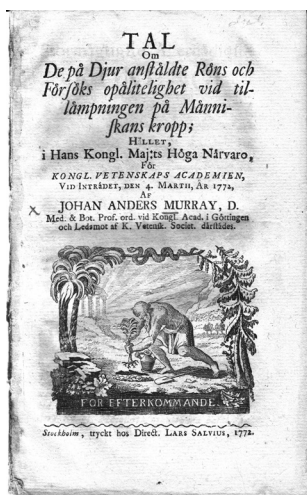


Lars-Erik Appelgren

Tal om de på Djur anställda Röns och Försöks opålitelighet vid tillämpningen på Människan kropp ... - Referat och kommentarer

Bakgrund

Vad rubriken syftar på är det tal som professor Johan Anders Murray höll vid inträdet till Kongl. Vetenskapsakademien den 4 mars 1772 i närvaro av Hans Kongl. Maj:t. Talet trycktes och för några år sedan fick jag ett exemplar av detta särtryck¹ av professor Jan G. Bruhn, som i sin tur fått det av vår gemensamme vän professor Bo Holmstedt.



Figur 1. Titelsidan från Murrays inträdestal till Kongl. Vetenskapsakademien 1772.

Jan G Bruhn tyckte det hörde hemma hos mig. Detta eftersom jag hade sysslat med frågeställningen som Murray framför: svårigheten att bedöma relevansen av påvisade effekter (såväl negativa som positiva) i djurförsök för humanmedicinsk användning av ett läkemedel. Jag hade nämligen förmånen att 1972 utnännas till laborator i toxicologi på en nyinrättad tjänst vid dåvarande Socialstyrelsens läkemedelsavdelning.

Johan Anders Murray

J. A. Murray (1740-1791) var läkare och botaniker och studerade för Linné.

Vid 20 års ålder begav han sig till Göttingen där han blev medicine doktor och sedermera professor och föreståndare för botaniska trädgården. Han förblev i Göttingen till sin död. Han mest kända arbete är *Apparatus medicaminum tam simplicium quam præparatorum et compositorum*, ett stort arbete i hela sex band om läkemedel från

växtriket. Murray valdes in i Vetenskapsakademien som utländsk ledamot och han höll då det här aktuella inträdestalet.

Figur 2. *Porträtt av Johan Anders Murray.*²



Djurförsökens osäkra relevans för människan enligt Murray

Efter en ganska lång inledning, där Murray beskriver dels sin situation vid lärosätet i Göttingen, dels tillståndet i Sverige, övergår han till sin granskning av djurförsökens relevans för människan.

I det följande citerar jag valda delar av talet och kommenterar dessa i direkt anslutning till Murrays uppgifter.

”Jag väljer därför et annat, mera öfverensstämmande med mina vanliga göremål, då jag ärnar visa, *huru opåliteligt det är, at sluta ifrån rön och försök på djurens kroppar, til jämlika egenskaper och verkningar hos människan.* ... Att lära känna vår kropps byggnad, och däraf förklara de mångfaldiga enklare och sammansatte verkningar, som däruti åstadkommes; samt at göra sig förvissad om en hop näringsmedels, medicamenters och gifters egenskaper: därtill hafva ej allenast hos människor, utan och hos djuren, en myckenhet mödosama rön och försök blifvit anstälde. Det är onekeligt, at till bägge dessa ändamåls ärnående en sådan jämförelse imellan djurens och människans natur är oundgänglig. Både gudomelig och människlig Lag och den ömhet, som i vårt eget hjärta är inplantad, förbjuda oss ju, at, som en HEROPHILUS och ERASISTRATUS, upskära lefvande människor; ...”

Murray påpekar att det visserligen är oundgängligt att använda sig av jämförelser mellan djur och människor, men han anser att man inte har rätt att utföra vivisektion på människor på det sätt som Herophilus och Erasistratus anses ha gjort.



Figur 3. *Detalj av ett träsnitt som avbildar Herophilus and Erasistratus.* Wellcome Collection.⁴

I vissa senare framställningar betraktas dessa som veritabla slaktare³. Tidigt infördes förbud mot vivisektioner, ett förbud som varade till i början av 1300-talet. Anatomi-studier på människa blomnade sedan ut på 1500-talet med Vesalii genombrott. Herophilus (325-255 f. Kr.) är mest känd för sina beskrivningar av nervsystemet, ögonen, blodkärnen och magtarmkanalen. Erasistratus (304-250 f. Kr.) beskrivningar av nervsystemet anses vara mer detaljerade än de Herophilos gjort. Erasistratus skiljde nämligen på stora och lilla hjärnan och konstaterade att alla nerver utgår från hjärnan Han avfärdade också Aristoteles teorier om att "luftandar" transporterades i ihåliga nerver och slog fast att nerver inte är ihåliga.

Murray fortsätter:

"... och i samma mon är det ju oförsvarligt, at underkasta ens helsa eller lif äfventyrliga försök med tvetydiga medel, eller sådane, som vid sin oskyldighet lemna sjukdomar rum, at rasa efter godtycko, och i så måtto böra anses för et verkeligt gift. Och som man genom otaliga vedermälen i Naturkunskapen insedt, huru svikande hypoteser, gissningar och analogier äro, blir ock ej annan utväg öfrig. Det fordras likväl den finaste eftertanka, så väl i djurens val, hvilka därtill användas, som i de slutsatser, hvilka däraf dragas: at förtiga den utmärkta skarpsinnighet på alla därvid förefallande omständigheter. Alt detta oaktadt, måste man medge, at somt oftast ock detta hjälpemedlet ej är påliteligt och tillräckeligt, utan at vi nödgas på slutet, til sanningens utgrundande, stanna med våra rön och försök vid sjelfva människans kropp."

Mycket insiktsfullt konstaterar Murray att det till syvende och sist är **den kliniska prövningen** (som det kallas i dag) på det ultimata djurslaget som kan ge information om ett aktuellt ämne är ett gift eller kan vara ett verksamt läkemedel för människan. Murray beskriver sedan att alla djur inte är lämpliga försöksdjur. De djur som har människoliknande kroppsbyggnad och har hjärta med två kamrar och "en röd, varm blod" förtjänar ett företräde gentemot dem som "äga blott et hjärta med en enda kammare, och antingen blott en kall, men röd blod eller i dess ställe en hvitaktig kall vätska."

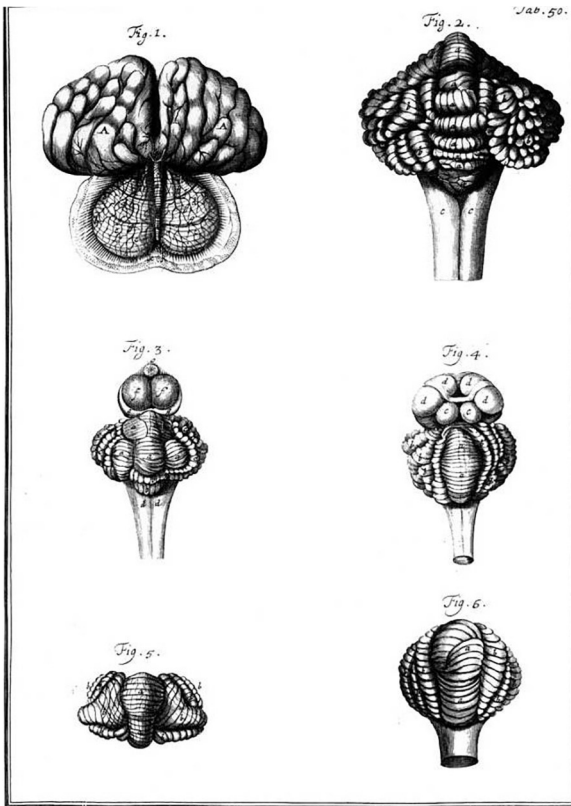
"Huru oviss vore icke Physiologien af vår kropp, så framt vi icke fått låna ljus af djurens? Ty de få rön, som vid vådeliga händelser eller Chirurgiska operationer kunnat göras, äro endera ej tillräckliga, eller hafva de ej kunnat på en vådande människa, hälst i krig och buller, med nog laggranhet anställas; ej eller hafva de kunnat sträcka sig til alla de delar och mål, hvarom vi tarfve grundelige kunskaper: eller nog ofta förnyas. En COLLINS, TYSON, en von HALLER och flera andre, hafva därföre vetat sätta värdet på en sådan jämförelse."

Den Collins som Murray hänstytter till är Samuel Collins vars jämförande studier av bl.a. hjärnan på olika djurslag var banbrytande.⁵

Edward Tyson (1651 – 1708) skrev en bok om *The Anatomy of a Pygmy compared with that of a Monkey, an Ape and a Man*.

"Af djuren förnämligast hafve vi lärt känna hjärtats sammandragning och därpå följande utvidgning; med hvad kraft den drifver ut det däruti samlade blodet; huru olika puls-ådrornes och blodådrornes förrättningar äro. De ännu til sin structur och

inneslutna vätska så okända nerver, vore ännu lika okända til sina verkningar, så fram vi saknade de på många djuren gjorda försök. Et enda med upmärksamhet anställt försök hos et af de fyrfotade, (ty hos foglar, som bekant är, förhåller det sig annorlunda) hade redan kunnat vara tillräckeligt, at sätta luftens frånvaro imellan lungorne och bröstinnan utom tvifvelsmål emot en häftig motståndare. Med tilhjäl af dessa, har, genom en von HALLERS urskillning och oförtrutna flit, den, uti Läkare-vetenskapens utöfvning, ej mindre än uti vår sunda kropps kunskap högst nyttiga läran om delarnas Sensibilitet och Irritabilitet, kommit til så stor högd; och som uppfinnaren kunde beropa sig på en hop händelsevis i samma ämne på människor gjorde rön: motades lätt det inkast, en DE HAEN framställde, at däraf på vår kropp ingen tillämpning kunde göras.



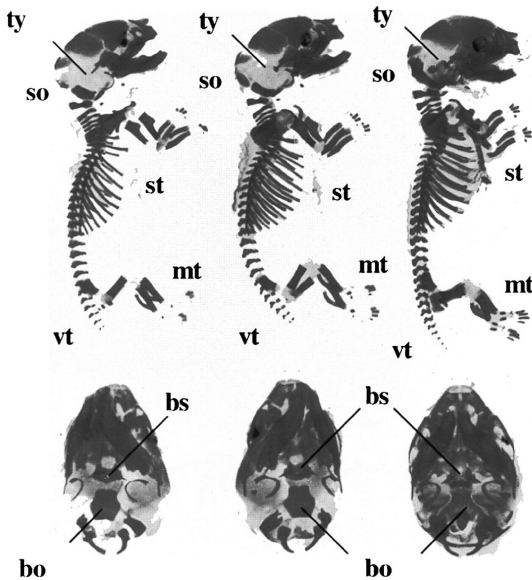
Figur 4. Ett exempel på Collins jämförande anatomiska studier från 1685. Illustration av cerebellum från 1. Människa, 2. Kalv, 3. Lamm, 4. Gris, 5. Hund (Spaniel Bitch) och 6. Hjort (hind). Bilden från Krugers uppsats om Collins jämförande anatomi.⁵

De hänvisningar som Murray ger till Haller och de Haen innebär sannolikt att han läst von Hallers *Elementa physiologiae corporis humani* (1757-66) och de vid den tiden utkomna delarna *De Haens Ratio Medendi in Nosocomio Practico* (1758-73).

”Hos djuren kunne vi med foglighet efterspana magens och tarmarnas krällande, och undersöka mjölk-saftens finaste rör och deras föreningar. Var det icke vår RUDBECK, som först upptäckte de lymfatiska rören uti en Kalf? ... Försöken med krapp hos

Foglar, övertygade oss snart, at benen ej togo sin uprinnelse af den dem omklädande hinnan, ...”

Murray är inte sen att kommentera Rudbecks upptäckt av ”de lymfatiske rören”, men nämner inte dansken Bartholins parallellt publicerade rön. Thomas Bartholin gav nämligen i maj 1653 ut sin skrift *Vasa lymphorum* ett par månader före Rudbecks skrift med i stort sett samma upptäckter.⁶ Intressant är omnämmandet av krapp som rödfärgar ben om det tillförs oralt. Krapprotten innehåller nämligen alizarin. Detta färgämne har i modern tid kommit till användning för rödfärgning av fosterskelett för att underlätta bedömning av skelettmissbildningar.⁷ Det är kanske inte förvånande att man trodde att detta läkemedel skulle kunna inverka på förändringar i ben eftersom de så påtagligt påverkas genom att färgas röda.



Figur5. Alizarinfärgade musfosterskelett.⁷

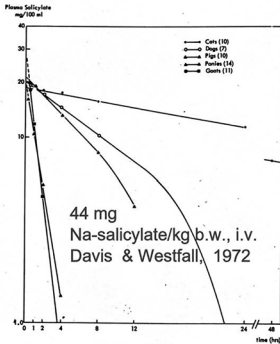
Så rekommenderar till exempel Peter Hernquist (1726-1808) krapprot vid engelska sjukan (rakit) på hund.⁸ Murray beskriver vidare en rad anatomiska/fysiologiska skillnader mellan djur och människor: idisslarnas fyra magar och de för fåglar specifika organen: muskeltmage och luftsäckar. Han påpekar vidare att flera djurslag saknar gallblåsa vilket är en korrekt iakttagelse. Han talar om hästdjur, kanin, elefant med flera, men nämner inte råttor, som också saknar gallblåsa - i motsats till mus.

Sedan påpekar Murray en ”sanning” som länge har levat kvar, men som i modern tid visat sig inte alls stämma:

Den större dosis af Medicamenter som hos djuren tarivas ...

I dagens veterinärmedicin är man mycket medveten om att denna vanföreställning att

djur behöver större läkemedelsdoser (mg/kg) inte är generell. Följande exempel visar detta. Det muskelavslappande medlet suxameton (Celocurin®) givet intravenöst till katt, hund, häst och nötkreatur ger jämförbar muskelavslappande effekt i doser på 1, 0,3, 0,1 respektive 0,02 mg/kg. Det vill säga det minsta djurslaget, katt, behöver 50 gånger så stor dos som en ko för att åstadkomma jämförbar muskelavslappning. Rakt motsatt är förhållandet avseende acetylsalicylsyra. Rekommenderas dos för nötkreatur är 100 mg/kg var 12:e timma och för katt 10 mg/kg varannan dag! Det långa dosintervallet på katt beror på deras oförmåga att snabbt utsöndra läkemedlet.⁹



Figur 6. Plasmakoncentrationer av salicylat efter tillförsel av 44 mg/kg Na-salicylat till katt (den övre utsöndringskurvan), hund, gris, häst och get. Observera att plasmakoncentrationen av salicylat hos katt ligger på ungefär samma nivå vid 48 timmar som på hund (den näst översta kurvan) efter bara 8 timmar. Tillförsel av salicylater till katter med samma dos och dosintervall som till hund medför en snabb död för katter.⁹

Murray beskriver sedan skillnader i luktförmåga hos hunden jämfört med andra djur och människa och fortsätter

”De stora papiller, som omkläda de gräsätande djurens tunga, sätta dem i stånd, at långt bättre, än vi, genom smak utröna giftiga örter skadelighet.”

Att djuren påstås kunna avgöra växters giftighet påpekar även Linné i sin Lapplandsresa¹⁰: ”När jag kom inemot Dingersjö gästgivaregård, fick jag se det stora Aconitum hirsutum galea angusta, vilket bönderna kallade giske eller gisk, vilket sedan hela dagen blev så gement som ljung. Intet boskap äter samma, ty växter det helt frodigt, då de andra avbitas, får ock tillfälle mer förkovra sig. Alltså ser man, att de oskåloga djuren av naturen lärt det sig skadligt eller nyttigt är, nullo docente [utan lärare], men människan inte.”

”... Vi se ju dessutom, at Grodor göra flera hopp och lefva en god tid, fastän vi rifvit hjärtat ur lifvet på dem. ...”

Att grodor reagerar på stimuli efter döden, är något som användes på 1950-talet i den laborativa undervisningen i farmakologi på Veterinärhögskolan. Effekten av olika lokalbedövningsmedel kunde testas på dekapiterade grodor, som reagerade med av-

värjningsrörelser när bakbenen utsattes för syra – en reaktion som kunde förhindras med lokalanestesimedel deponerade i bukhålan.

En intressant och korrekt iakttagelse är följande:

”Hos Hästen åstadkommer och det starkaste kränkingsmedel ingen upkastning;”.

Hästens oförmåga att kräkas beror på att magmunnen inte kan avslappas. Ser man en häst som fått upp foderinnehåll i munnen är orsaken högst sannolikt magruptur.

”En naturlig slutsats af dessa olikheter är denna, at som de Animaliska kroppars väsende och lynnen äro af så mångahanda beskaffenhet: så måste ock de verkningar, som gifter, eller, hvilket nästan på et utkommer, läkemedel, låt det också vara födan, på dem yttra, vara särskilde. Vi kunne därföre i detta mål ej sluta ifrån det ena djuret på det andra, ifrån djuren på oss ...”.

Detta uttalande om olika gifters och läkemedels särskilda verkningar på olika djurslag, inklusive *Homo sapiens* är helt i linje med titelns påstående. Påpekandet att födan skiljer djuren från människan är något som även Linné framför bl.a. i sin korrespondens med Abraham Bäck angående behovet av att utbilda någon i veterinärmedicin.¹¹ I det aktuella brevet från 1763 till Bäck skriver Linné om bland annat födointag: ”Wettenskapen [veterinärmedicinen] bör byggas ånyo; ty här tills är hon i tiokt barbarie; att det må ske fordras 1. Att man skall lära af andra hwad som är bekant i wettenskapen, så att man noga wet des närwarande ställning 2. Bör Diaeten för hwart slags Boskap byggas på det, som hwario tienar till föda eller icke, ty andra växter ätas och andra försakas av kor, andra af Hästar, andra af getter. 3. Pathologien äl. Caussae morborum härröra af errore diaete, som än ej är utrönt. 4. Semiotica morborum är något redan uplyst, men mycket återstår. 4. Materia medica måste blifwa så different för hwario slags diur, som växterna att äta och försakas äro differente. Deras nu warande Medicamenta äro composita, tagne åter människors medicamenter, altså mycket osäkra. Med ett ord, ett tiokt barbarie i närwarande lius af wettenskaper, men kunne uplysas, om där till kommo en fullkommen karl, som hade nog insicht i naturen, ty utan han kiänner den så blifwer pankaka af alt samans ...” .

Linné konstaterar alltså mycket insiktsfullt att samma läkemedel som används på människa inte utan vidare kan antas fungera på olika djurslag,

Murray beskriver vidare hur osäkert det är att av örter smak, lukt med mera dra slutsatser om deras effekter. Laboratorieförsök bidrar inte med mycket för att

”utröna läkemedels verkan. ... och den långa väg et läkemedel ofta tager, förrän det kommer till den sjuka delen, kraften ansenligen försvagas eller aldeles till intet gjordes.”

Det senare påståendet är ju en alldeles modern beskrivning av läkemedelsdistribution och läkemedelsmetabolism. Dessa parametrar kan ju högsta grad skilja sig åt mellan olika djurslag. Ett påtagligt exempel bland många: Ett inom humanmedicinen använt antihistamin (klemastin) verkade utomordentligt på häst vid parenteral tillförsel. Givet oralt visade det sig vara oanvändbart på grund av alldeles för låg biotillgänglighet.¹²

”Redan detta är et betydligt inkast däremot, at djuren ej kunna tydeligen utmärka de känslor och förändringar, de hos sig spörja. Hästen tvingas ej en gång af den största våldsamhet, at gifva något oläte ifrån sig, Andra våndas väl vid våldsamma verkningar, och gifva genom sin oro, dragningar på den smärtande delen, genom et oangemänt [oangenämt] gny och läte, genom flere slags afföringar, sitt lidande och verkan tilkänna. Men som målet dem fattas: så vete vi ej nogsamst hvarken stället, som lider, ej heller graden af lidandet, och de finare känningar, såsom spänningar, vämjelse, ångst, ref, svindel och dylika; hvartil kommer, at deras själs krafter äro, i jämförelse med människans, så svage.”

Påpekandet att det är svårt att tolka djurs reaktioner när de utsätts för allehanda påverkan gäller än i dag, även om många försök gjorts för att bedöma djurs reaktion på smärta eller rädsla. Ett exempel är de försök som relativt nyligen genomförts för att tolka hästars smärtupplevelse genom att analysera deras ansiktsreaktioner.¹³

Sedan följer en rad exempel på ett drygt 40-tal växter/växtdroger och gifter som är mer eller mindre skadliga för olika djur. Det skulle föra för långt att beskriva alla. Jag har därför valt några, som vi idag har mera kunskap om för att kunna bedöma Murrays utsagor om olika djurs känslighet och/eller fördragsamhet med de olika växterna.

Det första citatet berör bittermandel, sötmandel och lagerkörsbär:

”Det kan ej annat än upväcka förundran, at några för människan oskyldige, åtminstone ej dödande, medel, äro för vissa djur, som i allmänhet dock tros vara starkare till naturen, skadelige. Dit höra bittra mandlar, hvaraf drinkare med de styrk-drycker de njuta om morgonen, utan skada betjäna sig, och andra til mat och confiturer, och vilka högst, i större myckenhet tagne, sägas hos människan åstadkomma en känning af druckenhet; men Svinkreatur däremot, Räfvar, Kattor och de flesta Foglar dö därpå. De visa sin slägtskap med Lager-kirsbären, om vilkas dödande verkan, hälst i destilleradt vatten, MEAD, LANGRISH och DU HAMEL oss öfvertygat. Det kan ej nekas, at människor äfven så litet härifrån äro undantagne; men nog vet jag, at på flera ställen i Tyskland bladen kokas i mjölk

til Caffé, til at göra den välsmakeligare; mjölken torde då vara motgiftet. Men hvilken skulle hafva trodt, at sjelfva oljan at söta mandlar tagit lifvet af en Hund?”

Gemensamt för de nämnda växterna, bittermandel och lagerhägg är deras innehåll av cyanogena substanser (fr.a. amygdalin).



Figur 7. Lagerhägg, *Prunus laurocerasus*. Wikipedia

Murrays påstående om att ”drinkare” inte tar skada av bittermandel men att svin och andra djur dör av dem är kanske mest en dosfråga? Den påstådda toxiciteten för hundar av sötmandelns olja verkar egendomlig. Studier med såväl Laetril som sötmandel visade hög toxicitet för de hundar som fått både sötmandel och Laetril, medan en hund som fått enbart sötmandel inte visades några som helst symtom på cyanidförgiftning.¹⁴ Laetril (ett derivat av amygdalin) undersöktes därför att det länge har funnits en vanföreställning om att cyanogena substanser skulle kunna utgöra ett botemedel för cancer. Dessa substanser hydrolyseras i tarmkanalen och vätecyanid frisätts. Denna frisättning ökar i närvaro av de nedbrytningsenzymer som finns naturligt i sötmandel. Kanske har de iakttagelser som Murray refererar baserats på tillförsel av sötmandel kontaminerad med bittermandel? Bittermandel i sig kan kanske anses generellt mera toxisk för hundar eftersom de har lägre halt av det avgiftande enzymet rodanes och därför anses mera känsliga för akuta effekter av cyanid jämfört med andra däggdjur.¹⁵ Beträffande behandling av cancer med cyanogena substanser

konstateras i en Cochrane-artikel¹⁶ att den är helt verkningslös.

Ytterligare en cyanogen växt nämns av Murray, nämligen cassava (maniok)



Figur 8. Stilleben av den tropiska rotfrukten maniok (cassava). Oljemålning av holländaren Albert Eckhout (1610–1666). Danmarks Nationalmuseum. (Wikipedia).

”En af de giftigaste af alla örter vi känne, är den bäska Cassava, hvilkens rot dock, efter BROWN’S berättelse, är oskadelig för Svin,”

Detta påstående kan inte styrkas av moderna studier. Tvärtom visar sig obehandlade cassavarötter vara toxiska för svin.¹⁷ Möjligen kan Brown ha refererat försök på svin som samtidigt tillförts någon vegetabilisk olja eftersom detta förfarande i viss utsträckning tycks kunna minska toxiciteten.¹⁷

”At de i sit slag spädare djuren ej äro ömtåligare vid vissa häftiga medel, än de starkare därom har jag redan anført flera vedermälen. Det ges foglar, på hvilka de skarpaste ej en gång bita. Vår OS-BECK nämner Turkiska Pepparen (Capsicum), som en för *Loxia cardinalis* ej obehagelig spis.”

16

Spanien 1751.

Här föddes äfven foglar uti små burar som *Papegojor*, LIN. Wästg. Ref. p. 137. *Canariefoglar*, *Perdix fusca* ifrån Westindien, *Loxia violacea* och *Loxia Cardinalis*, hvars mat skal vara den förnämnda Spanska Pepparen.

Figur 9. Utdrag ur Pehr Osbecks Dagbok¹⁸ där han skriver att spansk peppar är mat för två arter av kardinalfåglar.

Murray refererar till Osbeck att ”Turkiska Pepparen” inte är obehaglig spis för *Loxia cardinalis*.” Pehr Osbeck skriver nämligen i sin reseberättelse Dagbok öfver en Ostindisk Resa ... 1750-1752 ¹⁸ att vissa fåglar har ”Spanska Pepparen” som föda.

Att Röd kardinal (i dag kallad *Cardinalis cardinalis*) med flera fåglar utan problem äter spansk peppar är inte så konstigt med dagens kunskap om smärt- och värmereceptorer. Spansk peppar med sitt innehåll av kapsaicin är ju känd för att framkalla en brännande och smärtsam reaktion hos alla däggdjur inklusive människan. Växtextrakt från pepparfrukter (kapsaicin) har använts för att påvisa och specifikt studera de värmekänsliga, smärtmedierande receptorer som kallas ”Transient Receptor Potential [TRP]kanaler”. När det gäller spansk peppar, dvs. dess innehåll av substansen kapsaicin, är det den specifika receptorn TRPV1 som är involverad när det gäller däggdjur.¹⁹ Fåglar reagerar inte på kapsaicin därför att deras smärt-/värme-sensoriska nervändslut skiljer sig från däggdjurens. Fåglar kan därför utan obehag äta chili och sprida fröna. Alla däggdjur skyr spansk peppar utom det enda ”masochistiska” däggdjuret, *Homo sapiens*, som frivilligt utsätter sig för kapsaicinmärta, när ”heta” rätter serveras.

Murray avslutar sitt tal:

”Således, Mina Herrar! ådagalägger alt, som hittills blifvit sagt, huru osäkert det är, at lita på Rön och försök med djurens kroppar, i förmodan, at dylika verkningar skola yppa sig hos människan.”

Han fortsätter med att beskriva en rad olika ”tillstötande omständigheter” som ytterligare försvåra bedömningen av försök utförda på djur och därför bör då:

”Människans egen kropp ... rådfrågas. Denna gör, under en förnuf-tig Naturforskares vård, säkraste utslag. ... Han börjar med ringaste dosis och stiger efterhand högre: aktar sig för onödiga tillblanning-ar, och försvagar ej medlet med kraftstenar, såcker och syruper. Han vet så tilreda kroppen, at det ej genom tillfällighet blir skadeligt eller okraftigt.

Så förfara utländske store Läkare, så förfara ock många af de Heders-män här i Sverige, som gått ur en VON ROSENSTEINS Schola. Sluten däraf på sjelfva Lärarens snille och makalösa kun-skaper.”

Med denna insmickrande harangering av Rosén von Rosenstein och ett beklagande att Murray själv i framtiden ”få gånger allenast” kommer att kunna närvara vid Aka-demiens sammankomster avslutas inträdestalet.

Till sist återgäldar Vetenskapsakademiens Preses Nils Rosen v. Rosenstein i välvilliga ordalag Murrays förträfflighet och hans skrifter prisas - inte minst beskrivningarna av *Uva ursi* (Mjölön) och dess gynnsamma effekt vid ”Njurarnas och Blåsans sjukdomar” (Jfr ²⁰).

Situationen avseende djurförsök på 1970-talet

Nog hade Murray anledning att ifrågasätta djurförsökens ”opålitlighet vid tillämpningen på Människan kropp” med ledning av de anförda exemplen. Thalidomidkatastrofen, som uppdagades 1961, var ett tydligt exempel på att utförda djurtester inte hade antytt några tecken på fosterskador. Efter denna allvarliga händelse infördes krav på utökade tester på försöksdjur. WHO rekommenderade 1966 bl.a. att teratogenicitetstester skulle införas för alla läkemedel.

Problemet att bedöma djurförsökens relevans för människa var högst närvarande även på 1970-talet för en nytillsatt laborator i toxikologi på Läkemedelsavdelningen.

Bedömningen av de av myndigheterna påbjudna djurförsöken som läkemedelsindustrin genomförde lämnade ofta tvetydiga resultat när inte kunskap om läkemedlets upptag, distribution, metabolism och utsöndring var kända på de olika försöksdjuren. Vid diskussioner med representanter för industrin försökte jag framhålla värdet av kunskap om just dessa parametrar på respektive djurslag. Likheter och olikheter med människokroppens sätt att hantera aktuellt läkemedel skulle bättre kunna indikera vad som var mest relevant för en riskbedömning. Bland annat användes ett gammalt försök av Broodie från 1964²¹ som exempel för att illustrera mina önskemål om att koppla dosering till den erhållna plasmakoncentrationen av ett läkemedel

Djurslag	<i>ICI33.828</i> Oral dos (mg/kg kroppsvikt), som behövs för att uppnå verksam plasmakoncentration på 3 µg/ml
Råtta	20
Kanin	200
Apa	15-20
Hund	10
Får	10-15
Människa	1

Substansen, som används i detta exempel, ICI 33.828, var avsedd att kunna fungera som ett fertilitetsmedel på kvinnor med dåligt fungerande ägglossning: om man blockerade syntesen av gonadotropa hormoner en period med detta läkemedel och sedan satte ut det så skulle en s.k. rebound-effekt ge en kraftig insöndring av gonadotropa hormoner, som resulterade i en ägglossning. På husdjur var medlet tänkt att användas för s.k. brunstsynkronisering enligt en liknande mekanism. Medlet visade sig inte vara fritt från fosterskadande effekter i de prekliniska, djurexperimentella studierna, varför satsningen på detta medel lades ner. Den effektiva plasmakoncentrationen av substansen ICI 33.128 var 3 mikrogram/ml på alla undersökta species. Men dosen för att uppnå denna effektiva koncentration varierade från 1 mg/kg kroppsvikt (människa) till 200 mg/kg (kanin). På kaniner behövdes alltså 200 gånger högre dos

än på människa. Det vanliga synsättet att apor skulle bete sig mera likt människor stämmer inte i det här fallet. Det djurslag som ligger närmast människan i det här exemplet är hunden med endast 10 ggr högre dos än på människa. Det är viktigt att toxikologiska bedömningar från djurförsök sätts i relation till verksamma (terapeutiska) plasmakoncentrationer.

Olika djurslag (inklusive människa) kan, som visats ovan, reagera olika på läkemedel och toxiciteten hos många substanser kan variera. Den *basala* farmakologiska och/eller toxikologiska effekten på cellnivå är i allmänhet likartad.

Som nämnts kan effekten på "hela" individen bli annorlunda än den förväntade genom skillnader mellan människa och ett annat djurslag på grund av morfologiska skillnader, (magtarmkanalens utformning mellan "allätare" och utpräglade växtätare), biokemiska skillnader (annorlunda metabolisk omvandling), funktionella särdrag, som t.ex. hästars oförmåga att kräkas. Till funktionella särdrag kan vi också räkna farmakokinetiska skillnader, det vill säga fördelning (ansamling i vissa organ) och utsöndringen av läkemedlet från kroppen.

Trots osäkerheten med bedömningen av djurförsökens relevans för användning av ett läkemedel på människa anses det inte möjligt att undvara dem inför godkännande av en klinisk prövning.

Eftersom basala effekter på cellnivå ofta är likartade kan till exempel tester avseende mutagen effekt anses som ett generellt varningstecken på ett läkemedels förmåga att orsaka genetiska skadeeffekter och tumörinduktion på olika djurslag.

Gentoxicitet av etylenoxid?

Ett exempel från min tid som laborator i toxikologi: En ansökan om registrering för en ny typ av kortikosteroid avsedd för behandling av bland annat psoriasis skulle bedömas. Ursprungsmaterialet för steroiden var extraherat från växtmaterial och behövde därför steriliseras innan den syntetiska omvandlingen till den nya steroiden kunde ske. Steriliseringen gjordes med etylenoxid och det fanns risk för att rester av denna substans skulle kunna finnas i den slutgiltiga produkten. Utgjorde detta en toxikologisk risk för till exempel en psoriasispatient som sannolikt skulle utsättas för ganska stora mängder salva på stora ytor av kroppen? Det fanns indikationer på att etylenoxid kunde vara genotoxiskt genom undersökningar på bakterier – så kallad Ames test. Några däggdjursstudier fanns dock inte. Trots ifrågasättandet av djurförsökens relevans för människa kände vi osäkerhet inför bedömning av gentoxicitetsstudier som endast var utförda på bakterier. Vi ville ha några toxicitetsstudier utförda på något däggdjur. Vi genomförde på myndigheten två olika mutagenicitetstester (dominant letaltest och mikrokärntest) på gnagare med etylenoxid.^{22, 23} Men innan vi genomförde testet ville vi veta att substansen i fråga distribuerades till målorganet för de olika testerna, nämligen testiklar/bitestiklar respektive benmärg. Helkroppsautoradiografiska studier på mus²² visade att radioaktivt märkt etylenoxid togs upp i såväl de manliga könsorganen (speciellt i bitestikeln) som i benmärgen. De genomförda försöken visade att etylenoxid kunde vara mutagent i mycket höga doser, men i lägre omfattning än den känt mutagena substansen cyklofosamid som användes i

de positiva kontrollerna. Vi kunde alltså med viss tillförsökt tillåta ”restmängder” av etylenoxid i det steriliserade utgångsmaterialet inför den fortsatta läkemedelsframställningen eftersom de små rester som eventuellt kunde finnas kvar efter syntesen av slutprodukten sannolikt inte skulle kunna utgöra någon risk för att ge genetiska skador.

P-piller orsakar juvertumörer i toxicitetsstudier på hundar

Ett annat exempel på svårbedömda data under min tid som toxikolog vid Läkemedelsavdelningen utgjorde de studier på hundar som fanns i den djurexperimentella dokumentationen för de p-piller (kombination av en östrogen och en gestagen komponent) som då var aktuella för godkännande. I långtidsstudier påvisades bl.a. juvertumörer på hundarna och det var ju ytterst alarmerande. Men det kunde visas att hundar är extremt känsliga för östrogener och att en helt annan mekanism än på människa framkallar de påvisade juvertumörerna. Gestagena substanser stimulerar nämligen syntes och frisättning av tillväxthormon på hundar, något som tillsammans med progesteronet är den huvudsakliga tillväxtfaktorn för juvertumörer på hundar.²⁴ Vi kunde avskryva den alarmerande juvertumörframkallande effekten som specifik för hundar och inte relevant för människa.

Avslutande ord

Situationen har principiellt inte förändrats sedan Murrays uttalanden 1772. Fortfarande är det den slutliga prövningen på det aktuella djurslaget – människa eller husdjur – som utgör den ultimata bedömningen av ett läkemedels användbarhet och möjligheten att utvärdera balansen mellan nytta och biverkningar. De riktlinjer som i dag finns avseende kraven på djurförsök inom EU (Jämför ICH M3,²⁵) har förändrats sedan 1970-talet – inte minst genom anpassningen till de så kallade 3 R:en. Dessa R betyder ”reduce/refine/replace” och innebär: (reduce) att minska antalet djur; (refine) att förfina metoder och utförande så att smärta och obehag undviks; (replace) att ersätta djur med alternativa metoder när så är möjligt. Man kan också uttrycka situationen på det sätt som Karlmark gör i sin uppsats om försök på människa²⁶: ”Djurförsök kan vara vägen till framgång hos människan Läkemedelshistorien är full av studier som först gjorts på djur vars resultat sedan har verifierats på människor. Ett vågspel kan man tycka eftersom ungefär hälften av resultat från djurförsök faktiskt ger anorlunda resultat när de utförs på människor. Antingen reagerar människor mycket kraftigt på olika läkemedelskandidater och djur inte alls. Eller tvärtom. Djuren dör av ”behandlingen” medan människan får ett bra behandlingsalternativ.”

Trots dessa strävanden görs fortfarande väldigt många djurförsök, som tyvärr alltjämt uppvisar ”opålitlighet vid tillämpningen på människans kropp.”

Summary

Speech on the unreliability of animal experiments for application to the human body – a review and annotations.

In his inaugural address to the members of Royal Swedish Academy of Sciences 1772 professor Johan Anders Murray pointed out the unreliability of animal experiments for the application to the human body. This speech was printed the same year and the author got a copy of a friend, who thought it suitable for a person working with the same questions on toxicology evaluations of experiments performed in animals in the 1970s.

Murray was a Swedish medical doctor and professor in Göttingen, Germany. The unreliability to use the results from animal experiments in human beings can be caused by differences in anatomy, physiology, food habits etc. Murray refers to earlier human studies made by e.g. Herophilus and Erasistratus and admits that their studies were important, but that it is not fair to do such experiments in living humans. With perception he states that the “clinical trial” (as it is called to-day) is the ultimate way to get results on the suitability of a new drug for humans. Murray gives examples of differences between human and animals regarding their anatomy, physiology etc. He claims that larger doses of drugs (mg/kg) are necessary for animals, which we to-day know is not true. Latter-day examples of large differences in dose magnitudes between animals are given: suxamethonium and salicylates. Murray also points out that different diets between humans and animals are of importance. More than 40 plants/drugs are discussed concerning the ability of different animal species to tolerate them or to die. The sensitivity for almonds in the dog is discussed and Murray’s statements are difficult to accept with to-days knowledge, whereas his observation on the insensitivity of capsaicin in birds is absolutely correct. The difference in heat sensitive receptors between mammals and birds is nowadays a known fact. The situation in the 1970s regarding evaluation of animal toxicology experiments is described and some tricky cases are presented: the genotoxicity of ethylene oxide (used for sterilization of steroids) and the specific sensitivity in dogs for the action of contraceptives.

Still many animal experiments are done worldwide and Murray’s hesitation in 1772 to evaluate such results as relevant for human beings it still valid.

Lars-Erik Appelgren, prof. emer., BVF, SLU, Uppsala
Lars-Erik.Appelgren@slu.se

Referenser

1. Murray, J. A. *Tal om de på djur anstälde röns och försöks opålitelighet vid tillämpningen på människans kropp; hållet i Hans Kongl. Maj:ts Höga Närvaro vid inträdet, den 4 Marth, År 1772*. Tryckt hos Direct, Lars Salvius, 1772. Stockholm. 1-24. Talet finns tillgängligt i digital form: https://books.google.se/books?id=hVYrAAAAYAAJ&pg=PA56&lpg=PA56&dq=Eruum+Eruijja&source=bl&ots=SCtc-wyLhS&sig=ACfU3U0o_Pc_XAkNDIS6lztZjxSGKYuVYw&hl=sv&sa=X&ved=2ahUKEwj1747H1b7jAhVIwqYKHeZfBM8Q6AEwAHoECAIQAQ#v=onepage&q=Murray&f=false 2019-07-18.

2. Johann A Murray, urn:sbl:8580, Svenskt biografiskt lexikon (art av Olle Franzén), hämtad 2019-08-15.
3. Ghoneim, L. "Herophilus and Erasistratus: The Butchers of Alexandria" *SCIplanet printed magazine*, Summer 2017 Issue. <https://www.bibalex.org/SCIplanet/en/Article/Details?id=10296> Läst 2019-08-12.
4. <https://wellcomecollection.org/works/wuw4ge3m> Läst 2020-06-19.
5. Kruger, L. "An Early Illustrated Comparative Anatomy of the Brain: Samuel Collins' A Systeme of Anatomy (1685) and the Emergence of Comparative Neurology in 17th Century England", *Journal of the History of the Neurosciences*. 2004, 13:3, 195-217.
6. Eriksson, G. *Rudbeck 1630-1702. Liv, lärdom, dröm i barockens Sverige*. 2002, Atlantis, Stockholm, 1-656.
7. Savontaus M., Metsranta M., Vuorio E. "Retarded skeletal development in transgenic mice with a type II collagen mutation." *Am. J. Pathol.* 1996, 149, 2169-2182.
8. Hernquist, P. *Zoopharmacologia*. Handskrift HS059. Hernquistbiblioteket, Skara, 1803-1805. 1-210.
9. Davis, L. E. och Westfall, B A. "Species differences in biotransformation and excretion of salicylate." *American journal of veterinary research*. 1972, 33, 1253-1262.
10. Linné, C. von, *Carl von Linnés lappländska resa (1732)*. 1960, Levande litteratur, Natur och Kulturs klassikerserie, Stockholm, 1-191.
11. The Linnaean Correspondence: L3236 • Carl Linnaeus to Abraham Bäck, 1
12. Törneke, K., Ingvast-Larsson, C., Pettersson, K, Bergvall, K., Hedeland, M., Bondesson, U. och Broström, H. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clemastine in healthy horses." *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, 26,151-1
13. Gleeurup, K.B., Forkman, B., Casper Lindegaard, C .och Andersen, P.H." An equine pain face". *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2015, 42:1, 103-14.
14. Schmidt, E. S., Newton, G.W., Sanders, S.M., Lewis, J.P. och Conn, E.E. "Laetrile toxicity in dogs." *JAMA*, 1978, 239, 943-947.
15. Patel, H. B., Singh R. D., Mody, S. K., Modi C. M., Kamanid. R., Parekar, S. och Chuke-ware, A. "Cyanid poisoning in animals". *AGRES – An International e-Journal* , 2014, 3: 3: 202-216
16. Milazzo S, Horneber M, Ernst E. "Laetrile treatment for cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005476.
17. Obua, B. E., Ukwani, I. A. och Uchegbu, M. C."Deaths among pigs fed sole fresh casava by-products in humid southeastern Nigeria. *Animal Production Research Advances*, 2008, 4, 152-156.
18. Osbeck, P. *Dagbok öfwer en Osdindisk Resa Åren 1750. 1751. 1752 ... , 1757*, Lor. Ludv. Grefing, Stockholm.
19. Rang, H. P. och Dale, M. *Rang and Dale's pharmacology*. Ed.7, 2011, Livingstone. 1-777.
20. Appelgren, L.-E. "Mjölönriskblad - Pulvis foliae arbutus uva ursi." *Uppsala Medicinhistoriska Förenings Årsskrift*, 2017, 200-211.
21. Broodie (1964) cit. från Gross: *Arzneimittellehre für Tierärzte*. 1973, Stuttgart.
22. Appelgren, L.-E., Eneroth, G. och Grant, C. "Studies on ethylene oxide: whole body

- autoradiography and dominant lethal test in mice." *Proc. Of the Europ. Soc. Toxicol.*, 1977, v. XVII., Ed: Duncan, W.A. M. and Leonard, B.J. *Excerpta Medica*, Amsterdam-Oxford.315-317.
23. Appelgren, L.-E., Eneroth, G., Grant, C., Landström, L.-E. och Tenghagen, K. "Testing of ethylene-oxide for mutagenicity using micronucleus test in mice and rats." *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1978, 43:1, 69-71.
 24. Neill Johnson, A. "Comparative aspects of contraceptive steroids. - Effects observed in Beagle dogs." *Toxicologic Pathology*, 17, 1989, 389-395.
 25. ICH M3: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf Läst 2020-07-01.
 26. Karlmark, B. "Experiment på människor -Några glimtar från Nebukadnessar till Macchiarini." *Uppsala Medicinhistoriska Förenings Årsskrift*. 2019, 67-101

