

# Stellungnahme

**aus dem Ausschuss für Tiergerechte  
Labortierhaltung  
zur Einzelhaltung von Mäusen zu Versuchszwecken**

**Stand: Juni 2013**

**Autoren:**

**Maximilian Busch, Sabine Chourbaji, Philipp Dammann, Susanne Gerold,  
Andreas Haemisch, Paulin Jirkof, Peter Oehlert, Anja Osterkamp, Sibylle Ott,  
Saskia Peters, Kathrin Spekl, Ping Ping Tsai**

**Gastautor: Stefan Reber**

Die an uns herangetragene Frage, ob es sich bei einem bestimmten Verfahren (Einzelhaltung von Mäusen in üblichen Maushaltungskäfigen, die zusätzlich in ein Containment zur Messung von Atemgasen eingestellt werden) um einen genehmigungspflichtigen Tierversuch handelt, kann nicht mit einem Satz beantwortet werden.

Wir nehmen daher Bezug auf die rechtlichen Rahmenbedingungen (Europa, Deutschland) und differenzieren zwischen verschiedenen Gruppen von Mäusen.

#### Die europarechtlichen Vorgaben sind klar formuliert:

ETS<sub>123</sub> Anhang A (Council of Europe 2006): grundsätzlich besteht die Forderung, soziale Tiere in Gruppen zu halten, solange diese „stabil und harmonisch“ sind, wobei es „bei männlichen Mäusen (...) aufgrund schwerer Aggressivität zwischen den Artgenossen zu Schwierigkeiten kommen kann. Die Tiere können auch einzeln gehalten werden, wenn ansonsten mit unerwünschten Folgen oder Schäden zu rechnen ist.“

Richtlinie 2010/63/EU (Council of the Europe Union 2010): “Mit Ausnahme der von Natur aus einzeln lebenden Tiere müssen die Tiere in stabilen Gruppen kompatibler Tiere untergebracht werden. In Fällen, in denen eine Einzelunterbringung nach Artikel 33 Absatz 3 gerechtfertigt ist (d.h. „aus wissenschaftlichen Gründen sowie aus Gründen des Tierschutzes oder der Tiergesundheit“), muss die Dauer der Unterbringung auf das notwendige Mindestmaß beschränkt werden und es muss Sicht-, Hör-, Riech- und/oder Berührungskontakt aufrechterhalten werden.“

#### Maus ist nicht gleich Maus: relevante Unterschiede im Sozialverhalten

Wilde Hausmäuse leben in polygamen Familiengruppen die in größeren Populationen zusammenleben, wobei die Populationsdichte vom Angebot an Nahrung und anderen Ressourcen abhängt (nach Olsson und Westlund 2007). Dominante Männchen verteidigen ihr Heimrevier, in dem mehrere Weibchen und subadulte Jungtiere leben können, während Futterquellen gemeinsam genutzt werden (nach Krohn et al. 2006). Männchen beteiligen sich nicht an der Aufzucht der Jungtiere.

Mit Eintritt der Geschlechtsreife fordern Männchen entweder die Revierinhaber heraus, wobei es zu tödlichen Auseinandersetzungen kommen kann, oder sie wandern ab, um ihre eigenen Territorien aufzubauen (nach Latham und Mason 2004). Während der Wanderphase leben die Männchen allein. Männchen denen es nicht gelingt eigene Territorien zu besetzen, leben dauerhaft nomadisch wenn sie nicht von weniger aggressiven dominanten Männchen in deren Kolonien geduldet werden. Der Grad der Toleranz dominanter Männchen gegenüber subdominanten hängt in erster Linie von der Art des Lebensraumes und der Populationsdichte ab (daneben zumindest bei Labormäusen auch von der Mauslinie, der angeborenen

Ängstlichkeit, dem Alter und der Erfahrung). Geduldete subdominante Männchen teilen sich das Nest mit anderen Mäusen, vor allem, solange das dominante Männchen schläft (nach Latham und Mason 2004). Präferenztests an Labormäusen zeigen, dass auch bei Männchen ein Bedürfnis nach aktiven und passiven Sozialkontakten, der auch andere männliche Tiere einschließt, besteht (van Loo 2004). Inwieweit in diesem Zusammenhang auch das Ausstoßen von Tönen im Ultraschallbereich als Kriterium herangezogen werden kann ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. So zeigen sich hier klare Unterschiede zwischen einzeln und in Gruppen gehaltenen Männchen, die auf individuelle emotionale Reaktionen in verschiedenen Kontexten hindeuten (Chabou et al. 2012). Nicht-territoriale Tiere bleiben in der Regel kleiner als dominante Männchen (nach Krohn et al. 2006).

Weibchen zeigen ein ausgeprägt positives Sozialverhalten, sie ziehen es vor, ihre Jungen gemeinsam mit anderen Weibchen in einem Nest aufzuziehen, wobei sich ganz klar Präferenzen nachweisen lassen. Weibchen, die ihre Jungtiere gemeinsam mit einer Schwester aus demselben Wurf aufziehen, reproduzieren besonders erfolgreich (Anzahl abgesetzter Jungtiere), gefolgt von Weibchen, die das Nest mit einem nicht-verwandten Weibchen teilen. Die Strategie des "communal nest" wird unter natürlichen Bedingungen von 90% der Weibchen gewählt. Die Effekte eines solchen perinatalen Umfelds mit gemeinsamer Aufzucht durch mehrere Weibchen beeinflusst nachweislich die Entwicklung der Jungtiere und deren Verhaltensphänotyp im Erwachsenenalter (Branchi et al. 2011; D'Andrea et al. 2010; Branchi et al. 2009). Am wenigsten erfolgreich sind Weibchen, die ihre Jungen allein aufziehen (Wildmäuse der 2. Generation unter Laborbedingungen; König 1993).

Für junge Weibchen ist es weniger gefährlich, auch nach Eintritt der Geschlechtsreife in der Kolonie zu verbleiben. Allerdings bleiben viele Weibchen so untergeordnet, dass sie nie eigene Würfe aufziehen. Diese nicht selbst reproduzierenden Weibchen helfen anderen Weibchen, in der Regel nahe verwandten, bei der Aufzucht der Jungtiere (nach Latham und Mason 2004).

Grundsätzlich ist das Verhaltensrepertoire sehr konservativ und verändert sich durch die Domestikation nur wenig, zumal bei einem Tier, dessen Domestikationsgeschichte deutlich jünger ist als die anderer Haustiere. Ein großer Unterschied besteht allerdings in der Quantität der gezeigten Verhaltensweisen: Labormäuse sind, trotz aller großer Unterschiede zwischen den Stämmen, grundsätzlich sehr viel ruhiger und sehr viel weniger aggressiv als Wildmäuse.

#### Für Jungtiere, adulte Weibchen und Männchen gilt:

Jungtiere: Frühe soziale Erfahrungen beeinflussen die Entwicklung sozialer Fähigkeiten und der Fähigkeit zu einer adäquaten Stressverarbeitung (nach Olsson und Westlund 2007). So zeigen Mäuse, die während der frühen Lebensphase (Tag 1 bis 14 nach der Geburt) täglich für 3 Stunden vom Muttertier separiert werden, im Erwachsenenalter eine gesteigerte Ängstlichkeit, eine erhöhte Stressantwort auf akute Stressoren, eine gesteigerte Anfälligkeit für die negativen Konsequenzen von chronischem psychosozialen Stress, Veränderungen im

**Aggressionsverhalten (Männchen: Verringerung der territorialen Aggression; Weibchen: Steigerung der mütterlichen Aggression), eine erhöhte Darmpermeabilität und einen verringerten Explorationstrieb (nach Veenema et al. 2009). Auf der anderen Seite hat eine Separation der Jungtiere für täglich nur 15 Minuten positive Konsequenzen auf deren Stressempfindlichkeit im Erwachsenenalter (Meaney und Aitken 1985, Meaney et al. 1988a, 1988b). Während die Jungtiere in freier Natur erst einige Wochen nach Ende der Säugezeit abwandern (Kikusui und Mory 2009, nach Olsson und Westlund 2007), ist ein Absetzen der Jungtiere zu diesem Zeitpunkt im Labor unumgänglich. Allerdings ist hier bekannt, dass Einzelhaltung direkt nach dem Absetzen der Jungtiere schwerwiegendere negative Konsequenzen für Mäuse nach sich zieht, als eine Einzelhaltung im Erwachsenenalter. Es wurde beispielsweise gezeigt, dass eine Isolation nach dem Absetzen eine Steigerung der Stressreaktivität, Schreckreaktion, Ängstlichkeit, Aggressivität und des Alkoholkonsums zur Folge hat (nach Veenema et al. 2009).**

**Fazit: Jungtiere sollen grundsätzlich gemeinsam aufgezogen werden und so lange als möglich in einer harmonischen, stabilen Gruppe verbleiben, zunächst im Wurf, später mit ihren gleichgeschlechtlichen Geschwistern.**

**Adulte Weibchen: Die Weibchen der meisten Mausstämme sind verträglich und können ohne weiteres in gleichgeschlechtlichen Paaren oder Gruppen gehalten werden. Einige Studien berichten von positiven Effekten der gemeinsamen Haltung (z.B. Meijer et al. 2006). Die postoperative Erholungsphase von paarweise gehaltenen Weibchen ist kürzer als bei einzeln gehaltenen Tieren (van Loo et al. 2007, Jirkof et al. 2012). Die Gruppen sollten jedoch gemeinsam aufwachsen, beim Vergesellschaften älterer Tiere kann es zu aggressiven Auseinandersetzungen kommen. Dies wird besonders deutlich in Nagetierstudien, die die Resident-Intruder Konfrontation von zwei erwachsenen weiblichen Tieren, in diesem Fall Ratten, als Modell für chronischen psychosozialen Stress verwenden. Hierbei werden heftige aggressive Auseinandersetzungen und die soziale Unterwerfung des Eindringlings beschrieben (Götz et al. 2007). In Ratten konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Störung der Gruppenstabilität in Weibchen zu einer gesteigerten Ängstlichkeit führt (Haller et al. 2004). Generell wird vermutet, dass Einzelhaltung belastender für weibliche als für männliche Nagetiere ist (Blanchard et al. 2001).**

**Fazit: Weibliche Mäuse sollten grundsätzlich in Gruppen oder mindestens zu zweit gehalten werden, wobei darauf zu achten ist, dass die Käfiggenossen Wurfgeschwister sind oder zumindest zusammen aufgewachsen sind.**

**Adulte Männchen: Die Gruppenhaltung von Männchen dient unter bestimmten Voraussetzungen als Modell für chronischen psychosozialen Stress. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass soziale Instabilität innerhalb einer Mäusemännchenkolonie (die Gruppenzusammensetzung**

wurde jeweils 2 mal wöchentlich über 7 Wochen verändert) zu einer Erhöhung des angst- und depressionsähnlichen Verhaltens, reduziertem Explorationsverhalten, adrener Hypertrophie, einer gestörten Corticosteron Tagesrhythmik, einer veränderten Expression von Neuropeptiden im Gehirn und einer verminderten negative Feedback-Wirkung auf die HPA Achse führt (Schmidt et al. 2007, Sterleman et al. 2009). Neben sozialer Instabilität innerhalb einer Mäusekolonie führt aber auch eine experimentell induzierte (durch die Haltung von 4 leichteren Versuchstieren mit einem schwereren und aggressiveren Resident = chronic subordinate colony housing (CSC)) dauerhafte Subordination innerhalb eine Gruppe von Mäusemännchen zu typischen Anzeichen von chronischem Stress, wie z.B. verminderter Körpergewichtszunahme, adrener Hypertrophie, gesteigerter Ängstlichkeit, erhöhtem Alkoholkonsum, der Entstehung einer spontanen Darmentzündung und dem Verlust der sozialen Präferenz (Reber et al. 2007). Dieses Versuchsdesign kann sich bei der Gruppenhaltung von männlichen Mäusen leicht zufällig und unbeabsichtigt ergeben. Tatsächlich bilden sich derartige Hierarchiebeziehungen auch innerhalb einer Gruppe von Mäusemännchen aus, die zum Zeitpunkt der Gruppenformation gleich alt und schwer sind. Im Vergleich zu subordinierten CSC Mäusen sind die Effekte zwar etwas weniger prominent, aber in einer Gruppe gehaltene Kontrolltiere zeigen ebenfalls eine gesteigerte Ängstlichkeit, verringerte Risiko- und Explorationsbereitschaft, sowie eine verringerte Körpergewichtszunahme (Singewald et al. 2009) im Gegensatz zu einzeln gehaltene Kontrollen (Singewald et al. 2009). Kombinierte Untersuchungen zur Gruppen vs. Einzelhaltung und verarmte vs. angereicherte Umgebung an B6 Männchen zeigen, dass Zeichen einer erlernten Hilflosigkeit bei Männchen, die in Gruppen in verarmter Umgebung (Käfig mit Einstreu) gehalten werden, stärker sind als bei in Gruppen gehaltenen Männchen in angereicherter Umgebung (Einstreu, Nistmaterial, Tunnel) oder einzeln gehaltenen Männchen (beide Haltungsformen). Die Haltung von Männchen in Gruppen wirkt folglich als Stressfaktor, der durch eine verarmte Umgebung (keine Versteckmöglichkeit) verstärkt wird. Dagegen scheint die Einzelhaltung keine negativen Effekte auf die Stresssensibilität zu haben (Chourbaji et al. 2005) und induziert per se auch keine immunologischen und endokrinen Stresssymptome (Gasparotto et al. 2005). Selbst in männlichen Ratten, in welchen soziale Isolation in einigen Studien als chronischer Stressor beschrieben wurde (Wallace et al. 2009), konnten in andere Studien keinerlei immunologische, ethologische und endokrine Unterschiede zwischen einzeln gehaltenen und gruppengehaltenen Kontrollen festgestellt werden (Nyuyki et al. 2012). Hinsichtlich der Anreicherung der Käfigumgebung sind der Vollständigkeit halber allerdings auch Studien anzuführen, die deutlich zeigen, dass dies bei Gruppenhaltung von männlichen Mäusen in einer gesteigerten Aggression zwischen den Käfiggenossen resultiert und somit die Stressbelastung durch Hierarchiebildung deutlich erhöht (Marashi et al. 2003). Dies macht man sich auch im sogenannten „visible burrow system“ zu Nutze, welches weltweit in männlichen Ratten und Mäusen als Modell für chronisch psychosozialen Stress genutzt wird (Blanchard et al. 1995; Arakawa et al. 2007). Durch die Schaffung eines äußerst angereicherten Lebensraum (mehrere Boxen die durch Tunnelsysteme miteinander verbunden werden) wird hier die territoriale Aggression der Männchen stark gesteigert, was in einer hart umkämpften

Hierarchiebildung und enormen ethologischen, physiologischen und neuronalen Veränderungen resultiert.

Die Verpaarung von Männchen mit 1-2 Weibchen in der Zucht kommt der natürlichen Lebensform adulter, dominanter Männchen wohl am nächsten. Die experimentelle paarweise Haltung von Männchen mit ovariectomierten Weibchen ergab geringere Herzraten und längere ununterbrochene Schlafintervalle als in einzeln gehaltenen Männchen (Späni et al. 2003).

Fazit: Die Einzelhaltung von Mausböckchen ist ab einem gewissen Alter (stammabhängig) der gleichgeschlechtlichen Gruppenhaltung vorzuziehen. Dabei darf das Auftreten von Bissverletzungen nicht das alleinige Kriterium sein, da haltungsbedingte Stress- und Angstzustände auch ohne körperliche Verletzungen so weit als möglich zu vermeiden sind. Darüber hinaus erscheint es vom wissenschaftlichen Standpunkt aus fragwürdig, Tiere aus unterschiedlichen Haltungsbedingungen ohne Berücksichtigung dieses Faktors in die Auswertung aufzunehmen und somit sinnvoll eine realisierbare Form der Haltung als standardisierbare Größe anzuvisieren.

Dabei sei betont, dass mit Einzelhaltung keine Isolation gemeint ist. Sicht-, Hör- und Riechkontakt bleiben erhalten.

Schlussfolgerung: ist die Einzelhaltung von Mäusen für wissenschaftliche Fragestellungen grundsätzlich genehmigungspflichtig?

Die Entscheidung der Frage, ob im Einzelfall ein Verfahren genehmigungspflichtig ist oder nicht, obliegt der Behörde. Der Ausschuss für Tiergerechte Labortierhaltung kann juristische Fragen nicht beantworten, sondern nur inhaltlich zur Lösung beitragen.

Klar ist: die Behörde kann nur dann über eine mögliche Genehmigungspflicht entscheiden, wenn ihr ein geplantes Verfahren zur Kenntnis gelangt. Insofern müssen seitens der Wissenschaftler und Tierschutzbeauftragten vor Ort beim geringsten Zweifel geplante Verfahren an die Behörde weitergereicht werden, um deren Beurteilung zu ermöglichen.

Im derzeit noch gültigen TierSchG wird „Tierversuch“ wie folgt definiert: „Tierversuche im Sinne des Gesetzes sind Eingriffe oder Behandlungen zu Versuchszwecken (...) wenn sie mit Schmerzen, Leiden oder Schäden“ (...) verbunden sein können.“, wobei Veränderungen am Erbgut mit eingeschlossen sind (TierSchG §7 Abs (1)). Im Änderungsentwurf wird diese Definition beibehalten, lediglich erweitert (um Tiere vor der Geburt bzw. Neugeborene und um einen Teil der bisherigen Anzeigeverfahren, z.B. Lehrzwecke; s. Homepage des BMELV).

Daraus folgt im Umkehrschluss: wenn keine Schmerzen, Leiden oder Schäden (SLS) auftreten können, handelt es sich *nicht* um einen Tierversuch, auch dann nicht, wenn mit einem bestimmten Projekt eine wissenschaftliche Fragestellung bearbeitet werden soll. Das Auftreten von SLS durch Einzelhaltung ist abhängig von Geschlecht, Alter und dem Stamm der Mäuse, sowie der Dauer und den Haltungsbedingungen während der Einzelhaltung. Während es keine

wissenschaftlichen Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens durch eine kurz dauernde Einzelhaltung adulter Tiere gibt, kann die dauerhafte Einzelhaltung von Weibchen oder eine frühe Einzelhaltung von Jungtieren mit Leiden der Tiere einhergehen. Bei vorübergehender Einzelhaltung gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass sich das Zurückführen in eine Gruppe als äußerst problematisch erweisen kann, speziell, wenn die Tiere im geschlechtsreifen Alter sind und es durch solche Veränderungen der Konstellation zu einer mit Stress verbundenen Dominanzumkehr kommen kann (Mondragon et al. 1987). Die Einzelhaltung adulter männlicher Mäuse ist eine akzeptable Haltungsform.

#### Literaturverzeichnis:

- Arakawa H, Blanchard DC, Blanchard RJ. Colony formation of C57BL/6J mice in visible burrow system: identification of eusocial behaviors in a background strain for genetic animal models of autism. *Behav Brain Res* 2007;76(1): 27-39.
- Blanchard DC, Spencer RL, Weiss SM et al. Visible burrow system as a model of chronic social stress: behavioral and neuroendocrine correlates. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(2): 117-34.
- Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav* 2001;73(3): 261-71 (review).
- Branchi I, D'Andrea I, Gracci F, Santucci D, Alleva E. Birth spacing in the mouse communal nest shapes adult emotional and social behaviour. *Physiol Behav* 2009;96(4-5):532-9.
- Branchi I, D'Andrea I, Santarelli S, Bonsignore LT, Alleva E. The richness of social stimuli shapes developmental trajectories: are laboratory mouse pups impoverished?. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(6):1452-60.
- BMELV:[http://www.bmelv.de/SharedDocs/Rechtsgrundlagen/T/Tierschutzgesetz.html;jsessionid=A56280B8B34D4E13368A561CF39AF11F.2\\_cid358](http://www.bmelv.de/SharedDocs/Rechtsgrundlagen/T/Tierschutzgesetz.html;jsessionid=A56280B8B34D4E13368A561CF39AF11F.2_cid358)
- Chabout J, Serreau P, Ey E, Bellier L, Aubin T, Bourgeron T, Granon S. Adult male mice emit context-specific ultrasonic vocalizations that are modulated by prior isolation or group rearing environment. *PLoS one* 2012;7(1): e0029401.
- Chourbaji S, Zacher C, Sanchis-Segura C, Spanagel R, Gass R. Social and structural housing conditions influence the development of a depressive-like phenotype in the learned helplessness paradigm in male mice. *Behav Brain Res* 2005;164(1):100-106.
- Council of Europe. European convention 123, appendix A revised 2006, for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, guidelines for accommodation and care of animals. Straßburg 2006, Bundesgesetzblatt 2007.
- Council of the Europe Union. Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere. Brüssel 2010.
- D'Andrea I, Gracci F, Alleva E, Branchi I. Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behaviour more in female than in male mice. *Behav. Brain Res* 2010; 215(1):71-6.
- Gasparotto OC, Lopes DM, Carobrez SG. Pair housing affects anxiety-like behaviors induced by a social but not by a physiological stressor in male Swiss mice. *Physiol Behav* 2005;85(5):603-12.
- Götz AA, Wittlinger S, Stefanski V. Maternal social stress during pregnancy alters immune function and immune cell numbers in adult male Long-Evans rat offspring during stressful life-events. *J Neuroimmunol* 2007;185(1-2):95-102.
- Haller J, Baranyi J, Bakos N, Halász J. Social instability in female rats: effects on anxiety and buspirone efficacy. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174(2):197-202.
- Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, Fleischmann T, Arras M. Individual housing of female mice: influence on postsurgical behaviour and recovery. *Lab Anim* 2012;46:325-334.
- Kikusui T, Mory Y. Behavioural and neurochemical consequences of early weaning on rodents. *J Neuroendocrinol* 2009;21(4):427-31.

- König B. Maternal investment of communally nursing female house mice (*Mus musculus domesticus*). *Behav Processes* 1993;30:61-74.
- Krohn TC, Sørensen DB, Ottesen JL, Hansen AK. The effect of individual housing on mice and rats: a review. *Anim Welfare* 2006;15:343-352 (review).
- Latham N, Mason G From house mouse to mouse house: the behavioural biology of free-living *Mus musculus* and its implications in the laboratory. *Appl Anim Behav Sci* 2004;86:261-289 (review).
- Marashi V, Barnekow A, Ossendorf E, Sachser N. Effects of different forms of environmental enrichment on behavioral, endocrinological, and immunological parameters in male mice. *Horm Behav* 2003;43(2):281-92.
- Meaney MJ, Viau V, Aitken DH, Bhatnagar S. The effects of early postnatal handling on hippocampal glucocorticoid receptor concentrations: temporal parameters. *Brain Res* 1985;354(2):301-4.
- Meaney MJ et al. Stress-induced occupancy and translocation of hippocampal glucocorticoid receptors. *Brain Res* 1988a; 445(198-203).
- Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C, et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 1988b; 239(4841 Pt 1): 766-8.
- Meijer MK, Kramer K, Remie R, Spuijt BM, van Zutphen LFM. The effect of routine experimental procedures on physiological parameters in mice kept under different husbandry conditions. *Anim Welfare* 2006;15:31-8.
- Mondragon R, Mayagoita L, Lopez-Lujan A, Diaz JL. Social structure features in three inbred strains of mice, C57Bl/6J, Balb/cj, and NIH: a comparative study. *Behav Neural Biol* 1987;47(3):384-91.
- Nyuyki KD, Beiderbeck DI, Lukas M, et al. Chronic subordinate colony housing (CSC) as a model of chronic psychosocial stress in male rats. *PLoS One* 2012;7(12):e52371.
- Olsson IAS, Westlund K. More than numbers matter: The effect of social factors on behaviour and welfare of laboratory rodents and non-human primates. *Appl Anim Behav Sci* 2007;103:229-254 (review).
- Reber SO, Birkeneder L, Veenema AH, Obermeier F, Falk W, Straub RH, Neumann ID. Adrenal insufficiency and colonic inflammation after a novel chronic psycho-social stress paradigm in mice: implications and mechanisms. *Endocrinology* 2007;148(2):670-682.
- Schmidt MV, Sterlemann V, Ganea K, et al., Persistent neuroendocrine and behavioral effects of a novel, etiologically relevant mouse paradigm for chronic social stress during adolescence. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32(5):417-29.
- Singewald GM, Nguyen NK, Neumann ID, Singewald N, Reber SO. Effect of chronic psychosocial stress-induced by subordinate colony (CSC) housing on brain neural activity patterns in mice. *Stress* 2009;12(1):58-69.
- Späni D, Arras M, König B, Rüllicke T. Higher heart rate of laboratory mice housed individually vs in pairs. *Lab Anim* 2003;37:54-62.
- Sterlemann V, Ganea K, Liebl C, et al. Long-term behavioral and neuroendocrine alterations following chronic social stress in mice: Implications for stress-related disorders. *Horm Behav* 2008; 53(2):386-94.
- Van Loo PLP, van de Weerd HA, van Zutphen LFM, Baumans V. Preferences for social contact versus environmental enrichment in male laboratory mice. *Lab Anim* 2004; 38(2): 78-188.
- Veenema AH. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: What can we learn from animal models? *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009;30(4):497-518 (review).
- Wallace DL, Han MH, Graham DL, et al., CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat Neurosci* 2009;12(2):200-209.