



GV-SOLAS

Gesellschaft für Versuchstierkunde
Society for Laboratory Animal Science

Fachinformation

aus dem Ausschuss für Hygiene

Einschleppungsrisiko von murinen Parvoviren in Labortierhaltungen mittels Futtermitteln und Hinweise zur Bestrahlung von Futtermitteln

Stand September 2019

**verfasst von: André Bleich, Bruny Illgen-Wilcke,
Karin Jacobi, Petra Kirsch, Thomas Kolbe, Bettina Kränzlin,
Robert Leblanc, Esther Mahabir-Brenner, Michael Mähler,
Werner Nicklas, Karin Seidel und Bastian Tiemann**

Inhaltsverzeichnis

Parvoviren: Eigenschaften und Prävalenzen	3
Bestrahlung von Labortierfutter: Dosis und Sterilität	4
Bestrahlung von Labortierfutter: Wirkungen auf Nahrungsbestandteile	5
Zusammenfassung	6
Literatur	8

Parvoviren: Eigenschaften und Prävalenzen

Parvoviren sind kleine, unbehüllte, einzelsträngige DNA-Viren, die bei einer Vielzahl verschiedener Tierarten wie Katzen, Hunden, Kaninchen, Rindern, Schweinen, Geflügel sowie diversen Nagerspezies vorkommen und die Ursache für klinische Infektionen sein können. Zu den Nager-relevanten Parvoviren gehören das *Mouse Parvovirus* (MPV), das *Minute Virus of Mice* (MVM), das *Mouse Kidney Parvovirus* (MKPV; Roediger et al. 2018), das *Kilham Rat Virus* (KRV), das *Toolan H-1 Virus* (H-1 Virus), das *Rat Parvovirus* (RPV) und das *Rat Minute Virus* (RMV). Parvoviren weisen eine sehr hohe Resistenz gegenüber weiten pH-Bereichen (pH2-11), hohen Temperaturen sowie Lipidlösungsmitteln und chemischen Reinigungsmitteln auf und besitzen damit eine außergewöhnlich hohe Umweltstabilität (Compton et al. 2012, Mayr und Kaaden 2007). Zur Hitze-Inaktivierung von MVM ist beispielsweise eine Temperatur von 86,5°C für 10 min notwendig (Fassolitis et al. 1985). Aufgrund der hohen Tenazität von murinen Parvoviren ergeben sich vielfältige Schwierigkeiten bei ihrer Eradikation innerhalb eines Labormausbestands.

Murine Parvoviren zählen weltweit zu den häufigsten viralen Erregern in Mauspopulationen, wobei die Angaben zur Prävalenz unterschiedlich sind (Carty 2008, Janus und Bleich 2012, Marx et al. 2017). Generell wird MPV häufiger nachgewiesen als MVM, daher kann von einer höheren MPV-Prävalenz in Labormauspopulationen ausgegangen werden (Mähler und Köhl 2009, Pritchett-Corning et al. 2009, Schoondermark et al. 2006). Eine Infektion mit murinen Parvoviren verläuft bei immunkompetenten Mausstämmen in der Regel persistierend und klinisch inapparent (Janus und Bleich 2012). Die Beeinflussung von wissenschaftlichen Ergebnissen bei Verwendung von Parvovirus-infizierten Mäusen ist vielfältig und betrifft vor allem immunologische, onkologische und hämatopoetische Forschungsgebiete sowie Transplantationsstudien. Für detailliertere Informationen wird auf entsprechende Publikationen verwiesen (Jacoby et al. 1995, Janus und Bleich 2012, Smith et al. 1993, Einfluss von Infektionserregern auf die Ergebnisse von Tierversuchen (GV-SOLAS).

Der Import von Mäusen mit einer nicht erkannten Parvovirus-Infektion in den eigenen Bestand stellt die wichtigste Ursache für einen Infektionsausbruch in Maushaltungen dar. Aufgrund fehlender klinischer Symptome und erheblicher diagnostischer Probleme (u.a. wegen der niedrigen Prävalenz innerhalb eines Bestandes und aufgrund genetisch bedingter Unterschiede in der Antikörperantwort) kann eine murine Parvovirusinfektion im Bestand für lange Zeit unerkannt bleiben (Janus und Bleich 2012). Die hohe Umweltstabilität der Viren und Mängel im Management der Tierhaltung können zudem zu einer Verschleppung der Parvoviren innerhalb der Einrichtung führen. Untersuchungen zur Übertragbarkeit von MPV zeigen, dass diverse Käfigmaterialien, mit denen infizierte Mäuse direkt in Kontakt kamen, eine potentielle Infektionsquelle darstellten und im Zusammenhang mit einer Ausbreitung von murinen Parvoviren innerhalb der Einrichtung standen (Compton et al. 2012). Die DNA von murinen Parvoviren wie MPV konnte in Kotpellets infizierter Mäuse bzw. in gebrauchter Einstreu bis vier Wochen nach der Entnahme aus dem Käfig mittels PCR nachgewiesen werden (Bauer und Riley 2006, Smith et al. 2007). Mit gebrauchter MPV-kontaminierter Einstreu konnten darüber hinaus auch noch nach Lagerung über 4 Wochen, nicht jedoch über 8 Wochen, Mäuse infiziert werden (Besselsen et al. 2008). Ferner wurde in den letzten Jahren mehrfach berichtet, dass Labortierfutter oder auch Einstreu eine Ursache für eine murine Parvovirusinfektion im Bestand sein kann. Es wird angenommen, dass nicht oder nicht ausreichend autoklaviertes Futter, dessen Bestandteile aufgrund einer Kontamination bereits vor dem Verarbeitungsprozess mit murinen Parvoviren kontaminiert wurden (z.B. durch

Wildnager), oder mit Parvoviren kontaminiertes Verpackungsmaterial eine Ursache für eine Infektion mit MPV im Mäusebestand sein können (Reuter et al. 2011, Schoondermark et al. 2013, Watson 2013, Adams et al. 2019). Um eine solche Kontamination zu entdecken, ist eine Untersuchung des Futters per PCR allerdings wenig aussagekräftig, da ein positives Ergebnis nicht auf einen infektiösen Erreger schließen lässt. Auch ist die Untersuchung einer Stichprobe aus dem Futter aufgrund des Verdünnungseffektes wenig verlässlich (De Bruin 2016). Daher ist es zu empfehlen, Futter vor der Verwendung zu autoklavieren (verschiedene Programme möglich, Prozeduren [häufig verwendet z.B. 20 min bei 121°C] sollten in jeder Einrichtung validiert werden) oder, wenn diese Möglichkeit nicht besteht, bestrahltes Futter zu verwenden (Reuter et al. 2011, Watson 2013).

Bestrahlung von Labortierfutter: Dosis und Sterilität

Bezüglich der für die Bestrahlung des Futters benötigten Strahlendosis sollte die hohe Resistenz und Stabilität von Parvoviren in der Umwelt, die auch mit einer hohen Strahlenresistenz einhergeht, berücksichtigt werden. Zur Bestimmung der Sterilität eines Produktes wird der *Sterility Assurance Level* (SAL) herangezogen. Da eine absolute Sterilität kaum erreicht oder wenigstens realistisch nicht überprüft werden kann, wird mittels SAL der Grad der Reduktion eines Erregers durch den Sterilisationsvorgang beschrieben. Die notwendige SAL für ein Produkt (med. Zubehör, Pharmazeutika) wird gewöhnlich nach allgemeiner Konvention mit 10^{-6} angegeben. Bei einer Sterilisation durch Bestrahlung ergibt sich dadurch nach Gzásó et al. (2005) folgende Formel: die benötigte Sterilisationsdosis (DS) hängt von der mikrobiellen Kontamination (N), der Radiosensitivität des Mikroorganismus (D_{10} , d.h. Dosis, die nötig ist, um die Population des Mikroorganismus um 90% bzw. um 1 \log_{10} -Stufe zu reduzieren) und der notwendigen SAL ab: d.h.: $DS = D_{10} (\log_{10}N - \log_{10}SAL)$. Mit dieser Formel wurde nach Ponta (2005) auch die in vielen Bereichen (z.B. medizinischem Zubehör) seit ca. 4 Jahrzehnten als ausreichend beurteilte Dosis von 25 kGy mit Daten des damals als radioresistentesten bekannten Keimes *Bacillus pumilus* bestimmt ($DS = 3,1 \times (2 - (-6))$) entspricht 25 kGy). Diese Dosis wird auch häufig im Versuchstierbereich bei der Futterbestrahlung verwendet. Seit dieser Zeit sind jedoch andere radioresistentere Mikroorganismen, die eine höhere DS benötigen, bekannt geworden. Außerdem kann die Radiosensitivität auch durch viele Umgebungsfaktoren beeinflusst werden. Die Radioresistenz wird beispielsweise erhöht durch einen niedrigeren Sauerstoffgehalt (erhöht die Resistenz 2-4-fach), durch niedrige Temperaturen, durch reduzierende Stoffe, Alkohole und organisches Substrat (d.h. einen hohen Proteinanteil) (Gzásó 2005, Hewitt und Leelawardana 2014).

Diese Ergebnisse, die zur Qualitätssicherheit von humanen Gewebetransplantaten und biologischen Materialien erhoben worden sind, sollten durchaus zur Bewertung einer geeigneten Bestrahlungsdosis von Futtermitteln für Nager herangezogen werden. Für standardisiertes pelletiertes Nagerfutter wird üblicherweise eine Mindest-Bestrahlungsdosis von 20-25kGy angewendet (Tobin et al. 2007). Von Suckow et al. (2006) und anderen wird jedoch eine effektive Dosis von 30-50 kGy gefordert, wobei die Dosis von 50 kGy nicht überschritten werden sollte (FDA 2001). Für Gnotobiotenfutter wird üblicherweise eine Bestrahlungsdosis von 40-50 kGy verwendet (Tobin et al. 2007). Eine britische Veröffentlichung bezeichnet Dosen zwischen 28,9 und 34,3 kGy als für Labortierfutter gebräuchlich („typical“) und Dosen zwischen 38,4 und 48,7 kGy, welche für Gnotobiotenfutter eingesetzt werden, als „high end“ (Caulfield et al. 2008). Erfahrungen der Verfasser, wonach es nach Verwendung von mit 20 kGy bestrahltem Futter zu einer MPV-Infektion in

Mäusebeständen kam (Leblanc, pers. Komm.), lassen vermuten, dass eine Bestrahlungsdosis von 20 kGy nicht ausreichend ist, um MPV zuverlässig zu inaktivieren. Eine vergleichbare Beobachtung wurde auch in einer aktuellen Studie, gemacht, in der sogar eine Bestrahlungsdosis von 25 kGy nicht ausreichte, um die experimentelle Infektion einer Maus durch MPV-kontaminiertes Futter zu verhindern (1 Maus von 6 infiziert) (Adams et al. 2019). Es ist daher nicht auszuschließen, dass die gängige Bestrahlungsdosis von 25 kGy bei Futtermitteln, die nach Auskunft eines Futtermittelherstellers eher auf Erfahrungswerten zur Inaktivierung einer bakteriellen Kontamination beruhen, unzureichend ist, um eine Reduktion von Parvoviren im Futter auf ein nicht mehr infektiöses Level zu erreichen. Zur Technik des Bestrahlungsvorgangs ist anzumerken, dass bei der Mindest-Dosis vom Hersteller garantiert wird, dass in der Mitte der Verpackung oder des Gebindes (z.B. Palette) diese Dosis erreicht wird, d.h. die Außenseiten oder äußeren Ecken der Verpackung sind dann mit einer höheren Dosis bestrahlt worden (abhängig auch von der Dichte des Materials). Die Hersteller reichern das zu bestrahlende Futter an („fortified“), um Vitaminverluste/Nährstoffverluste auszugleichen. Bei der Beurteilung der notwendigen Bestrahlungsdosen sollte auch einfließen, dass die kurzfristigen Hitzebehandlungen beim jeweiligen Herstellungsprozess der Pellets ebenfalls zu einer Reduktion von möglichen infektiösen Erregern führen. Bislang liegen noch keine gesicherten Untersuchungsergebnisse vor, welche Strahlendosis tatsächlich geeignet ist, um die Einschleppung von infektiösen murinen Parvoviren im Futter vollständig auszuschließen.

Bestrahlung von Labortierfutter: Wirkungen auf Nahrungsbestandteile

Bei der Bewertung einer Bestrahlung von Futtermitteln ist jedoch nicht nur die Effektivität bezüglich der Inaktivierung von Erregern wichtig, sondern es sind auch mögliche schädliche Einflüsse auf Nahrungsbestandteile durch den Bestrahlungsvorgang mit einzubeziehen.

Folgende Veröffentlichungen beschreiben dazu einige, wenn auch unter stark unterschiedlichen Konditionen, erhobene Ergebnisse: Caulfield et al. (2008) untersuchten den Einfluss der für Labortierfutter gebräuchliche Bestrahlungsdosen zwischen 28,9 und 34,3 kGy und Dosen zwischen 38,4 und 48,7 kGy, welche für Gnotobiotenfutter eingesetzt werden, im Vergleich mit einer Hitzebehandlung (107°C für 15 min) und fanden bei der hohen Strahlungsdosisgruppe von 38,4 und 48,7 kGy lediglich bezüglich Vit. A-Gehalt stärker reduzierende Auswirkungen als bei der Hitzeeinwirkung (reduziert auf 67% vs. 80% bei Hitzesterilisation) sowie auch bezüglich Vit. B6-Gehalt (65% vs. 73% bei Hitzesterilisation). Sie fanden aber auch eine starke Erhöhung der Peroxide (Ausdruck der oxidativen Fettsäurespaltung (Ranzigkeit)) auf 1150% (bei 38,4 kGy) bzw. 2488% (bei 48,7 kGy) während dieser Anstieg bei Hitzesterilisation 175% betrug. Minami et al. (2012) berichten, dass eine Bestrahlung (40 kGy) bei anaeroben Verhältnissen die Degradierung und Peroxidation von Fettsäuren verhindern konnte, während eine solche Degradierung bei aeroben Verhältnissen stattfand. Übertragen auf Versuchstierfutter würde dies vermuten lassen, dass die übliche Bestrahlungstechnik von Futter in Vakuumverpackungen (anaerobe Verhältnisse) die Fettsäuren schützt.

Andere Quellen berichten über einen dosisabhängigen Verlust der Vitamine C, B1, E, K und Beta-Karotin, wobei dieser Verlust mit längeren Lagerzeiten des bestrahlten Futters stärker zunimmt als bei nicht bestrahltem Futter (Übersicht bei Da Silva Aquino 2012). Bezüglich Wachstum, Reproduktion, hämatologischer und biochemischer Blut- und Urinparameter sowie

histopathologischer Parameter konnte eine niederländische Studie jedoch weder bei Ratten noch bei Schweinen, die entweder bestrahltes Futter (50 kGy) oder autoklaviertes Futter über 2,5 Jahre bekommen hatten, Unterschiede feststellen (Strik 1986). Andere Studien fanden ebenfalls keine Veränderungen bezüglich genereller Gesundheitsparameter, Wachstum und Reproduktion bei Mäusen, die mit 50 kGy bestrahltes Futter über 18 Monate bekamen sowie bei einer Rattenkolonie, die über 5 Jahre mit 25 kGy bestrahltes Futter erhielt (Ley et al. 1969). In über 50 Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen und Ratten, in denen außer 25 kGy häufig auch hohe Bestrahlungsdosen (55, 60, 74 und 93 kGy) auf das Futter angewendet wurden, konnten keine signifikanten toxikologischen Veränderungen sowie keine erhöhten Tumorraten in Beobachtungszeiträumen von bis zu 3 Jahren gefunden werden (European Commission 2003).

In der Nahrungsmittelindustrie werden Gesamtdosen von <10 kGy verwendet (EFSA 1) und als unbedenklich für die Gesundheit des Menschen beurteilt. Aus der Nahrungsmitteluntersuchung ist auch bekannt, dass der Abbau längerkettiger Moleküle und die Entstehung von Radikalen, eine Folge der Bestrahlung sein können. Auch entstehen bei der Bestrahlung fetthaltiger Nahrungsmittel 2-Alkylcyclobutanone, die ein toxisches Potential haben können, sowie Hydrocarbone, Cholesteroxide und Furane (potentiell karzinogen) (WHO 1999, EFSA 2). Dies müsste im Labortierbereich besonders bei experimentellen fetthaltigen Diäten beachtet werden. Viele dieser Substanzen werden jedoch auch bei anderen Haltbarkeitsbehandlungen, z.B. Hitze, erzeugt (EFSA 3). 2-Alkylcyclobutanone (2-ACBs) sind in diesem Zusammenhang die einzigen Substanzen, für welche eine Toxizität in Tieren bekannt geworden ist. Bei Katzen wurde das Auftreten einer Leukoenzephalomyelopathie (LEM) auf 2-ACBs bei gleichzeitigem Vitamin-A-Defizit in bestrahltem Futter zurückgeführt und eine LEM konnte auch experimentell mit Bestrahlungsdosen von 25,7 bis 53,6 kGy reproduziert werden (Caulfield et al. 2009). Die Gabe von 2-ACBs in Ratten im Kurzzeit- und im chronischen Versuch ergab keine eindeutig schädigende Wirkung, eventuell ist jedoch eine erhöhte Colon-Tumorraten damit verbunden (Raul et al. 2002).

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Parvoviren eine besonders große Herausforderung im Versuchstierbestand darstellen, da sie wegen ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften und ihrer daraus resultierenden hohen Umweltstabilität besondere Maßnahmen beim Betrieb einer Tierhaltung erfordern. Durch die Einhaltung strenger Tierimportregeln, die Verwendung vorbehandelten Futters, die Gewährleistung eines sorgfältigen Prozedere bei Versorgung und Umsetzen der Mäuse sowie beim Reinigen und Aufbereiten von Käfigmaterialien kann jedoch die Gefahr einer Einbringung von murinen Parvoviren weitestgehend minimiert werden. Aufgrund der unsicheren Datenlage zur effektiven Strahlendosis ist aktuell besonders das Autoklavieren von Futter zu empfehlen, um eine Infektion über Futtermittel auszuschließen oder aber eine Strahlendosis von mindestens 25 kGy für die Futterbestrahlung zu wählen und strengstens darauf zu achten, dass diese Strahlendosis das gesamte Futter durchdringt. Der Anwender sollte auf Bezeichnungen der Hersteller wie „minimum“ oder „>“ 25kGy achten, die bestätigen, dass im Gegensatz zu der Bezeichnung „average“ an jedem Punkt die benötigte Strahlendosis erreicht wurde. Auch sollten vom Hersteller Angaben zum Bestrahlungsprozess bzw. Bestrahlungszertifikate zu jeder Charge erhältlich sein. Zu bedenken ist jedoch, dass eine hohe Strahlendosis wie auch die Hitzebehandlung einen negativen Einfluss auf die Futterqualität haben kann und die ernährungsphysiologische Wertigkeit des Futtermittels

beeinträchtigen könnte. Daher sollte in diesen Fällen angereichertes („fortified“) Futter eingesetzt werden.

Generell gilt, dass eine viel größere Gefahr der Einschleppung von murinen Parvoviren durch den Import von bereits infizierten Mäusen gegeben ist und nicht durch den Import von Futter. Wichtiger ist es daher, den Import von mit Parvoviren infizierten Mäusen zu verhindern, was Sanierungsmaßnahmen per Embryotransfer vor dem Import einschließt, sowie die konsequente Untersuchung von biologischen Materialien vor Verwendung, um ein unbeabsichtigtes Einschleppen von murinen Parvoviren in eine Mauspopulation zu vermeiden (siehe GV-SOLAS: „Infektionsrisiko bei biologischen Materialien“ und „Hygienerisiko beim Import von Mäusen und Ratten – Sanierungsstrategien“). Trotz sorgfältiger Anwendung aller prophylaktischen Maßnahmen ist aufgrund der Eigenschaften von Parvoviren und der diagnostischen Probleme jedoch immer ein Restrisiko gegeben.

Literatur

- Adams SC, Myles MH, Tracey LN, Livingston RS, Schultz CL, Reuter JD, Leblanc M. 2019. Effects of pelleting, irradiation, and autoclaving of rodent feed on MPV and MNV infectivity. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 58(5):1-9. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000142.
- Bauer BA, Riley LK. 2006. Antemortem detection of mouse parvovirus and mice minute virus by polymerase chain reaction (PCR) of faecal samples. *Lab Anim* 40(2):144-152.
- Besselsen DG, Myers EL, Franklin CL, Korte SW, Wagner AM, Henderson KS, Weigler BJ. 2008. Transmission probabilities of mouse parvovirus 1 to sentinel mice chronically exposed to serial dilutions of contaminated bedding. *Comp Med* 58(2):140-144.
- Carty AJ. 2008. Opportunistic infections of mice and rats: Jacoby and Lindsey revisited. *ILAR J* 49(3):272-276.
- Compton SR, Paturzo FX, Smith PC, Macy JD. 2012. Transmission of mouse parvovirus by fomites. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 51(6):775-780.
- Caulfield CD, Cassidy JP, Kelly JP. 2008. Effects of gamma irradiation and pasteurization on the nutritive composition of commercially available animal diets. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 47(6):61-66.
- Caulfield CD, Kelly JP, Jones BR, Worrall S, Conlon L, Palmer AC, Cassidy JP. 2009. The experimental induction of leukoencephalomyelopathy in cats. *Vet Pathol* 46(6):1258-1269. doi: 10.1354/vp.08-VP-0336-C-FL. Epub 2009 Jul 15.
- Da Silva Aquino KA. 2012. Sterilization by gamma irradiation. In: Adrovic F, Hrsg. *Gamma Radiation*, InTech Open. <https://www.intechopen.com/books/gamma-radiation>
- De Bruin W, Van den Veen E et al. 2016. Minimizing the risk of introducing parvovirus through food by irradiation or autoclavation. Oral presentation at FELASA Congress, 13.-16.6.2016 in Brussels, Belgium
- EFSA 1 (European Food Safety Authority). 2011. Statement summarizing the conclusions and recommendations from the opinions on the safety of irradiation of food adopted by the BIOHAZ and CEF panels. *EFSA Journal* 9(4):2107 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2107>
- EFSA 2 (European Food Safety Authority). 2011 Panel on Biological Hazards (BIOHAZ): Scientific Opinion on the efficacy and microbiological safety of irradiation of food. *EFSA Journal* 9(4):2103 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2103>
- EFSA 3 (European Food Safety Authority). 2011. Scientific opinion on the chemical safety of irradiation of food, *EFSA Journal* 2011; 9(4):1930 <https://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1930>
- EUROPEAN COMMISSION, HEALTH and CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE. 2003 Revision of the opinion of the Scientific Committee on Food on the irradiation of food. SCF/CS/NF/IRR/24 https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_scf_out193_en.pdf
- Fassolitis AC, Peeler JT, Jones VI, Larkin EP. 1985. Thermal resistance of three parvoviruses: a possible human isolate, the Minute Virus of Mice, and the Latent Rat Virus. *J Food Prot* 48(1):4-6.
- FDA 21 CFR Part 579. 2001. Irradiation in the production, processing, and handling of animal feeding and pet food. *Federal Register/ Vol. 66, No. 69 / Tuesday, April 10, 2001 / Rules and Regulations*. S. 18540 <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2001-04-10/pdf/01-8719.pdf>
- Gazsó LG. 2005 Physical, chemical and biological dose modifying factors. In: Gazsó LG, Ponta CC, Hrsg. *Radiation inactivation of bioterrorism agents*. Amsterdam: IOS Press, 59-68.
- GV-SOLAS: Einfluss von Infektionserregern auf die Ergebnisse von Tierversuchen.

<http://www.gv-solas.de/index.php?id=104>

- GV-SOLAS. 2014. Hygienerisiko beim Import von Mäusen und Ratten - Sanierungsstrategien. http://www.gv-solas.de/fileadmin/user_upload/pdf_publikation/Hygiene/201408Hygienerisiko_beim_Import_von_Maeusen_und_Ratten.pdf
- GV-SOLAS. 2015. Infektionsrisiko bei biologischen Materialien. http://www.gv-solas.de/fileadmin/user_upload/pdf_publikation/Hygiene/20150825Infektionsrisiko.pdf
- Hewitt P, Leelawardana S. 2014. Gamma irradiation as a treatment to address pathogens of animal biosecurity concern. <http://www.agriculture.gov.au/SiteCollectionDocuments/ba/memos/2014/gamma-irradiation-review.pdf>
- House C, House JA, Yedloutschnig RJ. 1990. Inactivation of viral agents in bovine serum by gamma irradiation. *Can J Microbiol* 36(10):737-740.
- Jacoby RO, Johnson EA, Ball-Goodrich L, Smith AL, McKisic MD. 1995. Characterization of mouse parvovirus infection by in situ hybridization. *J Virol* 69(6):3915-3919.
- Janus LM, Bleich A. 2012. Coping with parvovirus infections in mice: health surveillance and control. *Lab Anim* 46(1):14-23.
- Ley FJ, Bleby J, Coates ME, Paterson JS. 1969. Sterilization of laboratory animal diets using gamma radiation. *Lab Anim* 3: 221.
- Mähler M, Köhl W. 2009. A serological survey to evaluate contemporary prevalence of viral agents and *Mycoplasma pulmonis* in laboratory mice and rats in western Europe. *Lab Anim* 38(5):161-165.
- Marx JO, Gaertner DJ, Smith AL. 2017. Results of survey regarding prevalence of adventitial infections in mice and rats at biomedical research facilities. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 56(5):527-533.
- Mayr A, Kaaden OR. 2007. Viruskrankheiten der Tiere. In: Mayr A, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Stuttgart: Enke Verlag, 203-213.
- Minami I, Nakamura Y, Todoriki S, Murata Y. 2012. Effect of γ irradiation on the fatty acid composition of soybean and soybean oil. *Biosci Biotechnol Biochem* 76(5):900-905.
- Nims RW, Gauvin G, Plavsic M. 2011. Gamma irradiation of animal sera for inactivation of viruses and mollicutes--a review. *Biologicals* 39(6):370-377. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.05.003.
- Ponta CC. 2005. Process control of radiation treatment. In: Gázsó LG, Ponta CC, Hrsg. *Radiation inactivation of bioterrorism agents*. Amsterdam: IOS Press, 37-45.
- Purtle DW, Festen R, Etchberger KJ, Caffrey MB, Doak AG. 2006. Validated gamma radiated serum products. www.safcbiosciences.com, https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/r013.pdf
- Pritchett-Corning KR, Cosentino J, Clifford CB. 2009. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab Anim* 43(2):165-173.
- Pruss A, Hansen A, Kao M, Gurtler L, Pauli G, Benedix F, von Versen R. 2001. Comparison of the efficiency of virus inactivation methods in allogeneic avital bone tissue transplants. *Cell and Tissue Banking* 2:201-215.
- Raul F, Gosse F, Delincee H, Hartwig A, Marchioni E, Miesch M, Werner D, Burnouf D. 2002. Food-borne radiolytic compounds (2-alkylcyclobutanones) may promote experimental colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 44(2):189-91.

- Reuter JD, Livingston R, Leblanc M. 2011. Management strategies for controlling endemic and seasonal mouse parvovirus infection in a barrier facility. *Lab Anim* 40(5):145-152. doi: 10.1038/labani0511-145.
- Roediger B, Lee Q, Tikoo S, Cobbin JCA, Henderson JM, Jormakka M, O'Rourke MB, Padula MP, Pinello N, Henry M, Wynne M, Santagostino SF, Brayton CF, Rasmussen L, Lisowski L, Tay SS, Harris DC, Bertram JF, Dowling JP, Bertolino P, Lai JH, Wu W, Bachovchin WW, Wong JJ, Gorrell MD, Shaban B, Holmes EC, Jolly CJ, Monette S, Weninger W. 2018. An atypical parvovirus drives chronic tubulointerstitial nephropathy and kidney fibrosis. *Cell* 175(2):530-543.e24. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.013.
- Schoondermark-van de Ven EM, Philipse-Bergmann IM, van der Logt JT. 2006. Prevalence of naturally occurring viral infections, *Mycoplasma pulmonis* and *Clostridium piliforme* in laboratory rodents in Western Europe screened from 2000 to 2003. *Lab Anim* 40(2):137-143.
- Schoondermark E, Timmermans R, Heuvelmans-Jacobs M, van den Hurk P, de Bruin W, van Rooij E. 2013. Infection of a mouse colony with mouse parvovirus through food. 12th FELASA SECAL Congress. *Animal Research: Better Science from fewer Animals*. Barcelona, Spain, 2013, 10-13 June.
- Smith AL, Jacoby RO, Johnson EA, Paturzo F, Bhatt PN. 1993. In vivo studies with an "orphan" parvovirus of mice. *Lab Anim Sci* 43(2):175-182.
- Smith PC, Nucifora M, Reuter JD, Compton SR. 2007. Reliability of soiled bedding transfer for detection of mouse parvovirus and mouse hepatitis virus. *Comp Med* 57(1):90-96.
- Sofer G, Lister DC, Boose JA. 2003. Part 6, Inactivation methods grouped by virus. *BioPharm International*. 2003 Supplement.
- Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, Hrsg. 2006. *The Laboratory Rat*. 2nd Edition. Chapter 9 – Nutrition. Elsevier, 271-275.
- Strik JJ. 1986. Toxicologic investigations on irradiated feed in pigs. *Tijdschr Diergeneeskd* 111(5):240-243.
- Tobin G, Stevens KA, Russell RJ. 2007. Nutrition. In: Fox JG, Davisson MT, Quimby FW, Barthold SW, Newcomer CE, Smith AI, Hrsg. *The Mouse in Biomedical Research (Second Edition)* Elsevier, 321-383.
- Watson J. 2013. Unsterilized feed as the apparent cause of a mouse parvovirus outbreak. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 52(1):83-88.
- WHO. 1999. High-dose irradiation: wholesomeness of food irradiation with doses above 10kGy. World Health Organisation, Geneva. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42203/1/WHO_TRS_890_%28part1%29.pdf
- Willkommen H, Scheiblaue H, Löwer J. 1999. Serum and serum substitutes: virus safety by inactivation or removal. *Dev Biol Stand* 99:131-138.

Haftungsausschluss

Die Nutzung und Verwendung der Veröffentlichungen (Fachinformationen, Stellungnahmen, Hefte, Empfehlungen, u. ä.) der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen und Inhalte erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko der jeweiligen Nutzer*innen oder Verwender*innen.

Die GV-SOLAS und auch die Autor*innen können für etwaige Unfälle und Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben, keine Haftung übernehmen.

Die GV-SOLAS übernimmt keine Haftung für Schäden jeglicher Art, die durch die Nutzung der Webseite und das Herunterladen der Vorlagen entstehen. Ebenfalls haftet die GV-SOLAS nicht für unmittelbare oder mittelbare Folgeschäden, Datenverlust, entgangenen Gewinn, System- oder Produktionsausfälle.

Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und die Autor*innen für Schäden materieller oder ideeller Art, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und/oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen.

Schadenersatzansprüche sind daher sowohl gegen die Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS wie auch gegen die Autor*innen ausgeschlossen.

Die Werke inklusive aller Inhalte wurden unter größter wissenschaftlicher Sorgfalt erarbeitet. Gleichwohl übernehmen die GV-SOLAS und die Autor*innen keinerlei Gewähr und keine Haftung für die Aktualität, Korrektheit, Vollständigkeit und Qualität der bereitgestellten Informationen, ebenso nicht für Druckfehler.

Es kann keine juristische Verantwortung sowie Haftung in irgendeiner Form für fehlerhafte Angaben und daraus entstandene Folgen von der GV-SOLAS und den Autor*innen übernommen werden.

Für die Inhalte von den in diesen Veröffentlichungen abgedruckten Internetseiten sind überdies ausschließlich die Betreiber der jeweiligen Internetseiten verantwortlich.

Die GV-SOLAS und die Autor*innen haben keinen Einfluss auf Gestaltung und Inhalte fremder Internetseiten und distanzieren sich daher von allen fremden Inhalten.