

# Ansökan om etiskt godkännande av djurförsök

---

## Tidigare inskickade versioner av ansökan

Ansökans id 2443

*Ansökan har inte skickats in tidigare*

## Innehållsförteckning

<b>1 Grunduppgifter</b> .....	<b>3</b>
1.1 Försöksledare (Sökande) .....	3
1.2 Ansvarig veterinär .....	3
1.3 Tillstånd att använda försöksdjur .....	3
1.4 Etisk nämnd .....	5
1.5 Försökets titel .....	5
1.6 Övriga upplysningar .....	5
<b>2 Syfte m.m</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Djurarter m.m</b> .....	<b>10</b>
3.1 Rhesusapa ( <i>Macaca mulatta</i> ) .....	10
3.2 Krabmakak ( <i>Macaca fascicularis</i> ) .....	10
<b>4 Försökets genomförande</b> .....	<b>11</b>
4.1 Försöksgrupp: Försöksgrupp .....	11
4.1.1 Undergrupp: Krabmakaker .....	11
4.1.2 Undergrupp: Rhesusapor .....	14
<b>5 Undantag, sammanfattning</b> .....	<b>16</b>

# 1 Grunduppgifter

## 1.1 Försöksledare (Sökande)

**Namn:** [REDACTED]  
**Organisation:** Karolinska Institutet  
**Institution/avdelning:** Institutionen för klinisk neurovetenskap  
**c/o:**  
**Adress:** R5:02 Karolinska Universitetssjukhuset, Visionsgatan 70A, 17176 Stockholm  
**E-postadress:** [REDACTED]  
**Telefonnummer:**  
**Mobilnummer:** [REDACTED]  
**Faxnummer:**

## 1.2 Ansvarig veterinär

**Namn:** [REDACTED]  
**c/o:**  
**Adress:** Astrid Frageus Laboratoriet, 17177 Stockholm  
**E-postadress:** [REDACTED]  
**Telefonnummer:**  
**Mobilnummer:**

## 1.3 Tillstånd att använda försöksdjur

Nedan visas uppgifter från tillståndet som det såg ut när denna sammanställning gjordes – eventuella ändringar som har gjorts i tillståndet efter det visas inte här.

<b>Diarienummer:</b>	5.2.18-3236/17
<b>Organisation:</b>	KAROLINSKA INSTITUTET, DEPARTMENT
<b>Institution:</b>	Avdelningen för komparativ medicin
<b>Slutdatum:</b>	2022-04-18
<b>Tillståndshavare:</b>	[REDACTED]
<b>Föreståndare:</b>	[REDACTED]
<b>Veterinär/expert:</b>	[REDACTED]
<b>Ändamål:</b>	Biomedicinsk forskning i syfte att förstå grundläggande livsfunktioner, sjukdomsmekanismer, utveckla nya/förbättra behandlingar av människans sjukdomar, samt utbildning och träning i LAS

**Djurarter:**

Gerbil (Gerbillinae), Hamstrar (Cricetinae), Kanin (*Oryctolagus cuniculus*), Marsvin (*Cavia porcellus*), Mus (*Mus musculus*), Råtta (*Rattus norvegicus*), Signalkräftor (*Pacifastacus leniusculus*), Zebrafisk (*Danio rerio*), Spansk revbensalamander (*Pleurodeles waltl*), Afrikansk klogroda (*Xenopus laevis*), Mexikansk axolotl (*Ambystoma mexicanum*), Vattensalamander (*Notophthalmus viridescens*), Västafrikansk klogroda (*Xenopus tropicalis*), Nejonöga (*Lampetra fluviatilis*), Mindre skogsmus (*Apodemus sylvaticus*), Gräsand (*Anas platyrhynchos*), Iller (*Mustela putorius*), Krabbnak (Macaca fascicularis), Nordamerikansk näbbmus (*Cryptotis parva*), Rhesusapa (*Macaca mulatta*), Större skogsmus (*Apodemus flavicollis*), Sorkar (*Arvicolinae*), Tamsvin (*Sus scrofa domestica*)

**Specifika villkor:**
**Hållandesätt:**

Försöksdjursanläggning

**Försöksdjursanläggningar:**

32-2748/91	Institutionen för farmakologi
34-5480/94	Gärtuna, byggnad 681R
35-6352/01	Karolinska Institutet, Fysiologiska Institutionen Hus 95:21
34-3590/94	95:3, södra delen, Karolinska institutionen
35-998/99	Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56)
35-765/01	Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56)
31-2487/10	Astrid Fagreus Lab
31-5159/10	Astrid Fagreus lab
31-3029/11	Berzelius väg 35, rum B-121
31-495/12	rum F224 och F230 och 231 i byggnad 95:33
5.2.18-2239/13	Wallenberg, Hus 95:17 med adress Von Eulers väg 5 och Berzelius väg 17, Stockholm.
35-1079/02	Byggnad 95:33, rum F 224 och F 230.
5.2.18-11066/13	Retziuslaboratoriet, byggnad 95:55, Retzius väg 8, Stockholm
5.2.18-8359/15	rum A1:01011/12 och A3:01038/39 i byggnad A1 och A3 samt rum R300B005 i MR center
5.2.18-11233/15	KM Wallenberg, hus 95:17 och 95:48
5.2.18-11254/15	rum 224 samt rum 231 i byggnad 95:33
5.2.18-12375/15	Berzelius väg 35, rum B-117a

## 1.4 Etisk nämnd

Stockholms djurförsöksetiska nämnd  
Stockholms tingsrätt Box 8307  
104 20 STOCKHOLM  
Telefon: 08 561 650 00  
Fax: 08-653 34 44  
stockholm@rdn.jordbruksverket.se

## 1.5 Försökets titel

Biomedicinsk forskning och läkemedelsutveckling med medicinska bildtekniker, inkl positron emission tomografi (PET), single foton emission computed tomografi (SPECT), magnetisk resonans imaging (MRI), computed tomografi (CT) och elektroencefalografi EEG på apor.

## 1.6 Övriga upplysningar

### Tidigare försök

Försöket bygger helt eller delvis på ett tidigare försök med diarienummer N185/14

### Motivering

Forskning på apor är en viktig del av vår verksamhet och kommer att vara ännu viktigare i framtiden när den nya Imaging Core Faciliteten kommer i drift på AFL under nästkommande 5 år.

### Godkännandets giltighetstid

Försöket beräknas pågå till 2024-06-04

### Samråd

Samråd har skett enligt 3 kap. 4 § L 150.

### Personalens kompetens

De personer som är involverade i försöket har tillräcklig kompetens enligt 6 kap. L 150.

### Sekretess

Önskar sekretess för vissa uppgifter i ansökan.

### Betalning

<b>Betalningsmetod:</b>	Faktura
<b>Ordernummer:</b>	90542
<b>Belopp:</b>	15 050 kr

## 2 Syfte m.m

### Syftet med försöket enligt Jordbruksverkets föreskrifter och allmänna råd om försöksdjur

- 1 Grundforskning
- 2 Forskning om vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas
- 3 Forskning som innebär utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter
- 4 Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd
- 5 Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter. Detta gäller endast i de syften som avses i 2-4
- 6 Forskning som syftar till artskydd
- 7 Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors hälsa eller välfärd
- 8 Skydd av den naturliga miljön för att bevara djurs hälsa eller välfärd
- 9 Rättsmedicinska undersökningar
- 10 Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter under förutsättning att användningen framgår av utbildningens kursplaner, och är nödvändig med hänsyn till syftet med utbildningen.
- 11 Framställning och upprätthållande av en genetiskt modifierad djurstam
- 12 Annat - gäller endast för försök som sannolikt inte orsakar lidande i lika stor eller större utsträckning än ett nålstick som utförts enligt god veterinärmedicinsk praxis

### Beskrivning av syftet

*Beskrivning av vad försöket syftar till att uppnå, ta reda på, fastställa eller framställa genom att utföra detta försök. Syftet bör vara specifikt för detta försök samt entydigt, realistiskt och genomförbart. Syftet ska inte förväxlas med nyttan med försöket, som angetts nedan.*

Syften med försöket är följande:

1. Att undersöka anatomi och fysiologi av primatens hjärnan.
2. Att kartlägga olika receptorer i primatens hjärnans.
3. Att mäta hjärnupptag och bindning till olika receptorer av droggandidater.
4. Att utvärdera nya "imaging biomarkers" i primatens hjärnan.
5. Att utvärdera vilken funktionell effekt droggandidater har på hjärnan.
6. Att tillämpa dessa medicinska bildtekniker för att kartlägga receptorer i perifera organ t.ex. lungor, hjärta och bukspottskörteln med syfte att utvärdera upptag och bindning till olika receptorer av potentiella läkemedelskandidater. Samt att utvärdera "imaging biomarkers" för dessa organ.

Projektet syftar till att utveckla metoder för att undersöka och behandla patienter med neuropsykiatriska sjukdomar där etiologin ej är klarlagd (t ex schizofreni, depression, ADHD, Parkinsonsjukdom, Alzheimersjukdom, osv). Metoder skall användas för att undersöka också hjärt-, lung-, njur-, lever-sjukdomar och inflammatoriska sjukdomar.

### Svårhetsgrad

Måttlig

### **Beskrivning av försökets slutpunkt**

*Slutpunkten är det tillfälle då försöksledaren planerar att avsluta försöket och inte göra några fler observationer. Slutpunkten är den tidpunkt där försöksledaren utgår ifrån att ha uppnått syftet med försöket. Den kan anges som en viss tidsperiod (t.ex. djuren går i försöket över en viss tid) eller när något specifikt händer (t.ex. djuren utvecklar vissa symtom eller visar ett visst beteende). Slutpunkten ska inte förväxlas med avbrytningspunkten som är den i förväg satta gränsen för ett djurs lidande då djuret av djurskyddsskäl ska tas ur ett djurförsök oavsett om försökets slutpunkt har uppnåtts.*

Tiden för förberedelse av djuren innan ett PET försök brukar vara 2-3 timmar. Vanligen består en försöksdag av två eller tre PET-försök (eller ett SPECT-försök) där varje försök tar mellan 90 och 120 minuter (se Bilaga 1 för två exempel av PET experiment). I några fall kan ett PET försök ta mer än 2 timmar och i detta fall bara ett PET försök utförs. En dag på PET med flera försök kan ta upp till 10 timmar. Djuren kan användas i ett nytt försök efter 4-6 v. och max. 9 gånger per år. Djuren används i dessa försök under flera års tid så länge de är friska.

### **Dokumentationskrav**

*Om det finns internationella eller nationella krav på att djurförsök måste göras eller krav om att vissa bestämda riktlinjer måste följas, ska uppgifter som styrker behovet av försöket anges.*

Djurförsök måste först utföras med de substanser som senare ska testas på människa.

### Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljön

*Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljö. Det bör även angetts på vilket sätt resultaten väntas få betydelse för den medicinska eller biologiska utvecklingen. Om försöket innebär grundforskning bör det vara beskrivet vilka framsteg eller nya rön som kan förväntas på längre sikt. Om försöket innebär en fortsättning på eller en upprepning av ett tidigare försök bör det här vara beskrivet vilka tidigare resultat forskaren har kommit fram till samt motiverad varför det är nödvändigt att fortsätta eller upprepa försöket.*

Genom våra försök kan man förstå hur människohjärnans neuroreceptorer fungerar och utveckla nya läkemedel eller nya biomarkörer för neuropsykiatriska sjukdomar, cancer, hjärt-, lung-, njur-, lever-sjukdomar och inflammatoriska sjukdomar.

Den forskning med PET och EEG som utförs på apor går ut på att utveckla nya spårämnen för att med PET/EEG undersöka signalsystemen i den levande människohjärnan. Dessa signalsystem är av central betydelse bl. a. för diagnostik och behandling av neurologiska och neuropsykiatriska sjukdomar, såsom schizofreni, depression, fobier och ADHD. I och med den nära kopplingen mellan apoförsök och efterföljande studier på människa har man på Karolinska Institutet kunnat bekräfta apostudiernas värde för utveckling av lämpliga spårämnen. Bland annat tar man fram markörer för att undersöka subtyper av dopamin, serotonin, noradrenalin och GABA-receptorer. Man har nu utvecklat spårämne som för första gången ger möjlighet att undersöka phosphodiesterase (PDE) familjer som PDE4 and PDE10 subtyper, tau, amyloid och andra target. Försöken har gett underlag för att gå vidare till studier på människa. Metoden får tillämpning för att utreda depressionssjukdomar samt verkningsmekanism och kliniska riktlinjer för antidepressiva läkemedel.

De nya metoden provas först på apa vilket ger underlag för att få tillstånd att därefter undersöka människa. Det experimentella förfarandet är utprovat i en serie projekt under 25 år enligt följande principer. Under försöksdagen sövs apan på Astrid Fagraeus Laboratorium (AFL), transporteras till PET-laboratoriet och övervakas sedan avseende vitala funktioner, kroppstemperatur och vätskebalans. I ett PET, EEG eller SPECT experiment har apan en venkateter för att injicera anestesiemedlet, läkemedlet ("study drug"), "imaging biomarkers" eller liganden, och en ven-eller artärkateter för att ta blod prov, och för att behålla vätskebalansen. Under en MRI undersökning behöver apan bara en venkateter för att behålla vätskebalansen.

EEG utrustningen som används i försöken är designad för att användas på människor och finns idag på en rad olika sjukhus. Den EEG mössa som används till primaterna är samma som används på olika neonatal avdelningar. EEG mätningarna är helt icke-invasiva och kan göras separat eller simultant med PET mätningarna. Att göra samtida PET och EEG mätningar reducerar antalet experiment och ökar den sammanlagda informationen som man kan få ut av de två försöken separat.

De resultat och kunskaper som förvärvats vid studier av hjärnreceptorer med PET samt vid tillämpningar i läkemedelsutveckling under tidigare ansökningsperioder kan med fördel användas för att studera andra organ. Till exempel så finns exempel på receptorsystem i lunga och hjärta som redan har karakteriserats i hjärnan. Detta innebär att man potentiellt kan använda samma spårämnen som redan utvecklats för hjärnan för att kartlägga olika receptorer i dessa organ. Ett område där PET har potential att öka förståelsen och bidra med värdefull information är vid utveckling av läkemedel för sjukdomar i lungan. För närvarande finns ingen bra teknik att i människa icke-invasivt bestämma till vilken grad ett inhaled läkemedel binder till det för sjukdomen identifierade receptorsystemet i lunga. Med PET har vi möjlighet att tillämpa samma typ av studier som tidigare så framgångsrikt utförts i hjärnan för att bekräfta att en läkemedelskandidat binder till rätt target. Cancer är ett terapiområde där PET spelar en viktig roll. PET tekniken kan användas för att undersöka fördelningen av cancerläkemedel administrerade i spår mängd (dvs utan farmakologisk effect) i hela kroppen och undersöka hjärn exponering, dvs hur mycket av ett cancerläkemedel tas upp i hjärnan (t.ex. för behandling av primära eller sekundära hjärncancer). Diabetes är ett annat terapiområde där PET tekniken har förutsättningar att spela en roll t.ex. vid utveckling av metoder för att icke-invasivt bestämma antalet insulinproducerande beta-celler i bukspottskörteln. Inflammatoriska sjukdomar i periferi eller i hjärnan är också av intresse för att identifiera nya target för diagnos och behandling.



### **Egen etisk avvägning**

*Egen beskrivning hur sökande har resonerat när de har kommit fram till att nyttan med försöket överväger lidandet för djuren.*

I nuvarande är forskning på primater den enda metoden för undersökning av hjärnan samt farmakokinetik av nya läkemedel som utvecklas för behandling av neuropsykiatriska sjukdomar i människor. Avbildningsteknikerna som beskrivs i ansökan kan tillämpas bara på nedsövda apor. Även om några procedurer som intubation och artärkateter inläggning är invasiva, aporna har inga smärtupplevelser pga narkos. Blodtrycket, temperatur, saturation och puls registreras kontinuerligt under experimenten. Dessutom kontrolleras apornas hälsostatus under hela experiment och efteråt vid transport av apor tillbaka till AFL. Vi bedömer att risken för hälsoeffekter är låg och nytta med projektet och kunskap som genereras från projektet överskrider riskerna.

### **Beskrivning av alternativa metoder**

*Beskrivning av varför djur måste användas för att uppnå syftet med försöket, vilka eventuella alternativa metoder som kommer att användas, vilka metoder som har övervägts men som inte är möjliga att använda samt vilka databaser som har använts vid sökande efter alternativa metoder.*

Det finns inga andra metoder för att kartlägga primathjärnans receptorfingerprint in vivo under fysiologiska och drog-utmaningssituationen.

Andra djurslag än apa kan inte användas, då dessa inte har en hjärnanatomi och funktion som liknar människans i tillräckligt hög grad.

### **Beräkning av antalet djur**

*Förklaring av principerna hur forskaren har kommit fram till det antalet djur som ska användas, t.ex. statistiska beräkningar samt hur det är säkerställt att så få djur som möjligt kommer att användas.*

I nuvarande mer krabmakaker än resusapor inkluderas i forskningsstudier. Beräkning av antal apor som inkluderas i nästkommande 5 år är baserad på prognosen av forskningstudier som ska utföras i den nya Imaging Core faciliteten på AFL.

## 3 Djurarter m.m

### 3.1 Rhesusapa (*Macaca mulatta*)

**Antal:** 30

#### Motivering av valet av djurart

För att förstå människohjärnans neuroreceptor fingerprint och utveckla läkemedel eller biomarker för neuropsykiatriska sjukdomar behöver vi en djurart vars hjärna överensstämmer med den mänskliga hjärnan tillräckligt väl för att fungera som modell. Inom forskarvärden är krabmakaken (*Macaca fascicularis*, *Cynomolgus*apor) och rhesusapor (*Macaca mulatta*) accepterad för detta syfte. Vi använder makaker sedan 1983 och har mycket stor erfarenhet av de försök som planeras.

#### Hållandesätt

- Försöksdjursanläggning
  - 35-765/01 Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56) - Djuren hålls i grupper om upp till 10 individer i ett utrymme på c:a 12-20 m<sup>2</sup> för kombinerad inne /utevistelse (minst 2 m<sup>2</sup> per apa). Burhöjden är 2.5-3.7 m. Djurens miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren kommer att vänja sig vid im injektion i en sk. squeezebur.

### 3.2 Krabmakak (*Macaca fascicularis*)

**Antal:** 70

#### Motivering av valet av djurart

För att förstå människohjärnans neuroreceptor fingerprint och utveckla läkemedel eller biomarker för neuropsykiatriska sjukdomar behöver vi en djurart vars hjärna överensstämmer med den mänskliga hjärnan tillräckligt väl för att fungera som modell. Inom forskarvärden är krabmakaken (*Macaca fascicularis*, *Cynomolgus*apor) och rhesusapor (*Macaca mulatta*) accepterad för detta syfte. Vi använder makaker sedan 1983 och har mycket stor erfarenhet av de försök som planeras.

#### Hållandesätt

- Försöksdjursanläggning
  - 35-765/01 Astrid Fagreus laboratorium (hus 95:56) - Djuren hålls i grupper om upp till 10 individer i ett utrymme på c:a 12-20 m<sup>2</sup> för kombinerad inne /utevistelse (minst 2 m<sup>2</sup> per apa). Burhöjden är 2.5-3.7 m. Djurens miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren kommer att vänja sig vid im injektion i en sk. squeezebur.

## 4 Försökets genomförande

### Sammanställning av försöksgrupper och åtgärder inom dessa:

<p><b>Försöksgrupp:</b> Försöksgrupp</p> <p><b>Undergrupp:</b> Krabbmakaker</p> <p><b>Djurart:</b> Krabbmakak (<i>Macaca fascicularis</i>)</p> <p><b>Åtgärd 1:</b> PET/SPECT/MR/CT/EEG undersökning</p> <p><b>Åtgärd 2:</b> Farmakologisk behandling vid undersökningen</p> <p><b>Åtgärd 3:</b> Farmakologisk behandling före undersökningen</p> <p><b>Undergrupp:</b> Rhesusapor</p> <p><b>Djurart:</b> Rhesusapa (<i>Macaca mulatta</i>)</p> <p><b>Åtgärd 1:</b> PET/SPECT/MR/CT/EEG undersökning</p> <p><b>Åtgärd 2:</b> Farmakologisk behandling vid undersökningen</p> <p><b>Åtgärd 3:</b> Farmakologisk behandling före undersökningen</p>
--

### 4.1 Försöksgrupp: Försöksgrupp

Försöksgrupp består av krabbmakaken och rhesusapor som undersöks med olika avbildningstekniker för att undersöka hjärnfunktion, funktion av andra organ (lungor, hjärta, njursystemet) samt fördelning av läkemedel eller nya spårämnen i hela kroppen.

#### 4.1.1 Undergrupp: Krabbmakaker

Vi använder makaker sedan 1983 och har mycket stor erfarenhet av de försök som planeras.

Krabbmakak (*Macaca fascicularis*), 70 st, Försöksdjursanläggning

#### Beskrivning av ras, stam och egenskaper som kan medföra lidande för djuren samt motivering av valet av djur med dessa egenskaper

För att förstå människohjärnans neuroreceptor fingerprint och utveckla läkemedel eller biomarker för neuropsykiatriska sjukdomar behöver vi en djurart vars hjärna överensstämmer med den mänskliga hjärnan tillräckligt väl för att fungera som modell. Inom forskarvärden är krabbmakaken (*Macaca fascicularis*, *Cynomolgusapor*) och rhesusapor (*Macaca mulatta*) accepterad för detta syfte.

#### 4.1.1.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

##### Åtgärd 1: PET/SPECT/MR/CT/EEG undersökning

#### **Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas**

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

Under den inledande bedövningen sätts permanentkanyl och ev. blodprover tas. Därefter transporteras apan väl inbäddad i en särskild transportbox med godkänd transportbil till PET-, EEG-, SPECT-, CT- eller MRI-undersökningen. Där ges i första hand sevofluran gasanestesi. Vid vissa undersökningar ges istället anestesi med isofluran (gas), propofol (intravenös) eller en blandning av ketamine och xylazin (intravenös).

Apona kommer att vara nedsövda under hela experiment i max 8-10 timmar. Apona brukar vakna ganska snabbt efter sevoflurananestesi, men tecken på trötthet och sömnhet kan observeras fram till dagen efter experimentet. För att låta djuren återhämta sig fysiskt och psykiskt, kommer apan att inte användas för ett nytt experiment före 4 till 6 veckor.

#### **Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Med hjälp av en för ändamålet avsedd PET-kamera (eller SPECT kamera) registreras hur radioliganden tas upp i apans hjärna. Under PET-, EEG, SPECT- eller MRI-undersökningen, tas några blodprover från artär och/eller ven (max 10% av den cirkulerande blodvolymen, vilket motsvarar 6 ml/kg för en makak).

#### **Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn**

Apona vänjer sig att ta emot en intramuskulär (i.m.) injektion i en sk squeezebur. Sövningen inleds med en i.m. injektion av ketamine (c.a 10-15 mg/kg) eller en bland av medetomidine (50 microg/kg), midazolam (0.25 mg/kg) och fentanyl (5 microg/kg). Se Bilaga 2 för listan av anestesimetoder. För att förkorta ketamine/xylazin narkosen ges atipamezole (Antisedan®) i relation till xylazin dosen. Vätskebalansen upprätthålls med i.v. infusion av c:a 1 ml/kg/h natriumklorid (9mg/ml). Vitala funktioner (hjärtfrekvens, andning, temperatur, syresättning, blodtryck, osv) övervakas kontinuerligt. Blodgaser och vissa kliniskt kemiska parametrar kontrolleras två-tre ggr under ett experiment.

## Åtgärd 2: Farmakologisk behandling vid undersökningen

### **Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas**

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

I vissa experiment ges testdrogen till NHP (se Bilaga 1, exempel 1). Testdroger brukar administreras intravenös med infusion över 5 min. Infusionsvolym brukar vara max 5 mL. Testdroger brukar administreras max 9 gånger per år. Säkerhetsdata för alla droger måste bekräftas före experiment. Måttlig fysiologisk effekt förväntas för vissa droger. Dosering och procedur bör väljas noga så att effekten är tillfällig.

Administrering av lipopolysackarid (LPS) är ett speciell fall. LPS inducerar systemisk inflammation och kommer till exempel att orsaka förhöjd hjärtfrekvens, lågt blodtryck och ökande kroppstemperatur. En tidigare studie i babianer (*Papio anubis*) har rapporterat höjning av hjärtfrekvens från ca 90 bpm till ca 120 bpm i 4-5 timmar efter administrering av 0.1 mg/kg LPS. I samma studien var hjärtfrekvensen förhöjd (ca 110 bpm) tills 25 timmar efter administrering av 0.1 mg/kg LPS. Blodtrycket minskade på 10 mmHg 2-3 timmar efter LPS injektion och normaliserades inom 24 timmar. Kroppstemperatur höjdes från ca 36 grader till 37 grader inom 5-6 timmar efter LPS injektion och normaliserades inom 24 timmar.

### **Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Testdroger används för att undersöka om ett läkemedel binder till en viss receptor eller target. Dessa studier kallas ockupanstudier, alltså studier där man vill mäta hur mycket ett läkemedel blockerar bindningen av en radioligand till en viss receptor.

I fall av administrering av LPS, syftet är att inducera en tillfällig systemisk inflammation för att undersöka fördelning och hjärnupptag av PET markörer för inflammation.

### **Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn**

Vid behov kan narkosnivån justeras för att minska effekten av testdroger på vitala funktioner. Vitala funktioner (hjärtfrekvens, andning, temperatur, syresättning, blodtryck, osv) övervakas kontinuerligt. Blodgaser och vissa kliniskt kemiska parametrar kontrolleras två-tre ggr under ett experiment. Vätskebalansen upprätthålls med i.v. infusion av c:a 1 ml/kg/h natriumklorid (9mg/ml).

## Åtgärd 3: Farmakologisk behandling före undersökningen

### **Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas**

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

Om långtidsverkande droger eller fördröjda effekter av droger undersöks, får apan 1-30 dagar innan PET/SPECT/EEG försöket under i.m. ketamin bedövning (ca 10mg/kg) en i.v. injektion, en s.c. injektion, eller oral gavage med experiment-drogen ("early pretreatment"). Denna ges då i kliniska eller sub-kliniska doser, och förväntas inte ge några biverkningar.

Om det behövs, till exempel, när droger med lång halveringstid undersöks, kommer venösa blodprover tas på AFL under i.m. ketamin bedövning (ca 10mg/kg) en till två dagar efter PET-, EEG-, SPECT-, CT- eller MRI-undersökningen.

### **Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Testdroger med långtidsverkande effekter bör administreras några dagar/veckor före undersökningarna, för att mäta effekterna under experimentet.

## Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn

Injektionen av testdroger ges under i.m. ketamin bedövning (ca 10 mg/kg).

### 4.1.1.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt

**Svårhetsgrad:** Måttlig

#### Beskrivning av avbrytningspunkten

Apan sövs på Astrid Fagraeus Laboratorium, är sövd under hela experimentet och har inga smärtupplevelser. Några komplikationer till kateterinläggningen förväntas ej. Den injicerade liganddosen är tracerdos (nano-pikogram, jämfört med farmakologiska doser i milligram-storleksordning) och kan inte orsaka komplikationer. Experiment-drogen som ges vid "early pretreatment" ges i kliniska eller subkliniska doser och förväntas inte ge några biverkningar. Om effekten på djurstillstånd och vitala funktioner bedöms som en potentiell fara till säkerhet av djuren, experiment avbryts och behörig veterinär på AFL kontaktas. Djurvårdaren finns närvarande när apan vaknar på PET-laboratoriet.

Skador och sjukdomar kan uppkomma i samband med hållning av primater, och dessa behandlas då enligt veterinärmedicinsk praxis. Veterinär finns alltid till hands för att kunna göra en bedömning av det enskilda djurets hälsotillstånd, och sätta in adekvat behandling.

Om någon apa skulle uppvisa kliniska tecken på sjukdom eller skada som av veterinär inte bedöms som behandlingsbar utan åsamkande av påtagligt lidande, kommer apan att avlivas.

Motivation för klassificering av svårhetsgrad: Varje moment är i sig av lindrig svårhetsgrad, men eftersom det är fråga om upprepade procedure klassas försöket av måttlig svårhetsgrad.

### 4.1.1.3 Efter försöket

#### Efter försöket kommer följande att hända med djuren

Apan väcks på PET-laboratoriet och förbereds för tillbakatransport till AFL. Vid i.v. anestesi vaknar apan upp under övervakning i den miljö där den sövdes. Normalt undersöks en apa med MRI eller PET en gång per fyra-sex veckor; max nio gånger per år.

### 4.1.2 Undergrupp: Rhesusapor

Vi använder Rhesusapa för PET forskning sedan 2007.

Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 30 st, Försöksdjursanläggning

#### Beskrivning av ras, stam och egenskaper som kan medföra lidande för djuren samt motivering av valet av djur med dessa egenskaper

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker. I vissa fall väljs rhesusapor i stället för krabbnakaker om säkerhetsdata av testdroger har t.ex. insamlat bara för rhesusapor.

### 4.1.2.1 Beskrivning av de åtgärder/ingrepp djuren kommer att utsättas för

#### Åtgärd 1: PET/SPECT/MR/CT/EEG undersökning

#### Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Se beskrivning för krabbnakaker

**Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn**

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**Åtgärd 2: Farmakologisk behandling vid undersökningen**

**Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas**

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Se beskrivning för krabbnakaker

**Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn**

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**Åtgärd 3: Farmakologisk behandling före undersökningen**

**Ingående beskrivning av åtgärden och hur djuret kommer att påverkas**

*Vad djuret kommer att utsättas för inklusive försöksperiodens längd för det enskilda djuret.*

*Beskrivning av hur djuret kommer att påverkas – eventuellt fysiskt och psykiskt lidande.*

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**Motivering av åtgärden – varför den behöver göras och varför beskrivet sätt är det bästa sättet att utföra åtgärden på**

Se beskrivning för krabbnakaker

**Beskrivning av vad som ska göras för att minska djurets lidande – både farmakologisk lindring och övriga insatser liksom ökad tillsyn**

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**4.1.2.2 Svårhetsgrad och avbrytningspunkt**

**Svårhetsgrad:** Måttlig

**Beskrivning av avbrytningspunkten**

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker

**4.1.2.3 Efter försöket**

**Efter försöket kommer följande att hända med djuren**

Gäller samma beskrivning som krabbnakaker.

## **5 Undantag, sammanfattning**



# Populärvetenskaplig sammanfattning

## Titel

Biomedicinsk forskning och läkemedelsutveckling med medicinska bildtekniker

## Sökord

Positron emission tomografi, receptor, läkemedel, apor, makaker

## Varaktighet

Försöket beräknas pågå till 2024-06-04

## Använda djurarter

- Rhesusapa (*Macaca mulatta*), 30 st
- Krabmakak (*Macaca fascicularis*), 70 st

## Syfte med försöket

- 1 Grundforskning
- 2 Forskning om vilka effekter sjukdomar, ohälsa eller annat avvikande tillstånd har på människor, djur eller växter samt hur de ska undvikas, förebyggas, diagnosticeras eller behandlas
- 3 Forskning som innebär utvärdering, påvisande, reglering eller modifiering av fysiologiska tillstånd hos människor, djur eller växter
- 4 Forskning som syftar till förbättring av djurens välfärd
- 5 Utveckling, tillverkning eller testning av kvalitet, effekt och säkerhet av läkemedel, livsmedel, foder och andra ämnen eller produkter. Detta gäller endast i de syften som avses i 2-4
- 6 Forskning som syftar till artskydd
- 7 Skydd av den naturliga miljön för att bevara människors hälsa eller välfärd
- 8 Skydd av den naturliga miljön för att bevara djurs hälsa eller välfärd
- 9 Rättsmedicinska undersökningar
- 10 Användning i högskoleutbildning eller i utbildning som syftar till att förvärva, upprätthålla eller utveckla yrkesfärdigheter under förutsättning att användningen framgår av utbildningens kursplaner, och är nödvändig med hänsyn till syftet med utbildningen.
- 11 Framställning och upprätthållande av en genetiskt modifierad djurstam
- 12 Annat - gäller endast för försök som sannolikt inte orsakar lidande i lika stor eller större utsträckning än ett nålstick som utförts enligt god veterinärmedicinsk praxis

## Beskrivning av syftet med försöket

*Beskrivning av vad forskaren syftar till att uppnå, ta reda på, fastställa eller framställa genom att utföra detta försök.*

Vårt mål är att förstå människohjärnans neuroreceptor fingerprint och utveckla läkemedel eller biomarkörer för neuropsykiatriska sjukdomar genom att undersöka apors hjärnor tillräckligt väl för att fungera som modell.

Med hjälp av bildtekniker som positron emission tomografi (PET), single foton emission computed tomografi (SPECT) och lämpliga spårämnen kan man undersöka funktion av hjärnan, hjärtat, lungor, lever, njursystemet och kartlägga receptor, enzymen och olika typ av protein som finns i kroppen. Med hjälp av magnetisk resonans imaging (MRI) kan man kartlägga individuella anatomi med hög spatiell upplösning. Med nya MRI metoder (MRS) kan man också följa drogmolekylernas distribution i hjärnan och andra organ. Med hjälp av elektroencefalografi (EEG) kan man mäta hur en substans påverkar hjärnan funktionellt.

Projektet syftar till att utveckla metoder för att:

- 1) Undersöka och behandla patienter med neuropsykiatriska sjukdomar där etiologin ej är klarlagd (t ex schizofreni, depression, ADHD, Parkinsonsjukdom, Alzheimersjukdom, osv).
2. Undersöka och behandla patienter med cancer, inflammatoriska sjukdomar, lungsjukdomar, leversjukdomar, njursjukdomar.
3. Undersöka fördelning av olika läkemedel och spårämnen i hela kroppen

## Beskrivning av nyttan av försöket

*Beskrivning av nyttan för människa, djur eller miljö. Hur resultaten väntas få betydelse för den medicinska eller biologiska utvecklingen och när det gäller grundforskning vilka framsteg eller nya rön som kan förväntas på längre sikt.*

Genom våra försök kan man förstå hur människohjärnans neuroreceptorer fungerar och utveckla nya läkemedel eller nya biomarkörer för neuropsykiatriska sjukdomar, cancer, och inflammation.

## Beskrivning av vilken påverkan försöket förväntas ha på djuren

*Beskrivning av vilka negativa effekter försöket förväntas ha på djuren och vad som ska hända med djuren efter försöket.*

Aporna är sövda under hela experimentet och har inga smärtupplevelser. Inga bieffekter förväntas av de experiment-droger som ges. Eftersom det rör sig om upprepade procedurer av lindrig svårhetsgrad klassas försöket av måttlig svårhetsgrad.

## 3R - Ersätta (Replace)

*Varför djur måste användas och varför djurfria alternativ inte går att använda.*

Det finns inga andra metoder för att kartlägga primathjärnans receptorfingerprint in vivo under fysiologiska förhållanden och vid studier av läkemedelseffekter. In vitro försök kan inte ersätta djurförsök för detta syfte.

## 3R - Begränsa (Reduce)

*Vad forskaren har gjort för att försäkra sig om att de använder det minsta möjliga antalet djur.*

Aporna används i upprepade försök med minst 4-6 veckors interval. De antal apor som används är beräknade för ett optimalt användande.

### **3R - Förfina (Refine)**

*Förklaring till valet av djurart och varför de metoder som används är de mest skonsamma med hänsyn till att uppnå syftet med försöket. Beskrivning vad forskaren gör för att minimera djurens eventuella lidande.*

För att förstå människohjärnans neuroreceptor fingerprint och utveckla läkemedel eller biomarkörer för olika sjukdomar behöver vi en djurart vars hjärna och andra organ överensstämmer med den mänskliga fysiologi tillräckligt väl för att fungera som model. Aporna är sövda under hela experimentet och har inga smärtupplevelser. Läkemedlen som undersöks ges i minimala doser och förväntas inte ge några bieffekter. Aporna hålls i grupper i ett utrymme för kombinerad inne/utevistelse. Deras miljö berikas strukturellt med särskild inriktning på att tillfredsställa djurens fysiologiska och beteendemässiga behov. Djuren kommer att tränas för att samarbeta vid all hantering. Berikning och träningsprogram utarbetas av etolog i samarbete med veterinär och övrig personal.