

Råd om att hålla mushanar i grupp

En sammanställning av vetenskaplig litteratur
och erfarenheter hos svenska verksamheter med försöksdjur

Sveriges 3R-center arbetar på uppdrag av *Sveriges nationella kommitté för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål*. Vårt uppdrag är att sammanställa och sprida kunskap om metoder som kan ersätta, minska och förfina djurförsök. I de fall där djurförsök används kan insatser göras som ökar välfärden för djuren och förbättrar forskningskvalitén. Ett sätt som vi sprider kunskap på är att publicera råd för olika metoder och arbetssätt. Våra råd syftar till att hjälpa verksamheter och enskilda medarbetare att förbättra sitt arbete. De är inte tvingande, utan kan användas som ett stöd.

Innehåll

Sammanfattning.....	4
Bakgrund	4
Projektgrupp	5
Råd om att hålla mushanar i grupp.....	6
Kunskapsinsamling	7
Enkätundersökning.....	7
Workshoppar	7
Systematisk litteraturgenomgång	7
Brittiska råd om att hålla mushanar i grupp	7
Kunskapsunderlag till respektive råd	8
Håll mössen i grupper som går bra ihop.....	8
Flytta över bobyggnadsmaterial vid burbyte	8
Undvik störningar och hantera mössen varsamt.....	8
Använd berikning som är anpassad till era förutsättningar	9
Välj en stam som har en låg nivå av aggressivitet.....	9
Etablera rutiner i er verksamhet	10
Verka för samarbete och kommunikation	10
Om aggression trots allt uppstår	10
Slutsatser	11
Referenser.....	12
Bilaga A: Relevanta referenser från den pågående systematiska litteraturgenomgången	13

Sammanfattning

Aggression hos mushanar som hålls i grupp är ett vanligt problem på försöksdjursanläggningar. Det orsakar skador och stress hos djuren, vilket i förlängningen leder till en negativ påverkan på forskningsresultat. *Sveriges nationella kommitté för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål* har identifierat detta problem som ett viktigt arbetsområde för Sveriges 3R-center.

Vi har under 2018-2020 arbetat tillsammans med externa experter för att ta fram ett brett kunskapsunderlag i frågan, vilket i huvudsak baserar sig på insamlade erfarenheter från personal på svenska försöksdjursanläggningar. Underlaget har vi använt för att ta fram råd som syftar till att förebygga aggression hos mushanar i grupp och på så sätt förbättra djurvälståndet, arbetsmiljön och i förlängningen även forskningskvaliteten.

Råden behandlar den praktiska djurhållningen och det övergripande arbetssättet med rutiner, samarbete och kommunikation. Då många av dessa aspekter inte är tillräckligt studerade i den vetenskapliga litteraturen är erfarenheter från personal en mycket viktig källa till kunskap.

Bakgrund

Musen är en av de mest använda arterna inom forskning världen över. Så även i Sverige där vi gjorde 202 579 användningar av möss i försök under 2019 (Jordbruksverket, ej publicerat). Eftersom musen är en social art ska den hållas i grupp [1]. I det vilda lever möss i grupper med en dominant hane, flera honor och deras ungar [2]. Att hålla möss så här på en försöksdjursanläggning är svårt och mössen hålls därför i grupper med samma kön eller enskilt om det finns en giltig anledning till det. Att hålla mushanar i grupp är en stor utmaning då aggression ofta uppstår, vilket leder till skador, stress och ibland till och med död bland djuren. Det är ett stort problem som i förlängningen också påverkar forskningsresultat negativt [3].

Sveriges nationella kommitté ska vara rådgivande för djurskyddsorgan när det gäller att köpa in, hålla och sköta djur [1]. Nationella kommittén är styrgrupp till Sveriges 3R-center, som i sin tur är kommitténs verkställande organ. Kommittén har identifierat aggression hos mushanar som hålls i grupp som ett viktigt arbetsområde för centret. Kommittén initierade 2017 ett projekt i syfte att ta fram råd om mushanar i grupp och på så sätt bidra till en förbättrad djurvälstånd och arbetsmiljö, och i förlängningen även bättre forskningsresultat.

Sveriges 3R-center fick i uppdrag att tillsammans med forskare, djurtekniker, veterinärer och etologer ta fram faktorer som påverkar och kan förebygga aggression hos mushanar i grupp. Materialet har vi använt som grund för att ta fram konkreta råd, vilka ska användas av personal som arbetar med möss, personal som planerar försöken och de som granskar ansökningar för forskningsprojekt där möss ingår.

Kunskapsunderlaget bygger till stor del på insamlade erfarenheter från djurtekniker, forskare och veterinärer på svenska försöksdjursanläggningar, men också på en systematisk genomgång av vetenskaplig litteratur samt en studie som koordinerats av Storbritanniens 3R-center, NC3Rs.

Råden ska vara ett föränderligt dokument. Det kommer att uppdateras och revideras allteftersom ny information finns, i publicerad litteratur och från dialog med personal på anläggningar.

I denna rapport redovisar och diskuterar vi de råd som vi tagit fram, men också metoder för hur vi har samlat in kunskap och vilket underlag som ligger till grund för varje enskilt råd.

Projektgrupp

Författare till rapporten är Emma Svensk och Kaisa Askevik som båda är medarbetare vid Sveriges 3R-center samt Elin Törnqvist, ledamot i Nationella kommittén och anställd vid Institutet för miljömedicin på Karolinska Institutet.

Följande personer har arbetat med att ta fram råden:

- Birgit Ewaldsson, AstraZeneca
- Camilla I. Svensson, Karolinska Institutet
- Elin Törnqvist, Karolinska Institutet
- Elin M. Weber, Sveriges lantbruksuniversitet
- James Mount, Läkemedelsverket
- Josefin Lilja, Karolinska Institutet
- Josefina Zidar, Nationellt centrum för djurvälstånd
- Solveig Tjäder, Uppsala universitet
- Emma Svensk, Sveriges 3R-center
- Eva Udén, Sveriges 3R-center
- Kaisa Askevik, Sveriges 3R-center

Råd om att hålla mushanar i grupp

Aggression hos mushanar som hålls i grupp är ett vanligt problem på försöksdjursanläggningar. Vi har därför tagit fram ett antal råd som syftar till att förebygga och hantera aggressivitet och därmed förbättra såväl djurvelfärd som arbetsmiljö. I förlängningen bidrar detta även till bättre forskning.

Fem råd handlar om hur du tar hand om djuren:

1. Håll mössen i grupper som går bra ihop

Om det är möjligt är det bra att hålla möss i grupper med kullsyskon. Blandade grupper ska sättas samman så tidigt som möjligt, helst före könsmodnhet. Undvik att gruppera om grupper som är vana vid varandra och trivs ihop. Ta fram rutiner för hur och när ni sätter samman grupper på anläggningen. Om ni köper in möss som transporteras till anläggningen är det bra att föra en dialog med uppfödaren, till exempel om att låta kullsyskon transporteras tillsammans.

2. Flytta över bobyggnadsmaterial vid burbyte

Flytta över rent och torrt bobyggnadsmaterial och annan berikning. Flytta **inte** över material som är smutsigt av urin. Genomför bytet på ett sätt som minimerar störning och stress hos mössen. Undvik allt för täta byten och städa punktvis i smutsiga burar för att på så sätt glesa ut antalet byten.

3. Undvik störningar och hantera mössen varsamt

Undvik störningar i djurrummet genom att minimera alla former av ingrepp, störande ljud, ljus, lukter och onödig passage genom rummet. Minimera också antalet personer som handskas med mössen och se till att de hanterar och lyfter mössen varsamt.

4. Använd berikning som är anpassad till era förutsättningar

Använd miljöberikning som fungerar på er försöksdjursanläggning, anpassat till burtyp, stam och forskningsområde. Undvik miljöberikning som riskerar att monopoliseras och orsaka konkurrens. Utvärdera hela tiden hur mössen påverkas av den miljöberikning som ni använder.

5. Välj en stam som har en låg nivå av aggressivitet

Utvärdera relevanta stammar för er forskning när det gäller aggressivitet och välj den som är minst aggressiv. Aggressiviteten varierar mellan olika stammar och beteendet skiljer sig åt mellan såväl olika stammar som genetiskt modifierade möss och deras grundstam.

Två råd handlar om rutiner och samarbete på arbetsplatsen:

6. Etablera rutiner i er verksamhet

Skapa rutiner för val av stam, beställning av djur, gruppindelning, burbyte och regler i djurrummet. Beskriv vilka åtgärder ni ska använda vid aggression; det kan handla om att använda mer miljöberikning eller att separera gruppen genom att till exempel flytta den aggressiva eller skadade musen. Följ upp och utvärdera rutinerna regelbundet.

7. Verka för samarbete och kommunikation

Främja ett gott samarbete och god kommunikation mellan djurhus, forskare och uppfödare. Bejaka engagerad personal och lyft frågan om aggression i alla led; när ni beställer djur, vid avel, vid försöksplanering, i experimentella procedurer, vid burbyte och i djurhantering. Samarbete mellan alla berörda gör att det blir lättare att hålla grupper av mushanar samtidigt som det ger ökad djurvelfärd och bättre forskning.

Kunskapsinsamling

Underlaget till råden kommer i huvudsak från samlade erfarenheter hos djurtekniker, veterinärer och forskare vid svenska djurhus. De samlades in genom en enkätundersökning och workshoppar på plats i verksamheterna. Totalt deltog tio djurhus från sex universitet, två läkemedels- eller biomedicinska företag och två myndigheter. Tillsammans representerade de 97 % av den totala användningen av möss i försök under 2016 [3].

Vi baserar också råden på en systematisk sammanställning av vetenskaplig litteratur och på en studie publicerad av Storbritanniens 3R-center, NC3Rs.

Enkätundersökning

Alla verksamheter som använder försöksdjur måste ha ett djurskyddsorgan. Djurskyddsorganets uppgift är bland annat att ge råd i djurskyddsfrågor och verka för att man använder nya metoder och arbetssätt för att ersätta, minska och förfinas djurförsök [1].

En webbaserad undersökning skickades till djurskyddsorganen på de tio anläggningarna och de uppmanades också att skicka den vidare till forskare, djurtekniker och veterinärer i verksamheten. Undersökningen var öppen från den 30 augusti 2018 till den 16 april 2019 och var tillgänglig på svenska och engelska. Frågorna handlade om djurhus, arbetsplats och den praktiska djurhållningen. Några frågor var också särskilt riktade till forskare.

Totalt fick vi in 95 svar från 56 djurtekniker, 33 forskare och 6 veterinärer. Ett fåtal svar var på engelska och dessa översattes till svenska innan vi analyserade resultaten [3].

Workshoppar

Ett erbjudande om att ha lokala workshoppar om hållning av mushanar skickades ut till de tio anläggningarna via deras djurskyddsorgan. Nio av tio inbjudna anläggningar deltog i en workshop, och totalt höll vi tio workshoppar på sju platser mellan oktober 2018 och mars 2019.

Vi genomförde alla workshoppar på samma sätt. Deltagarna fick redovisa problem och åtgärder utifrån sina egna erfarenheter av grupp- eller ensamhållning av mushanar. De fick skriva alla kommentarer på post-it-lappar, som vi sedan sammanställde och analyserade [3].

Systematisk litteraturgenomgång

Karolinska Institutets universitetsbibliotek gjorde en systematisk litteratursökning åt oss i december 2018. Sökningen genererade 840 unika vetenskapliga artiklar. De sökkriterier som vi använde inkluderade artiklar där mushanar har studerats och där begreppen aggression (eller liknande) och någon form av hållning (grupp, ensam, social) fanns med.

Vi granskade sedan artiklarna i två steg:

- Först granskade vi endast artiklarnas sammanfattningar. Artiklar som visade att författarna hade studerat mushanar i kombination med ensam- eller grupphållning gick vidare för närmare granskning.
- I nästa steg läste vi hela artiklarna och inkluderade då endast de artiklar som behandlade aggression hos grupphållna mushanar.

Av de 840 artiklar som vi granskade var det ett 80-tal som passade in på våra kriterier. De är alla publicerade under perioden 1970-2018 (Sveriges 3R-center, ej publicerat) och det är information från dessa artiklar som är underlag till råden. Vetenskapliga artiklar som har publicerats senare än 2018 är således inte med i vårt underlag.

Vi planerar att publicera den systematiska sammanställningen under 2021, men alla relevanta artiklar för råden finns i bilaga A i denna rapport.

Brittiska råd om att hålla mushanar i grupp

Efter det att vår systematiska litteratursökning hade gjorts, publicerades en relevant artikel av Storbritanniens 3R-center, NC3Rs. Studien syftade till att ta fram råd för just grupphållning av mushanar och vi har därför tagit med den studien i vårt kunskapsunderlag.

I studien har 143 djurtekniker på 44 försöksdjursanläggningar samlat in data från totalt 137 580 möss. Till största del deltog brittiska anläggningar (35 av 44 anläggningar) [4]. Studien speglar framförallt de förutsättningar som finns i just Storbritannien. Ytterligare kunskapsinsamling med bas i andra länder skulle eventuellt kunna bidra med andra viktiga faktorer i frågan.

Kunskapsunderlag till respektive råd

Nu följer en redovisning av kunskapsunderlaget för varje enskilt råd.

Håll mössen i grupper som går bra ihop

I den studie som publicerats av Storbritanniens 3R-center rör två av råden just att uppnå kompatibla grupper. Studien förespråkar att grupper ska bildas av kullsyskon och att detta sätt även kan användas för att göra randomiserade grupper, genom märkning av mössen medan de fortfarande är i samma grupp som sina kullsyskon. Studien nämner också kommunikation med uppfödare inför transporter som mycket viktigt för att minska aggression hos mushanar [4].

I enkätundersökningen som vi genomförde på svenska anläggningar angav 35 av 95 svarande att de testat att sätta samman grupper av mushanar från olika kullar före könsmognad och att denna åtgärd haft en avsevärd positiv effekt vad gäller minskad aggression. Under våra workshoppar nämnde ett mindre antal deltagare vikten av att inte gruppera om stabila grupper [3].

I den systematiska litteraturgenomgången identifierade vi ett fåtal studier som har jämfört aggression i grupper med kullsyskon med grupper för varandra okända möss. Resultaten är inte entydiga, och då gruppsammansättning och mätning av aggression gjorts på olika sätt och vid olika åldrar är en jämförelse svår att göra. Trots detta rapporterar ingen av de fem studierna ökad aggression i grupper med kullsyskon, jämfört med grupper med för varandra okända möss (Sveriges 3R-center, ej publicerat).

Mot denna bakgrund rekommenderar vi att grupper bildas från kullsyskon. Om det inte är möjligt, utan gruppen är för varandra okända möss, ska de sättas i grupp före könsmognad.

Flytta över bobyggnadsmaterial vid burbyte

Den brittiska undersökningen visar att aggressionen minskar hos möss där man för över bobyggnadsmaterial vid byte av bur, vilket gör att de ger råd om att torrt och rent bobyggnadsmaterial ska föras över vid burbyte. De lyfter även att punktvis rengöring i buren snarare än frekventa burbyten minskar aggressionen [4].

Även våra undersökningar visar att överföring av bobyggnadsmaterial och annan berikning minskar aggression. Under våra workshoppar lyftes detta fram som den näst vanligaste åtgärden vid problem med aggression. Även enkätundersökningen lyfte denna åtgärd och att den visade en måttlig minskning av aggression [3]. Vi vill poängtera att deltagarna i workshoppar och de svarande i enkäten menar att de inte bara flyttar över bobyggnadsmaterial utan också annan berikning. Detta är något de upplever har en positiv effekt på aggression och därför är även överflyttning av berikning med i rådet.

I litteraturen går åsikterna något isär huruvida överföring av material från den gamla buren ökar eller minskar aggression. Gray och Hurst (1995) konstaterar att aggressionen minskade hos en viss CFLP-stam när de nya burarna var helt rena än när de var delvis bytta [5]. En undersökning av Van Loo *et al.* (2000) visar att överföring av spån ökade aggressionen, medan överföring av rent bobyggnadsmaterial tenderade att minska aggressionen [6].

Det är viktigt att bobyggnadsmaterial och annan berikning är rent när det flyttas över. Det får inte vara nedsmutsat med urin då det kan ha motsatt effekt [6].

Mot bakgrund av detta vill vi lyfta vikten av att störa mössen så lite som möjligt vid burbyte. Vi vill också poängtera att överföring av rent och torrt bobyggnadsmaterial och annan berikning kan bidra till minskad aggression hos mushanar som hålls i grupp.

Undvik störningar och hantera mössen varsamt

När deltagarna på workshopparna fick ange åtgärder för att underlätta grupphållning handlade det till stor del om att undvika störningar i djurrummet, till exempel att minimera antalet personer som

hanterar djuren, att inte tillåta experiment i djurrummet och att hålla en lugn miljö med så lite störande ljus, ljud och passage genom rummet som möjligt [3]. Allt detta är övergripande villkor för mössens omgivning, som sällan har studerats av forskare eller andra (Sveriges 3R-center, ej publicerat).

Enkätundersökningen handlade om hantering, bland annat genom en fråga om de metoder som man använder för att lyfta möss. Drygt hälften av de svarande angav att de använder både moderna metoder som att lyfta mössen i rör eller kupade händer, och mer traditionella metoder som att lyfta mössen med pincett eller i svansen. En tiondel av de svarande använder bara moderna metoder [3]. Flera studier har visat att mössen blir mindre stressade av att lyftas i rör eller med kupade händer och dessa sätt kan därför förbättra välfärden för djur i försök [7-9]. En studie har också undersökt kopplingen mellan hantering och aggression hos mushanar i grupp. Lyft i rör jämfördes med lyft i svansen eller med pincett, och man såg oftare aggression hos möss där pincett hade använts [10].

Mot denna bakgrund rekommenderar vi att minimera alla ingrepp och intryck som kan störa mössen i djurrummet. Lyft och annan hantering ska ske varsamt.

Använd berikning som är anpassad till era förutsättningar

Enligt den europeiska lagstiftningen om försöksdjur ska djuren ha tillgång till berikning som ökar möjligheten till aktivitet och förbättrar djurens möjlighet att hantera ett liv i bur [1]. Den svenska lagstiftningen specificerar detta ytterligare och säger att berikning ska finnas i sådan mängd att den inte ger upphov till konkurrens om materialet. För just möss ska bobyggnadsmaterial alltid finnas tillgängligt [11].

Vid våra workshoppar tog deltagarna upp mer berikning som en åtgärd för att underlätta gruppställning. Det var just en ökad mängd berikning som nämndes och inte vilken typ av berikning som fungerar. Även enkätundersökningen berörde ämnet och där var det främst alternativet att tillföra mer bobyggnadsmaterial som man menade hade haft avsevärt positiv effekt för att minska aggression. Hus, tunnlar och en ökad mängd berikning visade sig ha en svagare positiv effekt och några svar visade till och med på en ökad aggression [3].

I den systematiska litteraturgenomgången identifierade vi knappt 30 artiklar som testat effekten av berikning på aggression. Studierna använder dock olika stammar, gruppstorlekar, burstorlekar i kombination med olika typer eller sammansättningar av berikning. Det är därför svårt att dra slutsatser om effekten av en specifik typ av berikning (Sveriges 3R-center, ej publicerat). Inte heller i NC3Rs studie såg man någon tydlig effekt av de former av berikning man undersökte [4].

Mot bakgrund av detta rekommenderar vi att använda de former av berikning som fungerar bäst utifrån varje enskild anläggnings förutsättningar.

Välj en stam som har en låg nivå av aggressivitet

När deltagare på våra workshoppar skulle identifiera den vanligaste anledningen till att aggression uppstod hamnade stamskillnader högst upp. De nämnde både specifika stammar som mer eller mindre aggressiva, men också en generell upplevelse av att det är skillnader mellan stammar [3].

Även i enkätundersökningen nämndes ofta stam som en orsak till aggression. 40 % av respondenterna beskrev hur de hade noterat att en viss stam var mer aggressiv. Samtidigt svarade 46 % att de hade identifierat stammar som var mindre aggressiva och därför lättare att hålla i grupp [3]. Båda dessa svar stämmer väl överens med det som NC3Rs visar i sin undersökning [4].

I litteratursammanställningen identifierade vi drygt 20 artiklar där man tittade på skillnad i aggression mellan olika stammar. I experimenten fanns jämförelser mellan olika grundstammar, mellan substammar inom samma grundstam och jämförelser av transgena djur med dess vildtyp. Det är uppenbart att det är viktigt att ta hänsyn till vilken stam man väljer, även vid val av substam, då det har visat sig vara skillnad i aggression även där (Sveriges 3R-center, ej publicerat). Även av resultatet från enkätundersökningen framkommer det att det kan vara tydliga skillnader inom en och samma stam och mellan olika verksamheter. Till exempel lyfter några respondenter fram BALB/c specifikt och det är lika många som anser den vara aggressiv som icke aggressiv [3].

Litteraturstudien visar också hur transgena djur ofta har ett avvikande aggressivt beteende jämfört med dess vildtyp. I alla experiment som vi har identifierat där ett transgent djur har jämförts med dess vildtyp beskriver författarna en skillnad mellan grupperna (Sveriges 3R-center, ej publicerat). Det visar att man inte kan förutsätta att transgena djur visar samma aggressiva beteende som dess vildtyp.

I NC3Rs studie med ett stort antal möss från flera anläggningar jämfördes förekomsten av aggression mellan flera olika musstammar. Lägst förekomst av aggression sågs hos 129S, C57BL/6 och BALB/c och högst förekomst hos C3H, CBA och CD1 [4]. Enkät, workshoppar och övrig litteratur ger inte en tydlig bild av vilka stammar som är minst eller mest aggressiva vid gruppållning. Därför ger vi inte förslag på stammar som är enklare eller svårare att hålla i grupp.

Det är tydligt att valet av stam har en stor påverkan på risken för aggression mellan mushanar. För att undvika det ska man utvärdera stammar efter aggression och i den mån det är möjligt välja den stam som är minst aggressiv.

Etablera rutiner i er verksamhet

Det här är ett övergripande råd om hur viktigt det är att alla verksamheter har tydliga rutiner för hur man ska hantera aggression hos mushanar som hålls i grupp. Med hjälp av tydliga rutiner som följs upp och utvärderas säkerställer man att alla berörda parter arbetar på samma sätt. Vi ser att detta kommer att gynna både personal och djur.

Verka för samarbete och kommunikation

Det här rådet är svårt att underbygga med vetenskaplig litteratur. Men samarbete var något som man lyfte frekvent under våra workshoppar. En bättre dialog mellan forskare och djurtekniker var något som många lyfte fram som en viktig strategi för att underlätta för att hålla mushanar i grupp.

Genom en tät dialog mellan olika aktörer kan man tidigt se varningssignaler som skulle kunna bidra till aggression hos mushanar i grupp. Flera deltagare i workshopparna menade att bättre planering av till exempel avel och avlivning skulle förbättra arbetet [3].

Om aggression trots allt uppstår

Trots förebyggande åtgärder kan aggression uppstå efter gruppering och under pågående försök. Det kan även finnas andra situationer där gruppållning är svår, till exempel vid avel. Det är då nödvändigt att hitta andra lösningar.

NC3Rs har i sin studie testat olika åtgärder som kan användas när aggression uppstår. Det handlar om att hålla buren under extra uppsikt, att tillföra mer berikning och att avlägsna den skadade eller den aggressiva musen från gruppen. Under sju dagar följdes åtgärderna upp och vid såväl berikning som att avlägsna den skadade eller den aggressiva musen kunde man i mer än 90 % av fallen inte se några ytterligare fall av aggression [4].

I enkätstudien var åtgärden att ta bort en aggressiv eller skadad mus från en grupp den vanligaste orsaken till ensamållning. Ungefär en tredjedel (35 %) angav också att det på deras anläggning finns kriterier för när en mus ska tas bort från gruppen för att undvika ytterligare aggression eller skador. Kriterierna handlade i de flesta fallen om synliga skador på möss, men även att man sett tecken på aggression eller slagsmål. Den näst vanligaste orsaken till ensamållning var att en hane hade använts i avel och därmed inte längre kunde hållas tillsammans med andra hanar [3].

Under workshopparna kom det fram åtgärder som minskar ensamållning, men också hur djurvälståndet kan förbättras när ensamållning är nödvändig. Åtgärderna relaterar till råd om att verka för samarbete och kommunikation. Det handlar om planering av djurållning och experiment, kommunikation, samarbete och utbyte av erfarenheter mellan personalgrupper som forskare och djurtekniker. Föreslagna åtgärder som underlättar för möss vid ensamållning var att tillföra mer berikning eller alternativa former av sällskap, till exempel en hona [3].

Råden om rutiner, samarbete och kommunikation (råd 6 och 7) kan underlätta även i situationer där råd om den praktiska djurållningen inte minskar eventuella problem med aggression i tillräcklig utsträckning.

Slutsatser

Aggression mellan mushanar som hålls i grupp är ett återkommande problem hos verksamheter med försöksdjur. Vår förhoppning är att våra råd ska bidra till att förebygga och hantera aggressivitet och därmed förbättra både djurvälstånd och arbetsmiljö. Något som i förlängningen även bidrar till bättre forskning.

När underlag från vetenskapliga studier saknas är det nödvändigt att samla in erfarenheter från dem som hanterar problem med aggressiva möss på daglig basis. Materialet från workshoppar och enkäter är därför mycket värdefullt.

Det har under arbetet med insamlingen blivit tydligt att det finns luckor i litteraturen och det är i många fall svårt att dra några tydliga slutsatser med vetenskapligt underlag. Det gäller övergripande faktorer i mössens omgivning, vilka sällan studeras systematiskt. Det gäller också berikning som ingår i många studier, men med motstridiga resultat. Ett annat exempel där vi behöver mer forskning är aggressionsnivå hos olika stammar. En bättre karakterisering av stammar skulle leda till ett bättre underlag inför val av stam och kunskap om att vissa stammar kräver specifika åtgärder för att förebygga aggression.

Det har också visat sig att en åtgärd som förebygger aggression på en anläggning inte nödvändigtvis har samma goda effekt på en annan anläggning, och att man upplever stammar olika aggressiva på olika anläggningar. Det är viktigt att dokumentera åtgärder som testas, utifrån dessa råd eller på andra grunder. Det gäller både utfall och detaljer i hur man håller mössen och är en viktig del i arbetet med att minska aggression hos mushanar och underlättar ett kunskapsutbyte i frågan.

Råden som vi har tagit fram bygger på den kunskap och erfarenhet som finns idag – i vetenskaplig litteratur såväl som på svenska försöksdjursanläggningar. Syftet är att sprida kunskap och underlätta arbetet med att förebygga aggression. Råden kommer inte att lösa all problematik och såväl forskning som andra former av kunskapsinsamling behövs för att föra frågan framåt. Nationella kommittén och Sveriges 3R-center kommer att arbeta med råden som ett föränderligt dokument och vi kommer att lägga till ny kunskap när det är aktuellt.

Referenser

1. Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Off. J. Eur. Union, 2010. **276**: p. 33-76.
2. Krebs, C., A. Kenney, and G. Singleton, *Movements of Feral House Mice in Agricultural Landscapes*. Australian Journal of Zoology, 1995. **43**(3): p. 293-302.
3. Zidar, J., et al., *Group and Single Housing of Male Mice: Collected Experiences from Research Facilities in Sweden*. Animals (Basel), 2019. **9**(12).
4. Lidster, K., et al., *Cage aggression in group-housed laboratory male mice: an international data crowdsourcing project*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 15211.
5. Gray, S. and J.L. Hurst, *The effects of cage cleaning on aggression within groups of male laboratory mice*. Animal Behaviour, 1995. **49**(3): p. 821-826.
6. Van Loo, P.L.P., et al., *Modulation of aggression in male mice: Influence of cage cleaning regime and scent marks*. Animal Welfare, 2000. **9**(3): p. 281-295.
7. Hurst, J.L. and R.S. West, *Taming anxiety in laboratory mice*. Nat Methods, 2010. **7**(10): p. 825-6.
8. Gouveia, K. and J.L. Hurst, *Reducing mouse anxiety during handling: effect of experience with handling tunnels*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66401.
9. Gouveia, K. and J.L. Hurst, *Improving the practicality of using non-aversive handling methods to reduce background stress and anxiety in laboratory mice*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 20305.
10. Mertens, S., et al., *Effect of three different forms of handling on the variation of aggression-associated parameters in individually and group-housed male C57BL/6NCrl mice*. PLoS One, 2019. **14**(4): p. e0215367.
11. Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd (SJVFS 2019:9) om försöksdjur, Jordbruksverket, 2019: Jönköping.

Bilaga A: Relevanta referenser från den pågående systematiska litteraturgenomgången

Gruppsammansättning

Bartolomucci, A., A. Chirieleison, L. Gioiosa, G. Ceresini, S. Parmigiani and P. Palanza (2004). Age at group formation alters behavior and physiology in male but not female CD-1 mice. *Physiology & behavior* 82(2-3): 425-434.

Grimm, M. S., J. T. Emerman and J. Weinberg (1996). Effects of social housing condition and behavior on growth of the Shionogi mouse mammary carcinoma. *Physiology & behavior* 59(4-5): 633-642.

Hilakivi-Clarke, L. and R. B. Dickson (1995). Stress influence on development of hepatocellular tumors in transgenic mice overexpressing TGF alpha. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 34(7): 907-912.

O'Donnell, V., R. J. Blanchard and D. C. Blanchard (1981). Mouse aggression increases after 24 hours of isolation or housing with females. *Behavioral and neural biology* 32(1): 89-103.

Van Loo, P. L. P., C. Kruitwagen, L. F. M. Van Zutphen, J. M. Koolhaas and V. Baumans (2000). Modulation of aggression in male mice: Influence of cage cleaning regime and scent marks. *Animal Welfare* 9(3): 281-295.

Berikning

Abramov, U., T. Puussaari, S. Raud, K. Kurrikoff and E. Vasar (2008). Behavioural differences between C57BL/6 and 129S6/SvEv strains are reinforced by environmental enrichment. *Neuroscience letters* 443(3): 223-227.

Barnard, C. J., J. M. Behnke and J. Sewell (1996). Environmental enrichment, immunocompetence, and resistance to *Babesia microti* in male mice. *Physiology & behavior* 60(5): 1223-1231.

Bergmann, P., K. Militzer and D. Buttner (1995). Environmental enrichment and aggressive behaviour: Influence on body weight and body fat in male inbred HLG mice. *Journal of Experimental Animal Science* 37(2): 69-78.

Clipperton-Allen, A. E., J. C. Ingrao, L. Ruggiero, L. Batista, J. Ovari, J. Hammermueller, J. N. Armstrong, D. Bienzle, E. Choleris and P. V. Turner (2015). Long-Term Provision of Environmental Resources Alters Behavior but not Physiology or Neuroanatomy of Male and Female BALB/c and C57BL/6 Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 54(6): 718-730.

Eskola, S. and E. Kaliste-Korhonen (1999). Aspen wood-wool is preferred as a resting place, but does not affect intracage fighting of male BALB/c and C57BL/6J mice. *Laboratory animals* 33(2): 108-121.

Gaskill, B. N., A. M. Stottler, J. P. Garner, C. W. Winnicker, G. B. Mulder and K. R. Pritchett-Corning (2017). The effect of early life experience, environment, and genetic factors on spontaneous home-cage aggression-related wounding in male C57BL/6 mice. *Lab animal* 46(4): 176-184.

Giles, J. M., J. W. Whitaker, S. S. Moy and C. A. Fletcher (2018). Effect of environmental enrichment on aggression in BALB/cJ and BALB/cByJ mice monitored by using an automated system. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 57(3): 236-243.

Haemisch, A. and K. Gartner (1994). The cage design affects intermale aggression in small groups of male laboratory mice: strain specific consequences on social organization, and endocrine activations in two inbred strains (DBA/2J and CBA/J). *Journal of experimental animal science* 36(4-5): 101-116.

Haemisch, A. and K. Gartner (1997). Effects of cage enrichment on territorial aggression and stress physiology in male laboratory mice. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* 640: 73-76.

Haemisch, A., T. Voss and K. Gartner (1994). Effects of environmental enrichment on aggressive behavior, dominance hierarchies, and endocrine states in male DBA/2J mice. *Physiology & behavior* 56(5): 1041-1048.

- Howerton, C. L., J. P. Garner and J. A. Mench (2008). Effects of a running wheel-igloo enrichment on aggression, hierarchy linearity, and stereotypy in group-housed male CD-1 (ICR) mice. *Applied Animal Behaviour Science* 115(1-2): 90-103.
- Hunt, C. and C. Hambly (2006). Faecal corticosterone concentrations indicate that separately housed male mice are not more stressed than group housed males. *Physiology & behavior* 87(3): 519-526.
- Kaliste, E. K., S. M. Mering and H. K. Huuskonen (2006). Environmental modification and agonistic behavior in NIH/S male mice: nesting material enhances fighting but shelters prevent it. *Comparative medicine* 56(3): 202-208.
- Lima, F. B. and E. Spinelli de Oliveira (2014). What is the impact of low testosterone levels on the anatomical and behavioral repertoire of long-term enriched housing of male mice? *Behavioural processes* 108: 57-64.
- Lockworth, C. R., S.-J. Kim, J. Liu, S. L. Palla and S. L. Craig (2015). Effect of Enrichment Devices on Aggression in Manipulated Nude Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 54(6): 731-736.
- Marashi, V., A. Barnekow, E. Ossendorf and N. Sachser (2003). Effects of different forms of environmental enrichment on behavioral, endocrinological, and immunological parameters in male mice. *Hormones and behavior* 43(2): 281-292.
- Marashi, V., A. Barnekow and N. Sachser (2004). Effects of environmental enrichment on males of a docile inbred strain of mice. *Physiology & behavior* 82(5): 765-776.
- McQuaid, R. J., M.-C. Audet, S. Jacobson-Pick and H. Anisman (2013). The differential impact of social defeat on mice living in isolation or groups in an enriched environment: plasma corticosterone and monoamine variations. *The international journal of neuropsychopharmacology* 16(2): 351-363.
- McQuaid, R. J., M.-C. Audet, S. Jacobson-Pick and H. Anisman (2013). Environmental enrichment influences brain cytokine variations elicited by social defeat in mice. *Psychoneuroendocrinology* 38(7): 987-996.
- McQuaid, R. J., R. Dunn, S. Jacobson-Pick, H. Anisman and M.-C. Audet (2018). Post-weaning Environmental Enrichment in Male CD-1 Mice: Impact on Social Behaviors, Corticosterone Levels and Prefrontal Cytokine Expression in Adulthood. *Frontiers in behavioral neuroscience* 12: 145.
- Mesa-Gresa, P., A. Perez-Martinez and R. Redolat (2013). Environmental enrichment improves novel object recognition and enhances agonistic behavior in male mice. *Aggressive behavior* 39(4): 269-279.
- Nakamura, Y., A. Ueno, Y. Nunomura, K. Nakagaki, S. Takeda and K. Suzuki (2016). Effects of inducing exercise on growing mice by means of three-dimensional structure in rearing environment. *Experimental Animals* 65(4): 403-411.
- Swetter, B. J., C. P. Karpiak and J. T. Cannon (2011). Separating the effects of shelter from additional cage enhancements for group-housed BALB/cJ mice. *Neuroscience Letters* 495(3): 205-209.
- Tallent, B. R., L. M. Law, R. K. Rowe and J. Lifshitz (2018). Partial cage division significantly reduces aggressive behavior in male laboratory mice. *Laboratory animals* 52(4): 384-393.
- Van der Meer, E., P. L. P. Van Loo and V. Baumans (2004). Short-term effects of a disturbed light-dark cycle and environmental enrichment on aggression and stress-related parameters in male mice. *Laboratory animals* 38(4): 376-383.
- Van Loo, P. L. P., C. Kruitwagen, J. M. Koolhaas, H. A. Van de Weerd, L. F. M. Van Zutphen and V. Baumans (2002). Influence of cage enrichment on aggressive behaviour and physiological parameters in male mice. *Applied Animal Behaviour Science* 76(1): 65-81.
- Van Loo, P. L. P., E. Van der Meer, C. Kruitwagen, J. M. Koolhaas, L. F. M. Van Zutphen and V. Baumans (2003). Strain-specific aggressive behavior of male mice submitted to different husbandry procedures. *Aggressive Behavior* 29(1): 69-80.

Whitaker, J., S. S. Moy, V. Godfrey, J. Nielsen, D. Bellinger and J. Bradfield (2009). Effects of cage size and enrichment on reproductive performance and behavior in C57BL/6Tac mice. *Lab animal* 38(1): 24-34.

Workman, J. L., L. K. Fonken, J. Gusfa, K. M. Kassouf and R. J. Nelson (2011). Post-weaning environmental enrichment alters affective responses and interacts with behavioral testing to alter nNOS immunoreactivity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 100(1): 25-32.

Stamskillnader

Abramov, U., T. Puusaar, S. Raud, K. Kurrikoff and E. Vasar (2008). Behavioural differences between C57BL/6 and 129S6/SvEv strains are reinforced by environmental enrichment. *Neuroscience letters* 443(3): 223-227.

Babineau, B. A., M. Yang, R. F. Berman and J. N. Crawley (2013). Low home cage social behaviors in BTBR T+tf/J mice during juvenile development. *Physiology and Behavior* 114-115: 49-54.

Bove, M., K. Ike, A. Eldering, B. Buwalda, S. F. de Boer, M. G. Morgese, S. Schiavone, V. Cuomo, L. Trabace and M. J. H. Kas (2018). The Visible Burrow System: A behavioral paradigm to assess sociability and social withdrawal in BTBR and C57BL/6J mice strains. *Behavioural brain research* 344: 9-19.

Collins, R. A. (1970). Aggression in mice selectively bred for brain weight. *Behavior genetics* 1(2): 169-171.

Eskola, S. and E. Kaliste-Korhonen (1999). Aspen wood-wool is preferred as a resting place, but does not affect intracage fighting of male BALB/c and C57BL/6J mice. *Laboratory animals* 33(2): 108-121.

Fairless, A. H., J. M. Katz, N. Vijayvargiya, H. C. Dow, A. S. Kreibich, W. H. Berrettini, T. Abel and E. S. Brodtkin (2013). Development of home cage social behaviors in BALB/cJ vs. C57BL/6J mice. *Behavioural brain research* 237: 338-347.

Fitchett, A. E., S. A. Collins, H. Mason, C. J. Barnard and H. J. Cassaday (2005). Urinary corticosterone measures: effects of strain and social rank in BKW and CD-1 mice. *Behavioural processes* 70(2): 168-176.

Gaskill, B. N., A. M. Stottler, J. P. Garner, C. W. Winnicker, G. B. Mulder and K. R. Pritchett-Corning (2017). The effect of early life experience, environment, and genetic factors on spontaneous home-cage aggression-related wounding in male C57BL/6 mice. *Lab animal* 46(4): 176-184.

Giles, J. M., J. W. Whitaker, S. S. Moy and C. A. Fletcher (2018). Effect of environmental enrichment on aggression in BALB/cJ and BALB/cByJ mice monitored by using an automated system. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 57(3): 236-243.

Haemisch, A. and K. Gartner (1994). The cage design affects intermale aggression in small groups of male laboratory mice: strain specific consequences on social organization, and endocrine activations in two inbred strains (DBA/2J and CBA/J). *Journal of experimental animal science* 36(4-5): 101-116.

Lewejohann, L., V. Kloke, R. S. Heiming, F. Jansen, S. Kaiser, A. Schmitt, K. P. Lesch and N. Sachser (2010). Social status and day-to-day behaviour of male serotonin transporter knockout mice. *Behavioural brain research* 211(2): 220-228.

Martinez-Cue, C., N. Rueda, E. Garcia, M. T. Davisson, C. Schmidt and J. Florez (2005). Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behavioural brain research* 163(2): 174-185.

McNamara, G. I., R. M. John and A. R. Isles (2018). Territorial Behavior and Social Stability in the Mouse Require Correct Expression of Imprinted Cdkn1c. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12.

Nicholson, A., R. D. Malcolm, P. L. Russ, K. Cough, C. Touma, R. Palme and M. V. Wiles (2009). The response of C57BL/6J and BALB/cJ mice to increased housing density. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 48(6): 740-753.

- Page, D. L. and G. G. Glenner (1972). Social interaction and wounding in the genesis of "spontaneous" murine amyloidosis. *The American journal of pathology* 67(3): 555-567.
- Rodriguez-Arias, M., F. Navarrete, M. C. Blanco-Gandia, M. C. Arenas, M. A. Aguilar, A. Bartoll-Andres, O. Valverde, J. Minarro and J. Manzanares (2015). Role of CB2 receptors in social and aggressive behavior in male mice. *Psychopharmacology* 232(16): 3019-3031.
- Rodriguez, R. M., R. Chu, M. G. Caron and W. C. Wetsel (2004). Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behavioural brain research* 148(1-2): 185-198.
- Smith, A. L., S. L. Mabus, C. Muir and Y. Woo (2005). Effects of housing density and cage floor space on three strains of young adult inbred mice. *Comparative medicine* 55(4): 368-376.
- Sorensen, D. B., P. F. Johnsen, B. M. Bibby, A. Bottner, S. R. Bornstein, G. Eisenhofer, K. Pacak and A. K. Hansen (2005). PNMT transgenic mice have an aggressive phenotype. *Hormone and metabolic research* 37(3): 159-163.
- Tan, S., Y. Xiao, H. H. Yin, A. I. Chen, T. W. Soong and H. S. Je (2018). Postnatal TrkB ablation in corticolimbic interneurons induces social dominance in male mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(42): E9909-E9915.
- Van Loo, P. L. P., E. Van der Meer, C. Kruitwagen, J. M. Koolhaas, L. F. M. Van Zutphen and V. Baumans (2003). Strain-specific aggressive behavior of male mice submitted to different husbandry procedures. *Aggressive Behavior* 29(1): 69-80.