tiere wird täglich mehrere Male durch das pflegende Personal und regelmäßig tierärztlich kontrolliert.

Ein Abbruchkriterium für die Versuche tritt ein, falls im Einzelfall erhebliche Belastungen (z.B. Infektionen) bei einem Schwein auftreten sollten. In dem Fall wird das betroffene Tier aus dem Versuch genommen und fachgerecht euthanasiert.

Am Ende des Versuchs werden die Schweine zunächst fachgerecht anästhesiert und anschließend fachgerecht euthanasiert.

Wir beabsichtigen, die gewonnenen Daten auf nationalen und internationalen Fachtagungen zu veröffentlichen sowie durch geeignete Publikationen, diese Daten für die Öffentlichkeit und Industrie zugänglich zu machen. Insgesamt dienen diese Versuche der Beantwortung von Fragestellungen zur Verbesserung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit durch diätetische Maßnahmen. Sie haben damit Bedeutung für die Stoffwechsel- und Ernährungsforschung beim Menschen und landwirtschaftlichen Nutztier.

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

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

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

2. Art und Anzahl der Tiere

Transgene Tiere (Mäuse): 1120 Nicht transgene Tiere (Mäuse): 1120

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

Vermeidung: Da die Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangs epithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), sowie das Zusammenspiel mit extra hepatischem Gewebe (Fettgewebe/Adipocyten) in der Pathogenese der NAFLD eine essentielle Rolle spielen sind Tierversuche unumgänglich. Wir werden jedoch -um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten -in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchführen. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte "knock down" Methoden die Expression des "Genes of Interest" verringert. Soweit möglich werden wir auch Cokulturen der unterschiedlichen (oben angeführten) Zellarten verwenden um den direkten mechanistischen Zusammenhang dieser verschiedenen Zellentypen untereinander feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben uns die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der durch Fallzahlberechnungen erarbeiteten minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Um Streuung innerhalb der Versuchstiergruppen (und somit auch die Tieranzahl) so gering wie möglich zu halten werden auch Charakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Mäuse für die Gruppenbildung berücksichtigt.

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

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

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

Die aktive Form von Vitamin D, Calcitriol, wirkt in vielen Geweben (z.B. Brust, Dickdarm) krebshemmend. Das Vitamin D-abbauende Enzym ist in Tumoren dieser Gewebe oft überdurchschnittlich erhöht, dadurch wird das krebshemmende Calcitriol schneller abgebaut. Auch die Inhaltsstoffe von Soja wirken krebshemmend auf verschiedene Organe, unter anderem auf den Dickdarm. Außerdem können sie das Vitamin D-abbauende Enzym hemmen. In dieser Studie soll geklärt werden, ob durch die Nahrung aufgenommenes Soja die krebshemmenden Eigenschaften von Vitamin D in einem Mausmodell mit induzierten Vorstufen des Darmkrebs (Dysplasien) steigern kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 weibliche C57BL/6J Mäuse

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

Replacement: Das Zusammenspiel von Nährstoffen im Darm ist sehr vielfältig und kann durch Experimente in vitro nur unzureichend nachgeahmt werden. **Reduction:** Durch eine gewissenhafte Probengrößenberechnung haben wir die geringste Anzahl an Tieren gewählt, die zu einem signifikanten Ergebnis unserer Studie führen wird. Um möglichst viel Information aus diesem Experiment zu bekommen, werden wir nicht nur die Auswirkung der Behandlung auf den Darm, sondern auch auf andere Organe (Niere, Pankreas, Leber, Dünndarm) analysieren. Alle Versuchsbedingungen werden standardisiert. **Refinement:** Durch die kombinierte Diät von Vitamin D und Soja erwarten wir eine deutliche Milderung der Veränderungen des Dickdarms.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Behandlung von Alzheimer Ratten und Charakterisierung im Verhalten“

Ziel der Studie: In dieser Studie sollen Alzheimer Ratten mit einer Testsubstanz behandelt werden. Durch die intraperitoneale Applikation der Testsubstanz wird erwartet, dass sich die induzierten Alzheimer Symptome und die hirnpathologischen Veränderungen verbessern. Dies soll in den unterschiedlichen kognitiven Verhaltenstests evaluiert werden. Die Tiere werden im Anschluss daran euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit wird entnommen und auf ihre Wirksamkeit der Substanz gegen die Alzheimer Erkrankung untersucht. Ziel unseres Projektes ist es somit, dass die Substanz Alzheimer Symptome reduziert und somit in weiteren Schritten als Alzheimermedikation zum Einsatz kommen kann.

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. 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 Mittel gefunden werden, 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 240 nicht transgene Ratten 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): Grundlagenforschung

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

Ausreichende Vitamin D Mengen (Blutbild) reduzieren das Risiko für viele Krebsarten, mitunter Darmkrebs. Jedoch ist in vielen Krebsarten der Vitamin D Abbau erhöht und verringert somit die schützende Funktion von Vitamin D. Ein in Soja enthaltender Wirkstoff (Genistein) verlangsamt den Vitamin D Abbau. In dieser Studie wollen wir klären ob Tumore mit einer erhöhten Vitamin D Abbaurate schneller wachsen und ob eine Soja und Vitamin D reiche Ernährung die Wachstumsgeschwindigkeit senken können. Nutzen: Dieses Modell ist die einzige Möglichkeit zu klären, ob ein rascher Vitamin D Abbau tatsächlich das Tumorwachstum fördert.

2. Art und Anzahl der Tiere

169 SCID Hairless Outbred (SHO™) Mäuse.

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

Replacement: Um den Effekt von Nahrungsmittelergänzungen zu untersuchen und um einen soliden mechanistischen Zusammenhang zwischen Vitamin D Abbaurate, Tumorwachstum und Tumorumgebung zu zeigen brauchen wir in vivo Studien. Daher ist die Verwendung unseres Mausmodells gerechtfertigt und kann nicht durch Zelllinienexperimente ersetzt werden.

Reduction: Alle Versuchsbedingungen werden standardisiert. Durch eine gewissenhafte Probengrößenberechnung haben wir die geringste Anzahl an Tieren gewählt, die zu einem signifikanten Ergebnis unserer Studie führen wird.

Refinement: Um eine unnötige Tumorbelastung zu verhindern, wird in einem Vorversuch die Zellzahl eruiert, die zur Bildung von Tumoren notwendig ist.

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

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

Toxoplasma gondii ist ein intrazellulärer Parasit, welcher abhängig von der geographischen Verteilung 16-40 % der Einwohner Mitteleuropas infiziert hat, wobei in Österreich 35 % der Bevölkerung seropositiv sind. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine Infektion mit einem Parasiten zu einer veränderten Immunantwort des Wirtes führen kann. In diesem Projekt wird untersucht, ob und auf welche Weise eine Infektion mit *Toxoplasma gondii*, die Effektivität und Wirkungsweise von verschiedenen Impfstoffen beeinflusst.

2. Art und Anzahl der Tiere

282 Stück BALB/c Mäuse

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

Es handelt sich um ein etabliertes InfektionsMausmodell, wobei in vitro Versuche mit den entnommenen Organen erst nach in vivo Studien durchgeführt werden können. Weiters wurde die Zahl der Versuchstiere mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich gehalten.

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

Fetales und maternales EKG sowie Stresshormonprofile bei der Kuh im peripartalen Zeitraum Trächtigkeits- und Geburtsprobleme tragen erheblich zu Erkrankungen und Verlusten bei Haustieren bei. Zahlenmäßig die größte Bedeutung haben Schweregeburten beim Rind. Eine Reduzierung dieser Tierverluste ist zum einen eine Frage des Tierschutzes und zum anderen von wirtschaftlicher Bedeutung. Für ein gutes Management von Risikoträchtigkeiten ist eine genauere Betrachtung des peripartalen Zeitraumes und des geburtsauslösenden Momentes notwendig, um rechtzeitige Maßnahmen zu ergreifen und so das Leben von Muttertier und Kalb zu sichern.

Das Trächtigkeits- und Geburtsmonitoring bei Rindern hat anders als z.B. bei Pferden in den letzten 20 Jahren nur wenige Fortschritte gemacht. Standardmethode zur Trächtigkeitskontrolle bei hochtragenden Kühen ist nach wie vor die rektale Untersuchung, die teilweise durch eine Ultraschalldiagnostik ergänzt wird. Dies stellt aber immer nur eine Momentaufnahme dar. Auch wenn es beim Rind einige Parameter gibt, die auf einen lebenden Fetus hindeuten (Uterinschwirren, Östrogenkonzentration im Blut), so sind diese nicht immer eindeutig. Jedoch ist das tierärztliche Vorgehen bei Kühen mit Trächtigkeitsproblemen von der Vitalität des Fetus abhängig, weshalb eine eindeutige Evaluierung wichtig ist.

Untersuchungen zur Kortisol-, Katecholamin- und Endorphinfreisetzung klassifizieren die Geburt beim Kalb als deutliche Stresssituationen. Der Geburtsstress des Muttertieres ist beim Rind bisher nicht systematisch anhand physiologischer Stressparameter untersucht worden. Nach Einschätzung von Tierärzten in Umfragen sind Schweregeburten beim Rind mit deutlichen Schmerzen für die Tiere verbunden. Ob und wann bei Kühen mit Geburtsstörungen eine Schmerzmedikation indiziert ist, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Ziele der Studie

In der geplanten Studie wird die Belastung von Kühen und Kälbern während der späten Trächtigkeit und Geburt anhand von Kortisolbestimmungen im Speichel und fetomaternalen Elektrokardiogrammen (Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität) analysiert. Dabei werden Normalwerte für die erfaßten Parameter bei Kühen mit intakter Trächtigkeit und ungestörter Geburt erhoben und Veränderungen im Vorbereitungsstadium zur Geburt erfaßt. In einer zweiten Gruppe von Kühen wird die Geburt medikamentös eingeleitet, um eine etwaige Abweichung von Spontangeburt zu bewerten zu können. Die aus beiden Gruppen gewonnenen Daten dienen als Vergleichswerte für ein pathologisches Geschehen im peripartalen Zeitraum und sind damit zur Erkennung von Trächtigkeits- und Geburtsverlusten bei der Kuh und ihrem Kalb geeignet.

In der geplanten Studie erfolgt das Monitoring der Tiere vor allem mit nichtinvasiven Methoden (externe Ableitung eines EKG mittels eines mobilen Geräts, Bestimmung von Stresshormonen im Speichel). Weiterhin wird einmal tägliche einer Blutprobe bei Kühen genommen. Durch Verzicht auf Dauervenenkatheterisierung und häufige Blutentnahmen werden stärker belastende Untersuchungsschritte vermieden, so dass es zu keiner versuchsbedingten Belastung der Tiere und nicht zu einer Verschiebung des Stresshormonprofils und Einschränkung der Aussage der Studie kommt. Insgesamt ist die Belastung der Tiere als geringgradig einzuschätzen.

In diese Studie werden insgesamt 20 Kühe und ihre neugeborenen Kälber einbezogen (n=40). Es ist offensichtlich nur an lebenden Tieren möglich den Geburtsvorgang zu studieren ("Replacement" nicht möglich). Zur Reduzierung der Tierzahl und Verbesserung einer statistisch gesicherten Aussage werden nur Tiere der Rasse Fleckvieh (Vermeidung rassespezifischer Unterschiede, d.h., Reduzierung und "Refinement") und nur Tiere, die schon mindestens ein Kalb geboren haben, untersucht. Damit wird das bei Erstkalbinnen erhöhte Schweregeburtsrisiko ausgeschlossen. Weiterhin werden nur Kühe mit Einlingsträchtigkeiten in die Versuchsgruppen aufgenommen. Dafür wird vor Projektbeginn eine Zwillingssträchtigkeit mittels fetomaternaler Elektrokardiographie ausgeschlossen.

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

Entsprechend der REACH-Verordnung der EU als auch in der Arzneimittelentwicklung müssen Chemikalien auf ihre Sicherheit hin geprüft werden. Für das Erkennen eines gentoxischen/mutagenen Potenzials stehen bewährte Teststrategien zur Verfügung.

Nichtgentoxische Kanzerogene (NGK) stellen ein großes Problem dar, da aufwendige Langzeittierversuche zu ihrer Identifizierung notwendig sind. Viele der bisher nicht näher untersuchten Tausenden von Altchemikalien, die seit Jahrzehnten produziert werden bzw. noch als Kontaminanten in der Umwelt vorkommen, sind wahrscheinlich NGK. Auch in Entwicklung befindliche Medikamente fallen häufig in diese Kategorie. Ein besseres mechanistisches Verständnis der nicht gentoxischen Kanzerogenese könnte es ermöglichen Tests zur leichteren Identifizierung von NGK zu entwickeln bzw. das Risiko von NGK für die Gesundheit des Menschen besser abzuschätzen. Das Ziel des vorliegenden Projekts ist, entscheidend zu einem besseren Verständnis für den kanzerogenen Wirkmechanismus von NGK beizutragen und das Risiko für den Menschen besser abschätzbar zu machen.

Die benötigte Anzahl von 504 Mäusen wurde mittels Fallzahlberechnung auf ein Minimum beschränkt. Zudem werden die Tiere unter standardisierten Bedingungen gehalten und betreut, sodass eine dadurch erzielte geringere Streuung der Ergebnisse zu einer weiteren Verminderung der Tierzahl beiträgt.

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 Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine Kombination der Strahlentherapie mit neuartigen Hemmstoffen der DNS-Schadensantwort (DNA damage response-Inhibitoren, DDRI) zu einer verstärkten Ausprägung von frühen Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut führt, was den Therapieerfolg gefährden würde. 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 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 bedeutsam.

Hemmstoffe der DNS-Schadensantwort (DDRI) zählen zu den neuartigen, sog. Biologisch-zielgerichteten Substanzen, mit spezifischen Eingriffen in den Tumorstoffwechsel. Dies birgt jedoch immer die Gefahr verstärkter Nebenwirkungen, was hier abgeklärt werden soll. Das Vorhaben dient damit einer Verbesserung der Therapie der sehr häufigen Kopf-Hals-Tumoren durch Vermeidung unnötiger Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie mit DDRI.

2. Art und Anzahl der Tiere

Alle Versuche sollen an Mäusen des Inzucht-Stammes C3H/Neu durchgeführt werden. Es sind insgesamt 995 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) 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, aber 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 langem etablierten und akzeptierten Tiermodell. Die Bestrahlung der Mundschleimhaut ist nicht mit Schmerzen verbunden. Für die vorgesehenen DDRI haben 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Die Inzidenz für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung liegt in Europa bei ca. 10,4 pro 100.000 Menschen. Die chronisch entzündliche Dickdarmentzündung stellt aufgrund ihres langen Verlaufes sowohl eine Belastung für PatientInnen als auch für das Gesundheitssystem dar. Ein wichtiges Merkmal der Krankheit ist die vermehrte Ansiedlung von Leukozyten in der Darmschleimhaut, wobei Enzyme ausgeschüttet werden, die die Darmschleimhaut schädigen. In diesem Versuch soll ein Hemmstoff im auf seine Wirksamkeit überprüft werden. Diese Untersuchung ist eine Voraussetzung für die Translation der zellbiologische in-vitro Untersuchungen in die präklinische Phase und in weiterer Folge in die Phase 1 einer möglichen Zulassung zum Medikament

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Hemmstoff wird 54 Mäusen, die eine Dickdarmentzündung durch Verabreichung von Dextransulfat mit dem Trinkwasser entwickelt haben, ebenfalls mit dem Trinkwasser verabreicht.

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

Im Sinne der 3R wurde die Anzahl der Tiere durch eine Fallzahlanalyse statistisch berechnet und die Verabreichung der Testmedikation im Sinne des Tierwohls modifiziert (Gabe per os).

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

Projektziel ist das Erlernen des klinischen Untersuchungsganges sowie praktischer Handgriffe und Tätigkeiten am Tier. Dies dient der Vorbereitung für den Praxisalltag und dem Erwerb praktischer Kenntnisse für die zukünftige Berufsausübung im Bereich der Nutztierhaltung. In das Projekt werden 100 Rinder verschiedener Altersgruppen und 70 Schafe einbezogen. Die Anleitung zur Durchführung der Untersuchungsgänge und der praktischen Handgriffe werden nur unter Aufsicht eines erfahrenen Tierarztes durchgeführt/ sodass dieser die getätigten Maßnahmen zum Wohl der Tiere sofort unterbrechen oder abbrechen kann. Alle Maßnahmen werden nach derzeitigem Wissensstand als „good clinical practice“ durchgeführt sodass den Tieren unnötige Schmerzen und Leiden erspart bleiben. Es sind darüber hinaus keinerlei Schäden zu erwarten. Durch die große Anzahl an Tieren kann eine Mehrfachbelastung von Tiere vermieden bzw. minimiert werden.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Training praktischer Arbeiten an Übungstieren“

Ziel der Studie: In diesem Projekt werden praktische Arbeiten an Mäusen und Ratten trainiert. Mitarbeiter werden in verschiedenen Übungseinheiten in unterschiedlichen Applikationsformen, wie z.B. der subkutanen, intraperitonealen und intramuskulären Injektion, sowie in verschiedenen Blutentnahmetechniken, wie der Injektion in die Schwanzvene geschult. Des Weiteren werden sie in verschiedenen Verhaltenstest und Narkosemethoden trainiert. Ziel dieses Projekt ist es die Mitarbeiter soweit zu schulen, dass sie selbständig gezielte praktische Arbeiten durchführen können.

Schaden und Nutzenabklärung: Da unsere Mitarbeiter über verschiedene praktische Fertigkeiten, wie Injektionstechniken und Blutentnahmetechniken verfügen müssen und dabei ein korrektes praktisches Arbeiten von großer Bedeutung ist, werden neue Mitarbeiter in den verschiedensten Techniken eingeschult und trainiert. Die Übenden müssen vor der praktischen Arbeit am Tier die erforderlichen SOPs durchlesen, zusätzlich werden die Durchführenden von erfahrenen Mitarbeitern in die unterschiedlichen Techniken theoretisch eingeschult. Erst dann werden die verschiedenen Techniken am Tier ausgeführt und geübt. Im Anschluss daran müssen die Übenden eine praktische Prüfung bei einem erfahrenem Mitarbeiter oder dem Tierarzt ablegen. Durch eine effiziente Übung soll somit verhindert werden, dass Tiere durch fehlerhaftes Arbeiten Leiden erfahren. Die Anzahl der Versuchstiere könnte somit in Zukunft verringert werden.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 200 nicht transgene Mäuse und 100 wildtyp Ratten beantragt.

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

Da die Durchführung unterschiedlicher Applikationstechniken, Blutentnahmetechniken und Verhaltenstests einer Übung bedarf, ist es unabdingbar Tierpfleger und Studienpersonal in das praktische Arbeiten einzuschulen. Dabei ist es notwendig Übungstiere zu verwenden. Es wird die geringst mögliche Anzahl an Tieren gewählt. Da jedoch immer neue Mitarbeiter eingeschult werden müssen und sich das Projekt auf 5 Jahren erstreckt, ist es erforderlich, die angegebene Menge an Tieren zu verwenden.

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 Platz 3 der häufigsten Todesursachen darstellen, keine effektive und nebenwirkungsarme Therapie. Ziel ist es in diesem Projekt, durch spezifische Deletion bestimmter Targetgene von Wachstumsfaktoren, die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Maus zu verhindern bzw. zu verringern. Diese präklinischen Ergebnisse sind dann auf den Menschen übertragbar und dienen der Entwicklung neuer, nebenwirkungsfreier Therapien für kardiovaskuläre Erkrankungen

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, 450

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

Zahlreiche in vitro Vorversuche zeigten eine mögliche relevante Rolle spezifischer, durch Wachstumsfaktoren-induzierter Moleküle bei kardiovaskulären Erkrankungen und lassen eine Rolle dieser Gene in kardiovaskulären Erkrankungen vermuten. Komplexe pathophysiologische Zusammenhänge, die kardiovaskulären Erkrankungen zugrunde liegen, können nur im lebenden Organismus untersucht werden. Deshalb können wir zur Entwicklung neuer Therapeutika in kardiovaskulären Erkrankungen den Einsatz von Tiermodellen nicht vollständig verhindern. Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl von an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht. Alle Tiere werden unter optimalen, überwachten und schmerzfreien Konditionen gehalten.

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

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

Komplikationen der Atherosklerose, wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Es wurde gezeigt, dass bei der Entstehung der Atherosklerose neben der Hypercholesterinämie, proinflammatorische Prozesse eine bedeutende Rolle spielen. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt.

Bei den geplanten Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe, es werden Zellen des Knochenmarks durch intravenöse Injektionen zwischen den transgenen Mauslinien übertragen. Dies kommt einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleich.

Durch die Durchführung der beschriebenen Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

2. Art und Anzahl der Tiere

340 Mäuse mit genetischem C57/BL6 Hintergrund; diese Zahl ergibt sich aus 80 gleichaltrigen männlichen Mäusen für die Experimente (4 Gruppen: pro Gruppe 15 Empfänger-mäuse und 5 Spendermäuse). 260 Zuchtmäuse werden benötigt um die 80 männlichen Mäuse gleichen Alters für die geplanten Experimente zu erhalten.

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

Vermeidung: In vitro Modelle und auch klinische Ansätze zur Untersuchung der Entstehung und Progression der Atherosklerose sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft limitiert. Die hier vorgestellten Versuche, die uns erlauben würden pathophysiologische Prozesse im Rahmen der Entstehung der Atherosklerose in einem lebenden Organismus zu untersuchen und damit in vitro gewonnene Daten auf ihre Aussagekraft zu beurteilen, sind unserer Meinung nach von großer Wichtigkeit.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wurde durch größtmögliche Standardisierung (gleiches Geschlecht, gleiches Alter) und der daher zu erwartenden geringen Streuung so niedrig wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Die geplanten Versuche mit Knochenmarkstransplantationen stellen gegenüber einem Atherosklerose-Mausmodell ohne Knochenmarkstransplantation eine substantielle Verbesserung für die Datengewinnung dar. Diese Versuche ermöglichen es, die Rolle von spezifischen Proteinen die von hämatopoetischen bzw. nicht-hämatopoetischen Zellen produziert werden bei der Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose zu unterscheiden.

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

Im Rahmen dieses Workshops werden Standards der Leber- und Gallenwegschirurgie aufbauend auf eine effiziente präoperative Abklärung mittels bildgebender Verfahren, Grundlagen der Labordiagnostik und spezielle diagnostische Verfahren vorgetragen. Besonderes Augenmerk wird auf die spezielle chirurgische Anatomie mit ihren vielfältigen Variationen dieser Region und der damit verbundenen Problematik für den ausführenden Chirurgen gelegt.

Der Schwerpunkt der Veranstaltung liegt in den speziell chirurgischen Kapiteln wie Indikationsstellung, Resektionsverfahren an der Leber und an den intra- und extrahepatischen Gallenwegen. Ein spezielles Kapitel ist den chirurgischen Prinzipien bei der Versorgung von Lebertraumen gewidmet. Ebenso werden auch mögliche laparoskopische Techniken im Rahmen der Leberchirurgie vorgezeigt.

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Hausschweine

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

Um die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden alle Übungen im Rahmen dieses Workshops, die auch an einem humanen Kadaver vorgeübt werden können, an diesen durchgeführt. Alle chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier ausgeführt ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion.

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

Funktionen von epidermalen Langerhans Zellen:

Die Haut ist ein hoch spezialisiertes Gewebe, das nicht nur eine physikalische Barriere zur Umgebung darstellt, sondern mit ihrer großen Oberfläche eine wichtige Eintrittsstelle für Gifte, infektiöse Keime oder Allergene (allgemein als "Antigene" bezeichnet) bietet. Sie verfügt deshalb über ein komplexes Netzwerk an Immunzellen, den sogenannten dendritischen Zellen. Diese nehmen Krankheitserreger in sich auf und wandern damit zu den Lymphknoten, wo sie die eigentliche Abwehrreaktion in Gang setzen. Dabei werden weitere Immunzellen aktiviert, die letztendlich die Beseitigung der Keime oder infizierter Körperzellen bewerkstelligen. In der Haut befinden sich verschiedene Typen dendritischer Zellen. Die Epidermis enthält ausschließlich Langerhans Zellen, die wegen ihrer Lage in der äußersten Hautschicht lange Zeit als die wichtigsten Zellen für den Start einer Abwehrreaktion gehalten wurden. Vor einigen Jahren hat man jedoch erkannt, dass die meisten Reaktionen gegen Hautkeime oder -allergene auch ohne Langerhans Zellen zustande kommen. Obwohl diese in Zellkultur alle Merkmale und Funktionen zeigen, die man von dendritischen Zellen kennt, liegt damit ihre Bedeutung für den Organismus völlig im Dunkeln. Üblicherweise werden Immunreaktionen der Haut untersucht, indem geringe Mengen eines Impfstoffes oder eines meist abgetöteten Keims in die Haut injiziert oder auf die Haut aufgetragen werden. Damit haben jedoch alle Typen von dendritischen Zellen der Haut die Chance, die Fremdstoffe aufzunehmen und eine Reaktion zu starten wodurch es sehr schwierig wird, die Rolle der einzelnen Zelltypen bei diesem Geschehen isoliert zu untersuchen. Im vorliegenden Projekt verwenden wir daher spezielle Mausstämme, in denen ein modellhaftes Antigen ausschließlich in den Langerhans Zellen selbst gebildet werden kann. Die dadurch ausgelösten Immunreaktionen können somit ausschließlich auf die Funktionen der Langerhanszellen zurückgeführt werden. Für das Projekt, das über drei Jahre laufen wird, wurden 744 Mäuse beantragt. Die Eingriffe an den lebenden Versuchstieren sind hauptsächlich Injektionen ähnlich unseren Schutzimpfungen und Blutabnahmen zur Analyse der Immunreaktion. Von der laufenden Immunreaktion selbst ist, ähnlich der Wirkung von Schutzimpfungen, keine nennenswerte Beeinträchtigung der Tiere zu erwarten. Da die meisten Analysen *post mortem* an schmerzfrei getöteten Mäusen erfolgen, kann die Belastung der Tiere während des Versuchs minimal gehalten werden. Die Zahl der benötigten Tiere wurde nach statistischen Verfahren so berechnet, dass ein aussagekräftiges Ergebnis mit der geringstmöglichen Zahl an Versuchstieren erreicht wird. Durch fortlaufende Miniaturisierung der Analyseverfahren kann die benötigte Menge an biologischem Material sehr gering gehalten werden, was die Belastung der Tiere z.B. bei Blutabnahmen weiter verringert. Aus der Analyse der Immunreaktionen in diesen Tieren erwarten wir uns aufschlussreiche Informationen über das Wirken der Langerhans Zellen bei einer Immunreaktion der Haut. Eine möglichst genaue Kenntnis solcher Prozesse ist die Basis für das Verständnis von Hautkrankheiten wie Allergien, Ekzemen, Neurodermitis, Infektionen und Autoimmunreaktionen. Da viele Schutzimpfungen ebenfalls über die Haut verabreicht werden, dienen diese Kenntnisse auch der Verbesserung von Impfstoffen.

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

Die aktuell einzige Therapiemöglichkeit gegen allergische Erkrankungen ist die Allergenspezifische Immuntherapie. Diese wird jedoch von vielen Patienten vorzeitig abgebrochen, da sich die Behandlungsdauer über mehrere Jahre erstreckt, bis zu 100 Injektionen erforderlich sind, lokale sowie systemische Nebenwirkungen auftreten können, und sich Therapieerfolge in der Regel erst im Folgejahr nach Abschluss der Therapie zeigen. In einer bereits veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass spezifische Immuntherapie über Mikroporen in der Haut eine effiziente und schmerzfreie alternative Methode darstellt, die auf eine erhöhte Akzeptanz bei allergischen Patienten hoffen lässt. Ziel des vorgelegten Projektes ist es, verbesserte Therapeutika hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit in der spezifischen Immuntherapie über die Haut zu entwickeln. Dabei handelt es sich um Mikro- und Nanopartikelformulierungen, die auf Grund ihrer Eigenschaften bevorzugt von Antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen werden, und in der Folge zu verstärkten antiallergischen Immunreaktionen führen sollen. Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen durch die Therapie könnte durch die speziellen Eigenschaften dieser Formulierungen verhindert werden. Durch eine Steigerung der Effizienz zukünftiger Therapeutika wäre eine Reduktion der Zahl der Behandlungen möglich, wodurch die Therapiedauer verkürzt und die Abbruchrate reduziert werden könnte. Geplant sind sowohl präventive als auch therapeutische Ansätze in etablierten Mausmodellen. Für den präventiven Ansatz werden die Versuchstiere zunächst mit dem jeweiligen Wirkstoff über Mikroporen in der Haut immunisiert und anschließend einer allergischen Sensibilisierung unterzogen. Im therapeutischen Ansatz werden bereits sensibilisierte Mäuse mit dem jeweiligen Therapeutikum behandelt. Bei der Entwicklung dieser Methoden und der zeitlichen Abläufe wurde besonders darauf geachtet, eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere bei möglichst hohem Wissenszuwachs zu gewährleisten. Die verwendeten Methoden fallen daher fast ausschließlich in die geringste Schweregradkategorie. Die Zahl der benötigten Versuchstiere, die pro Gruppe erforderlich ist, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, wurde auf Basis bereits veröffentlichter Studien mit vergleichbaren experimentellen Ansätzen unter Zuhilfenahme eines Statistikprogrammes zur Gruppenzahlberechnung ermittelt. Insgesamt erfordern die geplanten Versuche eine Zahl von 674 Versuchstieren. Dabei handelt es sich ausschließlich um Mäuse vom Stamm BALB/c. Um die Zahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten, werden sämtliche unterschiedlichen Formulierungen im Vorfeld mit Hilfe von Zellkulturtechniken ausführlich getestet. Daher werden in vivo Experimente nur mit den ausgewählten Formulierungen durchgeführt, die sich zuvor in vitro als besonders effizient sowohl bezüglich ihrer Aufnahme durch Antigen-präsentierende Zellen, als auch hinsichtlich ihrer Kapazität, Immunreaktionen vom anti-allergischen T-Helfer 1 oder einem regulatorischen T-Helfer Typ zu induzieren, gezeigt haben.

Die aus dem vorgelegten Projekt zu erwartenden Ergebnisse können einerseits helfen, die Allergenspezifische Immuntherapie über die Haut als schmerzfreie alternative Methode zur Injektion zu etablieren. Andererseits können die im Rahmen des Projektes evaluierten Mikro- und Nanopartikelformulierungen auf längere Sicht gesehen die momentan zur spezifischen Immuntherapie verwendeten Allergen-Extrakte ersetzen. Diese sind nur unzureichend charakterisiert und bergen das Risiko, Patienten durch die Therapie gegen Bestandteile neu zu sensibilisieren. Zusammenfassend kann erwartet werden, dass die im Rahmen des vorgelegten Projektes gewonnen Erkenntnisse zur Entwicklung neuer effizienter Therapeutika gegen allergische Erkrankungen und zum Einsatz verfeinerter Applikationsmethoden beitragen können. Dadurch ist eine gesteigerte Akzeptanz der Allergen-spezifischen Immuntherapie durch die Patienten und eine Reduktion der in den letzten Jahren enorm gestiegenen Kosten, die unser Gesundheitssystem zur Linderung der Symptome von Allergien ausgeben muss, zu erwarten.

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

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

Die Verwertung von Nebenströmen der Lebensmittelindustrie wird aufgrund des vorhersehbaren Anstiegs der Weltbevölkerung und der daraus resultierenden Nahrungsmittelknappheit ein zentrales Forschungsthema der nächsten Jahre sein. Das vorliegende Projekt soll zu diesem Thema einen wertvollen Beitrag leisten, indem die derzeit häufig, jedoch zu Unrecht als minderwertiges Nebenprodukt abqualifizierte Weizenkleie ökonomisch sinnvoll genutzt und damit die Konkurrenzsituation bezüglich der Nahrung zwischen Mensch und Tier entschärft wird. Durch gezielte Vorkonditionierung der Weizenkleie soll ein Mehrwert des Produktes generiert werden. In diesem Versuch werden die relative Nährstoff- und Phosphorverdaulichkeit, sowie die N-Bilanz der zwei modifizierten Kleievarianten im Vergleich zur normalen Weizenkleie ermittelt. Darüber hinaus soll eruiert werden, inwieweit der Phytat-gebundene Phosphor in der vorbehandelten Kleie, im Vergleich zur unbehandelten Kleie, verfügbar gemacht werden kann. Dafür werden die Tiere in Stoffwechselkäfigen gehalten und der ausgeschiedene Kot und Harn chemisch analysiert. Zur Gewinnung von Harn und Kot sind die Tiere einem geringen Schweregrad ausgesetzt. Der zu erwartende Schaden beläuft sich somit nahezu auf null, da die Tiere nach der Versuchsphase für ihre eigentliche Bestimmung herangezogen werden können.

2. Art und Anzahl der Tiere

9 männlich kastrierte Mastschweine, Dreirassenkreuzung (Duroc×Landrasse+Pietrain)

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

Durch den Versuchsaufbau im lateinischen Quadrat, welcher den Richtlinien für Verdaulichkeitsversuche mittels der Quantifizierungsmethode entspricht, kann die Anzahl der Versuchstiere drastisch minimiert werden und ermöglicht trotzdem statistisch aussagekräftige Ergebnisse. Die Forschungsfrage kann nicht über Ersatzmethoden beantwortet werden, da Ausscheidungsprodukte eines intakten und gesunden Organismus untersucht werden müssen, um die in-vivo Verdaulichkeit beurteilen zu können. In-vitro Untersuchungen können für die geplante Studie im Besten Fall nur zur groben Einschätzung der enzymatischen Verdauungsvorgänge im Dünndarm herangezogen werden, jedoch nicht für die mikrobielle Fermentation im Dickdarm.

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

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

Das Konzept der gemeinsamen Verabreichung von Antibiotika und Effluxpumpeninhibitoren erscheint als eine mögliche Strategie zur Überwindung von bakterieller Resistenzen bzw. zur Wirkungssteigerung einer antimikrobiellen Therapie bei der Behandlung von Infektionskrankheiten. Der Beweis einer positiven Auswirkung auf therapeutische Wirksamkeit und das klinische Outcome ist allerdings ausständig. Mit der vorliegenden Studie wird erstmalig geprüft, ob durch die begleitende Verabreichung eines Effluxpumpeninhibitors die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Therapie gesteigert werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere 147 Ratten

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

Vorab durchgeführte *"in vitro"* Studien zeigten einheitlich vielversprechende Ergebnisse bezüglich der Kombination eines Antibiotikums mit Effluxpumpeninhibitoren. Für die Testung der klinischen Wirksamkeit sind keine Ersatzmethoden verfügbar. Durch die vorab gewonnen Daten aus *"in vitro"* Studien sowie durch die Anwendung von standardisierten Methoden wird eine maximale Reduktion der notwendigen Tiere erreicht. Die Versuchsdurchführung erfolgt an einem standardisiertem Modell, wodurch eine niedrige Streuung und somit eine maximale Reduktion der Tierzahl gegeben ist.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Behandlung von Parkinson in transgenen Mäusen“

Ziel der Studie: In dieser Studie werden transgene Parkinson Mäuse verwendet. Diese sollen intraperitoneal mit einer Substanz behandelt werden, die zur Verbesserung der Symptome der Parkinson Erkrankung führen soll. Die Tiere werden anschließend im Verhalten charakterisiert und dann euthanasiert um Blut, Gehirn, Gehirnflüssigkeit und Leber zu gewinnen. Diese werden auf Veränderungen durch das Transgen untersucht. Durch dieses Projekt soll es möglich sein ein Arzneimittel gegen Parkinson auf seine Wirksamkeit zu untersuchen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Parkinson Krankheit ist eine langsame fortschreitende neurologische Erkrankung. Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Krankheit zeichnet sich durch allgemeine Bewegungsstörungen-bzw. Bewegungsarmut aus. Sie macht sich bei allen Bewegungen bemerkbar. Neben diesen Symptomen kann es auch zu psychischen Störungen und vegetativen Veränderungen kommen. Trotz Kenntnis der Symptomatik von PD sind die Krankheitsmechanismen noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Krankheit ist somit noch nicht heilbar.

Die Mäuse, die für dieses Projekt verwendet werden sind genetisch verändert. Die Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome und die motorischen Defizite können nur in speziellen Verhaltenstest erkannt werden.

Da durch die Erforschung einer Substanz gegen die Parkinson Erkrankung ein neues Medikament entwickelt werden soll, das geringere Nebenwirkungen aufweisen soll als die Medikamente, die zur Zeit auf dem Markt sind, und die Tiere in diesem Projekt nur eine geringe Beeinträchtigung erfahren, überwiegt der Nutzen dem Schaden am Tier.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden 360 transgene Parkinson Mäuse und 90 nicht transgene Mäuse beantragt.

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

Um die Parkinsonerkrankung erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Eine gewisse Gruppengröße ist dabei erforderlich um statistisch aussagekräftige Resultate zu erzielen. Nur durch die Verwendung von Parkinsonmäusen kann es möglich sein, neue und effiziente Medikamente gegen die Parkinson Erkrankung zu testen.

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

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

Verbesserung von Allergieimpfstoffen: IgE-vermittelte Allergien stellen eine häufige immunologische Erkrankung besonders in industrialisierten Ländern dar. Die Entwicklung von Allergieimpfstoffen ist daher ein wesentliches Ziel. Ein neuer Allergieimpfstoff gegen die Pollen des Wiesenlieschgrases, unter dem die meisten Graspollenallergiker in unseren Breiten leiden, hat sich in ersten klinischen Studien bewährt. Dieser ist so konzipiert, dass nur mehr kleine Teile der für die Allergien verantwortlichen Eiweiße, der Allergene, verwendet werden, was Nebenwirkungen drastisch reduziert. Dieser Impfstoff ist an ein weiteres Eiweiß gekoppelt um eine gute Antikörperproduktion gegen die Graspollenallergene zu bewirken, die wiederum vor den eingeatmeten Pollen schützen. Um eine Reduktion der oftmaligen Impfungen und die Allergenmenge zu reduzieren und um die Immunantwort besser zu steuern soll ein weiterer Hilfsstoff (Adjuvans) in Kombination mit dem bestehenden Impfstoff ausgetestet werden. Eine Verbesserung der Immunantwort wäre eine wesentliche Verbesserung der Impfstoffe und würde vielen Graspollenallergikern zu Gute kommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

354 Tiere der Spezies *Mus musculus* (background Balb/c)

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

Die Gruppengrößen wurden so gewählt, dass möglichst wenig Tiere eingesetzt werden müssen, um noch eine aussagekräftige statistische Auswertung zu ermöglichen. Durch die Kombination von Adjuvantien-Vergleichsstudien und Immunogenitätsstudien kann die Anzahl der Tiere reduziert werden, da beide Fragestellungen mit einer möglichst geringen Tieranzahl beantwortet werden können.

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

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

Dieses Projekt betrifft eine monogenetisch vererbte, neurodegenerative Erkrankung mit sehr variablem Verlauf. Häufig tritt noch im Kindesalter -nach normaler Entwicklung -eine letale Entzündung und rasche Zerstörung der weißen Substanz des Großhirns auf. In der milderen Variante erleiden junge Erwachsene eine langsam fortschreitende Schädigung der Nervenbahnen und des Rückenmarks. Für die Mehrzahl der Patienten gibt es derzeit keine Heilung; im Idealfall kann die Hirnentzündung durch eine Knochenmarktransplantation rechtzeitig gestoppt werden. Immunzellen der Makrophagen-Linie, die sich aus Stammzellen des Knochenmarks entwickeln können, sind wahrscheinliche Kandidaten für diesen Erfolg. Im aktuellen Projekt wollen wir Krankheitsmechanismen und neue Therapieansätze, gezielt in Makrophagen studieren. Hier wäre es vom besonderen Interesse ein verwandtes Gen, als Ersatz für die fehlende Funktion des in Patienten mutierten Gens, zu aktivieren. Zu diesem Zweck sollen vorhandene Mausstämme mit Mutationen in den krankheitsrelevanten Genen, die den Abbau bestimmter Fette betreffen, eingesetzt werden. Die Mäuse werden als Spender für Makrophagen, die sich nach einem Stimulus in der Bauchhöhle ansammeln, benötigt. Zur Entnahme der Zellen wird die Maus eingeschläfert, danach folgen alle weiteren Experimente in der Zellkultur. Die Verfügbarkeit von Mausmodellen mit gezielten genetischen Veränderungen, ermöglicht es uns in vorklinischen Studien wichtige Aspekte neuer Therapien zu erarbeiten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus (*Mus musculus*), Stamm C57BL/6, insgesamt 70 Wildtyp-Mäuse; sowie von drei Mutanten mit gezielter Inaktivierung verschiedener Gene des Lipidstoffwechsels, je 42 Mäuse.

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

-Zur Vermeidung von Tierversuchen haben wir Voruntersuchungen mit Gewebeproben, sowie mit kultivierten humanen Blut- und Hautzellen von gesunden Probanden und Patienten, durchgeführt. Für viele Fragestellungen liefern aber nur Individuen mit bestimmten Mutationen eine schlüssige Antwort. Durch genaue Planung der Experimente und der statistischen Auswertung versuchen wir die Zahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten. Für alle Experimente werden Mäuse vom selben Geschlecht, Alter und genetischen Hintergrund (alle Mutanten sind über mindestens 10 Generationen auf denselben Mausstamm zurück gekreuzt) vorgesehen. Die Versuchskohorten werden aus möglichst nahe verwandten Würfen ausgesucht, die alle aus einem Raum mit identischen Haltungsbedingungen stammen. Aufgrund dieser Maßnahmen werden die biologische Variation, und damit die benötigten Tierzahlen, verringert. Die Belastung für die experimentellen Tiere wird möglichst gering und kurz gehalten. Bei allen Vorgängen, die Zellkultur als eine mögliche Alternative erlauben, wird diese verwendet.

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

Österreich ist im Bereich der Organtransplantation weltweit führend und hat in Bezug auf die Bevölkerungsgröße eine der höchsten Transplantationsfrequenzen. Um den weiterhin steigenden Bedarf an Transplantationen abdecken zu können und Kollegen in Ausbildung einen umfassenden Überblick geben zu können wird ein einwöchiger Kurs abgehalten in dem alle Teilbereiche abgedeckt werden sollen. Da im Rahmen der Kursdauer von einer Woche eine Teilnahme an einer klinischen Organtransplantation nicht sichergestellt werden kann, ist eine Demonstration der erforderlichen Techniken am Schweinmodell vorgesehen. Hierbei sollen die Organ-Entnahme, die ex vivo-Perfusion und die Implantation praktisch technisch erläutert und den Teilnehmern die einzelnen Schritte nähergebracht werden. Die Versuche werden als Akuteingriffe in Vollnarkose mit sofortiger Einschläferung der Tiere durchgeführt. Im Jahr 2013 sollen insgesamt 2 Kurse stattfinden. Insgesamt sollen zu den Kursterminen je 2 Transplantationen durchgeführt werden. 2 Tiere dienen dabei jeweils als Spender und 2 Tiere als Empfänger, sodass pro Kurstermin 4 Edelschweine mit einem Körpergewicht von 35-45 kg benötigt werden.

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

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

Die Psoriasis (Schuppenflechte) ist eine chronische, die Lebensqualität der betroffenen Personen stark einschränkende Hautkrankheit, die auch Innere Organe (z.B. Gelenke) befallen kann. Die Ursache der Psoriasis ist nach wie vor ungeklärt. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Entzündungsbotenstoffe (sogenannte Zyto- und Chemokine) in der Haut von Psoriasis-Patienten stark hochreguliert und ursächlich an der Ausbildung einer Psoriasis beteiligt sind. Im Rahmen dieses Projektes sollen Zytokine und Chemokine sowie deren mögliche Blockade in der Haut eines etablierten Mausmodells untersucht werden. Erkenntnisse aus dem beantragten Versuch sollen zur Aufklärung der Entstehung einer Psoriasis beitragen, wodurch in Zukunft neue Therapieansätze entwickelt werden sollen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Versuchstiere werden 372 Mäuse mit Hintergrund B16 verwendet.

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

Vermeidung: Die In-vitro-Methoden sind an ihre Grenzen gestoßen. Aus diesem Grund ist der Schritt ins Mausmodell, um die gewonnenen Daten in einem lebenden und somit reaktionsfähigen Organismus zu bestätigen, unumgänglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere orientiert sich an einer Power-Berechnung der Mindestzahl an Tieren, die ein klares Ergebnis erwarten lassen. Die standardisierte Versuchsanordnung führt zusätzlich durch eine Verminderung der Streuung der Ergebnisse zu einer deutlich geringeren Tierzahl.

Verfeinerung: Die oben beschriebenen Mausmodelle stellen eine wesentliche Verbesserung gegenüber anderen etablierten Psoriasis-Mausmodellen dar, welche beispielsweise mit transplanteder menschlicher Haut auf immungeschwächte Mäuse arbeiten.

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

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

Eine Organtransplantation ist für viele Patienten mit terminalem Herzversagen die einzige Hoffnung auf Besserung ihrer Lebensqualität und verbessert die Überlebensprognose. Um nach einer erfolgten Transplantation eine Organabstoßungsreaktion im Empfänger zu vermeiden, wird häufig Antithymozyten Globulin (ATG), ein immunmodulierendes Medikament, eingesetzt. Zur Vermeidung von Schäden des Transplantationsorgans im Spender, verursacht durch das Eintreten des Hirntodes, gibt es derzeit noch kein etabliertes Management. Dieses Projekt soll die Wirkung von ATG auf die Herzfunktion im Spender untersuchen. Im Fokus steht dabei die Evaluation der Hämodynamik am isolierten Herzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 männliche OF-1 Mäuse

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

Das gesamte Tiermodell ist etabliert und wurde stetig weiterentwickelt. Aus diesem Grund ist es möglich, die Zahl der benötigten Tiere genauer zu kalkulieren (Sample Size Calculation). Weiters konnte die Studienpopulation mittels Reduzierung der Beobachtungszeit von bisher 6h 45min auf 3h 45min, eingegrenzt werden, da eine gesetzliche Schwebezeit vor Organentnahme von mind. 6h nicht mehr verpflichtend ist. Zur Evaluierung der Hämodynamik gibt es derzeit keine Alternative zum Tiermodell.

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

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

Patientinnen mit Leber-oder Gallengangserkrankungen produzieren sehr häufig Galle die ungewöhnlich hohe Konzentrationen an toxischen Komponenten aufweist. Diese sogenannte "toxische Galle" greift die Leber und Gallengänge an, was die zugrundeliegende Krankheit noch verschlimmert. Bis dato gibt es noch keine zufriedenstellende Behandlung für diese Art an Erkrankung. Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis entwickeln beispielsweise progressive Lebererkrankungen und sterben in Folge nicht vorhandener Therapien. Aus diesem Grund ist die Entwicklung von Medikamenten zur Verringerung der Galletoxizität von großer Wichtigkeit. Wir nehmen an, dass zwei spezifische Gallensäure Transporter den Transport der toxischen Komponenten vom Hepatozyten in die Galle favorisieren und somit zur Pathogenese der Krankheit beitragen. Aus diesem Grund planen wir transgene Mäuse, die diese beiden Gallensäuretransporter nicht exprimieren, zu studieren. Außerdem wollen wir wild typ Mäuse mit Inhibitoren dieser beiden Transporter behandeln. Wenn unsere Hypothese stimmt, sollten diese Tiere eine verringerte Toxizität ihrer Galle aufweisen und vor Leber-und Gallengangsschädigungen geschützt sein. Ist das der Fall, wäre die Inhibierung der beiden Gallensäure Transporter eine neue Strategie, um Patientinnen mit Leber-und Gallengangserkrankungen wie primär sklerosierender Cholangitis effektiv zu behandeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Transgene Tiere: 153 (Mäuse), Nicht transgene Tiere: 135 (Mäuse)

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

- Vermeidung: Zur Verringerung beziehungsweise Vermeidung der Tierexperimente werden *in vitro* Experimente durchgeführt. In diesen Zellkulturversuchen untersuchen wir den Transport von toxischen Komponenten aus dem Hepatozyten in die Galle. Aufgrund dessen ist die Verabreichung dieser Komponenten an Tiere nicht notwendig.
- Verminderung: Um die minimal notwendige Anzahl an Tieren zu gewährleisten werden die Experimente sequentiell durchgeführt. Falls die erste Pilotstudie unsere Hypothese nicht belegt, werden keine weiteren Versuche durchgeführt. Um Streuung innerhalb der Versuchsgruppen (und somit auch die Tieranzahl) so gering wie möglich zu halten, wird unter standardisierten Bedingungen gearbeitet und werden Charakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Mäuse für die Gruppenbildung berücksichtigt. Weiters wurde eine Fallzahlberechnung unter Verwendung von G power 3.1.6 for Mac Software durchgeführt.
- Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken wurden in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt um bestmögliches Wohlergehen der Versuchstiere zu gewährleisten.

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

In dieser Studie wird die Wirkung eines Enzyms auf die Gesundheit von Hühnern, mittels Untersuchung folgender Parameter getestet: Vorhandensein klinischer Symptome, Gewichtszunahme, Futteraufnahme, Futterverwertung (FCR) und pathologische Änderungen ermittelt durch Nekropsie von Tieren. Darüber hinaus werden durch Blutanalyse (Gesamtprotein, Albumin, ALP, GOT, LDH), Bestimmung der Bakterienflora im Darm sowie Histologie von verschiedenen Organen, etwaige negative Einflüsse durch das Produkt bestimmt. In diesem Tierversuch (Toleranz-Studie) werden die Tiere nicht leiden, weil das in diesem Produkt, welches in 2 verschiedenen Dosen ins Futter gegeben wird, enthaltene Protein entsprechend seiner Biologie unschädlich ist.

Insgesamt werden für den Versuch 125 kommerzielle Eintagsküken verwendet. Dieser Tierversuch kann nicht durch eine in vitro-Studie ersetzt werden, weil der Einfluß des Produktes auf die Tiere selbst beobachtet werden muss. Die Zahl der Tiere wird auf ein Minimum reduziert und ist durch die notwendigen statistischen Größen gerechtfertigt. Dies erlaubt die Beurteilung der Parameter: klinische Symptome, Gewichtszunahme, Futteraufnahme, Futterverwaltung (FCR), pathologische und histologische Veränderungen, bakteriologische Untersuchungen und Blutwerte. Die Tiere werden in Bodenhaltung gehalten, Wasser und Futter werden *ad libitum* zur Verfügung gestellt.

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

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

Es wird die Möglichkeit überprüft ob die lebensbedrohliche, durch starke Opiode verursachte, Atemdepression in der Anästhesie des Kaninchens mittels eines modernen Wirkstoffs zu verhindern ist. Die zu erwartende Gefährdung der Versuchstiere bleibt durch intensives anästhetisches Monitoring, neuartige Larynxmasken und die Möglichkeit zur totalen Aufhebung des Effektes der Wirkstoffe gering. Im Falle der Bestätigung der Arbeitshypothese führen die neuen Einsichten zu einem innovativen Zugang der Opioid bedingten Atemdepression bei Kaninchen (und in Folge dessen von Spezies bei denen dieses Opioid trotz seiner gefährlichen Nebenwirkungen die einzige Narkotisierungsmöglichkeit bietet) entgegenzuwirken.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Kaninchen

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

Auf Basis Neurophysiologischer Untersuchungen an Ratten wurde an einer hochangesehenen Einrichtung in Deutschland das Konzept der Arbeit entwickelt. Mit einer Prä-experimentellen Statistischen Analyse wurde berechnet, dass die Anzahl der benötigten Tiere um einen signifikanten (klinischen relevanten) Effekt zu erkennen bei zehn liegt. Daher werden nur zehn Tiere verwendet.

Die Elektrophysiologisch Grundlage ist unverzichtbar aber leider nicht in der Lage ein Experiment am Lebenden Tier zu ersetzen. Individuelle Unterschiede liegen in der Natur der Tiere, daher muss ein möglichst repräsentativer Querschnitt der Erwachsenen Kaninchenpopulation gewählt werden um eine sichere Aussage über Erfolg des Versuchs treffen zu können.

Nur am Anästhesierten Tier kann sicher bestätigt werden, ob der erwartete Effekt stark genug ist die Vitalparameter (Atemzugsvolumen, Atemfrequenz und in Folge Sauerstoffsättigung des Blutes, Kohlenstoff-Dioxid Gehalt des Blutes, etc.) signifikant zu verbessern. Es werden sämtliche sinnvolle Methoden angewandt um einen maximalen Datengewinn bei niedriger Belastung zu erzielen.

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

Auswirkungen extrakorporaler Stoßwellen auf gesundes und geschädigtes Skelettmuskelgewebe

Die hochenergetische Stoßwellentherapie wurde im Jahr 1980 erstmals erfolgreich in der Urologie zur Zertrümmerung von Nierensteinen eingesetzt. In den darauffolgenden Jahren führten viele Studien und klinische Ansätze zu einer weiten Verbreitung der sogenannten niederenergetischen extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESWT), unter anderem im Bereich der Orthopädie, Kardiologie, Urologie und Wundheilung. Trotz des breiten therapeutischen Einsatzgebietes extrakorporaler Stoßwellen (ESW) sind die ablaufenden Prozesse und Effekte auf zellulärer und molekularer Ebene nicht geklärt. Basierend auf Ergebnissen verschiedener Tierstudien scheinen ESW die Expression von bestimmten Signal- und Wachstumsfaktoren in mehreren Geweben, darunter Knochen, Knorpel und Herzmuskulatur, zu stimulieren. Dies kann zur Neubildung von Gefäßen im Gewebe führen, wodurch die Blutversorgung erheblich gesteigert wird. Zudem wird die Aktivierung und nachfolgende Differenzierung von Vorläufer- und Stammzellen angeregt. Außerdem zeigt die ESWT entzündungshemmende Wirkungen. Eine Reihe von Geweben und Organen wurde bereits mit ESW behandelt, wohingegen äußerst wenig Information zur Therapie von skelettmuskulären Dysfunktionen oder Schädigungen vorliegt. Skelettmuskelgewebe besitzt hochregenerative Eigenschaften und damit könnte die Beschallung von Muskelschädigungen mit ESW von großer Bedeutung sein. Nach einer Verletzung werden Stammzellen (Satellitenzellen) aktiviert und geschädigtes Muskelgewebe kann repariert und erneuert werden. Signalfaktoren, welche bei der Muskelregeneration eine Rolle spielen, werden bei Behandlung mit ESW in (geschädigtem) Knorpel- und Knochengewebe verstärkt exprimiert. In dieser Studie soll nun untersucht werden, welche Auswirkungen die ESWT auf gesundes Skelettmuskelgewebe hat, zum anderen, welchen Einfluss ESW auf die Regeneration geschädigter Skelettmuskulatur haben. Da komplexe, dynamische Vorgänge in Folge der ESWT zu erwarten sind, dessen authentische Repräsentation nur am gesamten Organismus durchführbar ist, wurden für das Projekt 100 Sprague Dawley Ratten beantragt. Die geringstmögliche Anzahl an benötigten Tieren, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, wurde durch statistische Verfahren berechnet. Um die Anzahl der Versuchstiere weiter zu vermindern, werden Teilversuche der Studie so geplant und nacheinander durchgeführt, dass gegebenenfalls auf einige der Versuchstiere verzichtet werden kann, sollten sich entsprechende Ergebnisse zeigen. Die Beschallungen werden am Oberschenkel durchgeführt. Durch mehrere Humanstudien belegt, verursacht die niederenergetische Therapie keine Schmerzen, sodass diese am Patienten ohne Narkose und/oder lokale Betäubung durchgeführt werden kann. Da jedoch das Festhalten und Fixieren der Tiere über die Dauer der Therapie einen höheren Stressfaktor darstellt, als die nicht invasive Betäubung durch ein Inhalationsanästhetikum, werden die Tiere narkotisiert. Um den Einfluss von ESW auf die Regeneration von Skelettmuskelgewebe beobachten zu können, wird unter Narkose mittels Cardiotoxin eine Schädigung im Oberschenkelmuskel der Ratten herbeigeführt. In der Regel ist der Oberschenkelmuskel nach zwei bis drei Wochen wieder vollständig regeneriert. Sollte erkennbares Leid, Schmerzen oder Verhaltensänderungen, die auf Leiden der Tiere hindeuten, auftreten, wird sofort reagiert und das Tier nach Absprache mit dem Veterinärmediziner vorzeitig unter Narkose euthanasiert. Wir erwarten, mit dieser Studie die Hintergründe und die genaue Wirkungsweise einer bereits angewandten Therapiemethode besser verstehen zu können, sodass die Therapie an die jeweilige Indikation anpasst und optimiert werden kann.

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

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

Die hohe Verfügbarkeit von kostengünstigen und gleichzeitig hochkalorischen Nahrungsmitteln hat in den letzten 50 Jahren den Anteil der Bevölkerung mit krankhafter Fettleibigkeit (Adipositas) dramatisch ansteigen lassen. Daher kommt es auch zu einem Anstieg von mit Fettleibigkeit verbundenen Krankheiten wie Diabetes, Herzinfarkte und Schlaganfälle, die zu einem frühzeitigen Tod der betroffenen Individuen führen und eine massive finanzielle Belastung für die Gesundheitssysteme und somit die gesamte Volkswirtschaft darstellen. Obwohl es wünschenswert wäre, der Adipositasepidemie mit Lebensstilmodifikation und Gewichtsreduktion entgegenzutreten, haben sich diese Verfahren in Ihrer praktischen Umsetzung als schwierig und wenig erfolgreich erwiesen. Medikamente, die eine Gewichtsreduktion unterstützen, sind nur unzureichend verfügbar. Chronische geringgradige Entzündungsreaktionen sind eine wichtige Grundlage für die Entwicklung von Diabetes, Herzinfarkt und verwandte Erkrankungen. Deshalb wollen wir adipositasbedingte Erkrankungen wie Diabetes Typ2 und Herzinfarkt verhindern, indem mittels einer Impfung Schlüssel-moleküle der Entzündungsreaktion neutralisiert werden.

Als Versuchstiere für diese Impfstudie dienen Mäuse, die zu Fettleibigkeit und Atherosklerose neigen. Die Tiere bekommen eine hochkalorische Diät, um die menschliche Situation nachzubilden, und werden nach einem etablieren, vielfach erprobten und sicheren Verfahren immunisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Da eine Studie aus statistischen Gründen nur dann sinnvolle Ergebnisse liefern kann, wenn eine genau errechnete Mindesttierzahl verwendet wird, benötigen wir für die geplanten Versuchsreihen insgesamt 864 Mäuse.

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

Im Sinne der „3R Prinzipien“ haben wir hierfür bereits weitreichende in-vitro Experimente (Zellkultur) durchgeführt und werden die hieraus gewonnen Erkenntnisse benutzen, um die benötigte Tierzahl gering zu halten. Da die komplexe Situation des Immunsystems und das Zusammenspiel verschiedener Organe wie Fettgewebe, Leber, Gefäßwand etc. nicht in-vitro nachzubilden sind, sind Studien am Tier unumgänglich.

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

Kleinelumige Gefäßprothesen (4-6mm) aus ePTFE weisen hohe Verschlussraten auf. Trotz intensiver Forschung gibt es bis jetzt keine geeignete Lösung für den steigenden klinischen Bedarf an kleinelumigen Prothesen für den Ersatz von peripheren Arterien, Herzkranzgefäßen oder arteriovenösen Shuntgefäßen. Mit Hilfe von neuartigen Herstellungsmethoden fertigen wir Prothesen aus resorbierbaren Materialien, die natürlichen Gefäßen sehr ähnlich sind. Durch eine schnelle Zellbesiedelung soll die Thrombogenität der Oberfläche reduziert werden und durch eine erhöhte Compliance der Materialien soll die Intimahyperplasie reduziert werden. Weiters haben diese Prothesen den Vorteil, dass sich die Implantate im Laufe des Wachstums durch Abbau des Kunststoffes und Neusynthese von eigenem gefäßspezifischem Gewebe beim juvenilen Patienten adaptieren können. Zusätzlich wollen wir Rückschlüsse auf die Zellbesiedelung nach Materialmodifikation, die Proteinadsorption und die Abbaugeschwindigkeit des Materials in-vitro und in-vivo ziehen. Langjährige Vorversuche mit ähnlichen Materialien zeigten eine geringe Beeinträchtigung der Versuchstiere durch das Prozedere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 285 Sprague Dawley Ratten untersucht.

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

Eine komplette Vermeidung des Einsatzes von Tieren ist nicht möglich, da Implantate zuerst in biologischen Testsystemen entwickelt und überprüft werden müssen bevor sie im Menschen eingesetzt werden können. Die Auswahl der Materialien erfolgt mittels Zellkultur, damit nur gut verträgliche Materialien im Tierversuch eingesetzt werden. Die Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung ermittelt und kann aufgrund der Vielzahl an Analysen und der kleinen Prothesengröße nicht reduziert werden.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Behandlung von transgenen Huntington Ratten mit CRE-GFP Lentiviren“

Ziel der Studie: In dieser Studie, untergliedert in drei Teilprojekten, sollen im Projekt 1 genetisch veränderte Huntington Ratten mit einem Virus behandelt werden, der zur Verbesserung der Huntington Symptome in der Ratte führen soll. Die Tiere werden euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnlüssigkeit werden auf positive Veränderungen durch den Virus untersucht. Im Projekt 2 werden genetisch veränderte Huntington Tiere und wildtyp Tiere ebenfalls intrakraniell mit einem Virus behandelt. Im Anschluss daran werden die kognitiven Fähigkeiten im Verhalten analysiert und die Gehirne nach Euthanasie auf ihre pathohistologischen Veränderungen analysiert. Im Projekt 3 werden Ratten nur im Verhalten ausgetestet. Dabei wird die Lernfähigkeit der Tiere beurteilt.

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 lebeenseinschränkenden Symptome. Durch die Verhaltenstests kommt es zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes der Tiere. Da die Tiere einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose mit angemessenen Schmerzmitteln unterzogen werden und die Tiere in einem Verhaltenstest einem elektrischen Reiz ausgesetzt werden, wird der Schweregrad des Tierversuches als „mittel“ eingestuft.

Durch die vorliegende Studie soll ein Lentivirus zur Behandlung der Huntington's Krankheit getestet werden. Zusätzlich wird es durch diese Studie erstmals möglich sein festzustellen, welche Gehirngebiete für welche Symptome der Krankheit verantwortlich sind. Dadurch wird es möglich sein, gezielter Medikamente und Therapien gegen die Krankheit zu entwickeln.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 308 Huntington Ratten und 100 nicht transgene Ratten beantragt.

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

Nachdem die zu testenden Viren vorher im Labor ausgetestet wurden, ist es erforderlich sie in einem nächsten Schritt an lebenden Organismen auszutesten. Um die Substanz später als Medikament gegen die Huntington Krankheit im Menschen einsetzen zu können ist es unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen.

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

Das Ziel des Projektes besteht darin, die Auswirkung einer kalorienangereicherten Diät (High-Fat Diet) auf den Stoffwechsel und die Gesundheit von Wildtyp Mäusen und einer definierten Mausmutante, bei der ein bisher noch nicht gut beschriebenes metabolisches Enzym inaktiviert wurde, zu untersuchen. Durch die Fütterung mit hochkalorischer Diät wird den Wildtyp Mäusen, und in einem bisher nicht bekannten Ausmaß auch den Mutanten-Mäusen, eine Stoffwechselbelastung zugefügt, allerdings wird der daraus entstehende Schaden für das Wohlbefinden der Tiere als gering eingeschätzt. Der Nutzen des Experimentes besteht darin, dass bereits vorliegende Daten über die Funktion des metabolischen Enzyms, teils in Zellen und teils bereits in Tieren gewonnen, durch Anwendung des milden metabolischen Stresses, welcher durch Überfütterung zustande kommt, genauer bestimmt werden können und damit wahrscheinlich neue regulatorische Funktionen des Gens aufgedeckt werden können. Diese sind aufgrund der Art der Mutation und der vorgesehenen Behandlung geeignet die Rolle des Enzyms im humanen Stoffwechsel und damit allfällige medizinische Vorteile zu erzielen. Für diese Experimente ist vorgesehen, insgesamt 120 Tiere zu verwenden. Durch entsprechende Maßnahmen wird sichergestellt, dass die Zahl der Versuchstiere minimal gehalten wird, indem alle notwendigen Schritte zur Vermeidung und Verminderung sowie Verfeinerung der geplanten Tierexperimente berücksichtigt werden.

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

Ziel des Projektes ist die Generierung von 3 Kohorten von genetisch veränderten Mauslinien, bei denen zwei Gene, welche für bisher wenig charakterisierte Stoffwechsellenzyme kodieren, einzeln und in Kombination, durch homologe Rekombination inaktiviert werden sollen. Es liegen bereits Daten vor, wonach die Gesundheit der Tiere durch die separate Inaktivierung jedes der beiden betroffenen Gene nur unwesentlich beeinträchtigt wird. Bisherige Analysen lassen auf einen sehr milden Phänotyp der jeweiligen Mutanten schließen. Aufgrund dieser Tatsache wird angenommen, dass auch die kombinierte Inaktivierung beider Gene keine gravierenden Auswirkungen auf das Wohlergehen der Tiere haben wird. Die phänotypische Charakterisierung der hierbei erzeugten Mausmutanten wird allerdings Aufschluss geben über die metabolische Funktion in vivo der beiden Enzyme und damit, wissenschaftlich betrachtet, einen großen Erkenntniszugewinn bringen. In einem Zeitraum von zunächst 3 Jahren sollen insgesamt pro Kohorte 180 Tiere gezüchtet werden. Durch entsprechende Maßnahmen wird sichergestellt, dass die Zahl der Versuchstiere minimal gehalten wird, indem alle notwendigen Schritte zur Vermeidung und Verminderung sowie Verfeinerung der geplanten Tierexperimente berücksichtigt werden.

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

Die Schädigung des Gehirnes bei zu früh geborenen Kindern ist eine der häufigsten Ursachen für neurologische Entwicklungsstörungen und lebenslange Beeinträchtigungen bei diesen Kindern. Bis heute fehlen kausale Therapieansätze. Mit Hilfe dieses Projekts wird ein spezieller Wirkstoff als ein möglicher Schutz des Gehirns von neugeborenen Kindern vor solchen Schädigungen an Mäusen geprüft. Die verwendete Substanz wird bereits bei Erwachsenen nach (z.B. unfallbedingten) Hirnschäden untersucht und zeigt vielversprechende Ergebnisse, die Hirnschädigungen konnten deutlich reduziert werden. In diesem Projekt werden neugeborene Mäuse verwendet. Die Hirnentwicklung der Maus entspricht an den ersten postnatalen Tagen der Hirnentwicklung beim Menschen zwischen der 22.-30. Schwangerschaftswoche, somit jener Entwicklungsphase, in der sich ein großer Teil der frühgeborenen Kinder befindet. Daher eignen sich neugeborene Mäuse in den ersten Lebenstagen in besonderem Maße für diese wichtige neonatologische Fragestellung. Die neugeborenen Mäuse werden narkotisiert und verspüren bei der Verabreichung des Wirkstoffes keine Schmerzen oder Leiden. Die Anzahl der Tiere beläuft sich auf maximal 152. Die Versuche werden unter schrittweiser Analyse durchgeführt, um diese Zahl möglichst gering zu halten. Die tägliche Betreuung und Versorgung der Tiere erfolgt durch geschultes Tierpflegepersonal. Die Muttertiere haben mit Ihren Jungen jeweils einen eigenen Käfig für sich. Muttertiere und Junge sind immer gemeinsam in den Käfigen, die Jungtiere werden nur während der Gabe des Wirkstoffes für wenige Minuten von den Muttertieren getrennt. Die Mäuse werden durch das geschulte Tierpflegepersonal und die mit der Durchführung der Tierversuche betrauten Personen täglich kontrolliert.

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

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

Die beantragten Tierversuche dienen der Grundlagenforschung. Durch kontrollierte Inaktivierung eines Gens sollen neue Erkenntnisse über die Mechanismen der Entwicklung sowie des Funktionierens eines Säugetierorganismus gewonnen werden.

Die Versuche werden mit Mäusen durchgeführt. Aufgrund der Ähnlichkeit fundamentaler Prozesse im Lebenszyklus einer Zelle bzw. des Organismus zwischen Mäusen und dem Menschen, können wertvolle Erkenntnisse sowohl für das Verständnis der menschlichen Entwicklung als auch über die Ursachen von Erkrankungen (z.B. Krebs), welche auf Fehlfunktionen dieser grundlegenden zellulären Abläufe zurückzuführen sind, erwartet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden ca. 520 Mäuse zum Einsatz kommen, wobei die überwiegende Mehrheit davon zur Zucht verwendet werden wird. Für diese Tiere sind keine Schmerzen zu erwarten.

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

Da das Ziel dieser Studie die Erforschung von Entwicklungsabläufen ist, die am intakten Organismus stattfinden, ist der Tierversuch die einzig mögliche Art die Forschungsfrage adäquat zu behandeln. Versuche mit kultivierten Zellen oder an isolierten Organen sind in diesem Fall nicht aussagekräftig. Alle Tiere werden regelmäßig und sorgfältig von geschultem Personal kontrolliert und betreut. Sollten sich Anzeichen für krankhafte Veränderungen ergeben, werden diese Tiere umgehend auf schmerzfreie Art getötet.

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

In Österreich erkranken jährlich ca. 5000 Menschen an Darmkrebs, die Hälfte davon stirbt trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose. PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen tragen ein besonders hohes Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Gleichzeitig neigen diese PatientInnen aufgrund von Blutverlusten durch den entzündeten Darm zu Eisenmangel und benötigen häufig Eisentherapie, meist in der Form von Tabletten.

Eisentabletten können allerdings die Entzündung im Darm verstärken und werden deshalb oft nicht gut vertragen. In der Zellkultur bestehen große biologische Unterschiede hinsichtlich der Toxizität zwischen verschiedenen Eisensubstanzen, was die Beurteilung der in vivo Toxizität schwierig gestaltet. In der vorgeschlagenen Studie werden die Unterschiede zwischen verschiedenen Eisensubstanzen bezüglich Darmkrebsentstehung bei chronischer Darmentzündung untersucht.

Ziel ist es, die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich eines Zusammenhangs zwischen spezifischen Eisensubstanzen und Darmkrebsentstehung in Hinblick auf Möglichkeiten der Krebsvorsorge bei Patienten mit chronischer Darmentzündung umzusetzen.

Für die Studie werden insgesamt 253 Mäuse verwendet.

Da in vitro Versuche nur ergänzend durchgeführt werden können, sind in vivo Untersuchungen unumgänglich. Die Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung auf ein notwendiges Minimum kalkuliert. Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist es, die Wirkung zweier unterschiedlich modifizierter Stärken auf die Blutkinetiken von Glukose und Insulin, sowie auf Blutfettwerte und Akute-Phase-Proteine im Serum von wachsenden Schweinen zu untersuchen. Außerdem werden Stoffwechselprofile mittels Metabolomik bestimmt, um die Wirkungen komplexer Kohlenhydrate in der Nahrung auf verschiedene Signal- und Stoffwechselwege besser verstehen zu können. Insgesamt dienen diese Versuche der Beantwortung von Fragestellungen zur Verbesserung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit durch diätetische Maßnahmen. Sie haben damit Bedeutung für die Stoffwechsel- und Ernährungsforschung beim Menschen und landwirtschaftlichen Nutztier.

Die Entwicklung gesundheitsfördernder funktioneller Nahrungskomponenten mit Ballaststoffcharakter und deren Einbringung in stark verarbeitete Lebensmittel gewinnt immer mehr an Bedeutung, um ernährungsbedingten Stoffwechselerkrankungen bei Mensch und Tier vorzubeugen. Resistente Stärke hat die Eigenschaft den glykämischen Index von Nahrungsmitteln zu erniedrigen. Durch eine gezielte Modifizierung der Molekülstruktur von verdaulicher Stärke kann deren Verdaulichkeit herabgesetzt und ihr Ballaststoffcharakter erhöht werden. Gesundheitsfördernde Eigenschaften von resistenter modifizierter Stärke sind bisher weniger gut untersucht als anderer resistenter Stärketypen. Es bietet sich an, Effekte potentieller funktioneller Lebensmittelkomponenten auf die Verdauung und den Stoffwechsel zunächst am Modelltier Schwein zu evaluieren, da das Schwein eine sehr ähnliche Verdauungsphysiologie im Vergleich zum Menschen hat. Die Anwendung von Schweinen in dieser Untersuchung ist daher unabdingbar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Pro Versuch werden 10 Tiere geplant. Bei zwei Fütterungsversuchen werden daher 20 wachsende Schweine im Alter von 2-3 Monaten eingeplant.

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

Vermeidung:

Die Untersuchung von Blutkinetiken kann nur am lebenden Tier durchgeführt werden. Daher kann dieser Versuch nicht durch geeignete Ersatzmethoden wie Zellkulturen im Labor ersetzt werden. Durch die Langzeitlagerung des gewonnenen Materials können allerdings bestimmte Fragestellungen bzw. etwaige Wiederholungen von Experimenten ohne neuerlichen Einsatz von Tieren bearbeitet werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere, die für diese Studien verwendet werden soll, wird durch eine sorgfältige Auswahl des Versuchsaufbaus und geeigneter statistischer Analysen, gering aber ausreichend gehalten, um eine statistische "Power" zu erhalten. Durch das statistische Modell eines Lateinischen Quadrates kann außerdem die Hälfte der Tiere im Vergleich zu einem komplett randomisierten Versuchsdesign eingespart werden.

Verfeinerung:

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. Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den eingeforderten Standards. Durch die kontinuierliche Betreuung der Tiere kann die Belastung der Schweine sehr gering gehalten werden. Das Futter ist bedarfsgerecht formuliert und die Schweine haben freien Zugang zu Trinkwasser. Die Hauptbelastung der Schweine stellt der operative Eingriff dar (mittlerer Schweregrad). Die Katheterisierung der Carotisarterie erfolgt unter fachgerechter Narkose und anschließender fachgerechter analgetischer Behandlung. Darüber hinaus werden den Tieren keine weiteren Leiden, Schäden oder Schmerzen zugefügt und die Beeinträchtigung des Wohlbefindens kann erfahrungsgemäß sehr kurz gehalten werden. Die Schweine werden erst nach einer ausreichend langen Erholungsphase für den Versuch verwendet. Mithilfe der Katheterisierung können Blutproben stress- und schmerzfrei beim Schwein genommen werden. Generell werden die Tiere handzähm gehalten, so dass auch der Umgang mit den Tieren stressfrei und spielerisch erfolgt. Tiergerechtes Spielzeug trägt ebenfalls zur Ablenkung und Stressminderung bei. Der

Gesundheitsstatus der Tiere wird täglich mehrere Male durch das pflegende Personal und regelmäßig tierärztlich kontrolliert. Am Ende des Versuchs werden die Schweine zunächst fachgerecht anästhesiert und anschließend fachgerecht euthanasiert.

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

Für Transplantationen beim Menschen fehlen in zunehmendem Ausmaß geeignete Spenderorgane. Daher müssen Organe transplantiert werden, die von kranken Spendern stammen (z.B. Bluthochdruck oder Diabetes) oder von hirntoten Spendern. Solche Organe können Risikofaktoren für den Empfänger beinhalten. Mit diesem Forschungsprojekt soll eine verbesserte Akzeptanz der transplantierten Organe erreicht werden. Insbesondere werden Untersuchungen zum Einfluss des Hirntodes in der soliden Organtransplantation durchgeführt. Zurzeit existiert international kein geeignetes in vitro Verfahren, mit dem sich der Einfluss des Hirntods auf das Transplantatüberleben darstellen lässt. Untersuchungen an Zellkulturen bzw. an isolierten Organen sind nicht aussagekräftig. Es werden Zellen der Bauchspeicheldrüse zwischen 2 Mausstämmen transplantiert. Die Anzahl der Mäuse als Spender und Empfänger wird insgesamt 1.300 betragen.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

Ziel der Studie: Die Studie untergliedert sich in zwei Teilprojekten. In beiden Projekten werden genetisch veränderte Mäuse verwendet, die Alzheimer Symptome entwickeln. Die Mäuse werden in Projekt 1 subkutan und in Projekt 2 intrathekal mit Substanzen behandelt, die die zu erwartenden Symptome verringern sollen. Dafür werden die Mäuse in verschiedenen Verhaltenstests analysiert. Anschließend werden die Tiere euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit werden auf positive Veränderungen durch die Substanz untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auftritt und für ungefähr 60% der weltweit etwa 24 Millionen Demenzerkrankungen verantwortlich ist. Sie ist durch eine zunehmende Verschlechterung der Leistungsfähigkeit charakterisiert, außerdem geht sie mit Verhaltensauffälligkeit und neuropsychologischen Symptomen einher. Aufgrund der Häufigkeit des Auftretens und der Schwere der Erkrankung, ist es notwendig neue Medikamente zu entwickeln, die ein Voranschreiten der Krankheit verhindern. Die genetisch veränderten Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome. Auch durch die Verhaltenstests kommt es zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes der Tiere. Da die Tiere des Projekts 1 jedoch in einem Verhaltenstest untersucht werden bei dem das Tier einem Reiz ausgesetzt wird, dem es nicht ausweichen kann und von dem zu erwarten ist, dass er zu geringen Ängsten führt, wird Projekt 1 als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Tiere des Projekts 2 werden einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose mit angemessenen Schmerzmitteln unterzogen. Dementsprechend wird Projekt 2 ebenfalls als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Für Projekt 2 werden neue Tiere verwendet, so dass die Tiere nicht erneut in einem Tierversuch verwendet werden.

Nur Substanzen, die im Tierversuch ihre Wirksamkeit bestätigen konnten, dürfen laut Gesetz im Menschen auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Daher ist es unabdingbar diese neuen Impfstoffe im Tier zu testen, um sie im Anschluss in klinischen Studien zu testen.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 140 Alzheimer Mäuse beantragt.

Nachweis über die Erfüllung der Anforderung von **Vermeidung, Verminderung und Verbesserung (3R):**

Zur Testung dieser Substanzen gegen die Alzheimererkrankung ist es unabdingbar Tiermodelle einzusetzen um bestmögliche Vergleichsmöglichkeiten zum Menschen zu haben. Die Tierzahlen wurden möglichst gering gehalten.

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

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

Das Hauptziel dieses Projekts ist zu untersuchen, welche Rolle die Immunzellen der Haut bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen einnehmen. Das Plattenepithelkarzinom ist im Vergleich zu Melanomen relativ wenig erforscht, obwohl es die zweithäufigste bösartige Tumorart der Haut ist. Vorarbeiten deuten darauf hin, dass tumorinfiltrierende Immunzellen eine stark veränderte Funktion zeigen. Dies lässt folglich auf eine veränderte Immunantwort schließen. Der Einfluss vorhandener, immunologisch relevanter, Zellinfiltrate der Haut während der Induktion eines Hauttumors soll mit dem vorliegenden Modell untersucht werden. Neue Erkenntnisse über die Auslösung von Immunantworten durch Immunzellen der Haut sind für die Entwicklung einer Immuntherapie gegen Tumore unerlässlich. Die Erkenntnisse, die wir aus diesem Projekt erzielen werden, helfen uns diese Form der Tumorthherapie weiter zu entwickeln, sodass in Zukunft Krebspatienten behandelt werden können. In den vergangenen Jahren wurden bereits wichtige Beiträge geliefert. Sie unterstreichen aber auch die Notwendigkeit weiterer Experimente in vitro und in vivo in Mausmodellen.

2. Art und Anzahl der Tiere

112 Mäuse über 3 Jahre

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

„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.

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

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

Im Zuge dieses Projektes sollte die Verbreitung von ovinen und caprinen Herpesviren bei Ziegen in Österreich untersucht werden. Die Untersuchungen werden Erkenntnisse über die Verbreitung von Herpesvirusinfektionen bei Ziegen in Österreich ergeben. Bei den in der Studie involvierten Tieren erfolgt eine einmalige Blutentnahme, sodass hieraus kein Schaden für die Tiere entsteht.

2. Art und Anzahl der Tiere

80 Ziegen - Die Anzahl der beantragten Tiere sollte gerade groß genug sein, um verwertbare Informationen zum Infektionsgeschehen in österreichischen Ziegenherden zu bekommen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) - Die hier durchgeführte Blutabnahme entspricht einer Blutabnahme wie diese auch im Zuge der Diagnostik durchgeführt wird: daher werden alle „3R“ erfüllt.

Nichttechnische Projektzusammenfassung

„Charakterisierung von doppelt-transgenen Mäusen als Parkinson Modell“

Ziel der Studie: In dieser Studie werden Parkinson Mäuse zwei verschiedener genetischer Linien gekreuzt und die resultierenden doppelt-transgenen Tiere auf motorische Defizite untersucht. Einfach-transgene und nicht-transgene Geschwistertiere dienen dabei als Kontrollgruppen. Die Tiere werden in 6 verschiedenen Verhaltenstests auf ihre motorischen Fähigkeiten untersucht und im Nestbauverhalten analysiert. Die Tiere werden anschließend euthanasiert und Blut, Gehirn und Gehirnflüssigkeit werden auf Veränderungen durch das Transgen untersucht. Dadurch wird es möglich sein ein neues transgenes Mausmodell der Parkinsonkrankheit zu etablieren und für die Austestung von neuen Substanzen gegen Parkinson einzusetzen.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Parkinson Krankheit ist eine langsame fortschreitende neurologische Erkrankung. Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Die Krankheit zeichnet sich durch allgemeine Bewegungsstörungen-bzw. Bewegungsarmut aus. Sie macht sich bei allen Bewegungen bemerkbar. Neben diesen Symptomen kann es auch zu psychischen Störungen und vegetativen Veränderungen kommen. Trotz Kenntnis der Symptomatik von PD sind die Krankheitsmechanismen noch weitgehend unverstanden. Daher ist es nicht möglich, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern oder den Zelltod zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Die Krankheit ist somit noch nicht heilbar.

Die hier zu charakterisierenden Mäuse sind genetisch verändert, und entwickeln Parkinsonsymptome. Die Tiere zeigen keine lebens einschränkende Symptome und die motorischen Defizite können nur durch spezielle Verhaltenstest erkannt werden. Durch die Verhaltenstests kommt es zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustandes der Tiere.

Da die Tiere insgesamt kaum Schaden nehmen und anschließend schmerzfrei euthanasiert werden, durch die Charakterisierung jedoch ein vielversprechendes neues Mausmodell zur effizienteren Austestung von Parkinsonmedikamenten entsteht als bisher möglich, ist zu erwarten, dass der Nutzen für die Parkinsonforschung dem Schaden am Tier überwiegt.

Zahl und Art der zu verwendenden Tiere:

Für diese Studie werden insgesamt 180 transgene Mäuse und 60 nicht transgene Mäuse beantragt.

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

Die Tierzahlen werden so gering wie möglich gehalten. Eine gewisse Gruppengröße ist jedoch erforderlich um statistisch aussagekräftige Resultate zu erzielen. Um die Parkinsonkrankheit näher zu charakterisieren ist es unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen. Nur so kann es möglich sein, wirkungsvolle Arzneimittel gegen die Parkinsonerkrankung zu entwickeln.

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

Versuchsziel ist die Analyse der Funktion eines Proteins im Säugetiermodell der Maus.

Unsere Arbeitsgruppe verfügt über Mäuse denen dieses Protein in allen Körperzellen fehlt und die im vorliegenden Text als Knock-out-Mäuse (KO-Mäuse) bezeichnet werden. Wir konnten zeigen, dass diese KO-Mäuse keine auffälligen körperlichen Veränderungen oder abweichendes Verhalten aufweisen. Im vorliegenden Projekt wollen wir drei etablierte Krankheitsmodelle in der Maus verwenden, die jenen im Menschen sehr ähnlich sind. Eine von normalen Tieren abweichende Reaktion der KO-Mäuse in diesen Krankheitsmodellen wäre ein wichtiger Befund, um die Rolle dieses Proteins im Gesamtorganismus aufzudecken und könnte entscheidend zur Aufklärung der molekularen Mechanismen möglicher erblich bedingter menschlicher Erkrankungen beitragen. Diese Erkenntnisse könnten in weiterer Folge Fortschritte in der Behandlung von chronischen Erkrankungen bestimmter Organe des Menschen ermöglichen.

Für die in diesem Projekt geplanten Tierversuche ist die Verwendung von maximal 219 Mäusen vorgesehen. Alle Tierversuche für diese drei Krankheitsmodelle stellen in der in diesem Antrag beschriebenen Form einen maximal mittleren Belastungsgrad für die Tiere dar.

Für die in diesem Antrag behandelten Fragestellungen gibt es naturgemäß keine Ersatzexperimente die ohne die Verwendung von Mäusen durchgeführt werden könnten, da die hier untersuchten Organe aus einer Vielzahl unterschiedlicher Zellpopulationen aufgebaut sind, die in den unterschiedlichen Organbereichen komplexe dreidimensionale Strukturen ausbilden.

Die Anzahl der für die Versuche verwendeten Tiere ist einerseits so hoch gewählt, dass eine wissenschaftlich gesicherte Aussage möglich ist, die Tiere also nicht „umsonst“ verwendet wurden, andererseits werden nach Erreichen der für die wissenschaftliche Aussagekraft ausreichenden Tier-Zahl die Experimente unverzüglich beendet. Gegebenenfalls wird so die oben genannte maximale Tierzahl unterschritten.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Rudolf von Virchow hat bereits vor mehr als 130 Jahren erkannt, dass Tumoren eine entzündliche Reaktion im umgebenden Gewebe (=“Stroma“) auslösen können. Im Rahmen ihrer Evolution passen sich Tumorzellen an diese entzündliche Reaktion im Stroma an so gut, dass sie die Signalmoleküle der Entzündung für ihr Wachstum ausnützen können. Im vorliegenden Projekt soll geprüft werden, ob eine Kombination von monoklonalen Antikörper, die gegen ein solches zentrales Signalmolekül der Entzündung gerichtet sind, das Wachstum menschlicher Prostatakrebszellen und Eierstockkrebszellen unterdrücken. Dafür soll ein Xenograft-Modell (Injektion der menschlichen Prostatakrebszelllinie PC-3 und der menschlichen Eierstockkrebszelllinie A2780 in Nacktmäuse) verwendet werden. Nacktmäuse stoßen menschliche Tumorzellen nicht ab, weil sie keinen Thymus haben und damit keine Lymphozyten bilden. Diese Versuche lassen sich nicht in Zellkultur alleine durchführen, weil in der Zellkultur die durch den Tumor ausgelöste entzündliche Reaktion (mit Weitstellung und Neubildung von Blutgefäßen und Einwanderung von Makrophagen) nicht stattfindet. Es werden aber parallel auch Versuche in Zellkultur durchgeführt, die die Planung der tierexperimentellen Studien unterstützen und damit helfen, die Anzahl der eingesetzten Mäuse möglichst zu begrenzen. Die Belastung der Mäuse und der Schweregrad des Experimentes wird als mittelgradig eingestuft. Die beantragte präklinische Charakterisierung ist entscheidend für das Entwerfen weiterer klinischer Studien, die eine Weiterentwicklung dieser Antikörper mit dem Ziel vorantreiben sollen, eine solche Kombinationsstrategie bei krebserkrankten Menschen als therapeutische Alternative zu etablieren.

2. Art und Anzahl der Tiere: 535 Nacktmäuse - *Mus musculus*, MF1 nu/nu(FoxN1nu/FoxN1nu):

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

Die geplanten Versuche lassen sich nicht durch in vitro-Versuche ersetzen, weil die Tumor-promovierende Wirkung von MIF zu einem großen Teil darauf zurückzuführen ist, dass dieses Zytokin ein für den Tumor günstiges inflammatorisches Milieu schafft bzw. einen proangiogenetischen Effekt auslöst. Zur Vermeidung unnötiger Versuche bzw. zur Reduktion der Tierzahlen wurden bereits in vitro-Versuche zeigen, dass eine Potenzierung möglich ist. Es ist aber essentiell, den Nachweis zu führen, dass diese Potenzierung auch in der deutlich komplexeren Situation in vivo nachvollzogen werden kann. Unter Zellkulturbedingungen stammt das freigesetzte MW aus der autokrinen Sekretion, d.h. die Tumorzellen sezernieren MIF. In vivo stammt ein großer Teil des freigesetzten MW auch aus dem Tumorstroma. Die Effekte, die in vitro beobachtet werden sind, decken sich nicht immer mit den Effekten, die in vivo im Xenograftmodell mit denselben Tumorzellen beobachtet werden. Im konkreten Fall trifft das z.B. bei Ovarialkarzinomzellen zu: Unter Zellkulturbedingungen lässt sich mit gegen MIF gerichteten Antikörpern keine Hemmung des Wachstums von Ovarialkrebszellen erzielen; bei Xenograften mit denselben Zellen unterdrücken diese Antikörper dennoch das Tumorstroma in vivo.

Parallel zu den beschriebenen tiermedizinischen Versuchen sollen auch Experimente in vitro durchgeführt werden, um die mechanistischen Details zu klären und Modellvorstellungen abzusichern. Dazu gehören z.B. ex vivo Untersuchungen zum Aktivierungszustand des Signalweges, exemplarisch anhand des Aktivitätszustandes der Mitogen-aktivierten Proteinkinase. Diese begleitenden Experimente, die auf Überprüfung mechanistischer Vorstellungen abzielen, tragen auch dazu bei die Anzahl an Versuchstieren zu begrenzen, weil die Arbeitshypothese gezielter formuliert werden kann und damit die tiermedizinischen Versuche in optimierter Form ausgewertet werden können.

Durch Verwendung von Mäusen mit einem genetisch homogenen Hintergrund, die sich im Alter nur wenig unterscheiden, und durch die Standardisierung der

Haltungsbedingungen wird die experimentelle Variabilität minimiert. Dies reduziert die Zahl der Versuchstiere, die für eine statistisch abgesicherte Aussage notwendig sind. Die berechneten Zahlen beruhen auf einer Fallzahlberechnung, die unter realistischen Annahmen zu einer adäquaten Mächtigkeit/power führt, um eine statistisch valide Aussage zu ermöglichen.

Das Design der Experimente berücksichtigt damit alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen.

Projektziel: Erforschung des Knochenanbaus an Diamantoberflächen

Es wird eine neue Oberfläche für medizinische Implantate untersucht. Bei dieser Oberfläche handelt es sich um Diamant (nanokristalliner Diamant). Das heute am häufigsten verwendete Material für Implantate in der Medizin ist Titan. Leider korrodiert Titan im Körper des Menschen. Durch in die Umgebung abgegebene Korrosionsprodukte kann es zu chronischen Entzündungen um das Implantat kommen bis hin zum Implantatverlust. Korrosionsprodukte wurden auch in fernen Organen gefunden, und werden dort für eine mögliche Krebsentstehung angeklagt.

Indem man Titan mit einer Schicht Diamant überzieht, wird die Problematik der Korrosion gestoppt. Dies wurde schon mit in vitro Versuchen bewiesen.

Diamantüberzogenes Titan kann aber in vielen Fällen das Reintitan nur dann ersetzen, wenn es ebenso gut in das umgebende Knochengewebe eingemauert wird.

Die Versuche werden deswegen an 12 erwachsenen Tiroler Bergschafen erfolgen müssen. Da es wichtig ist zu wissen, ob Diamant und Titan nicht nur vom Knochen eingebaut werden, sondern auch wie schnell haben wir 3 Beobachtungszeiträume (à 4 Schafe) eingerichtet.

Leider lässt sich zur Untersuchung des Knochenanbaus von Diamant im Vergleich zu Titan nicht auf in vitro Modelle mit Knochenzellen zurückgreifen, da diese noch nicht aussagekräftig genug sind. Wir haben mit unseren drei Beobachtungszeiträumen von 1,3 und 6 Monaten mit der Gesamtanzahl von 12 Schafen das absolute Minimum an Tieren gewählt um noch auf eine statistisch relevante Kalkulation zu kommen. Wir werden mit mehreren Untersuchungen (Mikro-Computertomographie, Histologie, Histoimmunochemie, biomechanische Testung) den Knochenanbau untersuchen, um so maximale Information aus den Versuchstieren zu erhalten.

Zudem haben wir industriell speziell angefertigte Mini-Implantate von 4mm Durchmesser, welche in das Schienbein der Tiere eingebracht werden. Die Positionierung der Implantate und die kleine Grösse werden ein Leiden der Tiere maximal reduzieren. Die Implantation erfolgt unter sterilen Kautelen mit Instrumenten und chirurgischer Technik welche state of the art für das Setzen von Implantaten beim Menschen ist.

Der Nutzen der Studie wäre die Etablierung einer neuen Oberfläche für medizinische Implantate, nämlich Diamant, welche eine Korrosion verhindert und somit die Gefahr für den Patienten bzgl. Implantatverlust bis hin zur Krebsentstehung verbannt.

Der Schaden der Studie wird leider auf der Notwendigkeit eines Tierversuchs beschränkt.

Diesem wurde in folgender Weise Rechnung getragen:

Replace – Vermeidung: nicht möglich

Reduce – Verminderung: nur 4 Tiere pro Zeitraum, so dass Statistik gerade noch möglich, maximales Ausschöpfen der Untersuchungen des Knochenanbaus (CT, Biomechanik, Histologie, Histoimmunochemie)

Refine – Verfeinerung: Mini-Implantate & leicht zugängliches Schienbeinmodell mit state of the art Instrumentarium und chirurgischer Technik reduzieren das Leid der Tiere.

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

Die Trigeminusneuralgie ist eine Erkrankung mit einer Inzidenz von bis zu 12,6 pro 100.000. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit dem Alter zu. Sie ist charakterisiert durch heftige paroxysmale Schmerzattacken im sensiblen Versorgungsgebiet des Trigeminusnervs, welche die Lebensqualität der Patienten stark einschränken. Bei Patienten, die eine Resistenz oder Intoleranz gegenüber der medikamentösen Therapie aufweisen, werden neurochirurgische Eingriffe durchgeführt. Die häufigsten operativen Behandlungsmethoden der TN sind die perkutanen Eingriffe am Ganglion Gasseri (GG), wie die Radiofrequenz -Thermokoagulation, die Ballon-kompression (BK) und die Glycerol Rhizolyse (2). Unter diesen drei perkutanen Verfahren ist die vor ca. 30 Jahren entwickelte BK eine am häufigsten angewandte. Sie ist eine einfache, wirkungsvolle und mit niedrigen Kosten verbundene Methode, die unter Allgemeinnarkose durchgeführt wird. Üblicherweise können die Patienten das Krankenhaus noch am Operationstag wieder verlassen. Trotz der häufigen Anwendung der BK gibt es noch keinen Konsensus über die technische Durchführung. Dadurch variieren die Beschreibung der Technik und der Outcome sehr stark in unterschiedlichen Publikationen. Die Fragestellungen, die noch einer genaueren Untersuchung bedürfen, sind: a) Welche ist die ideale Ballonposition im Cavum Meckeli? b) Wie groß soll das Volumen sein mit dem der Ballon gefüllt wird? c) Wie hoch soll der Druck sein, der auf das GG ausgeübt wird? d) Wie lange soll das GG komprimiert werden? Diese Fragestellungen sollen an 20 New Zealand White Kaninchen untersucht werden. Alle angeführten Fragestellungen können nur in vivo untersucht werden, wobei eine möglichst geringe Tieranzahl aufgrund einer genauen Fallzahlberechnung erstellt wurde, um so eine optimale Therapie für betroffene Patienten zu etablieren.