



Gesellschaft für Versuchstierkunde

Society for Laboratory Animal Science

Ausschuss für Tiergerechte Labortierhaltung

Tiergerechte Haltung:

Labormäuse

Mitglieder des Ausschusses

H. Böhme, Magdeburg
J. Dimigen, Hamburg
S. Gerold, Tübingen
A. Haemisch, Hamburg (Vorsitz)
R. Lübbe, Ulm
S. Ott, Ulm
M. Scheer, Hohenpeissenberg
P.P. Tsai, Hannover
P. Clausing, Biberach (Gast)

Version: _20.03.07

Tiergerechte Haltung von Labormäusen

1 Einleitung	3
2 Haltungsrelevante Aspekte der Biologie der Labormaus	3
3 Käfige und Haltungsformen	3
3.1 Werkstoffe für Käfigschalen und Tränkeflaschen	4
3.2 Überblick Haltungssysteme (Vor- und Nachteile)	4
3.2.1 Offene Käfighaltung *.....	6
3.2.2 Tierhaltungsschränke.....	6
3.2.3 IVC (Individuell ventilierte Käfige) *.....	6
3.2.4 Isolatoren.....	8
4 Flächenbedarf	8
4.1 Mindestflächen	8
4.2 Besatzdichte in der Haltung	8
4.3 Besatzdichte in der Zucht	9
4.4 Vorrathaltung	9
5 Individuelle oder Gruppenhaltung	9
6 Enrichment im Maukäfig	10
6.1 Enrichment und Wohlbefinden	10
6.2 Enrichment und Standardisierung	11
6.3 Enrichment und Good Laboratory Practice (GLP)	12
6.4 Enrichment und Stereotypien	13
7 Haltungspraxis	13
7.1 Beleuchtung	13
7.1.1 Hell-Dunkel-Rhythmus.....	13
7.1.2 Lichtintensitäten.....	14
7.2 Raumklima und Mikroklima in den Käfigen	14
7.2.1 Temperatur im Raum.....	14
7.2.2 Luftfeuchte im Raum.....	14
7.2.3 Luftwechselraten im Raum.....	14
7.2.4 Mikroklima in den Käfigen.....	15
7.3 Lärm	15
7.4 Umsetzen	16
7.5 Mäuse und Ratten in einem Raum	16
7.6 Einstreu- und Nistmaterial	16
7.7 Fütterung und Tränke	17
8 Gentechnisch veränderte Mäuse	18
9 Literatur	19

1 Einleitung

Weltweit stellt die Zunahme genetisch veränderter Labormäuse Tierhaltungen vor logistische Herausforderungen (Knight & Abbott 2002). Enrichment-Maßnahmen und die Verwendung von Individuell Ventilierten Käfigen (IVC) verändern zusätzlich bisherige Haltungsstandards. Tiergerechte Haltungsformen müssen heute die erforderliche Zugänglichkeit vor allem der gentechnisch veränderten Mäuse für Wissenschaftler gewährleisten, ohne den notwendigen Schutz der Tiere vor Kontaminationen zu vernachlässigen, und müssen die Empfehlungen zur Verwendung von Enrichment-Maßnahmen berücksichtigen, ohne Standardisierungsansprüche in Frage zu stellen.

Mit dem vorliegenden Heft werden Haltungsempfehlungen auf der Basis der gegenwärtigen Diskussionen überprüft. Die Flächenempfehlungen orientieren sich am aktuellen Entwurf der Haltungsempfehlungen des Europarates ETS 123 (APPENDIX A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Guidelines for accomodation and care of animals). Der APPENDIX A wurde im Juni 2006 vom Europarat verabschiedet und wird ab dem 15.6.2007 in Kraft treten. Er behält seinen Empfehlungscharakter, bis er in nationales Recht übernommen wird.

2 Haltungsrelevante Aspekte der Biologie der Labormaus

Heute sind mehr als 450 Inzuchtstämme der Maus beschrieben und ihre Abstammungsverhältnisse analysiert (Beck et al. 2000). Die Labormaus stammt von der Wildmaus *Mus musculus* und Unterarten ab (Festing & Lovell 1981, Wade & Daly 2005). Wildmäuse sind Fluchttiere. Nachtaktivität sowie die Bevorzugung von Umgebungen mit schützenden Strukturen wie Höhlen oder Unterschlupfe sind als Anpassungen an die ausgeprägte Räuberexposition im Freiland zu verstehen und im Verhalten der Labormäuse erhalten geblieben (Jennings et al. 1998). Ihre schnelle Entwicklung, frühe Geschlechtsreife und hohe Wurfgröße konstituieren die charakteristische Lebensstrategie einer Spezies mit geringer Lebensdauer ihrer Individuen. Während der Domestikation der Labormäuse sind alle Verhaltenselemente und die Grundmuster der sozialen Organisation der Wildmaus erhalten geblieben. Territorialität beider Geschlechter bei deutlich stärkerer Unverträglichkeit zwischen den Männchen sind die Grundmuster der sozialen Organisation im Freiland. Bei begrenztem Raumangebot in der Laborhaltung manifestieren sich diese Grundmuster in einer despotischen Hierarchie zwischen Männchen und Bildung stabiler Käfiggruppen zwischen Weibchen (Mackintosh 1981). Beachtenswert sind die deutlichen Unterschiede in der Auslösbarkeit und Häufigkeit nahezu aller Verhaltensmuster zwischen den verschiedenen Stämmen der Labormaus. Dies trifft auch auf die Verträglichkeit der Mäuse zu (Mondragon et al. 1987, Guillot & Chapouthier 1996). Stammspezifische Verhaltenseigenschaften entscheiden deshalb mit, ob eine Gruppenhaltung von männlichen Mäusen möglich ist.

3 Käfige und Haltungsformen

Mäuse sollen in Käfigen mit solidem Boden auf Einstreu gehalten werden. Gitterböden sind nur dann zu verwenden, wenn dies aus experimentellen oder diagnostischen Gründen zwingend notwendig ist. Die Käfige müssen leicht zu reinigen und zu sterilisieren sein, dürfen keine Verletzungsgefahren bergen und sollen gut einsehbar sein. Die Käfige sollten nicht zu hoch sein, damit der Gitterdeckel zum Klettern und der Trinknippel auch für junge Mäuse nach dem Absetzen erreichbar sind. Der Abstand Boden – Trinknippel sollte zwischen 5,5 cm und 6,5 cm betragen. Flächenmaße und maximale Besatzdichten der gängigen Käfigtypen für die Maushaltung sind im Kapitel 4 gelistet (Tabelle 2).

3.1 Werkstoffe für Käfigschalen und Tränkeflaschen

Käfigschalen und Tränkeflaschen können aus Polycarbonat (PC, Markenname bei BAYER: Makrolon), Polysulphon (PSU) oder Polyetherimid (PEI) gefertigt werden. PC hat den Nachteil, bei häufigem Autoklavieren aufgrund der bei diesem Werkstoff unvermeidlichen Hydrolyse milchig und spröde zu werden. Die neueren Werkstoffe PSU und PEI sind thermisch, chemisch und mechanisch widerstandsfähiger. Am widerstandsfähigsten ist PEI. Preislich sind Käfigschalen aus PSU etwa doppelt, solche aus PEI bis zu viermal so teuer wie PC-Käfige. Allerdings halten die hochwertigeren Kunststoffe auch entsprechend länger. Die Amortisierung der höheren Anschaffungskosten hängt wesentlich von der Methode und Häufigkeit des Autoklavierens ab. Werden die Käfigschalen nicht autoklaviert, kann PC das Material der Wahl sein; bei regelmäßigem Autoklavieren ist oft die Verwendung von PSU bzw. PEI vorteilhaft. PSU, und mehr noch PEI, bietet sich bei stark materialbelastenden Autoklavierprotokollen an. Wenn z.B. Käfige nach Gebrauch zusammen mit der Einstreu autoklaviert werden, beschleunigen die Urin- und Kotablagerungen in Kombination mit der hohen Temperatur die Zerstörung von PC-Käfigschalen. Wenn gefüllte PC-Tränkeflaschen bei 121°C autoklaviert werden (und durch Temperaturvoreilung die Einströmtemperatur des Dampfes > 121°C ist), können lokale Überschreitungen der von PC maximal tolerierten Temperatur von 121°C die PC-Flaschen zerstören. PEI hat zusätzlich den Vorteil, gegenüber allen üblichen Spülmitteln und Klarspülern inert zu sein. Käfigschalen aus jedem der drei genannten Werkstoffe sollten nicht mit Wasserstoffperoxid begast werden, da sich H₂O₂ an diese Kunststoffe bindet und Restkonzentrationen noch nach Tagen in den begasten Käfigschalen messbar sind.

PEI ist ungefähr halb so lichtdurchlässig wie PC bzw. PSU, die sich in dieser Hinsicht nicht wesentlich unterscheiden. In PEI-Käfigen (gemessen in IVC Käfigen mit Deckeln aus dem gleichen Material) wurden in etwa halb so hohe Lichtintensitäten gemessen wie in Käfigen aus PSU oder PC. Haltungsrelevante Konsequenzen von Lichtqualität und Intensität werden im Kapitel 7.1 'Beleuchtung' behandelt.

3.2 Überblick Haltungssysteme (Vor- und Nachteile)

Tabelle 1: Die wichtigsten Charakteristika der üblichen Haltungssysteme.

System	Beschreibung	Vorteile	Nachteile
Offenes Regalsystem	Offene Regale, in die Standardkäfige (Typ II-IV) eingeschoben oder gestellt werden können, üblicherweise hinter einer Trockenbarriere. Hygieneeinheit ist der Raum.	Leichte Zugänglichkeit, geringerer Arbeitsaufwand Leichte Hygieneüberwachung Relativ geringe Anschaffungskosten	Innerhalb des Raumes kein Schutz vor Kontaminationen Hohe Luftwechselraten im Raum notwendig
Tierhaltungsschrank (THS)	Geschlossene Schränke, die mit HEPA-gefilterter Raumluft durchströmt werden und in die offene Käfige (Typ II-IV) gestellt werden können. Hygieneeinheit ist der THS. Bei Verwendung statischer Filterhauben ist der Käfig die Hygieneeinheit.	Relativ leichte Zugänglichkeit, Guter Schutz, solange geschlossen Besserer Schutz für die Anwender durch Allergen- und Staubreduktion Hygieneüberwachung leicht möglich	Schutzwirkung ist aufgehoben, sobald der Schrank geöffnet wird. Umsetzen in einer Werkbank notwendig
Individuell Ventilierte Käfige (IVC)	Regalsysteme (mit Belüftungseinheiten), in die Käfige mit speziellen Hauben eingeschoben werden. Die geschlossenen Käfige werden mit HEPA-gefilterter (Raum-)Luft durchströmt: Auch die Abluft wird gefiltert, bevor sie zurück in den Raum, (oder in die Raum-Abluftleitung) geführt wird. Hygieneeinheit ist der Käfig.	Besserer Schutz für die Tiere (keine Kreuzkontamination) Besserer Schutz für die Anwender durch Allergen- und Staubreduktion Geringere Anforderungen an die Raumbelüftung Längere Umsetzintervalle möglich	Höherer Arbeitsaufwand Hygienemonitoring ist bis heute nicht gelöst. Einfluss auf das Verhalten der Tiere im Vergleich zur offenen Haltung kaum untersucht.
Isolator	Luftdichte, transparente Behälter, die mit HEPA-gefilterter Luft durchströmt werden. Doppeltürschleuse zum Ein- und Ausschleusen von Material und Tieren. Alle Arbeiten durch Gummihandschuhe („glove box“). Hygieneeinheit ist der Isolator.	Maximale Hygiene für Tier und Mensch Haltung von keimfreien und gnotobiotischen Tieren gut möglich Hygieneüberwachung leicht möglich	System mit höchstem Arbeitsaufwand Ergonomisch ungünstig Manipulationen an den Tieren sind sehr schwierig

Anmerkung: Hygienische Einheiten werden in der Praxis durch Arbeitsabläufe bestimmt. Art und Handhabung der Umsetzprozedur (offen oder unter der Werkbank) können gewollt oder ungewollt zu abweichenden Hygieneeinheiten führen.

3.2.1 Offene Käfighaltung *

Die Tiere werden im offenen, mit einem Gitterdeckel verschlossenen Käfig gehalten. Das Umsetzen der Tiere erfolgt ebenfalls offen im Haltungsraum ohne besondere Hygienemaßnahmen zwischen der Handhabung verschiedener Käfige. Die Hygieneinheit ist in diesem Falle der Raum. Erreger können sich über Staubpartikel, Aerosole und während der Umsetzprozedur relativ ungehindert auf alle Käfige im Raum ausbreiten. Über die gleichen Wege verbreiten sich auch Allergene im Raum. Dem Staubanteil der Einstreu kommt für die Verbreitung vor allem der Allergene in der offenen Käfighaltung eine besondere Bedeutung zu. Die Belüftung der Käfige hängt wesentlich von der Luftführung der Raumbelüftung ab. Belegungsabhängig ist ein 10 bis 15facher Luftwechsel pro Stunde die technische Mindestanforderung an solche Räume (siehe auch 7.2.3). Die Luftwechselrate 'vor Ort', also im Käfig, kann je nach Standort des Käfigs und der Luftführung im Raum variieren.

Der Vorteil der offenen Haltung ist die einfache Handhabung und schnelle Zugänglichkeit der Tiere. Bei entsprechend rigider Barriere und Zugangskontrolle ist die Aufrechterhaltung eines hohen Hygieneniveaus bei relativ geringem Aufwand möglich. Die fehlende hygienische Trennung zwischen den Käfigen ermöglicht die Ausbreitung von Infektionen, hat aber den Vorteil, dass diese zuverlässig erkannt werden können. Die ungehinderte Ausbreitung von Allergenen im Tierraum ist ein fundamentaler Nachteil jeder offenen Käfighaltung.

3.2.2 Tierhaltungsschränke

Tierhaltungsschränke sind geeignet, um begrenzte Tierzahlen in Räumen unterzubringen, die sonst aufgrund ihrer zu geringen Luftwechselrate nicht als Tierhaltungsräume ausgelegt sind. Sie eignen sich gut für die labornahe Unterbringung von Tieren im Versuch. Die üblicherweise verwendeten Tierhaltungsschränke ventilieren gefilterte Raumluft. Tierhaltungsschränke mit integrierter Steuerung von Temperatur, Luftfeuchte und Lichtrhythmus sind ebenfalls erhältlich, aber eher für den experimentellen Einsatz gedacht. Die Luftwechselrate im Schrank ist wesentlich höher als die Luftwechselrate im Raum. Ein Tierhaltungsschrank kann als hygienische Einheit angesehen werden, wenn die Zuluft HEPA-gefiltert ist und das Öffnen des Schrankes und die Handhabung der offenen Käfige unter Laminar flow-Bedingungen erfolgt. Wenn Käfige mit statischen, d.h. nicht zwangsbelüfteten Filterhauben verwendet werden, ist der Käfig die Hygieneinheit. In der Kombination mit dem Umsetzen unter Laminar flow-Bedingungen kann im Tierhaltungsschrank eine dem IVC vergleichbare hygienische Abschirmung zwischen den einzelnen Käfigen erreicht werden. Tierhaltungsschränke, in denen die Luft über jeder statischen Filterhaube einzeln abgesaugt wird, verbessern die Lüftungsbedingungen in Käfigen mit statischen Filterhauben.

3.2.3 IVC (Individuell ventilierte Käfige) *

IVC-Haltung bedeutet, dass der Haltungsraum mit einer speziellen Haube geschlossen ist und über eine Gebläseeinheit mit HEPA-gefilterter, konditionierter Raumluft versorgt wird. In der Regel erfolgen im Käfig 50-70 Luftwechsel in der Stunde. Die Vorteile der IVC-Haltung liegen in der sehr guten hygienischen Abschirmung der Tiere, der deutlich verminderten Allergen- und Staubbekämpfung des Personals und der Einsetzbarkeit auch in Räumen, deren Lüftungskapazität für eine offene Käfighaltung unzureichend ist. Nachteile gegenüber der offenen Käfighaltung sind die höheren Investitionskosten sowie die zeitlich aufwändigeren Umsetzroutinen, die, wie unten ausgeführt, nur begrenzt durch verlängerte Umsetzintervalle kompensiert werden können. Aus der Perspektive des Käfigbewohners unterscheidet sich der IVC-Käfig vom offenen Käfig dadurch,

dass er das Tier weitgehend von den akustischen und olfaktorischen Reizen der Außenwelt abschirmt.

Obwohl dieses seit den 80iger Jahren verfügbare Haltungssystem zunehmend verwendet wird, sind seine Auswirkungen auf Verhalten, Wohlbefinden und Reproduktionserfolg der Maus noch wenig untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere zum Reproduktionserfolg (Reeb-Whitaker et al. 2001, Tsai et al. 2003a) sind uneinheitlich. Die Mehrzahl der Arbeiten befasst sich mit den klimatischen (Clough et al. 1995, Krohn & Hansen 2002) oder hygienischen (Renstrom et al. 2001, Høglund & Renstrom 2001) Bedingungen der IVC-Haltung. Beachtenswert erscheint, dass in IVC-Käfigen gehaltene Mäuse, wenn sie für Behandlungen oder Experimente aus dem geschlossenen Käfig genommen werden, in der zunächst unvertrauten offenen Raumatmosphäre ängstlicher reagieren als Mäuse aus offenen Käfigen. Der Effekt ist nach einiger Zeit der Haltung im offenen Käfig reversibel (Kropp & Haemisch in prep.).

Der Luftaustausch in den IVC-Käfigen kann technisch so gelöst werden, dass keine Zugerscheinungen auftreten. Mäuse bevorzugen solche Käfige, bei denen die Luftführung oberhalb des Käfiggitters erfolgt. Bei Lufteinströmöffnungen auf der Höhe der Aktivitätsebene im Käfig, meiden sie die Nähe dieser Öffnung oder versuchen sie mit vorhandenem Nistmaterial zu verschließen (Baumans et al. 2002).

Für die IVC-Haltung werden neben einigen Spezialgrößen im wesentlichen die auch in der offenen Haltung gebräuchlichen Käfigschalen verwendet (Typ I super long, Typ II long, Typ III erhöht). Für IVC und offene Käfighaltung gelten deshalb die gleichen maximalen Besatzdichten.

Da Mäuse einen wesentlichen Teil ihrer lokomotorischen Aktivität mit Klettern am Gitterdeckel verbringen, sollte auch im IVC-Käfig auf den Gitterdeckel nicht konstruktionsbedingt verzichtet werden. Effekte auf die lokomotorische Entwicklung sind sonst nicht auszuschließen.

Aufgrund der hohen Luftwechselraten im IVC-Käfig werden Feuchtigkeit und Schadgase deutlich besser abtransportiert als im offenen Käfig. Dies ermöglicht eine Verlängerung des üblicherweise wöchentlichen Intervalls des Käfigwechsels (Reeb-Whitaker et al. 2001). In der Praxis sind dem allerdings Grenzen gesetzt. Die Abläufe einer Tierhaltung folgen in der Regel einem wöchentlichen Takt, der dann auch nur ganzwöchige Verlängerungen des Wechselintervalls zulässt. Es ist aber gute Praxis, dass das Fachpersonal jede Maus beim Umsetzen in den frischen Käfig in Augenschein nimmt, um eventuelle Gesundheits- oder Haltungsprobleme rechtzeitig zu erkennen. Eine grundsätzliche Verlängerung des Intervalls dieser im Sinne eines angewandten Tierschutzes sehr bewährten Kontrolle auf zwei Wochen aufgrund von arbeitsökonomischen Überlegungen ist nicht akzeptabel. Verlängerte Käfigwechselintervalle sollten in der Maushaltung eher die Ausnahme bilden, z.B. bei einzeln im IVC-Käfig gehaltenen Mäuseböcken.

Bei der Hygieneüberwachung von Tierbeständen in IVC-Haltungen (Compton et al. 2004a, Compton et al. 2004b) muss berücksichtigt werden, dass grundsätzlich jeder Käfig eine eigene hygienische Einheit darstellt. Die Untersuchung einer Stichprobe von Tieren aus der gesamten Population hat deshalb nicht die Aussagekraft einer gleich großen Stichprobe aus einer offenen Tierhaltung. Größere Tierpopulationen in IVC können auch mittels Sentinels, die auf Einstreuproben aus verschiedenen Käfigen gehalten werden, nur unzureichend überwacht werden. Die geringere Diagnosesicherheit dieser Methode muß jedem Beteiligten bewusst sein.

Es bestehen große Unterschiede zwischen den IVC Systemen verschiedener Hersteller, sowohl was die Gestaltung der Käfige, die Luftführung, die Sicherheitstechnik als auch die Bedienung der Gebläseeinheiten, die praktische Handhabung und viele technische Details betrifft. Eine sorgfältige

Systemauswahl ist daher dringend angeraten. Als gutes Hilfsmittel steht die Check-Liste zur Verfügung, welche das TIZ-BIFO, München, erarbeitet hat (Teil II der „Leistungsbewertung von IVC-Systemen“, verfügbar über: www.gv-solas.de/publ/ivc_systeme.pdf oder www.tiz-bifo.med.uni-muenchen.de/#Publikationen).

** In dem Umstand, dass der Abschnitt 3.2.2. mehr Raum als der Abschnitt 3.2.1. einnimmt, sollte keine Bewertung oder gar Präferenz für die IVC-Haltung gesehen werden. Vielmehr sind IVC-Systeme komplexer und benötigen daher auch mehr Erklärungen. Richtig und wichtig ist: Ein unsachgemäßer Umgang mit IVC-Systemen kann alle Hygienevorteile dieser Haltungsform zunichte machen. Ein 'richtiger' Umgang mit offenen Käfigen in einer guten Raumbarriere erlaubt gute hygienische Bedingungen.*

3.2.4 Isolatoren

Für die Zucht keimfreier Tiere sind Überdruckisolatoren das Mittel der Wahl. Unterdruckisolatoren sind essentiell für die Haltung von z.B. experimentell infizierten Tieren. Eine olfaktorische Abgrenzung der Käfige innerhalb des Isolators besteht nicht. Für viele Anwendungen mit geringeren Hygieneansprüchen, besonders im experimentellen Bereich, ist die IVC Haltung eine praktische und wirtschaftliche Alternative. Die mikrobiologische Sicherheit der Isolatorhaltung ist jedoch nach wie vor höher, es sei denn, dass es sich um IVC-Systeme handelt, die speziell für diesen Zweck entwickelt wurden.

4 Flächenbedarf

Die zur Verfügung stehende Käfigfläche soll die Erfüllung biologischer Bedürfnisse nach Lokomotion, Nahrungsaufnahme und Ruhe möglichst wenig einschränken. Flächenempfehlungen begründen sich wesentlich aus der praktischen Haltungserfahrung und sind nicht wissenschaftlich begründet. Vor diesem Hintergrund wurden die Empfehlungen der *ETS 123 (EU Haltungsempfehlungen)* als Mindestanforderungen zugrunde gelegt.

4.1 Mindestflächen

Die minimale Grundfläche für einen Maushaltungskäfig beträgt gemäß *ETS 123* 330 cm². Damit ist die Haltung von Mäusen, auch von einer einzeln gehaltenen Maus, im sog. Typ I – Käfig (Grundfläche 180 cm²) nicht mehr zulässig .

4.2 Besatzdichte in der Haltung

Für ausgewachsene Tiere (>20 g Körpergewicht) sollte eine Grundfläche von 100 cm² je Tier, für jüngere Tiere (<20 g Körpergewicht) eine Grundfläche von 60 cm² je Tier zur Verfügung gestellt werden. Damit ergeben sich für verschiedene exemplarische Käfigtypen die in Tabelle 2 ausgewiesenen maximalen Belegungsdichten. Auf eine differenzierte Berechnung der Flächen für Tiere zwischen 20 g und 30 g wurde verzichtet.

4.3 Besatzdichte in der Zucht

Auf der Mindestfläche von 330 cm² wird die Haltung von nur einem Zuchtpaar empfohlen. Für jedes weitere Weibchen mit Wurf sind zusätzliche 180 cm² zur Verfügung zu stellen. Zucht-Trios sollten deshalb auf mindestens 510 cm² gehalten werden.

4.4 Vorratshaltung

Unter dem Aspekt der Tiergerechtigkeit von Haltungsformen werden die obigen Besatzdichten auch für die Vorratshaltung kommerzieller Züchter empfohlen.

Tabelle 2:
In Europa übliche Käfige für die Haltung und Zucht von Mäusen

Käfigbezeichnung g (sog. "Euronorm")	Käfiggrundfläche ^{1,2} ca.-Angaben in cm ²	max. Mäusezahl bei Körpergewicht <20g	max. Mäusezahl bei Körpergewicht >20g
I lang ³	335	5	3
II	370	6	3
I super-lang	435	7	4
II lang	540	9	5
III	820	13	8
IV	1820	30	18

¹ Die Berechnung der Käfiggrundfläche variiert ggf. zwischen den verschiedenen Herstellern, da der Übergang von der schrägen Käfigwand zum ebenen Käfigboden zu verschiedenen Möglichkeiten der Grundflächendefinition führt.

² Mindestkäfighöhe gem. ETS 123: 12 cm

³ Hinweis: der Käfigtyp I (mit ca. 180 cm² Grundfläche) ist hier nicht mehr aufgeführt, da die Haltung/Zucht von Mäusen in diesem Käfigtyp nicht mehr zulässig ist.

5 Individuelle oder Gruppenhaltung

Grundsätzlich sollten Mäuse, wie alle sozialen Tierarten, nicht einzeln, sondern paarweise oder in Gruppen gehalten werden. Diese Empfehlung gilt, solange die Struktur der Gruppe 'harmonisch' ist. Harmonische Gruppen erhält man am wahrscheinlichsten, wenn Wurfgeschwister zusammen gehalten werden oder die Gruppen unmittelbar nach dem Absetzen gebildet werden und die Gruppenzusammensetzung anschließend nicht verändert wird. Auch das Herausnehmen eines einzelnen Tieres kann zu vermehrter Aggression zwischen den verbleibenden Tieren führen. Ein zufälliges Zusammensetzen von einander fremden Böcken nach dem Absetzen wird kaum in

stabilen Gruppenstrukturen resultieren. Bei adulten Mausböcken, besonders solchen mit Zuchterfahrung, ist der Erhalt harmonischer Gruppen selbst zwischen Wurfgeschwistern häufig nicht realisierbar. Die Böcke müssen dann isoliert und einzeln gehalten werden. Eine Gruppenhaltung adulter Mausböcke sollte nicht erzwungen werden.

Die Einzelhaltung von Mäuseböcken ist nicht automatisch mit Isolationsstress gleichzusetzen. Häufig unterscheiden sich langfristig individuell gehaltene Mäuseböcke in ihren ethologischen, physiologischen und immunologischen Profilen von Mäusen, die in Gruppen gehalten werden (Avitsur et al. 2003, Bartolomucci et al. 2003, Voikar et al. 2005). Diese Unterschiede sind oft spezifisch für einen bestimmten Stamm, ein Geschlecht oder die gemessene Zielvariable. Ein generalisierbares Isolations-Syndrom ist nicht zu identifizieren. Unter ethologischen Gesichtspunkten ist die Einzelhaltung einer Maus anders zu bewerten als die Einzelhaltung einer Ratte. Die Einzelhaltung ist eher zu vereinbaren mit der territorialen Organisation der Maus als mit der Gruppenorganisation der Ratte (Brain 1975). In jedem Falle sollten die einzeln gehaltenen Tiere olfaktorisch und akustisch mit Artgenossen in benachbarten Käfigen kommunizieren können. Bockgruppen sind, besonders in den ersten Tagen nach dem Zusammensetzen, aufmerksam zu beobachten, um mögliche Beißereien und Bissverletzungen frühzeitig erkennen und verhindern zu können.

6 Enrichment im Mauskäfig

Unter Enrichment versteht man Modifikationen der Haltungsumgebung, welche natürliches Verhalten fördern und die Befindlichkeit der Tiere verbessern (Olsson & Dahlborn 2002). Damit sollen Defizite der weitgehend unstrukturierten Standardhaltung vermieden werden. Als Enrichment werden unterschiedliche Maßnahmen zusammengefasst wie a.) Gruppenhaltung als Anreicherung der sozialen Umgebung, b.) Strukturen zur Erhöhung der räumlichen Komplexität des Haltungskäfigs und c.) einfache Maßnahmen wie das Einbringen von Nestbaumaterialien. Übersichten über Enrichment-Strategien und ihre Konsequenzen geben Olsson & Dahlborn (2002) sowie Smith & Corrow (2005). Enrichment-Maßnahmen bei Labormäusen werden im gegenwärtigen Entwurf zur ETS 123 ausdrücklich empfohlen: *Consideration should be given to the potential impact of the environmental and social enrichment programmes, on the outcome of scientific studies, in order to avoid the generation of invalid scientific data and consequential animal wastage.* Bedenken gegenüber Enrichment-Maßnahmen gründen sich auf der Erfahrung, dass bestimmte Enrichment-Formen das Wohlbefinden von Mäusen nicht fördern, sondern beeinträchtigen können (Haemisch et al. 1994, Barnard et al. 1996), sowie auf der Besorgnis, dass Enrichment die Variabilität der Versuchstiere erhöht und damit bisherige Standardisierungserfolge konterkariert. Die ersteren Bedenken verlangen nach einer Evaluierung der einzelnen Enrichment-Maßnahmen, bevor sie Eingang in die Haltungspraxis finden. Die Frage der erhöhten Variabilität ist noch ungeklärt und Gegenstand laufender Untersuchungen.

6.1 Enrichment und Wohlbefinden

Unumstritten ist gegenwärtig der positive Effekt von Nestbaumaterialien. Dies lässt sich aus den Ergebnissen zahlreicher Studien ableiten, die weitgehend übereinstimmend berichten, dass sich Mäuse intensiv, d.h. bis zu 20% der täglichen Aktivität (van de Weerd et al. 1997) mit dem Material beschäftigen und eine beschleunigte Körpergewichtsentwicklung bei reduziertem Futterverbrauch zeigen. Negative Auswirkungen von Nestmaterial auf physiologische oder ethologische Belastungsindikatoren werden in keiner Studie berichtet (Übersicht bei Olsson & Dahlborn 2002).

Nestmaterial stellt damit eine Verbesserung der Haltungsbedingungen dar, indem es den Mäusen das natürliche Nestbauverhalten und die Wahl des Mikroklimas ermöglicht. Gestützt wird diese positive Aussage auch durch Ergebnisse von Präferenzstudien. Nestmaterial wurde sogar dann bevorzugt, wenn es auf einem ansonsten gemiedenen Gitterboden angeboten wurde und die Wahlalternative aus einer Nestbox auf eingestreutem Boden bestand (van de Weerd et al. 1998).

Weniger einheitlich sind die Ergebnisse von Studien zur Auswirkung von Käfigstrukturierungen (Übersicht bei Olsson & Dahlborn 2002). Von zwölf Studien berichten vier eine Zunahme des aggressiven Verhaltens. In drei Studien wurden erhöhte Blutkonzentrationen von Kortikosteron bzw. eine verminderte Resistenz gegenüber Parasiten gefunden. Nur eine Studie berichtet einen aggressionsmindernden Einfluss der Käfigstrukturierung. Die übrigen Studien kommen zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Käfigstrukturen können bei Mäuseböcken zur Aktivierung ihres Territorialverhaltens führen. Dieses resultiert dann in zunehmend aggressiven Interaktionen zwischen den Käfigbewohnern und in einer Destabilisierung der sozialen Dominanzstruktur der Käfiggruppe (Haemisch & Gärtner 1997). Dieser Effekt wird ganz überwiegend zwischen Mäuseböcken beobachtet und hängt von Stamm, Alter und Vorerfahrung der Tiere ab. Die Verwendung von zusätzlichen Käfigstrukturierungen kann deshalb nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Wenn zusätzliche Käfigaccessoires wie Röhren, Häuser oder sonstige, den Käfig strukturierenden Maßnahmen verwendet werden sollen, müssen die Mäuse nach Beginn der Maßnahme engmaschig überwacht werden. Bei weiblichen Mäusen sind dabei negative Entwicklungen weniger zu erwarten als bei Mäuseböcken. Auch auf Stammunterschiede ist hier zu achten. Wenn eine konkrete Enrichment-Maßnahme bei einem bestimmten Mausstamm problemlos zu handhaben war, so ist dies nicht selbstverständlich auf andere Stämme zu übertragen. Bei transgenen Mäusen finden sich manchmal Steigerungen der Aggressivität, auch wenn das mutierte Gen in keinem erkennbaren Zusammenhang mit dem Verhalten steht. Für verschiedene transgene Linien mit dem gleichen genetischen Hintergrund gilt deshalb eine Übertragbarkeit bereits gemachter Enrichment-Erfahrungen ebenfalls nicht. Im Zweifel sollte bei in Gruppen gehaltenen Mäuseböcken auf zusätzliche Käfigaccessoires verzichtet werden.

6.2 Enrichment und Standardisierung

Nicht entschieden ist gegenwärtig die Frage, ob Enrichment-Maßnahmen, insbesondere die räumliche Strukturierung des Haltungskäfigs, die Variabilität der Versuchstiere und damit die Varianz von Messwerten erhöht. Die Auswirkungen der verschiedenen Haltungsanreicherungen sind nicht konsistent, sondern unterscheiden sich je nach untersuchtem Merkmal und Versuchsdesign. Außerdem reagieren Stämme und Geschlechter unterschiedlich auf die Haltungsanreicherungen (Tsai et al. 2002, Tsai et al. 2003b, Bayne 2005, Tsai et al. 2006). Einige Studien folgern, dass die Varianz nicht erhöht wird (van de Weerd et al. 2002, Augustsson et al. 2003, Wolfer et al. 2004, Lewejohann et al. 2006). Erhebliche Varianzerhöhungen werden von männlichen Mäusen berichtet. Diese Daten stammen aus einer retrospektiven Analyse von Enrichment-Studien (Gärtner 1999), in denen ungeeignete Enrichment-Maßnahmen zum Einsatz kamen. Erkennbar war dies an ethologischen und pathophysiologischen Adaptationen der Mäuse. Möglicherweise stellen Varianzerhöhungen ein zusätzliches Werkzeug zum Erkennen von ungeeigneten Enrichment-Maßnahmen dar. Dies könnte besonders bei Gruppen von Mausböcken, deren Mitglieder zusätzliche Strukturen differentiell nutzen und monopolisieren, von Interesse sein. Die Varianzerhöhungen, wie sie für weibliche Mäuse berichtet werden, müssen in Relation gesehen werden zur Varianz, wie sie im Forschungsalltag auch unter standardisierten Bedingungen auftritt (Crabbe et al. 1999, Lewejohann et al. 2006), sowie zur Art der wissenschaftlichen Fragestellung. Bei Hypothesen-generierenden Fragestellungen kann eine erhöhte Varianz durchaus wünschenswert

sein (Würbel et al. 2002), bei Hypothesen-testenden Verfahren, wie z.B. bei der Chargentestung von Medikamenten, muss eine Erhöhung der Varianz des konkreten Messwertes ausgeschlossen sein, um die Anzahl der eingesetzten Tiere nicht erhöhen zu müssen.

6.3 Enrichment und Good Laboratory Practice (GLP)

GLP bezieht sich auf einen klar umrissenen, beschränkten Bereich innerhalb der präklinischen Forschung und Entwicklung (Arzneimittel) bzw. der Sicherheitsbewertung vor der Vermarktung (Pestizide, Chemikalien). Aufgrund der großen Tierzahl, die dort zur Erfüllung der gesetzlichen Forderungen zum Einsatz kommt, hat dieser Bereich auch eine erhebliche Bedeutung, was das Wohlbefinden der Tiere betrifft.

GLP befasst sich nicht damit, was zu tun ist (das sind die wissenschaftlichen Aspekte einer Studie), sondern wie etwas zu tun ist. Das heißt, Tierversuche, die unter GLP durchgeführt werden, müssen gründlich und umfassend beschrieben werden – für wiederkehrende Tätigkeiten durch Standardarbeitsanweisungen (SOPs) und für die studienspezifischen Gegebenheiten durch den entsprechenden Versuchsplan. Materialien, Ausrüstungen und Tiere, die in GLP-regulierten Studien zum Einsatz kommen, sollten zertifiziert, validiert bzw. charakterisiert sein. Daraus folgt, dass GLP einem Enrichment nicht im Wege steht, jedoch werden die Rahmenbedingungen zur Implementierung von Enrichment in dieser Art Studien durch GLP mitbestimmt.

GLP-Aspekte für das Enrichment lassen sich in Verfahrens- und Material-Aspekte einteilen. Hinsichtlich der Verfahrens-Elemente sollten Enrichment-Prozeduren (a) hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ergebnis der Prüfung validiert sein, entweder durch eine gesonderte Validierungsstudie oder auf der Basis einer ausreichender Menge und Qualität publizierter Ergebnisse, und (b) entweder standardisiert sein und immer auf die gleiche Weise ausgeführt werden und demzufolge in SOPs verankert sein oder in ausreichender Weise im Versuchsplan beschrieben werden.

Hinsichtlich der Materialanforderungen für Enrichment sind die Bedingungen unter GLP genauso wie für die sonstigen Materialien (Einstreu, Futter, Wasser, Desinfektionsmittel etc.). Sie müssen zertifiziert und/oder spezifiziert sein, um sicher zu gehen, dass sie nicht mit dem Versuchsziel (zum Beispiel der Ermittlung einer Dosis, die frei von toxischen Wirkungen ist) interferieren. Das heißt, dass Enrichment-Materialien innerhalb definierter Grenzen immer die gleiche Zusammensetzung aufweisen und keine Fremdstoffe oberhalb eines definierten Limits enthalten sollten. Es ist wünschenswert, wenngleich nicht in jedem Fall eine absolute Voraussetzung, dass dies durch ein Analysenzertifikat für die betreffende Charge des Materials unterstützt wird. Unter diesen Gegebenheiten sind Enrichment und GLP problemlos miteinander kompatibel.

Für Mäuse haben sich Nestbaumaterial, Nagehölzer und Unterschlupfmöglichkeiten aus Karton (Shepard Shack) auch unter GLP-Bedingungen in der Praxis bewährt. Von bestimmten Lieferanten ist das Material mit Analysenzertifikat erhältlich. Eine weitere wichtige Enrichment-Maßnahme, die auch unter GLP-Bedingungen möglich ist, stellt die Gruppenhaltung dar (siehe Kapitel 5). In diesem Fall ist zu beachten, dass sich bei Umstellung von Einzelhaltung auf Gruppenhaltung die Normbereiche bestimmter Parameter (z.B. Körpergewicht und Futterverbrauch) verschieben, was besonders bei Verwendung historischer Kontrolldaten von Bedeutung ist. Dies tangiert zwar nicht GLP, ist aber allgemein bei Toxizitätsstudien zu berücksichtigen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass trotz spezieller Rahmenbedingungen Enrichment auch unter GLP-Bedingungen möglich ist, wobei jedoch die eingesetzten Materialien und die angewandten Verfahren genau charakterisiert sein müssen. Mögliche Auswirkungen auf die Versuchsergebnisse müssen überschaut werden.

6.4 Enrichment und Stereotypien

Die weitgehend synonymen Begriffe 'Stereotypien' oder 'ARBs' (abnormal repetitive behaviour) bezeichnen exzessiv wiederholte invariable Bewegungen ohne erkennbare Funktion (siehe Garner 2005). In Maushaltungen treten diese in Form von z.B. Gitternagen, Kreisrennen oder Hochspringen in einer Käfigecke auf. Das Auftreten von ARBs variiert stark zwischen Mausstämmen. Die Literatur zu ARBs von Labormäusen unter Enrichment-Bedingungen ist sehr spärlich. Bei einem stark zu ARBs neigendem Mausstamm führte ein Enrichment in Form von Pappröhren zur Reduktion von ARBs (Würbel et al. 1996). Stammspezifische Auswirkungen stellte Nevison et al. (1999) fest. Es ist anzunehmen, dass bereits einfache Enrichments wie Nestmaterial ARBs bei Labormäusen in der Regel reduzieren. Gezeigt wurde dies für Wühlmäuse (Cooper et al. 1996). Die Einflüsse von Stereotypien bzw. ARBs auf die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien an Labornagern behandelt Garner (2005).

7 Haltungspraxis

7.1 Beleuchtung

7.1.1 Hell-Dunkel-Rhythmus

Metabolische, endokrine, immunologische und Verhaltensparameter unterliegen einer circadianen Rhythmik. Sie wird vom Hell-Dunkel-Rhythmus im Tierraum synchronisiert. Ein konstantes Lichtregime mit einer Hellphase zwischen 10 bis 14 Stunden ist essentiell für die Aufrechterhaltung biologischer Rhythmen. Die Hauptaktivitätszeiten der Mäuse liegen in den 'Dämmerungsphasen', bevorzugt am Beginn der Dunkelphase. Wesentlich ist, dass ein auch nur kurzfristiges Einschalten von weißem Licht während der Dunkelphase vermieden wird. Wenn während der Dunkelphase Arbeitslicht erforderlich ist, kommt dafür nur Licht in Frage, das von Mäusen nicht wahrgenommen wird. Mäuse verfügen über zwei Sehpigmente mit Absorptionsmaxima bei 360 nm (UV) und 510 nm (grün) Wellenlänge. Sie nehmen den langwelligen (>580 nm) roten Bereich des Lichtspektrums nicht wahr. Langwelliges Licht beeinflusst deshalb die circadiane Rhythmik nicht. Als Arbeitslicht während der Dunkelphasen kommen deshalb rotes Licht (die verwendeten Leuchtmittel sollten keine Wellenlängen < 580 nm emittieren) oder evtl. Natrium-Dampflampen (emittieren ausschließlich Licht der Wellenlänge 589 nm) in Betracht. Zur Verwendung der Natrium-Dampflampen liegen eine aktuelle Publikation (McLennan & Taylor-Jeffs 2004), aber kaum praktische Erfahrungen vor. Ein erwägenswerter Vorteil der Natrium-Dampflampen ist ihre deutlich höhere Helligkeit für das menschliche Auge, verglichen mit Rotlicht. Damit lässt sich der Beginn der Aktivitätsphase der Mäuse (Umschalten von Tageslicht auf ND-Licht) in die üblichen Arbeitszeiten von Tierpflegern und Wissenschaftlern verlegen, wodurch Beobachtungen und Messungen während der Aktivitätsphasen der Mäuse erleichtert oder erst ermöglicht werden.

Es ist sehr zu empfehlen, die Lichtschaltungen so auszulegen, dass während der Dunkelphase (außer im Notfall) nur rotes Licht eingeschaltet werden kann. Auch muss die Funktion der Zeitschaltuhren regelmäßig überprüft werden. Ein durch Fehlfunktionen oder Fehlbedienung verursachtes Dauerlicht kann sonst nur zufällig entdeckt werden, da die Umschaltzeitpunkte in der Regel außerhalb der üblichen Arbeitszeiten liegen. Fenster zu den Tierräumen können gegen Einfall von weißem Licht auf Fluren durch das Anbringen von roter Folie geschützt werden. Vorteile von Dämmerungsschaltern werden nicht gesehen. Problematisch ist dabei die exakte

Bestimmung der Lichtwechsel-Zeitpunkte. Eine Minimalbeleuchtung während der Dunkelphase ist nicht erforderlich.

7.1.2 Lichtintensitäten

Hohe Lichtintensitäten verursachen Retinadegenerationen bei dunkelaktiven Nagern und in besonderem Maße bei Albino-Tieren (Bellhorn 1980). Die Lichtintensität der Beleuchtung im Tierraum sollte deshalb 200 Lux nicht überschreiten. Höhere, für das Arbeiten im Tierraum notwendige Lichtintensitäten sollten 400 Lux nicht überschreiten und auf die Anwesenheitszeiten von Personal im Tierraum beschränkt bleiben. Auch bei korrekter Raumbeleuchtung sind die Lichtintensitäten in den Käfigen sehr heterogen. Sie sind in der Regel deutlich niedriger als die Lichtintensitäten im Raum und abhängig von der Position des Käfigs im Gestell, der Messposition im Käfig sowie dem Käfigmaterial. Besonders lichtexponiert sind offene Käfige in den obersten Positionen (Greenman et al. 1982). Diese Käfige müssen immer gegenüber der Deckenbeleuchtung abgeschirmt sein und sollten nicht mit Albino-Tieren belegt werden. Die Möglichkeit, durch die Wahl des entsprechenden Käfigmaterials auf die Lichtintensität im Käfig Einfluss zu nehmen, wurde bereits im Kapitel 3.1. beschrieben.

7.2 Raumklima und Mikroklima in den Käfigen

7.2.1 Temperatur im Raum

Die Temperatur im Tierraum soll zwischen 20°C und 24°C liegen. Zu berücksichtigen ist, dass die Temperatur im Käfig bis zu 6°C höher liegen kann. Für haarlose Mäuse soll die Raumtemperatur zwischen 24°C und 26°C liegen oder ausreichend Nestmaterial verfügbar sein. Nestmaterial oder Nestboxen bieten den Mäusen die Möglichkeit der Wahl zwischen verschiedenen Mikroklimata. Die genannten Sollwerte für die Raumtemperatur sind unabhängig von der jeweiligen Haltungform (vgl. Abschn. 3.2.1) stets über die Raumklimaanlage sicherzustellen. Werden zusätzliche Klimaaggregate oder Luftbefeuchter verwendet, sollen diese auf die Raumluft einwirken und nicht den IVC-Gebläseeinheiten oder THS vorgeschaltet werden. Damit können Störungen bei der Raumluftversorgung abgepuffert werden und wirken sich nicht auf das Käfigklima aus.

7.2.2 Luftfeuchte im Raum

Die relative Luftfeuchte im Tierraum soll zwischen 45% und 65% liegen. Dabei sind temporäre Unterschreitungen bis 40 % und Überschreitungen bis 70 % tolerierbar. Dauerhafte Unterschreitungen dieses Bereichs fördert die Bildung von Schwanznekrosen (ringtail), auch wenn Mäuse hierfür weniger anfällig sind als Ratten. Dauerhafte Überschreitungen steigern die Produktion von Ammoniak. Abweichungen in beiden Richtungen können die Mortalität von Jungtieren vor dem Absetzen erhöhen. Aus den gleichen Gründen wie im Abschnitt 7.2.1 zur Temperatur dargelegt, muss die Luftfeuchte für den gesamten Raum von der Klimaanlage sichergestellt werden, um eine dezentrale Ent- oder Nachbefeuchtung zu vermeiden.

7.2.3 Luftwechselraten im Raum

Grundsätzlich sollte in Tierhaltungsräumen ein zehnfacher Luftwechsel pro Stunde nicht unterschritten werden. Dies entspricht der Empfehlung der GV-SOLAS (Heft 1, 1988) sowie dem aktuellen Entwurf der EU-Haltungsempfehlungen (ETS 123, 2006). Bei zehnfachem Luftwechsel wird die auch für Labore geforderte Luftwechselrate von 25m³/m² Grundfläche (DIN 1946, DIN 25423) realisiert (bei 3 m Raumhöhe und 20% Luftreserve). In intensiv belegten Tierräumen und

offenen Haltungssystemen kann eine höhere Luftwechselrate erforderlich sein, um Schadgase wie CO₂ und Ammoniak ausreichend schnell abzuführen. Dies entspricht dann den sogenannten „Stinkarbeitsräumen“ der o.g. DIN-Vorschriften, für die 15- bis 20-fache Luftwechsel gefordert werden. Wenn IVC-Systeme verwendet werden und die Käfigabluft direkt in die Raumabluftkanäle geleitet werden, ist ein zehnfacher Luftwechsel ausreichend. Der Anschluss der Abluft aus den IVC-Systemen an die Raumabluft hat so zu erfolgen, dass bei Druckschwankungen im bauseitigen Abluftsystem die gesamte Raumluft als Puffer zur Verfügung steht, und so eine direkte Einwirkung auf die Druckverhältnisse im Käfig vermieden wird.

7.2.4 Mikroklima in den Käfigen

Die NH₃ Entwicklung in den Käfigen ist abhängig von Besatzdichte, Geschlecht, Einstreumenge und Ventilation. Die Ventilation ist von besonderer Bedeutung, da sie im wesentlichen die Feuchte bestimmt und diese für die Entstehung von Ammoniak maßgeblich ist. Gruppen von bis zu 5 Mäusen im Typ II long oder bis 10 im Typ III-Käfig sind in offenen Käfigen bei normalen Luftwechselraten im Raum (ca. 15fach/Stunde) unproblematisch. Die Ventilation in Käfigen mit statischen Filterhauben ist stark eingeschränkt, sie sollten daher nicht ohne zusätzliche Unterstützung der Ventilation, z.B. durch Unterbringung in einem THS mit Luftwechselraten um 50fach/Stunde, benutzt werden.

7.2.5 Belüftung von IVC-Käfigen

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden IVC-Käfige mit Gebläseeinheiten be- und entlüftet, die herstellerepezifisch auf die IVC-Gestelle und -Käfige abgestimmt sind und neben den Gestellen stehen. Vereinzelt wurden auch Lösungen realisiert, bei denen IVC-Systeme an bauseitige, zentrale Be- und Entlüftungsanlagen angeschlossen wurden. Solche zentralen Konzepte haben sich in der Praxis als sehr problematisch erwiesen. Insbesondere wegen der unvermeidbaren Schnittstellenproblematik sind diese Lösungen derzeit nicht zu empfehlen, zumal sich die damit erhofften Kosten- und Sicherheitsvorteile als nicht realistisch erwiesen.

7.3 Lärm

Mäuse sind sensitiv gegenüber Ultraschall. Mäuse nehmen Schall zwischen 500 Hz und 120 kHz wahr. Ihr Hörbereich liegt damit über dem des Menschen (20 Hz bis 20 kHz). Sensitivitätsmaxima liegen bei 15-20 kHz und 50 kHz, also ebenfalls weit über denen des Menschen (3-4 bzw. 12 kHz) (Ehret 1983, 1989). Mäuse kommunizieren mit Lauten im hörbaren Bereich während agonistischer und mit Lauten im Ultraschallbereich während sexueller Interaktionen sowie in akuter Angst. Hohe Geräuschpegel, Ultraschall und plötzliche hohe Geräusche sind zu vermeiden. Während der Arbeitszeiten können in Tierräumen erhebliche Schalldrücke entstehen (Sales et al. 1988a, Milligan et al. 1993). Generell sollte daher auf Lärmvermeidung geachtet werden. Technische Einrichtungen wie Motoren, Spülmaschinen usw. im Tierhaltungsbereich sollten auf Ultraschall-Emissionen überprüft werden (Sales et al. 1988b). Ultraschall-Reinigungs-Geräte dürfen in Tierräumen nicht verwendet werden. Tiefe Brummtöne unter 500 Hz, wie sie z.T. von Belüftungsmotoren verursacht werden, sind dagegen für Mäuse nicht hörbar. Negative Effekte moderater Hintergrundmusik sind nicht bekannt.

7.4 Umsetzen

Saubere und trockene Käfigeinstreu ist für die Reduktion von Schadstoffen und Erregern und damit für die Gesundheit der Mäuse unerlässlich (Reeb-Whitaker et al. 2001). Ein wöchentlicher Einstreuwechsel ist bei Haltung der Mäuse im offenen Käfig in aller Regel ausreichend. Aufgrund der besseren Lüftungsverhältnisse in IVC-Käfigen sind hier aus rein hygienischer Perspektive auch längere Reinigungsintervalle akzeptabel. Bedacht werden sollte aber auch, dass das mit dem Käfig- bzw. Einstreuwechsel verbundene Handling jeder einzelnen Maus eine gründliche Inspektion des Mausbestandes im wöchentlichen Abstand ohne zusätzlichen Zeitaufwand erlaubt und dass Wechselintervalle mit den wöchentlichen Arbeitsroutinen in einer Tierhaltung vereinbar sein müssen.

Der Wechsel von Käfig und Käfigeinstreu bedingt ein Eliminieren aller vorhandenen Duftmarken im Käfig. Diese müssen nach dem Einstreuwechsel neu gesetzt werden. In dieser Phase sind gehäuft aggressive Interaktionen im Käfig zu beobachten. Wenn ein Teil der benutzten Einstreu aus der vorherigen Nестecke in den sauberen Käfig transferiert wird, kann dies die aggressiven Auseinandersetzungen verringern (van Loo et al. 2000, 2004). Mäuse unmittelbar vor dem Wurftermin und Säuglinge bis zum 3. Lebenstag sollen nicht umgesetzt werden.

7.5 Mäuse und Ratten in einem Raum

Obwohl die räumliche Nähe von Ratten experimentell zur Erzeugung von Stresszuständen bei der Maus genutzt werden kann (Hayley et al. 2001, Strekalova et al. 2005), wird die gemeinsame Haltung der beiden Spezies vielerorts ohne ins Auge fallende Probleme praktiziert. Die Bedingungen, unter denen die gemeinsame Haltung mit Ratten für Mäuse belastend sein können, sind bisher nur wenig untersucht. Die gemeinsame Haltung dieser beiden Spezies in einem Raum wird teilweise als problematisch beurteilt (Calvo-Torrent et al. 1999). Eine aktuelle Studie zeigt dagegen keine Effekte auf stresssensitive Parameter wie Herzschlag oder Glukokortikoid-Konzentrationen unter üblichen Haltungsbedingungen (Meijer et al.). Inwieweit diese Aussage verallgemeinert werden kann, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Insbesondere Adaptationszeiten und Vorerfahrungen können hier von Bedeutung sein. Um Belastungen und Effekte auf Messparameter sicher auszuschließen, ist eine getrennte Haltung der beiden Spezies angeraten.

7.6 Einstreu- und Nistmaterial

Die Einstreu ist das Material, mit dem die Tiere am meisten Kontakt haben. Sie bindet die Feuchtigkeit aus Harn und Kot und hält damit die Tiere und den Käfig sauber. Sie vermindert die Entstehung von Schadgasen wie Ammoniak. Einstreu dient, wenn kein geeigneteres Material vorhanden ist, auch zum Nestbau.

Einstreu wird mit einer Feuchtigkeit unter 12 % geliefert, so dass Pilze sich nicht entwickeln können. Sie ist damit sehr gut saugfähig, ohne die Tiere zu dehydrieren. Einstreu soll sterilisierbar, staubarm (unter 2 % Partikel, die kleiner als 3 Mikrometer sind, (Wirth 1983) und harzarm (unter 2 %) sein. Der Staubanteil der Einstreu bestimmt wesentlich die Allergenbelastung des Personals, stellt ein mögliches karzinogenes Potential für die Mäuse dar und bestimmt maßgeblich den Verschmutzungsgrad von Geräten. Harz und daraus entstehende ätherische Öle können den Leberstoffwechsel beeinflussen (Cunliffe-Beamer et al. 1981) und sind geeignet,

Polycarbonatkäfige bei der Sterilisation zu trüben. Die Einstreu sollte in aller Regel einmal pro Woche gewechselt werden. Bei den heute zulässigen Besatzdichten ist ein zweimaliger Wechsel – außer bei diabetischen Tieren – meist nicht erforderlich. Ein Ausweiten der Umsetzintervalle auf 14 Tage bei einzeln sitzenden Tieren ist möglich, jedoch sollte auch hier eine wöchentliche Kontrolle erfolgen.

Wo immer möglich, sollte die Füllung und insbesondere die Leerung der Käfige außerhalb der Tierräume erfolgen.

Die früher verwendeten Substrate wie Torfmull, Stroh, Sägespäne oder Hobelspäne enthalten zu viel Staub oder sie sind zu wenig standardisiert, d.h. sie stammen von verschiedenen Holzarten und sind nicht sicher frei von Holzschutzmitteln.

Üblicherweise wird die Einstreu heute aus dem Stammholz von Fichten, Tannen oder Zitterpappeln (Espen) nach Entfernung der Rinde hergestellt. Für die Mäuse ist weniger die Art des Holzes als die Struktur der Partikel von Bedeutung. Größere und faserigere Materialien werden klar bevorzugt gegenüber granulierten, kleineren, unter 3. mm großen Partikeln, die jedoch wegen der größeren Holzmenge bei gleichem Volumen mehr an Feuchtigkeit, Ammoniak und Geruchsstoffen binden können. Diese letzte Eigenschaft spielt jedoch bei den geringeren Besatzdichten in Mäusezuchten mit einem Käfigbesatz von zwei bis drei Tieren eine untergeordnete Rolle.

Nistmaterial stellt das wichtigste Enrichment für Mäuse überhaupt dar. Mäuse bevorzugen im Wahlversuch selbst Drahtbodenkäfige, wenn diese Nistmaterial enthalten, gegenüber eingestreuten Käfigen (Blom et al. 1996). Sie leisten intensive Arbeit im Zernagen vorhandener oder auch im Zusammentragen unterschiedlicher Materialien. Nicht nur Weibchen, sondern auch Böcke beginnen kurz nach dem Umsetzen mit dem erneuten Nestbau. Sie wenden hierfür 10 – 20 % ihrer aktiven Zeit auf. In aller Regel sind die Nester innerhalb von 24 Stunden fertig gestellt. Sie befinden sich meist dort, wo die Mäuse auch ohne Nest geschlafen haben. Häufig sind dies relativ dunkle Stellen wie zum Beispiel unter der Futterraufe. Hier ist zu beachten, dass Nester nicht zu groß geraten dürfen, da sie sonst in Kontakt mit dem Flaschennippel geraten, wodurch die Flasche ausläuft.

Offensichtlich haben die Nester nicht nur eine Funktion als Schutz für die Jungen, sondern auch für deren Temperaturregelung. Bei niedrigen Temperaturen ist das Nestbauverhalten deutlich ausgeprägter als bei hohen. Nester bieten darüber hinaus auch Schutz vor Licht und vor aggressiven Artgenossen. Nester reduzieren die Jungtierversluste (Tsai et al. 2003a), können jedoch bei nachlässigem Umsetzen dazu führen, dass Mäuse übersehen werden. Das Umsetzen ganzer Nester führt sicher auch zu einem Transferieren der Duftmarken, was vermutlich Stress mindert, aber noch nicht untersucht ist. Als Material eignen sich sowohl Papier als auch Holzwolle. Wichtig ist nur, dass sich ein mehr oder weniger geschlossenes Nest bauen lässt.

Wegen seiner Eigenschaft als Nestbaumaterial bevorzugen Mäuse Papier als Einstreu. Papier feuchtet jedoch rasch durch und absorbiert schlechter als Holzpartikel. Es ist deshalb nahe liegend, den Mäusen eine Einstreu auf Holzbasis zu geben und diese durch Zellstoff, Papierhandtücher oder Ähnliches zum Nestbau zu ergänzen (Van de Weerd et al. 1997).

7.7 Fütterung und Tränke

Detaillierte Angaben zur Ernährung von Labormäusen bietet das Heft: 'Besonderheiten von Nährstoffansprüchen von Mäusen im Tierversuch' des Ausschusses für Ernährung der GV-SOLAS, verfügbar als PDF unter: http://www.gv-solas.de/auss/ern/ernaehrung_maus.pdf . Von demselben Ausschuss ist auch das Heft: 'Trinkwasserversorgung von Versuchstieren' unter: <http://www.gv-solas.de/auss/ern/trinkwasser.pdf> verfügbar.

8 Gentechnisch veränderte Mäuse

Die Haltungsempfehlungen gelten für gentechnisch veränderte Organismen (GVO) und konventionelle Stämme in gleicher Masse. GVO-Mäuse stellen jedoch häufig besondere Anforderungen an die tierpflegerische Betreuung, weil immunologische, lokomotorische und ernährungsphysiologische Defizite durch pflegerische Maßnahmen kompensiert werden müssen.

Gentechnisch veränderte Mäuse dürfen nur in solchen Einheiten gehalten werden, die von der lokalen Genehmigungsbehörde als Gentechnische Anlage mindestens der Sicherheitsstufe S1 zugelassen sind. Die wesentlichen Voraussetzungen für den Betrieb einer S1-Maushaltung sind in der Gentechnik Sicherheitsverordnung und der TRBA 120 für Tierräume nachzulesen.

In der Regel muss jeder Maus einer gentechnisch veränderten Linie ihr Genotyp zugewiesen werden. Die Bestimmung des Genotyps erfordert eine Biopsienahme und damit einen Eingriff am Tier, der nur von dafür berechtigten Personen durchgeführt werden darf. Diese Arbeit kann vom tierpflegerischen Personal oder vom wissenschaftlichen Nutzer der entsprechenden Mauslinie durchgeführt werden. Aus Tierschutzgründen und Gründen der allgemeinen und hygienischen Disziplin in der Tierhaltung ist es wünschenswert, alle Arbeiten am Tier von geschultem Fachpersonal durchführen zu lassen. Dies erfordert auch eine regelmäßige und zweifelsfreie Kommunikation zwischen Wissenschaftler und Tierpfleger. Bei umfangreicheren Beständen an Linien gentechnisch veränderter Mäuse ist deshalb eine zentrale Auftragsabwicklung und Dokumentation der Mausbestände notwendig. Entsprechende Programme und Datenbanken sind am Markt erhältlich.

9 Literatur:

- Augustsson H, van de Weerd HA, Kruitwagen CL, Baumans V (2003), Effect of enrichment on variation and results in the light/dark test. *Lab Anim* 37(4): 328-340
- Avitsur R, Stark JL, Dhabhar FS, Kramer KA, Sheridan JF (2003), Social experience alters the response to social stress in mice. *Brain Behav Immun* 17: 426-437
- Barnard CJ, Behnke JM, Sewell J (1996), Environmental enrichment, immunocompetence, and resistance to *Babesia microti* in male mice. *Physiol Behav* 60: 1223-1231
- Bartolomucci A, Palanza P, Sacerdote P, Ceresini G, Chirieleison A, Panerai AE, Parmigiani S (2003), Individual housing induces altered immuno-endocrine responses to psychological stress in male mice, *Psychoneuroendocrinology* 28: 540-558
- Baumans V, Schlingmann F, Vonck M, van Lith HA (2002), Individually ventilated cages: beneficial for mice and men?, *Contemp Top Lab Anim Sci* 41: 13-19
- Bayne (2005), Potential for unintended consequences of environmental enrichment for laboratory animals and research results. *ILAR* 46: 129-139
- Beck JA, Lloyd S, Hafezparast M, Lennon-Pierce M, Eppig JT, Festing MF, Fisher EM (2000), Genealogies of mouse inbred strains, *Nat Genet* 24: 23-25
- Bellhorn RW (1980), Lighting in the animal environment, *Lab Anim Sci*. 30: 440-450
- Blom HJ, Van Tintelen G, Van Vorstenbosch CJ, Baumans V, Beynen AC (1996), Preferences of mice and rats for types of bedding material, *Lab Anim* 30: 234-244
- Brain P (1975), What does individual housing mean to a mouse?, *Life Sci*. 16: 187-200
- Calvo-Torrent A, Brain PF, Martinez M (1999), Effect of predatory stress on sucrose intake and behavior on the plus-maze in male mice, *Physiol Behav*. 67: 189-196
- Clough G, Wallace J, Gamble MR, Merryweather ER, Bailey E (1995), A positive, individually ventilated caging system: a local barrier system to protect both animals and personnel, *Lab Anim* 29: 139-151
- Compton SR, Homberger FR, MacArthur CJ (2004a), Microbiological monitoring in individually ventilated cage systems, *Lab Anim (NY)* 33: 36-41
- Compton SR, Homberger FR, Paturzo FX, Clark JM (2004b), Efficacy of three microbiological monitoring methods in a ventilated cage rack, *Comp Med*. 54: 382-392
- Cooper JJ, Odberg F, Nicol CJ (1996), Limitations on the effectiveness of environmental improvement in reducing stereotypic behaviour in bank voles (*Clethrionomys glareolus*), *Applied Animal Behaviour Science* 48: 237-248
- Crabbe JC, Wahlsten D, Dudek BC (1999), Genetics of mouse behavior: interactions with laboratory environment, *Science* 284: 1670-1672
- Cunliffe-Beamer, T, Freeman LC, Myers DD. (1981) Barbiturate sleeptime in mice exposed to autoclaved or unautoclaved wood beddings. *Lab Anim Sci* 31(6), 672-5
- Ehret G. Psychophysics. The Auditory Psychobiology of the Mouse. 13-56. 1983. Springfield, III, Thomas, Williot, J.F.
- Ehret G. Hearing in the Mouse. The Comparative Psychology of Audition: Perceiving complex sounds. 3-32. 1989. Hilsdale, Doolong, R.J.; Hulse, S.H.

- Festing MF, Lovell DP. Domestication and Development of the Mouse as a Laboratory Animal. Berry, A. J. *Biology of the House Mouse*. Symp.zool.Soc.Lond. 47, 43-62. 1981.
- Garner JP (2005), Stereotypies and other abnormal repetitive behaviors: potential impact on validity, reliability, and replicability of scientific outcomes, *ILAR.J.* 46: 106-117
- Gärtner K (1999), Cage enrichment occasionally increases deviation of quantitative traits., *Proceedings of the International Joint Meeting 12th ICLAS General Assembly and Conference, 7th FELASA Symposium* 17: 207-210
- Greenman DL, Bryant P, Kodell RL, Sheldon W (1982), Influence of cage shelf level on retinal atrophy in mice, *Lab Anim Sci.* 32: 353-356
- Guillot PV, Chapouthier G (1996), Intermale aggression and dark/light preference in ten inbred mouse strains, *Behav.Brain Res.* 77: 211-213
- Haemisch A, Voss T, Gartner K (1994), Effects of environmental enrichment on aggressive behavior, dominance hierarchies, and endocrine states in male DBA/2J mice, *Physiol Behav.* 56: 1041-1048
- Haemisch A, Gartner K (1997), Effects of cage enrichment on territorial aggression and stress physiology in male laboratory mice, *Acta Physiol Scand.Suppl* 640: 73-76
- Hayley S, Borowski T, Merali Z, Anisman H (2001), Central monoamine activity in genetically distinct strains of mice following a psychogenic stressor: effects of predator exposure, *Brain Res.* 892: 293-300
- Hoglund AU, Renstrom A (2001), Evaluation of individually ventilated cage systems for laboratory rodents: cage environment and animal health aspects, *Lab Anim* 35: 51-57
- Jennings M, Batchelor GR, Brain PF, Dick A, Elliott H, Francis RJ, Hubrecht RC, Hurst JL, Morton DB, Peters AG, Raymond R, Sales GD, Sherwin CM, West C (1998), Refining rodent husbandry: the mouse. Report of the Rodent Refinement Working Party, *Lab Anim* 32: 233-259
- Knight J, Abbott A (2002), Full house, *Nature* 417: 785-786
- Krohn TC, Hansen AK (2002), Carbon dioxide concentrations in unventilated IVC cages, *Lab Anim* 36: 209-212
- Lewejohann L, Reinhard C, Schrewe A, Brandewiede J, Haemisch A, Gortz N, Schachner M, Sachser N (2006), Environmental bias? Effects of housing conditions, laboratory environment and experimenter on behavioral tests. *Genes Brain Behav.* 5(1):64-72
- Mackintosh JH. Behaviour of the House Mouse. Berry, A. J. *Biology of the House Mouse*. Symp.zool.Soc.Lond. 47, 337-359. 1981. London, Academic Press.
- McLennan IS, Taylor-Jeffs J (2004), The use of sodium lamps to brightly illuminate mouse houses during their dark phases, *Lab Anim* 38: 384-392
- Meijer MK, van Loo PLP, Baumans V , There´s a rat in my room! Now What? Mice show no physiological response to the presence of rats, (submitted)
- Milligan SR, Sales GD, Khirnykh K (1993), Sound levels in rooms housing laboratory animals: an uncontrolled daily variable, *Physiol Behav.* 53: 1067-1076
- Mondragon R, Mayagoitia L, Lopez-Lujan A, Diaz JL (1987), Social structure features in three inbred strains of mice, C57Bl/6J, Balb/cj, and NIH: a comparative study, *Behav Neural Biol.* 47: 384-391
- Nevison CM, Hurst JL, Barnard CJ (1999), Strain-specific effects of cage enrichment in male laboratory mice (*Mus musculus*). *Animal Welfare* 8(4), 361-379
- Olsson IA, Dahlborn K (2002), Improving housing conditions for laboratory mice: a review of "environmental enrichment", *Lab Anim* 36: 243-270

- Reeb-Whitaker CK, Paigen B, Beamer WG, Bronson RT, Churchill GA, Schweitzer IB, Myers DD (2001), The impact of reduced frequency of cage changes on the health of mice housed in ventilated cages, *Lab Anim* 35: 58-73
- Renstrom A, Bjoring G, Hoglund AU (2001), Evaluation of individually ventilated cage systems for laboratory rodents: occupational health aspects, *Lab Anim* 35: 42-50
- Sales GD, Milligan SR, Kirnykh K (1988a), Sources of sound in the laboratory animal environment: A survey of the sounds produced by procedures and equipment., *Animal Welfare* 8: 97-115
- Sales GD, Wilson KJ, Spencer KE, Milligan SR (1988b), Environmental ultrasound in laboratories and animal houses: a possible cause for concern in the welfare and use of laboratory animals, *Lab Anim* 22: 369-375
- Smith AL, Corrow DJ (2005), Modifications to husbandry and housing conditions of laboratory rodents for improved well-being, *ILAR.J.* 46: 140-147
- Strekalova T, Spanagel R, Dolgov O, Bartsch D (2005), Stress-induced hyperlocomotion as a confounding factor in anxiety and depression models in mice, *Behav.Pharmacol.* 16: 171-180
- Tsai PP, Pachowsky U, Stelzer HD, Hackbarth H (2002), Impact of environmental enrichment in mice. 1: effect of housing conditions on body weight, organ weights and haematology in different strains, *Lab Anim* 36: 411-419
- Tsai PP, Oppermann D, Stelzer HD, Mahler M, Hackbarth H (2003a), The effects of different rack systems on the breeding performance of DBA/2 mice, *Lab Anim* 37: 44-53
- Tsai PP, Stelzer HD, Hedrich HJ, Hackbarth H (2003b), Are effects of different enrichment designs consistent on the physiology and behaviour of DBA/2 mice, *Lab Anim* 37 (4): 314-327
- Tsai PP, Stelzer HD, Schraepfer A, Hackbarth H (2006), Importance and effects of enrichment on the physiology, behaviour and breeding performance in mice, *ALTEX* 23: 65-67
- Van de Weerd HA, Van Loo PL, Van Zutphen LF, Koolhaas JM, Baumans V (1997), Preferences for nesting material as environmental enrichment for laboratory mice, *Lab Anim* 31: 133-143
- Van de Weerd HA, Van Loo PLP, Van Zutphen LFM, Koolhaas JM, Baumans V (1998), Strength of preference for nesting material as environmental enrichment for laboratory mice, *Applied Animal Behaviour Science* 55: 369-382
- Van de Weerd HA, Aarsen EL, Mulder A, Kruitwagen CLJJ, Hendriksen CFM, Baumans V (2002), Effects of environmental enrichment for mice: variation in experimental results, *Journal of Applied Animal Welfare Science* 5(2), 87-109
- Van Loo PL, Kruitwagen CL, Van Zutphen LF, Koolhaas JM, Baumans V (2000), Modulation of aggression in male mice: influence of cage cleaning regime and scent marks., *Animal Welfare* 9: 281-295
- Van Loo PL, Van der ME, Kruitwagen CL, Koolhaas JM, Van Zutphen LF, Baumans V (2004), Long-term effects of husbandry procedures on stress-related parameters in male mice of two strains, *Lab Anim* 38: 169-177
- Voikar V, Polus A, Vasar E, Rauvala H (2005), Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2 mice: assessment of behavioral consequences, *Genes Brain Behav.* 4: 240-252
- Wade CM, Daly MJ (2005), Genetic variation in laboratory mice, *Nature Genetics* 37: 1175-1180
- Wirth H (1983), Criteria for the evaluation of laboratory animal bedding, *Lab Anim* 17: 81-84
- Wolfer DP, Litvin O, Morf S, Nitsch RM, Lipp HP, Wurbel H (2004), Laboratory animal welfare: cage enrichment and mouse behaviour, *Nature* 432: 821-822
- Wurbel H, Stauffacher M (1996), Prevention of stereotypy in laboratory mice: effects on stress physiology and behaviour, *Physiol Behav.* 59: 1163-1170
- Wurbel H (2002), Behavioral phenotyping enhanced--beyond (environmental) standardization, *Genes Brain Behav.* 1: 3-8