

Fachinformation

aus dem Ausschuss für Tiergerechte Labortierhaltung

Tiergerechte Haltung von Laborratten

Stand: Oktober 2017

Mitglieder des Ausschusses

Maximilian Busch, Hohenpeißenberg

Sabine Chourbaji, Heidelberg

Philipp Dammann, Essen

Karin Finger-Baier, Martinsried

Susanne Gerold, Tübingen

Andreas Haemisch, Hamburg

Paulin Jirkof, Zürich

Anja Osterkamp, Holtgast

Sibylle Ott, Ulm

Saskia Peters, Gießen

Karin Spekl, Dresden

Haftungsausschluss:

Die Benutzung der Veröffentlichungen und Stellungnahmen der GV-SOLAS und die Umsetzung der darin enthaltenen Informationen erfolgt ausdrücklich auf eigenes Risiko. Die GV-SOLAS und auch die Autoren können für etwaige Unfälle oder Schäden jeder Art, die sich durch die Nutzung der Veröffentlichung ergeben (z.B. aufgrund fehlender Sicherheitshinweise), aus keinem Rechtsgrund eine Haftung übernehmen. Haftungsansprüche gegen die GV-SOLAS und 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. Rechts- und Schadenersatzansprüche sind daher ausgeschlossen. Das Werk inklusive aller Inhalte wurde unter größter Sorgfalt erarbeitet. Die GV-SOLAS und die Autoren übernehmen keine Haftung für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalte, 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 Autoren übernommen werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Biologie	3
2. Haltungsformen und Platzbedarf	3
2.1. Einzel- oder Gruppenhaltung	3
2.1.1. Effekte bei Einzelhaltung erwachsener Tiere	3
2.1.2. Haltungseffekte während der Aufzuchtphase	4
2.2. Käfiggröße	4
2.3. Käfigausstattung	5
2.4. Weitere Haltungsformen (Containments)	6
3. Fütterung und Tränke	6
4. Physikalische Umwelt	7
4.1. Klima	7
4.2. Beleuchtung	8
4.3. Geräusche	8
5. Haltungsassoziierte Krankheiten	9
6. Ausblick	9
7. Literatur	10

1. Biologie

Laborratten werden seit über 100 Jahren für wissenschaftliche Zwecke gezüchtet und gehalten. Heute wird eine Vielzahl von konventionellen Inzucht- bzw. Auszuchtstämmen sowie eine zunehmende Zahl gentechnisch veränderter Linien angeboten. Die Labormaus stammt von der Wanderratte (*Rattus norvegicus*) ab, die sich als Kulturfolger von Asien über den Balkan nach Europa und schließlich weltweit ausgebreitet hat und dabei die ursprünglich hier verbreitete Haus- oder Dachratte (*Rattus rattus*) vollständig verdrängt hat. Ratten beider Geschlechter sind soziale Tiere. Sie leben territorial in großen Verbänden mit promiskuitivem Paarungssystem, gemeinsamer Jungenaufzucht und deutlicher Unverträglichkeit gegenüber Mitgliedern anderer Gemeinschaften derselben Tierart.

Als Wildtiere leben Ratten in vielfältigen natürlichen und künstlichen Lebensräumen, die selbstangelegten Bauten sind komplex strukturiert. Ratten können sehr gut klettern, schwimmen, graben und verfügen über hochentwickelte olfaktorische, akustische und taktile Sinne. Diese Sinneseigenschaften charakterisieren Wild- und Laborratten gleichermaßen. In Laborratten hat die Jahrzehnte währende Zuchtselektion zu einer Verschiebung morphologischer, physiologischer und ethologischer Eigenschaften geführt. Die relativen Gewichte von Leber, Milz, Herz und Gehirn sind geringer, während die Gewichte von Thymus und Hypophyse höher sind als bei der Wildratte. Die Weibchen sind früher geschlechtsreif und fruchtbarer als ihre wildlebenden Artgenossen. Laborratten sind weniger aktiv und aggressiv als Wildratten. Vor allem ihre verminderte Neophobie und Aggressivität erleichtern eine Käfighaltung unter Laborbedingungen und ein problemloses Handling durch den Menschen.

Neben einer angemessenen räumlichen und physikalischen Haltungsumgebung werden zwei Punkte als besonders wesentlich betrachtet:

1. die Entwicklung des artgemäßen sozialen Verhaltens während der Aufzuchtphase und
2. die Haltung in Gruppen mit stabilen sozialen Beziehungen zwischen den Gruppenmitgliedern.

2. Haltungsformen und Platzbedarf

2.1. Einzel- oder Gruppenhaltung

Ratten sollen, wie auch in der ETS 123 gefordert, grundsätzlich in Gruppen gehalten werden. Besonders wichtig ist diese Forderung für junge Ratten. Soziale Isolierung während des Heranwachsens kann zu lebenslangen Verhaltensdefiziten und veränderter Stresssensibilität führen (z.B. Daskalakis 2012).

Eine entsprechend der Käfiggröße stabile Gruppe von 3-5 Tieren ist hierbei für beide Geschlechter optimal (Patterson-Kane 2004).

Müssen Tiere aus experimentellen Gründen einzeln gehalten werden, sollen sie zumindest akustischen, visuellen und olfaktorischen Kontakt zu Artgenossen haben. Die Einzelhaltung subadulter Tiere (vor Tag 52, s. 2.1.2.) ist grundsätzlich zu vermeiden.

2.1.1. Effekte bei Einzelhaltung erwachsener Tiere

Einzeln gehaltene Ratten zeigen häufig veränderte Verhaltensweisen (Baenninger 1967, Hurst 1997, Krohn 2006) und veränderte physiologische Werte (Baer 1971), die sich als Ausdruck von vermindertem Wohlbefinden oder Isolationsstress interpretieren lassen. Häufig sind die Nebennierengewichte und Plasmacorticosteron-Konzentrationen erhöht (Dronjak 2004, Sánchez 1998, Serra 2005). Messbar sind auch Störungen der circadianen Sekretion von Hormonen sowie des Schlafverhaltens. Forschungsergebnisse zeigen zum Beispiel, dass einzeln gehaltene Ratten signifikant höhere Corticosteron-, Glucose- oder Prolaktin-Konzentrationen aufweisen (Gambardella 1994, Baldwin 1995, Brown 1995), einen höheren Blutdruck und eine höhere Herzfrequenz haben (Sharp 2002) und weniger Aktivität zeigen als sozial lebende Ratten (Lawson 2000). Weiterhin zeigte Patterson-Kane et al. (2002), dass weibliche Ratten eine deutlich höhere Motivation haben, für Sozialkontakte zu „arbeiten“ als für andere Optionen (z.B. eine größere

Käfigfläche oder zusätzliche Objekte). Uneinheitlich sind Beobachtungen zum Verhalten von einzeln und in Gruppen gehaltenen Ratten, wenn sie in einer dem Tier fremden Testumgebung untersucht werden. Hier werden Aktivität und Ängstlichkeit steigernde wie auch mindernde Effekte der Einzelhaltung beschrieben.

2.1.2. Haltungseffekte während der Aufzuchtphase

Während des Heranwachsens sind spielerische Interaktionen mit Artgenossen zur Entwicklung eines artgemäßen Sozial- und Sexualverhaltens essentiell. In den häufig zu beobachtenden 'Balgereien' der Jungtiere lernen diese Angriffs- und defensiven Verhaltensmuster situationsgemäß einzusetzen (Wahlstrand 1983, Birke 1987, Akbari 2008). Ein wichtiges Charakteristikum des Spielverhaltens ist hierbei, dass die Interaktionspartner jederzeit die „Rollen“ tauschen können. Die gleichen Verhaltensweisen dienen später den erwachsenen Ratten als Mittel der Regulation sozialer Beziehungen. Ratten, die ohne diese Erfahrung aufwachsen, können später sozial weniger verträglich sein. Soziale Isolation während der Aufzucht erzeugt neurologische und Verhaltensstörungen („Isolationssyndrom“) im späteren Erwachsenenalter, männliche Ratten werden außerdem aggressiver. Besonders kritisch ist die Periode des sozialen Spiels bis zum 52. Lebenstag (Wongwitcheda 1996, Zhao 2009, Hermes 2011). Das Absetzen sollte in der Regel nicht vor dem 21. Lebenstag erfolgen, auch kurzfristige Trennungen sind, wenn möglich, zu vermeiden, da die intakte Bindung der Mutter zu den Jungtieren eine Grundvoraussetzung für eine normale Entwicklung darstellt und experimentell induzierte Störungen dieses Zustandes (z.B. durch das „Maternal Separation Paradigma“ oder frühes Absetzen der Jungen) zu langfristigen Veränderungen in Bezug auf unterschiedlichste physiologische und verhaltensrelevante Parameter führen können (z.B. Meaney 1985, Kikusui 2008). Weiterhin können epigenetische Veränderungen bei den Nachkommen nicht ausgeschlossen werden, wenn man davon ausgehen muss, dass störende Faktoren während entsprechend „sensibler Phasen“ zu Veränderungen des mütterlichen Fürsorgeverhaltens führen (Weaver 2004).

2.2. Käfiggröße

Die Käfighöhe soll den Tieren das Aufrichten und damit das Explorations-, Spiel- und agonistische Verhalten ermöglichen.

Entsprechend Anhang III der Richtlinie 2010/63/EU und Appendix A der ETS 123 sollte die Käfighöhe dabei 18 cm nicht unterschreiten. Eine optimierte den Anforderungen entsprechende Käfighöhe kann z.B. durch Verwendung tiefer Käfigwannen oder durch den Einsatz erhöhter Käfigdeckel erreicht werden, um auch adulten Tieren das Aufrichten zu ermöglichen. Dem erhöhten Käfigdeckel ist dabei der Vorzug zu geben, da er eine bessere Kontaktaufnahme zur Käfigumwelt und zu Tieren in Nachbarkäfigen ermöglicht. Der Typ IV Käfig ist 20 cm hoch und kann durch Verwendung erhöhter Käfigdeckel auf bis zu 27 cm erhöht werden.

Entsprechend Tabelle A.2. der ETS 123 müssen Rattenkäfige mindestens 800 cm² Bodenfläche aufweisen, bei einem Mindestplatzangebot von 200 cm²/Tier (bis 200 g KGW). Die Empfehlung lässt somit die Haltung von 3-4 kleinen Ratten oder die Haltung eines Muttertieres mit Wurf im Typ III Käfig (800 cm²) zu, jedoch ist in dieser Käfiggröße kaum die geforderte Gruppenhaltung und Käfigeinrichtung zu realisieren. Noch schwieriger kann auf weitergehende Forderungen der Richtlinie 2010/63/EU wie z.B. das Angebot einer „hinreichenden Komplexität, um eine große Palette arttypischer Verhaltensweisen ausleben zu können“, z.B. durch Unterschlupfmöglichkeiten oder Nagehölzer, oder die Möglichkeit zur Erweiterung tierartspezifischen manipulativen und kognitiven Verhaltens eingegangen werden.

Typ III Käfige sollten daher nur noch in bedingten Fällen für experimentelle Zwecke (versuchsbedingte Einzelhaltung) genutzt werden.

Der Ausschuss für Tiergerechte Labortierhaltung der GV-SOLAS empfiehlt, in der Rattenhaltung als Standard einen Käfig von mindestens 1.500 cm² Fläche oder den in Deutschland weit verbreiteten Käfig mit 1.800 cm² Fläche (auf einer oder zwei Ebenen verteilt) zu verwenden. Alternativ sind auch Käfige mit 2.000 cm² Fläche verfügbar, deren Einsetzbarkeit allerdings

aufgrund der Größe und des damit verbundenen Handlings an entsprechenden personelle Ressourcen geknüpft ist.

Für die Bereitstellung einer größeren Haltungsfläche spricht:

1. die Möglichkeit zur differenzierten Raumnutzung
2. der Bewegungsbedarf heranwachsender Ratten nach Verlassen des Nestes. Das bewegungsreiche Sozialspiel zwischen den Wurfgeschwistern ist wichtig für die Entwicklung der sozialen Eigenschaften adulter Tiere.
3. die Forderung, Ratten in Gruppen mit konstanter individueller Zusammensetzung zu halten: im Typ IV Käfig lassen sich Gruppen von z.B. 4 Ratten bis zu einem Gewicht von ca. 400 g permanent zusammenhalten, ohne dass eine Reduktion der Gruppengröße notwendig wird.
4. dass sich auf weniger als 1.800 cm² Fläche kaum eine nutzbare Käfigeinrichtung und Gruppenhaltung bewerkstelligen lässt.

Tabelle 1: Mindestabmessungen und Platzangebot für Ratten in Haltung, Zucht und Versuchen (Auszug aus ETS 123, Tabelle A.2./ Anhang III der Richtlinie 2010/63/EU, Tabelle 1.2)

	KGW (g)	Mindestkäfigfläche (cm ²)	Bodenfläche/Tier (cm ²)
Haltung, Versuch	≤ 200	800	200
	200-300	800	250
	300-400	800	350
	400-600	800	450
	≥ 600	1.500	600
Zucht		800 Mutter & Wurf für jedes zusätzliche adulte Tier weitere 400 cm ²	

* entsprechend der Anforderungen der ETS 123 sollte die Stabilität der Gruppenkonstellation der Tiere bei längeren Untersuchungszeiträumen unabhängig von der Körpergewichtsentwicklung betrachtet werden.

2.3. Käfigausstattung

Die ETS 123 schreibt Nistmaterial und Unterschlupfe vor. Auf Nestboxen kann nur verzichtet werden, wenn genügend Material für ein vollständig abgedecktes Nest gegeben wird. Forschungsergebnisse zeigen, dass Ratten bereit sind, für Nestbox, Nistmaterial oder Nestbox + Nistmaterial zu arbeiten (Manser 1998a, b). Zusätzlich können z.B. Leitern oder „Rollbälle“ als motorisches Enrichment oder auch Nagehilfen aus Nylon oder Holz angeboten werden, wobei immer eine genaue Nutzen-Risikoabschätzung in Bezug auf die Beeinflussung der Versuchsergebnisse vorgenommen werden muss.

In einer vergleichenden Studie hatten (weitestgehend standardisierbare) Environmental Enrichmentmaßnahmen einen positiveren Einfluss auf das Wohlbefinden männlicher Wistar-Ratten, wenn sie gleichzeitig in Form von kombinierten Anreicherungsstrukturen („multi-item-cages“) und nicht einzeln verwendet wurden (Abu-Ismaïl 2011). Als Unterschlupfe kommen neben Boxen auch Röhren und/oder zusätzliche Ebenen, z.B. Einlegebrettchen, in Betracht (z.B. Connors 2014). Das Angebot mehrerer Ebenen wird intensiv genutzt (Vachon 2014, Wheeler 2014, Makowska 2016).

Sicher ist, dass durch eine stark strukturierte Haltungs Umgebung („Super-Enrichment“), besonders wenn die Tiere in einer solchen Umgebung aufwachsen, neurobiologische, verhaltensbiologische und stressphysiologische Parameter beeinflusst werden (Chapillon 2002, Simpson 2011, Wheeler

2014, Crofton 2015). Diese Erkenntnisse stammen fast ausschließlich aus der Neuro- und Stressphysiologie und wurden initiiert, um Umgebungseffekte auf neuronale Plastizität und Stressverarbeitung zu studieren – nicht, um Aussagen über das Wohlbefinden der Tiere zu erlangen. Die Art der festgestellten Veränderungen, nämlich die erhöhte Resistenz gegenüber neurodegenerativen Prozessen, die verminderte Ängstlichkeit in entsprechenden Verhaltenstests sowie die verkürzte Stressreaktion lassen sich aber als Ausdruck eines verbesserten Wohlbefindens interpretieren (z.B. Escorihuela 1994, Cui 2006). Es ist jedoch unklar, wie sich diese Verhaltensänderungen in der Praxis der Labortierhaltung auswirken, wenn die Tiere z.B. versuchsbedingt einzeln gehalten werden müssen (Wheeler 2014, Makowska 2016).

Ebenfalls nicht abschließend geklärt ist die Frage, inwieweit sich Enrichment auf die Variabilität von Messgrößen auswirkt. Vor unreflektierten Enrichmentmaßnahmen sei ausdrücklich gewarnt. Ein näherer Blick auf die vorhandene Literatur zeigt, dass die Frage, ob und wie stark die Varianz von der Haltungsumgebung beeinflusst wird, stark von den jeweiligen Messparametern und Enrichmentmaßnahmen abzuhängen scheint (Eskola 1999, Mering 2001, Kemppinen 2010, Bardi 2016). Deshalb ist es notwendig, wie vorausgehend erwähnt, die Auswirkungen einer Haltungsanreicherung und generell der Modifikation von Umweltfaktoren zu kennen, bzw. statistisch als Faktor mit zu berücksichtigen, bevor sie als Maßnahme eingesetzt wird.

Die Richtlinie 2010/63/EU enthält keine konkreten Vorgaben zur Käfigausstattung. Besatzdichten und Käfiggrößen wurden aus der ETS 123 übernommen. Die in der ETS 123 allgemein formulierten Forderungen an das Refinement dürften jedoch in vielen Versuchstierhaltungen über ein Mindestmaß an Haltungsanreicherung hinausgehen.

2.4. Weitere Haltungsformen (Containments)

Zur Haltung von Ratten in speziellen einzeln belüfteten Käfigen (individually ventilated cages - IVC) liegen wenig publizierte Erfahrungen vor. Während sich experimentelle ethologische und physiologische Parameter in der IVC Haltung im Vergleich zur offenen Haltung verändern können (Shan 2014, Krohn 2002), scheint diese Haltungsform keinen Einfluss auf das Wachstum von Ratten zu haben (Kostomitsopoulos 2011).

Die Zucht und Haltung von keimfreien Ratten in Isolatoren ist möglich. Um die relativ dünnflüssigen Exkremente abzufangen, ist ggf. die Einstreumenge gegenüber der Normalhaltung zu erhöhen. Die Assoziation keimfreier Ratten an eine konventionelle Haltung bereitet meist keine größeren Probleme, jedoch können damit verbundene Adaptationsprozesse insbesondere des Immunsystems einige Wochen dauern.

3. Fütterung und Tränke

Einzelheiten hierzu sind im Heft „Fütterungskonzepte und -methoden in der Versuchstierhaltung und im Tierversuch – Ratte“ des Ausschusses für Ernährung der GV-SOLAS erläutert (<http://www.gv-solas.de/index.php?id=40>).

4. Physikalische Umwelt

Tabelle 2: Klimadaten

Raumtemperatur	20-24°C ^{*)}
relative Luftfeuchte	45-65 % ^{*)}
Luftwechselrate Haltungsraum	15-20fach/h ^{*)}
Beleuchtung	im Käfig optimal < 60 Lux, Ruheplatz < 25 Lux ¹⁾ generell 130-325 Lux ²⁾ im Aufenthaltsbereich/Käfigebene der Tiere
Hell-Dunkel-Wechsel	i.d.R. 12:12, bei Bedarf 14:10 kein Dauerlicht
Geräusche:	< 60 dB, Lärm und Ultraschall vermeiden!

*) Anhang A der ETS 123

1) Schlingmann et al.1993b

2) Fachinformation GV SOLAS – Planung und Organisation von Versuchstier-Haltungen und – Laboren (Stand 15.07.2015)

4.1. Klima

Ratten haben einen schmalen Thermoneutralbereich von 28-32°C (Refinetti 1989, Gordon 1990,1993, Romanovsky 2002), der die Temperaturspanne beschreibt, in der die Tiere weder Wärme- noch Kälteempfinden zeigen. Sie können hierbei niedrigere Temperaturen gut tolerieren, höhere jedoch kaum. Schnelle, starke Abkühlung führt zum Wärmezittern. Durch Nestmaterial und Kontaktliegen erreichen Ratten Behaglichkeitstemperaturen, die deutlich über den Raumtemperaturen liegen, daraus ergibt sich auch eine gewisse Wahlfreiheit zwischen Temperaturbereichen im Käfig. Alle Abweichungen von mehr als 2-4°C vom Standard beeinflussen physiologische Parameter wie z.B. Durchblutungsverhältnisse, Kalorienverbrauch, Futteraufnahme und Stoffwechselrate sowie das Ruhe- und Schlafverhalten und die Spontanmotorik der Tiere. Somit empfiehlt sich die Haltung von Ratten unter den in Tabelle 2 angegebenen Bedingungen bei 20-24°C.

Abweichungen der relativen Luftfeuchte, jenseits von 45-65 %, sind zu vermeiden, denn bei größeren Schwankungen von Temperatur oder Luftfeuchtigkeit können sich morphologische, physiologische und Verhaltensauffälligkeiten manifestieren, die das Tierwohl in negativer Weise beeinträchtigen und damit auch Versuchsergebnisse beeinflussen können (Garard 1974, Gordon 1990)

Hohe Luftwechselraten sind unabdingbar, um Schadgase, insbesondere Ammoniak, abzuführen. Die Entstehung von Zugluft ist dabei strikt zu vermeiden. Zur Orientierung: der europäische Arbeitsplatzgrenzwert liegt für Ammoniak bei 14 mg/m³ bzw. 20 ppm für einen 8 Stunden Arbeitstag, für kurzfristige Belastungen bei 36 mg/m³ bzw. 50 ppm (IFA Datenbank 2011). Diese Werte können bei zu hohen Besatzdichten oder unzureichender Belüftung überschritten werden. Kann die geforderte Luftwechselrate von 15-20fach/h im Raum nicht eingehalten werden, muss die Belegdichte entsprechend gesenkt werden. Alternativ besteht die Möglichkeit des Einsatzes von zentral belüfteten IVC Käfigen.

Werden Tiere in solchen speziellen Containments (IVC, Isolator, Filterhaubenkäfig, etc.) gehalten, ist bei dauerhafter Nutzung eine ausreichende Belüftung innerhalb des Käfigs sicherzustellen.

4.2. Beleuchtung

Eine Raumbelichtung bis 400 Lux in Arbeitshöhe ist ausreichend für alle notwendigen Arbeiten im Tierraum und ermöglicht gleichzeitig die Forderung, Ratten vor intensivem Licht und phototoxischen Retinopathien zu schützen (Krinke, 2000, NIH 2011, Bellhorn, 1980). Albinoratten bevorzugen i.d.R. Bereiche mit einer niedrigen Lichtintensität < 25 Lux, pigmentierte Stämme < 60 Lux (Schlingmann 1993a). Die Lichtintensität im Käfig hängt stark von der Käfigposition ab. Die obersten Käfigreihen sind ggf. durch eine entsprechende Abschirmung vor direkter Lichteinstrahlung zu schützen (CCAC 2003), Unterschlupfe werden bereits in ETS 123 gefordert, wobei Ratten lichtundurchlässige Verstecke gegenüber Nistmaterial bevorzugen und hierfür „arbeiten“ (Manser 1998a,b). Eine Rückzugsmöglichkeit unter 25 Lux sollte gegeben sein. Schäden an der Retina werden neben der Lichtintensität von vielen Faktoren beeinflusst. Eine wesentliche Rolle spielen die Wellenlänge, Lichtzyklus, Expositionsdauer, Herkunft, Alter, Stamm und Geschlecht. Licht im Cyan Bereich ist schädlicher als rot-gelb, Wistar Ratten sind resistenter als Lewis Ratten, adulte Ratten empfindlicher als Jungtiere (De Vera Mudry 2013, Faith 2009). Es ist derzeit bei der Retinadystrophie nicht abschließend geklärt, unter welchen Haltungsbedingungen, insbesondere Beleuchtungsstärke und Wellenlängen diese verhindert werden kann.

Eine adäquate Beleuchtung der Tierräume ist für die circadiane Rhythmik, Wachstum, Verhalten und Reproduktion von Bedeutung, und ist zudem für die Versorgung der Tiere unabdingbar. Flackerndes Licht sollte vermieden werden (Voipio 2010, 2011).

In der Dunkelphase sollten selbst kurze Lichtzeiten, z.B. durch eine geöffnete Tür, und Lichtkontaminationen (LAN, light at night), z.B. durch technische Geräte vermieden werden, da selbst eine geringe Lichteinstrahlung Effekte auf den Melatoninhaushalt (ab 0,1 Lux) und das Wachstum von Tumoren (ab 0,21 Lux) hat (Cos 2006, Faith 2009). Vor diesem Hintergrund ist selbst der Einsatz selbstleuchtender Schilder kritisch zu sehen. Müssen Tierräume während der Dunkelzeit betreten werden, kann möglicherweise Rotlicht (≥ 650 nm) eingesetzt werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass auch Rotlicht die Helligkeit erhöht und dauerhaft negative Effekte auf die circadiane Rhythmik und charakteristische physiologische Parameter haben kann (Dauchy 2015). Auch geringe Lichtintensitäten im Tierraum können bei Mäusen und vermutlich auch bei Ratten zu Verhaltensveränderungen führen (Bedrosian 2013).

Je nach Experimentaldesign kann es sich auch anbieten, z.B. für die Durchführung von Verhaltensstudien bei nachtaktiven Tieren, mit einem revertierten Licht-Dunkel Rhythmus zu arbeiten, an den die Tiere aber mit entsprechendem Vorlauf, 2 Wochen, akklimatisiert werden sollten.

4.3. Geräusche

In jeder Tierhaltung gibt es zahlreiche Schallquellen, die von technischen Einrichtungen, Gerätschaften und Personen ausgehen (Reynolds 2010). Die von den Ratten selbst verursachten Geräusche sind demgegenüber weitgehend zu vernachlässigen. Schallspitzen bis zu 100 dB während der Arbeitszeiten in Tierräumen sind publiziert (Pfaff 1976, Sales 1988, 1999, Voipio 2006). Der unvermeidbare Grundschallpegel (Lüftungstechnik Raum und IVC, Tiergeräusche, Anwesenheit von Personen) lagen in allen erfassten Haltungsbereichen unter 50 dB. Geräuschspitzen von knapp unter 80 dB werden beim Umsetzen unter einer Umsetzstation oder beim Flaschenwechsel erzeugt, sie betreffen jedoch nur die Tiere, die unmittelbar in der Nähe sind und auch das nur für kurze Zeit. Selbst wenn berücksichtigt wird, dass im Hörbereich des Menschen (31,5 Hz - 8 kHz) gemessen wurde, der unter dem der Ratten liegt (250 Hz - 70 bzw. 80 kHz; Kelly 1977, Heffner 1994), lässt sich ableiten, dass ein ruhiger Umgang gerade während der Licht- und Ruhephase der Tiere möglich ist.

Zahlreiche Geräte (Belüftungsanlagen, Monitore, Waschanlagen) können zusätzlich Geräusche im Ultraschallbereich emittieren. Ultraschallwellen können zwar aufgrund der kurzen Wellenlänge leichter abgeblockt werden, da sie jedoch nicht direkt kontrollierbar sind, sind gelegentliche Messungen von Vorteil.

Lärmbelastung führt bei verschiedenen Tierarten zur Abnahme der Aktivität und der Reproduktionsrate und zu Stressreaktionen (Veränderung der Blutglucose- und Corticoidspiegel, Zunahme von ängstlichem Verhalten, Abnahme der motorischen Aktivität, mangelnde Gewichtszunahme, Schlafstörungen (u.a., Voipio 1997, Castelhana-Carlos 2009)). Auch kardiovaskuläre Funktionen und die circadiane Rhythmik können beeinflusst sein (Turner 2007). Bei länger andauernden Schalldrücken von 85 dB und mehr treten Gehörschäden auf.

Zum Vergleich: für Menschen ist am Arbeitsplatz ab 80 dB ein Hörschutz anzubieten, ab 85 dB ist das Tragen eines Hörschutzes Pflicht (VO zur Umsetzung der EG Richtlinie 202/44EG und 2003/10/EG zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen durch Lärm und Vibrationen).

Plötzliche Geräusche lösen bei Ratten Schreck- und Fluchtreaktionen aus, hohe Frequenzen sind belastender als tiefe. Ratten adaptieren an wiederholte Geräusche, abhängig von der Lautstärke und der Dauer der Exposition, die Gewöhnung erlischt jedoch sehr rasch wieder (Übersichtsartikel: Castelhana-Carlos 2009).

Schallspitzen im Tierhaltungsbereich sollten nicht über 85 dB und Grundsollpegel nicht über 60 dB liegen (Heine 1998). Die Belastung im Ultraschallbereich ist adäquat zu berücksichtigen, besonders beim Neubau oder nach Veränderungen an den technischen Einrichtungen. Selbst leise Hintergrundmusik im Tierhaltungsraum während der Arbeitszeiten wird kontrovers diskutiert. Negative Effekte moderater Musik sind nicht bekannt. Ratten unterscheiden zwischen verschiedenen Musik- und Geräuschtönen (Zhang 2009, Xing 2016, Lemmer 2009), im Wahlversuch bevorzugen Ratten jedoch Stille (Krohn 2011).

5. Haltungssassoziierte Krankheiten

Wildratten zeichnen sich durch ihre bemerkenswerte Anpassungsfähigkeit aus. Sie leben und vermehren sich in unterschiedlichsten Klimazonen und Lebensräumen. Somit ist die Zucht und Haltung der Tiere unter Laborbedingungen meist unproblematisch. Technopathien in direktem Zusammenhang mit dem Haltungssystem werden nicht beschrieben. Allerdings gibt es Umweltfaktoren, die Erkrankungen begünstigen können.

Ratten haben ein sehr feines Gehör und nehmen Frequenzen im Ultraschallbereich (bis 80 kHz) wahr. Exposition zu ultraschallmittlernden Geräten kann Hörschäden bis zur Taubheit hervorrufen.

Albinotiere zeichnen sich durch Pigmentmangel in Iris und Netzhaut aus, wodurch sie extrem lichtempfindlich sind. Bei einer Lichtintensität über 60 Lux im Käfig oder Dauerbeleuchtung muss mit pathologischen Netzhautveränderungen gerechnet werden (s.o.).

Hohe Temperaturen bzw. relative Luftfeuchtigkeit unter 30% können zu Augenreizungen und bei Jungtieren bis zum Absatzalter zur „ringtail“-Bildung (ringförmige nekrotische Einschnürung oft mit Verlust des distalen Schwanzteils) führen (Percy 2001, Wijnbergen 2008). Zusätzliche Belastung der Luft mit Ammoniak reizt die Atemwege und begünstigt Infektionen mit *M. pulmonis*, *P. pneumotropica*, *Streptococcus pneumoniae* und *C. kutschneri*. Ratten neigen bei *ad libitum*-Fütterung zur Fettleibigkeit, was zur Verkürzung der Lebenserwartung führt, wenn ihnen nicht ausreichend Platz für Bewegungsaktivität eingeräumt wird.

6. Ausblick

Ratten stellen, neben Mäusen, die am häufigsten für Tierversuche eingesetzte Spezies dar. Angesichts der Tatsache, dass Ratten zunehmend als genetische Modelle zum Einsatz kommen, ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzten Tiere potentiell vergrößern wird. Somit besteht zukünftig ein erhöhter Bedarf, sich mit den Rahmenbedingungen bei der Haltung dieser Tierart auseinanderzusetzen, um bestmöglichen Tierschutz und wissenschaftlich valide Aussagen zu garantieren. Neben Studien, die belegen, wie sich bestimmte experimentell induzierte Umweltbedingungen auf verhaltensphysiologische Parameter auswirken, wird es zunehmend wichtiger, auch die ggf. durch die Haltung selbst erzeugten Variablen zu berücksichtigen. Speziell der Einsatz neuer, wenig evaluierter Systeme und Anreicherungsoptionen stellt die wissenschaftliche Gemeinschaft vor besondere

Herausforderungen, birgt aber auch Chancen. So gilt es, neu etablierte und in der Tierhaltung mittlerweile standardisiert eingesetzte Haltungseinheiten adäquat zu berücksichtigen und eine genaue Abwägung und Sensibilität für potentielle Unbekannte mit in das experimentelle Design aufzunehmen. Essentiell ist es hierbei, sich nicht einseitig zu fokussieren, z.B. ausschließlich Hygiene, Ernährung oder Platzangebot zu berücksichtigen, sondern die Haltung der Tiere mit der entsprechenden wissenschaftlichen Fragestellung im Gesamtkontext zu sehen. Hierbei besteht die Möglichkeit, bei der Bearbeitung spezifischer Parameter auch methodische Untersuchungen zu Einflussgrößen der Umgebungsfaktoren mit in die Studie aufzunehmen. Somit können, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass haltungsinduzierte Effekte per se valide Parameter darstellen, tierexperimentelle Studien durch eben diese Erkenntnis in ihrer Aussagekraft gestärkt werden.

Die im vorliegenden Text angesprochenen Einflussgrößen bei der Haltung von Ratten verdeutlichen den hohen Anspruch an die spezies-adäquate Unterbringung einer jeden Tierart unter Laborbedingungen.

Entscheidend ist weiterhin, dass beim tierschutzkonformen Einsatz dieser Spezies möglichst nur in ihren Auswirkungen evaluierte Haltungs- und Anreicherungsformen zum Einsatz kommen, die den vergleichsweise hohen empfohlenen Platzbedarf im Typ IV Käfig und eine adäquate Komplexität in den Käfigen berücksichtigen. Eine Umstellung der Haltungsbedingungen, z.B. Änderungen der Enrichmentmaßnahme während der Durchführung einer Studie, ist daher unbedingt zu vermeiden. Bei der Evaluation des entsprechenden Aufwands sollte darüber hinaus bedacht werden, dass hinlängliche Daten existieren, die eine Reduktion der Stressempfindlichkeit durch Environmental Enrichment belegen (Segovia et al 2009, Ravenelle et al 2014). Eine Reduktion der Stressempfindlichkeit und eine entsprechende Reduktion der Beeinflussbarkeit durch äußere Parameter führen in der Regel zu gleichmäßigen Basalwerten und einer geringen Streuung in den Versuchen. Nur so können Laborratten unter Berücksichtigung der spezies-relevanten Faktoren in vielen Wissenschaftsdisziplinen nutzbringend eingesetzt werden.

7. Literatur

Abou-Ismaïl UA Are the effects of enrichment due to the presence of multiple items or a particular item in the cages of laboratory rat? *App Anim Behav Sci* 2011; 134 (1), 72-82.

Akbari EM, Budin R, Parada M, Fleming AS The effects of early isolation on sexual behavior and c-fos expression in naïve male Long-Evans rats. *Dev Psychobiol* 2008; 50(3), 298-306.

Baer H Long-term isolation stress and its effects on drug response in rodents. *Lab Anim Sci* 1971; 21, 341-9.

Baenninger LP Comparison of behavioural development in socially isolated and grouped rats. *Anim Behav* 1967; 15, 312-323.

Baldwin DR, Wilcox ZC, Bayliss RC Impact of differential housing on humoral immunity following exposure to an acute stressor in rats. *Physiol Behav* 1995; 57(4), 649-53.

Bardi M, Kaufman C, Franssen C, Hyer MM, Rzucidlo A, Brown M, Tschirhart M, Lambert KG Paper or Plastic? Exploring the Effects of Natural Enrichment on Behavioural and Neuroendocrine Responses in Long-Evans Rats. *J Neuroendocrinol* 2016; 28(5).

Bedrosian TA, Vaughn CA, Weil ZM, Nelson RJ Behaviour of laboratory mice is altered by light pollution within the housing environment. *Animal Welfare* 2013; 22:483-487.

Bellhorn RW Lighting in the animal environment. *Lab Anim Sci* 1980; 30(2):440-50.

Birke LI, Sadler D Differences in maternal behavior of rats and the sociosexual development of the offspring. *Dev Psychobiol* 1987; 20(1), 85–99.

Brown KJ, Grunberg NE Effects of housing on male and female rats: crowding stresses male but calm females. *Physiol Behav* 1995; 58(6), 1085-1089.

Castelhano-Carlos MJ, Baumans V The impact of light, noise, cage cleaning and in-house transport on welfare and stress of laboratory rats. *Lab Anim* 2009; 43(4):311-27.

CCAC (Canadian Council on Animal Care) Laboratory animal facilities, design and development. 2003; Ottawa, <http://www.ccac.ca>

Chapillon P, Patin V, Roy V, Vincent A, Caston J Effects of pre- and postnatal stimulation on development, emotional and cognitive aspects in rodents: a review. *Dev Psychobiol* Dec, 2002; 41(4): 373-87.

Connors EJ, Shaik AN, Migliore MM, Kentner AC Environmental enrichment mitigates the sex-specific effects of gestational inflammation on social engagement and the hypothalamic pituitary adrenal axis-feedback system. *Brain Behav Immun*. 2014; Nov;42:178-90.

Cos S, Mediavilla D, Martínez-Campa C, González A, Alonso-González C, Sanchez-Barceló Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats. *Cancer Letters* 2006; 235:266-71

Crofton EJ, Zhang Y, Green TA Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 49,19-31.

Cui M, Yang Y, Yang J et al. Enriched environment experience overcomes the memory deficits and depressive-like behavior induced by early life stress. *Neurosci Lett* 2006; 404(1-2), 208-12.

De Vera Mudry MC, Kronenberg S, Komatsu S, Aguirre GD Blinded by the light: Retinal phototoxicity in the context of safety studies. *Toxicol Pathol* 2013; 41(6):813-25.

Dauchy RT, Wren MA, Dauchy EM, Hoffman AE, Hanifin JP, Warfield B, Jablonski MR, Brainard GC, Hill SM, Mao L, Dobek GL, Dupepe LM, Blask DE. The influence of red light exposure at night on circadian metabolism and physiology in Sprague-Dawley rats. *JAALAS*. 2015; Jan;54(1):40-50.

Deskalakis NP, Oitzl MS, Schächinger H, Champagne DL, de Kloet ER Testing the cumulative stress and mismatch hypotheses of psychopathology in a rat model of early-life adversity. *Physiol Behav*. 2014; Jul 16;106(5):707-21.

Dronjak S, Gavrilović L, Filipović D, Radojčić MB Immobilization and cold stress affect sympatho-adrenomedullary system and pituitary-adrenocortical axis of rats exposed to long-term isolation and crowding. *Physiol Behav* 2004; 81(3), 409-15.

Eskola S, Lauhikari M, Voipio HM, Laitinen M, Nevalainen T Environmental enrichment may alter the number of rats needed to achieve statistical significance. *Scand J Anim Sci* 1999; 26(3), 134-44.

Escorihuela R, Tobena A, Fernandez-Teruel A Environmental enrichment reverses the detrimental action of early inconsistent stimulation and increases the beneficial effects of postnatal handling on shuttle box learning in adult rats. *Behav Brain Res* 1994; 61(2), 169-73.

Europäisches Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere (ETS Nr. 123), Anhang A

Faith RE, Huerkamp MJ Environmental considerations for research animals. 2009 In: Hessler J, Lehner N (edit): Planning and designing research animal facilities. *Academic Press*

Fütterung der Ratte:

http://www.gv-solas.de/fileadmin/user_upload/pdf_publication/Ernaehrung/fuetterung_ratte.pdf

Gambardella P, Greco AM, Sticchi R, Bellotti R, Di Renzo G Individual housing modulates daily rhythms of hypothalamic catecholaminergic system and circulating hormones in adult male rats. *Chronobiol Int* 1994; 11(4), 213-21.

Garrard G, Harrison GA, Weiner JS. Reproduction and survival of mice at 23°C. *J Reprod Fert*. 1974;37:287–298.

Gordon CJ Thermal biology of the laboratory rat. *Physiol Behav* 1990; 47,963-91.

Gordon CJ Twenty-four hour rhythms of selected ambient temperature in rat and hamster. *Physiol Behav* 1993; 53,257-63.

Heffner HE, Heffner RS, Contos C, Ott T Audiogram of hooded Norway rat. *Hearing research* 1994; 73:244-7.

Heine WOP Umweltmanagement in der Labortierhaltung , Technisch-hygienische Grundlagen, Methoden und Praxis. 1998; Pabst Science Publishers, Lengerich. Berlin, Düsseldorf, Leipzig, Riga, Scotsdale (USA), Wien, Zagreb.

Hermes G, Nanxin L, Duman C, Duman R Post-weaning chronic social isolation produces profound behavioural dysregulation with decreases in prefrontal cortex synaptic-associated protein expression in female rats. *Physiol Behav* 2011; 104(2): 354-359.

Hillegaart V, Ahlenius S Time course for synchronization of spontaneous locomotor activity in the rat following reversal of the daylight (12:12 h) cycle. *Physiol Behav* 1994; 55(1),73-5.

Hurst JL, Barnard CJ, Nevison CM, West CD Housing and welfare in laboratory rats: Welfare implications of isolation and social contact among caged males. *Anim Welfare* 1997; 6,327-347.

IFA- Institut für Arbeitsschutz der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung (www.dguv.de)

Kelly JB, Masterton B Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 1977;91:930-6.

Kemppinen N, Meller A, Björk E, Kohila T, Nevalainen T Exposure in the Shoebox: Comparison of Physical Environment of IVCs and Open Rat cages. *Scandinavian Lab Anim Sci* 2008; 35,119-23.

Kemppinen N, Hau J, Meller A et al. Impact of aspen furniture and restricted feeding on activity, blood pressure, heart rate and faecal corticosterone and immunoglobulin A excretion in rats (*Rattus norvegicus*) housed in individually ventilated cages. *Lab Anim* 2010; 44(2), 104-12.

Kikusui T, Nakamura K, Mori Y A review of the behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. *Appl Anim Behav Sci* 2008; 110, 73–83.

Kostomitsopoulos N, Dontas IA, Alexakos P, Lelovas P, Galanos A, Paronis E, Kostakis A Growing Male Rats in Individually Ventilated and Open-Top Cages. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 2011; 50(6), 879-883.

Krinke GJ The handbook of experimental animals. 2011; In: Bullock G, Bunton TE (edit): The laboratory rat. Academic Press, NY

Krohn, T. C., Hansen, A. K., & Dragsted, N. The impact of cage ventilation on rats housed in IVC systems. *Laboratory Animals*, 2003; 37(2), 85-93.

Krohn TC, Sørensen DB, Ottesen JL, Hansen AK The effects of individual housing on mice and rats: a review. *Anim Welfare* 2006; 15,243-352.

Krohn TC, Salling B, Hansen AK How do rats respond to playing radio in the animal facility? *Lab Anim* 2011; 45(3), 141- 144.

Lawson DM, Churchill PC The effects of enrichment on parameters in hypertensive rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2000; 39(1), 9-13.

Lemmer B Effects of music composed by Mozart and Ligeti on blood pressure and heart rate circadian rhythms in normotensive and hypertensive rats. 2009 *Chronobiol Int*. Nov;25(6):971-86

Manser CE, Broom DM, Overend P, Morris TH Investigations into the preferences of laboratory rats for nest-boxes and nesting materials. *Lab Anim* 1998a; 32(1), 23-35.

Makowska IJ, Weary DM. The importance of burrowing, climbing and standing upright for laboratory rats. *R. soc. Open sci.* 2016; 3: 160136.

Manser CE, Broom DM, Overend P, Morris TH Operant studies to determine the strength of preference in laboratory rats for nest-boxes and nesting materials. *Lab Anim* 1998b; 32(1), 36-41.

Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR, Iny LJ, Tatarewicz JE, Sapolsky RM Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav Neurosci* 1985; 99(4), 765-70.

Meaney MJ Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8), 847-54.

Miki K, Sudo A Adaption of circadian corticosterone and catecholamine rhythms to light-dark cycle reversal in the rat. *Ind Health* 1996; 34(2), 133-8.

Mering S, Kaliste-Korhonen E, Nevalainen T Estimates of appropriate number of rats: interaction with housing environment. *Lab Anim* 2001; 35(1): 80-90.

NIH (National Research Council) 2009; Guide for care and use of laboratory animals, 8th edit. Academic Press, Washington DC

Patterson-Kane EP Rats demand social contact. *Anim Welfare* 2002; 11(3), 2002, 327-332(6).

Patterson-Kane EP, Hunt M, Harper D Short Communication: Rat's Demand for Group Size. *Appl Anim Behav Sci* 2004; 7(4), 267-272.

Percy DH, Barthold SW Pathology of laboratory rodents & rabbits. 2001; Iowa State Press, sec. edit. page 155.

Pfaff J, Stecker M. Loudness level and frequency content of noise in the animal house. *Lab Anim* 1976; 10,111–17.

Ravenelle R, Santolucito HB, Byrnes EM, Byrnes JJ, Donaldson ST Housing environment modulates physiological and behavioural responses to anxiogenic stimuli in trait anxiety male rats. *Neurosci* 2014; 13; 270, 76-87.

Refinetti R, Horvath SM Thermopreferendum of the rat: Inter- and intra-subject variabilities *Behav Neural Biol* 1989; 52, 87-94.

Reynolds, RP, Kinard WL, Degaff JJ, Leverage N, Norton JN Noise in Laboratory Animal Facility from the Human and Mouse Perspective. *JAALAS* 2010; 49(5):592-597.

Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:de:PDF>

Romanovsky AA, Ivanov AI, Shimansky YP Selected contribution: Ambient temperature for experiments in rats: A new method for determining the zone of thermal neutrality. *J Appl Physiol* 2002; 92, 2667–79.

Sales GD, Wilson KJ, Spencer KE, Milligan SR Environmental ultrasound in laboratories and animal houses: A possible cause for concern in the welfare and use of laboratory animals. *Lab Anim* 1988; 22, 369–75.

Sales GD, Milligan SR, Khirnykh K Sources of sound in the laboratory animal environment: A survey of the sounds produced by procedures and equipment. *Anim Welfare* 1999; 8, 97–115.

Sánchez MM, Aguado F, Sánchez-Toscano F, Saphier D Neuroendocrine and immunocytochemical demonstrations of decreased hypothalamo-pituitary–adrenal axis responsiveness to restraint stress after long-term social isolation. *Endocrinology* 1998; 139, 579–87.

Schlingmann F, De Rijk SHLM, Pereboom WJ, Remie R „Avoidance“ as a behavioural parameter in the determination of distress amongst albino and pigmented rats at various light intensities. *Anim Technol* 1993a; 44(2), 87-95.

Schlingmann F, De Rijk SHLM, Pereboom WJ, Remie R Light intensity in animal rooms and cages in relation to care and management of albino rats. *Anim Technol* 1993b; 44(2), 97-107.

Sciolino NR, Bortolato M, Eisenstein SA, Fu J, Oveisi F, Hohmann AG, Piomelli D. Social isolation and chronic handling alter endocannabinoid signaling and behavioral reactivity to context in adult rats. *Neuroscience* 2010; Jun 30;168(2):371-86.

Segovia G, del Arco A, Mora F Environmental enrichment, prefrontal cortex, stress, and aging of the brain. *J Neural Transm* 2009; 116 (8),1007-16.

Serra M, Pisu MG, Floris I, Biggio G Social isolation-induced changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Stress* 2005; 8(4), 259-64.

Shan L, Schipper P, Nonkes LJ, Homberg JR Impaired fear extinction as displayed by serotonin transporter knockout rats housed in open cages is disrupted by IVC cage housing. *PLoS ONE*, 2014; 9(3), e91472.

Sharp JL, Zammit TG, Azar TA and Lawson DM Stress-like responses to common procedures in male rats housed alone or with other rats. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2002; 41(4), 8-14.

Sharp J, Azar T, Lawson D Effects of a cage enrichment program on heart rate, blood pressure, and activity of male Sprague-Dawley and spontaneously hypertensive Rats monitored by radiotelemetry. *Contemp Top Lab Anim Sci* 2005; 44(2), 32-40.

Simpson J, Kelly JP The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. *Behav Brain Res* 2011; 222(1), 246-64.

VO zur Umsetzung der EG Richtlinie 202/44EG und 2003/10/EG zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen durch Lärm und Vibrationen (http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/l_rmvibrationsarbschv/gesamt.pdf)

Turner G, Bauer GA, Rybak LP Noise in Animal Facilities: Why it Matters, *JAALAS* 2007; 46(1):10-13 21 (6): 18744.

Vachon P Double Decker Enrichment cages have no effect on long term nociception in neuropathic rats but increase exploration while decreasing anxiety-like behaviors. *Canadian J of Lab Anim Sci* 2014; Vol 40 ISSN 2002-0112.

Voipio H-M How do rats react to sound? *Scand J Lab Anim Sci* 1997; 24 (1): 1-80.

Voipio H-M, Nevalainen T, Halonen P, Hakumaki M, Björk E Role of cage material, working style and hearing sensitivity in perception of animal care noise. *Lab Anim* 2006; 40: 400-9.

Voipio H-M, Tsai PP, Brandstetter H et al. Housing and care of laboratory animals. 2010; In: Howard B, Nevalainen T, Perretta, G (edit.) The COST manual of laboratory animal care and use: Refinement, Reduction, and Research. CRC Press: Boca Raton, Finland. p. 29-73.

Wahlstrand K, Knutson JF, Viken RJ Effects of isolation during development on reactivity and home-cage agonistic behavior in rats. *Aggressive Behav* 1983; 9, 20-40.

Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7(8), 847-54.

Wheeler RR, Swan MP, Hickman DL Effect of multilevel laboratory rat caging systems on the well-being of the singly-housed Sprague Dawley rat. *Lab Anim OnlineFirst*, published on August 12, 2014 as doi:10.1177/0023677214547404.

Wijnbergen A 2008; In: Gabrisch K und Zwart P (Hrsg): Krankheiten der Heimtiere. Schlütersche Verlagsgesellschaft Hannover, 2. Aufl:145-6.

Wongwitdecha N, Marsden CA Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test. *Behav Brain Res* 1996; 75(1-2), 27-32.

Wu T, Dong Y, Yang Z, Kato H, Ni Y, Fu Z Differential resetting process of circadian gene expression in rat pineal glands after reversal of the light/dark cycle via a 24 h light or dark period transition. *Chronobiol Int* 2009; 26(5), 793-807.

Xing Y, Xia Y, Kendrick K, Liu X, Wang M, Wu D, Yang H, Jing W, Guo D, Yao D Mozart Rhythm and Retrograde Mozart Effects: Evidences from Behaviours and Neurobiology Bases. *Sci Rep* 2016; Jan 21;6:18744. doi: 10.1038/srep1874.

Zhang CP, Fang GZ, Xia Y, Liu T-J, Yao D-Z A music preference system for rats. *J Electron Sci Technol China* 2009; 7(1), 51-55.

Zhao X, Sun L, Jia H, et al. Isolation rearing induces social and emotional function abnormalities and alters glutamate and neurodevelopment-related gene expression in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(7), 1173-7.