

Acklimatisering av möss inför försök

Ett stödmaterial från Sveriges 3R-center



Foto: Sören Andersson/2See AB

Innehåll

Bakgrund.....	3
Inledning.....	4
Enkätstudie om acklimatisering i Sverige.....	6
När acklimatiseras möss i Sverige?	8
Hur acklimatiseras möss i Sverige?	10
Vad säger forskningen om acklimatisering av möss?	11
Slutsats.....	13
Referenser.....	14

Bakgrund

Det här dokumentet ingår i en serie om acklimatisering som Sveriges 3R-center har tagit fram på uppdrag av Sveriges nationella kommitté för skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål. Serien består av tre delar med fokus på möss, råttor och zebrafiskar. Den här delen är avsedd för alla som arbetar med möss som försöksdjur och kan användas som stöd till de skriftliga rutiner som det finns krav på enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (2010/63/EU), samt enligt 16 kap. 7 §, Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd (2019:9) om försöksdjur. Materialet har sin grund i vetenskaplig litteratur och den svenska djurskyddslagstiftningen. Utöver det har Sveriges 3R-center, i samarbete med veterinärstudenter vid Sveriges lantbruksuniversitet, samlat in erfarenheter från personer och organisationer som arbetar med möss, råttor och zebrafiskar som försöksdjur i Sverige. Insamlingen gjordes via en enkätstudie i syfte att få en bild av hur acklimatisering genomförs i svenska försöksdjursverksamheter. I slutet av materialet redovisas de referenser som har använts i sammanställningen. Använd gärna referenslistan för att få djupare och mer detaljerad information om det vi tar upp. Du är också välkommen att kontakta Sveriges 3R-center vid ytterligare frågor.

Inledning

Acklimatisering är ett begrepp som kan användas i många olika sammanhang. I detta dokument använder vi begreppet för att beskriva den process som kroppen går igenom för att anpassa sig till förändringar som ofta är kopplade till miljön. Under en acklimatiseringsperiod ges djuret möjlighet att återhämta sig från den stress som en förändring innebär och anpassa sig fysiologiskt till de nya förutsättningarna. Acklimatisering har betydelse både för djurens välfärd och för säkrare forskningsresultat. Hur lång tid acklimatiseringsprocessen tar beror på flera olika faktorer, såsom orsaken till stressen, villkoren i den nya miljön och djurets individuella förutsättningar.

Enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (2010/63/EU) om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål, bilaga III punkt 3.1.a ska introduktion av nya djur omfattas av den hälsostrategi som alla anläggningar ska ha, och i punkt 3.7 ställs krav på att anläggningarna ska ha tillvänjningsprogram för djuren. Vidare anger Kommissionens rekommendation av den 18 juni 2007 om riktlinjer för hållande och skötsel av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål (2007/526/EG), allmän del, 4.4 att det behövs en period för acklimatisering när försöksdjur ska kunna återhämta sig efter transport, vänja sig vid en ny miljö och vid införande av nya tillsyns- eller skötselrutiner. En acklimatiseringsperiod ska enligt kommissionens rekommendation genomföras även om djuren upplevs vara vid god hälsa. Hur lång tid som krävs beror på vad djuren har utsatts för. Det kan till exempel krävas en längre acklimatiseringsperiod efter långa internationella transporter som stör djurens dygnsrytm jämfört med efter kortare transporter inom landet.

I 16 kap. 7 §, Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd (2019:9) om försöksdjur, framgår det att det ska finnas en skriftlig plan för bedömning av försöksdjurens fysiska och psykiska välbefinnande. Planen ska även inkludera tillvänjnings- och träningsprogram anpassade för de aktuella försöksdjuren och djurförsöken. Denna plan ska tas fram av en försöksdjursveterinär eller, i förekommande fall, av en expert. Om en etolog finns knuten till verksamheten ska planen tas fram i samråd med denne. Det finns alltså krav på att försöksdjur ska acklimatiseras, men eftersom det inte framgår hur acklimatiseringen ska genomföras varierar tillvägagångssätten mellan olika organisationer i Sverige.

Vad är stress?

Det är känt att stressade försöksdjur kan påverka forskningsresultaten negativt. Hos ett stressat djur påverkas flera olika fysiologiska funktioner och system vilket leder till en ökad variation av resultaten. Till exempel ökar nivåerna av adrenalin, noradrenalin, kortisol och kortikosteron i blodet. Dessa hormoner utsöndras till viss del i ostressat tillstånd, men produktionen ökar i stressade situationer för att göra kroppen redo att fly eller slåss. Stress under en längre period påverkar dessutom

djurets förmåga att upprätthålla kroppens balans, vilket påverkar immunförsvaret negativt och ökar risken att djuret drabbas av en sjukdom.

Stress är ett svårdefinierat begrepp. Vanligen menas det svar kroppen har på en extern påfrestning, en så kallad stressor. Svaret kan vara både fysiologiskt och beteendemässigt. Stressorer kan vara en mängd olika saker och vad som utgör en stressor kan skilja sig åt mellan olika individer. Exempel på stressorer är social hierarki, en sårskada, utmattning, eller svårighet att hantera omgivningens temperatur. Ofta kan stress kopplas till en förändring i djurets miljö som djuret försöker hantera. Stress behöver inte vara negativ, men långvarig eller kraftig stress kan påverka individen negativt, särskilt om individen saknar kontroll över situationen.

Det finns ett antal olika parametrar som kan användas för att mäta stress hos ett djur, såsom hormonerna kortisol, kortikosteron, adrenalin och noradrenalin, djurets beteende, viktninskning eller förändrad konsumtion av foder och vatten. För att kunna skapa sig en god bild är det nödvändigt att bedöma flera parametrar hos djuret. Att till exempel göra bedömningen endast med hjälp av djurets beteende har visat sig vara svårt då ett stressat djur både kan frysa och bli helt stilla, springa runt, vokalisera eller vara helt tyst. Resultat i studier som handlar om aklimatisering varierar beroende på vilken eller vilka parametrar forskare valt att undersöka. Till exempel har en studie tittat både på mössens nivåer av kortikosteron i blodet och deras beteenden som indikatorer på stress. Resultaten visade då att när mössen flyttats mellan olika rum i samma byggnad var kortikosteronet tillbaka på normal nivå inom 24 timmar, men det räckte inte med fyra dagar för de studerade beteendena att återgå till det normala.

Enkätstudie om acklimatisering i Sverige

Under hösten år 2022 skickades en enkät ut till de nätverk av djurskyddsorgan, försöksdjursveterinärer och djurtekniker som Sveriges 3R-center har kontakt med. Enkäten sändes även till de försöksledare som under åren 2018–2022 fått etiskt tillstånd beviljat för försök på något av de aktuella djurslagen. Mottagarna kunde sprida enkäten vidare eftersom länkarna inte var personliga. Enkäten fanns tillgänglig på både svenska och engelska. Tre versioner av enkäten fanns där mottagaren uppmanades svara för de djurslag hen arbetade med, möss, råttor eller zebrafiskar. Frågorna var desamma för alla versioner. Alla svar var anonyma och det går därmed inte att avgöra om flera svar kom in från samma verksamhet. Totalt slutförde 153 personer enkäten, varav 105 personer svarade gällande möss, 38 personer gällande råttor och 10 personer gällande zebrafisk. En stor majoritet av de svarande var forskare, se tabell 1. De två näst största grupperna bestod av försöksdjurstekniker eller djurvårdare samt försöksdjursveterinärer.

Tabell 1. Fördelningen av de svarandes arbetsroller.

Arbetsroll	Antal svarande
Forskare	108
Försöksdjurstekniker eller djurvårdare	15
Försöksdjursveterinär	11
Laboratorietekniker eller biomedicinsk analytiker	8
Föreståndare för djurens välbefinnande och skötsel	7
Djurhuschef	2
Tillståndshavare	1
Annat	1
Totalt	153

Skriftlig plan för acklimatisering

Enligt Nationella djurskyddsrapporten 2022 är en av de vanligaste förekommande bristerna vid fysiska kontroller inom försöksdjursområdet kopplade till kontrollpunkten ”Det finns skriftliga planer om förebyggande djurhälsovård, djurskyddsrelaterade åtgärder samt bedömning av försöksdjurens fysiska och psykiska välbefinnande”. I den kontrollpunkten ingår den skriftliga planen för acklimatisering. Även svaren från vår enkätstudie tyder på att det kan finnas brister i den skriftliga planen för acklimatisering. Bristerna kan enligt enkätstudien finnas i planens utformning och tillgänglighet, samt i tillämpningen av planen. Ett flertal av de svarande var osäkra på vad den skriftliga planen innehöll och vart den gick att hitta. På frågan om vilka typer av källor som ligger bakom den skriftliga planen för acklimatisering tydde enkäten på att egna erfarenheter var den vanligaste källan. För de som svarade på enkäten var även lagstiftning och vetenskapliga studier två viktiga resurser. En svarande beskrev specifikt att andra vetenskapliga studier inom

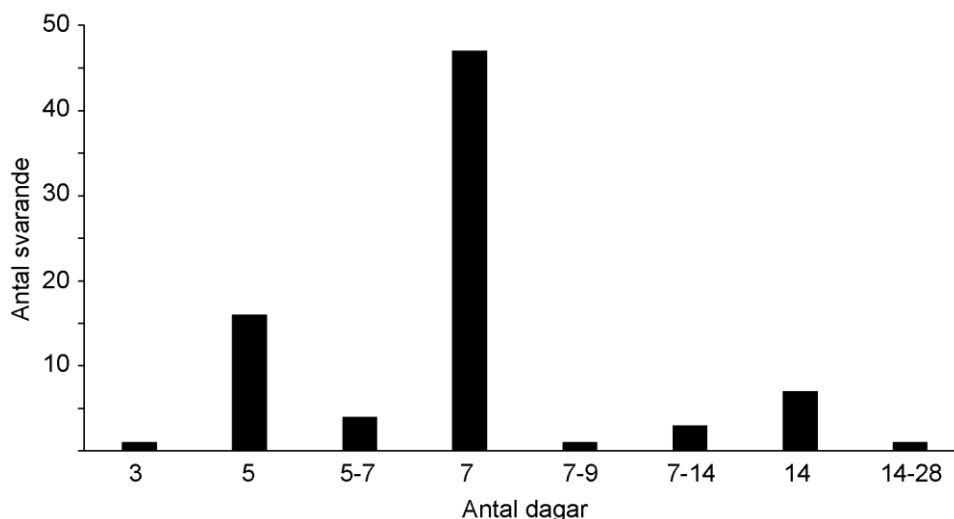
samma område konsulterades för att tillämpa ett liknande tillvägagångssätt i syfte att öka jämförbarheten mellan studier.

Enkätfrågor om möss

Totalt slutförde 105 personer enkäten som innehöll frågor om möss. Det relativt låga antalet svarande, i kombination med att det inte framgår vilken verksamhet de svarande tillhör, bör beaktas när slutsatser dras. Syftet med enkäten var att undersöka när och hur acklimatisering av möss genomfördes i Sverige.

När acklimatiseras möss i Sverige?

Deltagarna som svarade ja på frågan **Acklimatiseras möss vid ankomst till din anläggning?** fick möjlighet att i fritext beskriva hur länge deras möss acklimatiseras. Det var 87 deltagare (83 %) som svarade ja på frågan, varav 83 deltagare även beskrev acklimatiseringsperiodens längd. Övriga svarande acklimatiserade inte möss vid ankomst till anläggningen, kände inte till om det genomfördes på deras anläggning eller valde att inte besvara frågan. Enkätsvaren visar att möss acklimatiseras mellan 3–28 dagar. Majoriteten av de svarande (57 %) angav att de acklimatiserar sina möss i sju dagar, se figur 1.



Figur 1. Antal dagar möss acklimatiseras vid ankomst till en ny anläggning. Svaren angavs i fritext och kan därför överlappa.

När deltagarna i enkäten fick frågan **Acklimatiseras möss vid omgruppering på din anläggning?** var det 20 stycken (19 %) som svarade ja på frågan, varav 17 deltagare även beskrev hur de gick till väga. Övriga svarande acklimatiserade inte möss vid omgruppering, kände inte till om det genomfördes på deras anläggning eller valde att inte besvara frågan. Majoriteten av de svarande (30 %) berättade att de anpassade längden på acklimatiseringen efter vilket försök mössen skulle ingå i, vilket ibland innebär att de inte acklimatiserar mössen alls. I övrigt tydde svaren på att acklimatiseringslängden varierade mellan 2–21 dagar.

På frågan **Acklimatiseras möss vid flytt inom er anläggning?** var det 37 deltagare (35 %) som svarade ja på frågan, varav 34 deltagare även beskrev hur de gick till väga. Övriga svarande acklimatiserade inte möss vid flytt inom anläggningen, kände inte till om det genomfördes på deras anläggning eller valde att inte besvara frågan. Majoriteten av de svarande (35 %) acklimatiserade sina möss under en veckas tid vid flytt inom anläggningen. Sju deltagare (19 %) skrev att det

varierade om, och hur länge, de acklimatiserade beroende på försöket. En deltagare (3 %) kommenterade att de acklimatiserade mössen i en vecka om klimatet, såsom temperatur, ändrats annars acklimatiserade de inte alls. Övriga svarande acklimatiserade möss mellan 1–28 dagar.

För många av de som svarade på enkäten var det inte aktuellt att acklimatisera möss vid ändrad dygnsrytm då detta inte angavs förekomma på deras anläggning. Det fanns 17 deltagare (16 %) som svarade ja på frågan **Acklimatiseras möss vid förändring av dygnsrytm på din anläggning?** Svaren visade att tiden för acklimatisering varierar mellan 1–14 dagar. Övriga svarande acklimatiserade inte möss vid förändrad dygnsrytm, kände inte till om det genomfördes på deras anläggning eller valde att inte besvara frågan.

Hur acklimatiseras möss i Sverige?

Enkättagarna fick möjlighet att i fritext kortfattat beskriva hur de genomförde acklimatisering av möss. Vi fick in 84 beskrivningar av tillvägagångssätt. Svaren visade på fem övergripande tillvägagångssätt, se figur 2. Majoriteten (76 %) berättade att mössen under acklimatiseringstiden lämnades ifred i hemburen utan att vidare åtgärder vidtogs. Den näst största gruppen (19 %) beskrev att mössen under acklimatiseringsperioden hanterades eller tränades. Två svarande (2 %) beskrev att acklimatiseringen skedde i ett mottagningsrum eller i en karantän. En svarande (1 %) angav att denne anpassade tillvägagångssättet efter vilket försök mössen skulle ingå i. En annan svarande (1 %) beskrev att mössen under acklimatiseringsperioden övervakades mer frekvent.



Figur 2. Hur möss acklimatiseras i Sverige. Uttryckt i procent av personer som valde att beskriva sitt tillvägagångssätt.

Vad säger forskningen om acklimatisering av möss?

Vid genomgång av den vetenskapliga litteraturen identifierades fyra områden som vi valde att fokusera på; transport mellan anläggningar, transport inom en anläggning, förändrad dygnsrytm samt skillnader mellan ålder, kön och stam. Dessa områden är uppdelade under rubriker nedan.

Transport mellan anläggningar

Det är känt att möss påverkas av att transporteras, men det finns fortfarande kunskapsluckor om hur de påverkas. Därmed är det inte heller klarlagt hur en acklimatiseringsperiod efter transport bör vara utformad. Ett flertal studier har fastslagit att acklimatisering efter transport är nödvändigt, men många gånger har dessa studier tagit hänsyn till olika typer av parametrar vilket gör det utmanande att dra en generell slutsats. Acklimatiseringslängden är dessutom beroende av ett flertal olika faktorer, så som transportens längd och musens stam. Långa transporter kan innebära en längre återhämtningstid. Det finns till exempel en korrelation mellan transportlängd och viktnedgång, där djur tappar mer i vikt ju längre de transporteras. Det tar också längre tid för dem att återgå till sin normala vikt. En lång transport kan dessutom störa dygnsrytmen vilket ett flertal studier visat påverkar forskningsresultat negativt, se mer om detta nedan.

Den vetenskapliga litteraturen i kombination med resultatet av enkäten vi genomförde visar att en acklimatiseringslängd på sju dagar är vanligt förekommande. Sju dagar har dessutom visat sig vara tillräckligt för att vissa fysiologiska parametrar, såsom nivåerna av stresshormonerna adrenalin, noradrenalin, kortikosteron och kortisol, ska normaliseras. Andra parametrar som påverkas av transporter och vanligtvis hinner återgå till normala värden efter en till sju dagar är förhöjd hjärtfrekvens, minskad vikt, samt förhöjt blodsocker. Även andra blodparametrar, inklusive andelen röda blodkroppar i blodet och vissa immunförsvarsparametrar, återställs vanligen inom en till sju dagar. Det finns även vetenskapliga studier som visar på andra resultat. I en studie transporterades unga möss över natten till en ny anläggning. Dessa möss visade tecken på stress i minst fyra veckor samt en sämre viktuppgång jämfört med kontrollgruppen.

Andra parametrar, såsom blodtryck, kan kräva en längre acklimatiseringstid för att återgå till normalvärden. I en studie där unga möss transporterades visade de fortfarande förhöjt blodtryck efter en veckas acklimatisering. Det krävdes tre veckor för blodtrycket att sjunka och först efter sex veckors tid överensstämde blodtrycket med kontrollgruppen. Baserat på resultaten konstaterade forskarna att möss som ska ingå i försök där blodtryck är av intresse bör acklimatiseras i minst tre veckor.

För vissa immunologiska parametrar tydde resultaten på att det tog fyra veckor av acklimatisering innan förekomsten av fekalt kortikosteron och fekala antikroppar återgick till mer normala nivåer. Dessutom kan mössens reproduktionsförmåga påverkas negativt efter en transport. Det kan ta flera veckor upp till månader innan reproduktionsförmågan normaliseras.

Transport inom anläggning

Möss påverkas också av att flyttas korta sträckor inom samma byggnad. Studier har visat att möss efter en sådan flytt visar tecken på stress under minst 24 timmar. Det har även visats att immunförsvaret påverkas genom att nivåerna vita blodkroppar minskar när möss flyttas inom en anläggning. Dessa nivåer normaliseras efter en eller ett par dagar. I en studie undersöktes mössens beteenden och nivåer av kortikosteron i blodet efter en flytt mellan olika rum i samma anläggning. Resultaten pekade mot att det räckte med 24 timmar för mössens nivåer av kortikosteron att återgå till det normala. Det visade sig däremot att fyra dagar inte var tillräckligt lång tid för att mössens beteenden skulle återgå till det normala.

Förändrad dygnsrytm

En förändring av dygnsrytmen, till exempel inför ett försök eller till följd av transport mellan olika kontinenter, påverkar möss fysiologiskt, beteendemässigt och kognitivt. De studier som behandlar ämnet menar att det tar flera veckor, upp till månader, för möss att acklimatiseras till en ny dygnsrytm. När kognitiva försök görs är det därför avgörande för resultaten att mössen är acklimatiserade till dygnsrytmen och att försöken görs under mössens naturligt aktiva period. Den aktiva perioden är den mörka delen av dygnet. Beteendetester under det som motsvarar mössens gryning och skymning är inte rekommenderat på grund av att de har en annan aktivitetsnivå under de perioderna.

Skillnader mellan ålder, kön och stam

Ett flertal studier har visat att stresskänslighet skiljer sig åt mellan olika musstammar. Det gör att vissa stammar påverkas mer negativt än andra av en förändring i miljön eller en stressande upplevelse, såsom en transport. Det har också visats att inlärningsprocessen och sättet mössen visar rädsla kan skilja sig åt mellan olika stammar. Hur mössen hålls och deras ålder kan också ge upphov till varierad stresskänslighet. Det finns studier som antyder att ensamhållna honor och unga möss tenderar att vara mer stresskänsliga. Dessa djur kan därför kräva en längre acklimatiseringsperiod.

Slutsats

Varje forskare bör säkerställa att de möss de använder i forskning har acklimatiserats under en tillräckligt lång tidsperiod. Det är inte bara viktigt för att det finns med i lagstiftningen, utan också eftersom stresspåverkade möss kan uppleva försämrad djurvälstånd och påverka forskningsresultat negativt. Vad som är en adekvat tidsperiod är inte självklart. Eftersom den tid som behövs beror på en mängd olika faktorer måste en avvägning göras i varje fall. Procedurer och rutiner utanför försök är svåra att standardisera. Det kan, till exempel, handla om en transport som innehåller många olika moment. Dessa moment under transport kan vara hantering, vägning, nya burkompisar, hantering av transportlådan, resor med flyg, bil eller båt, ständiga störningar, ljud, lukter och andra intryck. Faktorer som bör beaktas inför en sådan acklimatisering inkluderar:

- Transportens längd
- Förändringar i dygnsrytm
- Stammens stresskänslighet
- Musens ålder
- Musens kön
- Fysiologiska parametrar som är viktiga för försöket

Exempel på ytterligare förändringar som kan påverka forskningsresultat inkluderar:

- Nya människor
- Nya rutiner
- Nytt foder
- Förändrad temperatur
- Förändrad luftfuktighet

Vetenskaplig litteratur bör konsulteras för att ge vägledning i hur stress påverkar den stam av möss som ska användas och den typ av forskning som ska genomföras. I vissa försök kan det vara tillräckligt att de parametrar som är relevanta för försöket återgår till stabila nivåer, medan andra fortsatt håller på att stabiliseras. För beteendeförsök eller andra studier av hela musen kan det däremot vara nödvändigt med en längre acklimatiseringsperiod för att mössen ska acklimatiseras fullständigt.

Referenser

Inledning

Bundgaard, C.J., Kalliokoski, O., Abelson, K.S. & Hau, J. (2012). Acclimatization of mice to different cage types and social groupings with respect to fecal secretion of IgA and corticosterone metabolites. *In Vivo*. 26(6): 883–888.

Europaparlamentets och rådets direktiv (2010/63/EU) om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål.

Jordbruksverket. (2023). Nationell djurskyddsrapport 2022.

<https://www2.jordbruksverket.se/download/18.4fe886187b62c76d2340f/1682405344123/ovr647.pdf> (Hämtad 2023-11-15).

SJVFS 2019:9. Statens jordbruksverks föreskrifter och allmänna råd om försöksdjur.

Vad är stress?

Abelson, K.S.P., Adem, B., Royo, F., Carlsson, H-E. & Hau, J. (2005). High plasma corticosterone levels persist during frequent automatic blood sampling in rats. *In Vivo: International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*. 19(5): 815–819.

Deak, T., Nguyen, K.T., Fleshner, M., Watkins, L.R. & Maier, S.F. (1999). Acute stress may facilitate recovery from a subcutaneous bacterial challenge. *Neuroimmunomodulation*. 6(5): 344–354. <https://doi.org/10.1159/000026394>

Koolhaas, J.M., Bartolomucci, A., Buwalda, B., de Boer, S.F., Flügge, G., Korte, S.M., Meerlo, P., Murison, R., Olivier, B., Palanza, P., Richter-Levin, G., Sgoifo, A., Steimer, T., Stiedl, O., van Dijk, G., Wöhr, M. & Fuchs, E. (2011). Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 35(5): 1291–1301.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003>

Levine, S. (1985). A Definition of Stress?. In: Moberg, G.P. (Red) *Animal Stress*. (s. 51–69). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7544-6_4

Obernier, J.A. & Baldwin, R.L. (2006). Establishing an Appropriate Period of Acclimatization Following Transportation of Laboratory Animals. *ILAR Journal*. 47(4): 364–369. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.364>

Transport mellan anläggningar

Aguila, H.N., Pakes, S.P., Lai, W.C. & Lu, Y.S. (1988). The effect of transportation stress on splenic natural killer cell activity in C57BL/6J mice. *Laboratory Animal Science*. 38(2): 148–151.

Bundgaard, C.J., Kalliokoski, O., Abelson, K.S. & Hau, J. (2012). Acclimatization of mice to different cage types and social groupings with respect to fecal secretion of IgA and corticosterone metabolites. *In Vivo*, 26 (6), 883–888. PMID: 23160668.

Hoorn, E.J., McCormick, J.A. & Ellison, D.H. (2011). High Tail-Cuff Blood Pressure in Mice 1 Week After Shipping: The Need For Longer Acclimation. *American Journal of Hypertension*. 24(5): 534–536.
<https://doi.org/10.1038/ajh.2011.7>

Obernier, J.A. & Baldwin, R.L. (2006). Establishing an Appropriate Period of Acclimatization Following Transportation of Laboratory Animals. *ILAR Journal*. 47(4): 364–369. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.4.364>

Olfe, J., Domanska, G., Schuett, C. & Kiank, C. (2010). Different stress-related phenotypes of BALB/c mice from in-house or vendor: alterations of the sympathetic and HPA axis responsiveness. *BMC Physiology*. 10: 1–11.
<https://doi.org/10.1186/1472-6793-10-2>

Swallow, J., Anderson, D., Buckwell, A.C., Harris, T., Hawkins, P., Kirkwood, J., Lomas, M., Meacham, S., Peters, A., Prescott, M., Owen, S., Quest, R., Sutcliffe, R. & Thompson, K. (2005). Guidance on the transport of laboratory animals (LASA working group report). *Laboratory Animals*. 39(1): 1–39.
<https://doi.org/10.1258/0023677052886493>

Transport inom anläggning

Kramer, K., van de Weerd, H., Mulder, A., Van Heijningen, C., Baumans, V., Remie, R., Voss, H.-P. & van Zutphen, B.F.M. (2004). Effect of conditioning on the increase of heart rate and body temperature provoked by handling in the mouse. *Alternatives to Laboratory Animals: ATLA*. 32: 177–181.
<https://doi.org/10.1177/026119290403201s29>

Tuli, J.S., Smith, J.A. & Morton, D.B. (1995). Stress measurements in mice after transportation. *Laboratory Animals*. 29(2): 132–138.
<https://doi.org/10.1258/002367795780740249>

Förändrad dygnsrytm

Loh, D.H., Navarro, J., Hagopian, A., Wang, L.M., Deboer, T. & Colwell, C.S. (2010). Rapid Changes in the Light/Dark Cycle Disrupt Memory of Conditioned Fear in Mice. *PLOS ONE*. 5(9): e12546.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012546>

National Research Council (US) Committee on Guidelines for the Humane Transportation of Laboratory Animals. (2006). Guidelines for the Humane Transportation of Research Animals. Washington DC: National Academies Press (US). doi: 10.17226/11557

Valentinuzzi, V. S., Kolker, D. E., Vitaterna, M. H., Ferrari, E. A., Takahashi, J. S. & Turek, F. W. (2001). Effect of circadian phase on context and cued fear conditioning in C57BL/6J mice. *Animal Learning & Behavior*. 29: 133–142.

<https://doi.org/10.3758/BF03192822>

Van der Meer, E., Van Loo, P.L.P. & Baumans, V. (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.

<https://doi.org/10.1258/0023677041958972>

Skillnader mellan ålder, kön och stam

National Research Council (US) Committee on Guidelines for the Humane Transportation of Laboratory Animals. (2006). Guidelines for the Humane Transportation of Research Animals. Washington DC: National Academies Press (US). doi: 10.17226/11557

Olfe, J., Domanska, G., Schuett, C. & Kiank, C. (2010). Different stress-related phenotypes of BALB/c mice from in-house or vendor: alterations of the sympathetic and HPA axis responsiveness. *BMC Physiology*. 10: 1–11.

<https://doi.org/10.1186/1472-6793-10-2>

Stiedl, O., Radulovic, J., Lohmann, R., Birkenfeld, K., Palve, M., Kammermeier, J., Sananbennesi, F. & Spiess, J. (1999). Strain and substrain differences in context- and tone-dependent fear conditioning of inbred mice. *Behavioural Brain Research*. 104(1-2): 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00047-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00047-9)



SVERIGES 3R-CENTER

Sveriges 3R-center

551 82 Jönköping

Telefon 0771-223 223

3Rcenter@jordbruksverket.se

www.jordbruksverket.se/3R