Rådet for dyreetikk
Oppnevnt av Landbruks- og matdepartementet

Rådet for dyreetikk
Kristian Ellingsen-Dalskau, sekretær
Veterinærinstituttet
Postboks 750 Sentrum
0106 Oslo
Tlf.: 917 02 970/ 23 21 63 77 Faks: 23 21 63 01
e-post: Kristian.Ellingsen@vetinst.no
Hjemmeside: http://www.radetfordyreetikk.no
Facebook: https://www.facebook.com/radetfordyreetikk/

Om Rådet for dyreetikk

Rådet for dyreetikk er et uavhengig, rådgivende organ som skal holde seg orientert om og vurdere prinsipielle etiske sider ved alle typer dyrehold og bruk av dyr (herunder fisk), samt forholdet til viltlevende dyr. Det skal vurdere de etiske sidene ved direkte og indirekte bruk av bioteknologiske prinsipper på dyr, og de etiske sider av moderne avlsarbeid og dyrehold, herunder bevaring av genetisk mangfold og hensynet til ville biologiske ressurser. I tillegg skal Rådet bidra til en løpende debatt om dyreetiske spørsmål i samfunnet og drive holdningsskapende arbeid.

Rådet for dyreetikk legger til grunn for sine vurderinger at dyr har en egenverdi ut over sin nytteverdi og at de skal behandles med respekt. Husdyr skal holdes i et miljø der de kan uttrykke artsspesifikk atferd, og de skal beskyttes mot unødig lidelse. Hensynet til det enkelte dyr vil imidlertid ofte måtte veies opp mot andre hensyn. De belastninger som påføres dyr må etter Rådets syn alltid stå i et rimelig forhold til den nytten mennesker mener å ha av bruken. Det vil ofte være vanskelig å avgjøre hva som er en tilstrekkelig begrunnelse for å påføre dyr belastninger. I vårt samfunn, som i andre, vil det være ulike oppfatninger om hva et etisk akseptabelt dyrehold innebærer i praksis. Rådet for dyreetikk har dyrs velferd og trivsel i fokus, men vil i sine vurderinger også ta høyde for hva som oppfattes som rimelig ivaretakelse av andre hensyn. Etter Rådets syn er det mulig å holde og bruke dyr på en måte som ivaretar hensynet til dyrets livskvalitet og verdi. Rådet arbeider for å forbedre dyrenes forhold på de områder der behovene synes åpenbare. Rådet ønsker med sine uttalelser å skape debatter i det offentlige rom som kan bidra til å klargjøre hvor grensene bør gå. Hold av dyr er en del av vår kultur og det angår derfor alle samfunnsborgere.

Embryooverføring på storfe

Uttalelse gitt av Rådet for dyreetikk, januar 2019

Innholdsfortegnelse

Forkortelser 3
Henvendelse 3
Innledning 4
Praktisk gjennomføring 4
Kort sammendrag av metodene 4
In-vivo produksjon av embryo 4
In-vitro produksjon av embryo, IVP 5
Embryooverføring, ET 6
Hvorfor embryooverføring? 6
Bedre smittevern og dyrevelferd 6
Raske genetiske fremskritt og friskere dyr 6
Etiske betraktninger i forbindelse med embryooverføring 7
Dyrevelferd 7
Donor og mottaker 7
Embryo/avkom 8
Dyrevelferd på populasjonsnivå 8
Utvikling av teknikken 9
Epigenetiske effekter - uforutsigbare effekter 9
Menneskets forhold til dyr 10
Dyrs egenverdi 10
Biodiversitet og andre påvirkninger på miljøet 10
Risiko for mindre genetisk variasjon 10
Medisinbruk og rester i miljøet 11
Oppsummeringer og konklusjon 11
Merknader 12
Referanser 13

Forkortelser

ET – Embryo Transfer/Embryooverføring

AI – Artificial Insemination/Kunstig sædoverføring

ART – Assisted Reproductive Technologies, inkluderer ET, kloning og genmodifisering

IVP – In Vitro Produced, embryo fra egg som er modnet og befruktet på laboratorium

IVP-ET – Overføring av embryo produsert in-vitro

MOET – Multiple Ovulation Embryo Transfer

LOS – Large Offspring Syndrome, problem med store kalver

OPU – Ovum Pick Up, henting av egg direkte fra eggstokkene på levende dyr

In vivo-produsert embryo – Embryo produsert fra egg befruktet i mordyret ved vanlig AI

Henvendelse

Saken er tatt opp på anmodning fra Geno. Rådet har tidligere uttalt seg om embryooverføring på storfe (1998, http://www.radetfordyreetikk.no/embryooverforing-pa-storfe/) og småfe (1994, http://www.radetfordyreetikk.no/embryooverforing-pa-smafe/).

Innledning

Teknikker for assistert reproduksjon (Assisted Reproductive Technologies, ART) har blitt brukt innen husdyravlen siden 1950-tallet. Kunstig sædoverføring (Articficial Insemination, AI) er benyttet innen storfeavlen siden 1960-tallet, og utviklingen av teknikker for embryooverføring begynte på 1970-tallet (van van Wagtendonk-de Leeuw, 2006). Embryooverføring er mye brukt i deler av verden, og i 2016 ble 516,000 in-vivo fremstilte og 448,000 in-vitro produserte storfe-embryo overført verden over (Perry 2017).

I kombinasjon med bruk av genomisk seleksjon også av mordyrene (gjøres allerede av okser i avl), kan embryooverføring føre til raskere avlsfremgang. Genetisk verdifulle dyr kan med denne teknikken få flere avkom enn det som er mulig fra naturens side, og de dyrene med mindre genetisk potensiale kan få større bruksverdi som bærere av avkom fra de genetisk verdifulle dyrene.

Innen embryooverføring brukes embryo produsert fra egg befruktet i mordyret (in-vivo) eller egg som er modnet og befruktet på laboratorium (In Vitro Produced, IVP). IVP ble tidligere koblet til problemer som store foster, økt forekomst av misdannelser og fødselsvansker (Large Offspring Syndrome, LOS). Detter er ikke lenger et problem, men IVP har fortsatt ikke like gode resultater som in-vivo produserte embryo og utviklingen av teknikken fortsetter.

Praktisk gjennomføring

Det er i Norge to aktuelle metoder å produsere embryo på, in-vivo (Multiple Ovulation Embryo Transfer, MOET) og in-vitro produserte embryo (IVP/IVF).

Kort sammendrag av metodene

Ved MOET-metoden blir donordyret hormonbehandlet for å utvikle en såkalt superovulasjon – mange eggløsninger på én brunst. Hun blir så inseminert og de befruktede eggene/embryo blir skylt ut av livmoren etter ca. en uke. Denne prosedyren kan gjentas etter ca. to måneder.

Ved IVP/IVF-metoden blir donordyret (kalv, kvige eller ku) bedøvet med epiduralbedøvelse og umodne egg hentes ut direkte fra eggstokkene med en teknikk kalt Ovum Pick Up (OPU). OPU innebærer at man ved hjelp av ultralyd og en nål via skjeden suger eggene ut gjennom et slangesystem. Prosedyren kan gjentas med 7-10 dagers mellomrom over en lengre periode. Eggene modnes og befruktes deretter på laboratorium, og etter utvikling til ferdige embryo legges de inn i mottakerdyr (Geno 2018).

In-vivo produksjon av embryo

Ved MOET-metoden blir et utvalgt hunndyr, giverkua eller donoren, behandlet med hormon som stimulerer utviklingen av flere egg samtidig i eggstokkene. Hormonsprøyte gis morgen og kveld i fire påfølgende dager, og kombineres med et annet hormon (prostaglandin) den 3. dagen, som får kua i brunst. Behandlingen fører til at det blir mange eggløsninger samtidig (superovulasjon). Giverkua insemineres de to første dagene etter at hormonkuren er

avsluttet. Eggene blir befruktet på vanlig måte av sæden oppe i eggledere. Utskylling av befruktede egg (embryoner) foretas sju dager etter inseminasjonen. På dette tidspunktet har embryoene nådd livmora, men har ennå ikke festet seg til livmorslimhinnen.

Før utskyllingen gis kua et beroligende middel samt ryggmargsbedøvelse (epiduralanestesi) og plasseres i en trang bås. Epiduralbedøvelsen, som settes mellom første og andre halevirvel, gjør at endetarm samt utvendige og innvendige kjønnsorgan blir følelsesløse samtidig som dyret står oppreist. Operatøren fører en tynn, men stiv slange (kateter) via skjeden gjennom livmorhalsen og inn til den ene delen (hornet) av den todelte livmora. Kateteret festes inne i livmora ved at en ballong fylles med 10-20 ml luft. Deretter skylles livmora ved at væske sprøytes inn, tilsammen cirka 500 ml. Væsken renner tilbake via en slange som er ført inn mot livmorhornets spiss, eller via utsuging av væske. Det er flere metoder og dertil egnet utstyr som kan anvendes. Felles er at embryoene vil føres med skyllevæsken ut av livmora til en oppsamlingsflaske. De to delene av livmora skylles hver for seg. Hele prosedyren med skylling tar omlag en halv time. Etter avsluttet skylling gis giverkua en injeksjon med et hormon (prostaglandin) som forhindrer eventuell drektighet med mange fostre, da det kan ligge igjen embryoner i livmora etter skyllingen.

Embryoene undersøkes i mikroskop for å kontrollere om de er normalt utviklet. En behandling resulterer gjennomsnittlig i 5-6 normale embryoner. Embryoene kan så enten plasseres direkte over i mottakerkyr eller dypfryses til bruk ved seinere behov. Embryonet er omgitt av en sterk egghinne som tillater vasking uten at dette skader embryo. Det er denne muligheten som gjør at handel med embryo anses som smittemessig trygt. Hvis derimot et embryo er manipulert, for eksempel i forbindelse med kjønnsbestemmelse, splitting eller genoverføring, innebærer dette at egghinnen er penetrert og at smittestoffer kan ha trengt inn.

Ei ku eller kvige kan benyttes som giverdyr flere ganger. Fra en skylling er foretatt til neste hormonbehandling kan finne sted, bør det ha gått minst to måneder. Dersom man foretar behandlingen tidligere, vil resultatet bli færre embryoner. Dette innebærer at et giverdyr teoretisk kan brukes inntil fire ganger på ett år. I praksis vil man i Norge foreta en eller to skyllinger, for deretter å inseminere dyret og la det bære fram en kalv.

In-vitro produksjon av embryo, IVP

Ved IVP/IVF-metoden blir donordyret (kalv, kvige eller ku) bedøvet med epiduralbedøvelse og plassert i en trang bås. Ved hjelp av en hånd i endetarmen holdes eggstokken tett inn mot skjedeveggen. Via skjeden føres det inn et spesielt konstruert instrument med et optisk hode, slik at man kan se eggstokken på en ultralydskjerm. Instrumentet inneholder en kanyle som stikkes gjennom skjedeveggen og inn i hver enkel eggblære i eggstokken, hvorpå innholdet med det umodne egget suges ut. Teknikken kalles Ovum Pick Up (OPU). Det hele overvåkes via ultralydbildet, og eggstokken manipuleres slik at flest mulig eggblærer blir tilgjengelige for kanylen. Prosedyren gjentas på motsatt side. I gjennomsnitt får man sju egg fra et dyr. Oppsamlingen tar ca. 15 minutter. Prosessen kan gjentas 1 gang hver uke eller annenhver uke.

De umodne eggene modnes på laboratoriet, befruktes og dyrkes videre på laboratoriet. Embryoene overføres så til livmora på mottakerkyr som er i «riktig» fase i brunstsyklus, tilsvarende som ved in vivo teknikken.

Embryooverføring, ET

Overføring av embryo til mottakerkua vil for dyrets vedkommende medføre samme prosedyre uansett om embryonet overføres ferskt eller frossent, og om befruktning av eggcellen har skjedd i giverkua eller på laboratoriet. Mottakerkyr må være i samme fase i brunstsyklus som giverkua, altså på dag 7 etter brunst. Det er derfor vanlig at mottakerkua er hormonbehandlet slik at brunsttidspunktet lettere kan fastslås. Mottakerdyret får ryggmargsbedøvelse (prosedyren kan også gjøres uten epiduralbedøvelse, dette gjøres bl.a. i Finland), eventuelt etter et forutgående beroligende middel. Overføringen av et befruktet egg skjer omtrent som en vanlig inseminasjon, men embryonet deponeres lenger inn i livmora. Bedøvelse gis av hensyn til at plasseringen av embryonet skal skje uten risiko for å skade livmorslimhinnen dersom dyret er urolig. Kua er ikke i brunst, og passering av den trange livmorhalsen kan ta lengre tid enn ved inseminasjon.

Ved embryooverføring legges det rutinemessig inn kun ett embryo. I en del andre land er det vanlig å legge inn flere embryoner samtidig, både fordi tidlig fosterdød forekommer hyppigere enn etter ordinær inseminasjon, men også fordi tvillingfødsler kan være ønsket, f.eks. hos kjøttfe. Det er ikke observert flere seinaborter eller større skadefrekvens på kalver som er født etter embryotransplantasjon etter in vivo befruktning, enn ved inseminasjon.

Hvorfor embryooverføring?

Bedre smittevern og dyrevelferd

Handel med levende dyr er forbundet med risiko i forhold til spredning av smittsomme sjukdommer. Embryoner kan, på tilsvarende måte som sæd, fryses ned og oppbevares i lang tid. Spesielt embryo, og i noe mindre grad sæd, representerer liten fare for smittespredning, og er langt å foretrekke framfor import av livdyr. Transport av levende dyr, spesielt lange transporter, innebærer risiko for nedsatt dyrevelferd, noe som unngås helt med transport av nedfrosne embryo.

Raske genetiske fremskritt og friskere dyr

I en besetning kan man ved hjelp av genomisk seleksjon i kombinasjon med embryooverføring avle bare på de dyrene med verdifulle/ønskede gener. Genetisk verdifulle dyr kan få flere avkom enn det som er mulig fra naturens side, og dyrene med mindre genetisk potensiale kan få større bruksverdi som bærere av avkom fra de genetisk verdifulle dyrene. Dette kan raskt gi generelt bedre helse og/eller bedre produksjon i besetningen, noe som kan være positivt for dyrevelferden, for bondens økonomi, og for samfunnet med mindre bruk av antibiotika.

Embryooverføring åpner også for en rask overgang til en ny storferase i en besetning, f.eks. fra melkeku til kjøttfe, og bevaring av truede raser.

Etiske betraktninger i forbindelse med embryooverføring

Etikk handler om hvorfor noe kan anses være rett eller galt. Ulike interesser veies opp mot hverandre, f.eks. menneskets interesser mot dyrenes interesser, eller enkeltindividets interesser mot populasjonens interesser. Noen mener dyrene har en ukrenkelig egenverdi (intrinsic value) og at menneskelig kontroll over deres liv er prinsipielt feil. Andre mener at ubehag eller belastning for enkeltindivider kan veies opp av fremskritt og forbedring i velferd og livskvalitet hos et større antall individer. Det finnes også de som mener at naturen som helhet ikke skal manipuleres. Etiske hensyn å ta i forbindelse med embryooverføring kan deles in i faktorer knyttet til videre utvikling av teknikken, dyrevelferd, menneskets forhold til dyr samt biodiversitet og andre påvirkninger på miljøet (Swart 2014).

Vurderinger av hva som er rett eller feil kan ikke fås frem med fakta fra forskning, men er noe som enhver person og ethvert samfunn må finne ut. Noen vurderinger om rett og feil finnes i lover, som er et uttrykk for hva et demokratisk samfunn syns er rett eller feil. Enten man slutter seg til at embryooverføring er etisk forsvarlig eller ikke, er det viktig med saklig informasjon fra forskere eller andre ansatte, og at man legger frem relevante etiske argumenter for det standpunktet man velger (Eriksson et al. 2018).

Dyrevelferd

Det finnes begrenset vitenskapelig litteratur om dyrevelferdsmessige utfordringer koblet til prosedyrer og håndtering i forbindelse med ART. Embryooverføring, og andre ART, kan ha påvirkning på dyrenes velferd, både på individuell og populasjonsnivå, og på kort og lang sikt (Campbell & Sandoe 2015). ET innebærer flere, og mer invasive, prosedyrer på dyrene sammenlignet med AI, særlig for donordyr og særlig i forbindelse med OPU. Både rektalisering og vaginale undersøkelser er vist å årsake stressreaksjoner hos melkekyr (Kovacs et al. 2014, Pilz et al. 2012).

Donor og mottaker

Donordyr og mottakerdyr blir ofte behandlet med hormoner for å stimulere eggløsning og/eller synkronisere syklus. Donordyr blir ved OPU ofte bedøvd med epiduralbedøvelse. Epiduralbedøvelse kan være smertefullt (Petyim et al. 2007), og innebærer en risiko for akutte og kroniske skader på diskene i ryggen (McEvoy et al. 2002, 2006), noe som kan gi kronisk smerte i halen og sammenvokste virvler (FAWC 2004). Petyim et al. (2007) fant ingen patologiske forandringer årsaket av epiduralbedøvelse, og konkluderte at hvis epiduralbedøvelse gis på en mindre smertefull måte, f.eks. med lokalbedøvelse, kan OPU utføres gjentatte ganger uten signifikant negativ påvirkning på dyrevelferden.

For å finne dyr med god potensiale for å brukes innen ART, og for å korte generasjonsintervallene, gjøres genomisk kartlegging og OPU av dyr allerede fra ca. 5 måneders alder (Moore & Hasler 2017).

Man kunne tenke seg en risiko for overutnyttelse av de genetisk beste dyrene, med negativ påvirkning på dyrevelferden. McEvoy et al. (2006) mener at dyrene med «elite genotype» er verdifulle og at deres velferd og reproduktive aktivitet blir vel tatt vare på. Dessuten er avlsselskapene ute etter rask genetisk utvikling og har ikke interesse å bli værende lenge med hvert dyr.

Bonilla et al. (2014) konkluderte at det var liten påvirkning på mordyret av å bære et foster etter IVP-ET. Mange innsatte embryo dør tidlig i drektigheten. Hvorvidt velferden til mottakerdyret blir påvirket av gjentatte mislykkede embryoinnsett, er uvisst.

Embryo/avkom

På hvilket tidspunkt et embryo eller foster er å regne som et individ, altså i stand til å ha god eller dårlig velferd, er noe av et filosofisk spørsmål (Eriksson et al. 2018). Campbell (2018) konstaterer at et embryo ikke har evne til å lide, men at alt som kan skade embryo, og årsake smerte, lidelse, stress eller skade for det individ det skal utvikles til, er noe det må tas hensyn til. Campbell et al. (2014) mener det er mange usikkerhetsfaktorer og mangel på kunnskap om evne til lidelse hos fostre og nyfødte, og at nåværende lover for beskyttelse av disse dyr ikke reflekterer denne usikkerheten.

Det mangler fortsatt kunnskap om effekter på helse og dyrevelferd på avkom etter kalver født etter IVP-ET. Avkom etter IVP-ET hadde tidligere økt sannsynlighet å bli født med misdannelser, særlig «Large Offspring Syndrome» (LOS), hvilket førte til store kalver, fødselsvansker og kalvedødelighet, og dermed negativ påvirkning på dyrevelferden for både ku og kalv. Gjennom utvikling av teknikken, bl.a. forandringer av det medium som eggcelle og embryo modnes i på laboratoriet, er dette ikke lenger et stort problem (Stroebech et al. 2015). Man ser imidlertid fortsatt negativ påvirkning på avkommet ved IVP-ET sammenlignet med AI: høyere fødselsvekt (Siqueira et al. 2017) og mere fødselsvansker og større sannsynlighet for dødfødte eller tidlig død etter fødsel (Bonilla et al. 2014). IVP med kjønnssortert sæd er blitt koblet til avvikelser i embryooverlevelse, fødselsvekt, tilvekst etter fødsel, dødelighet, avkommets egenskaper (fenotype) og produksjonsegenskaper hos voksne melkekuer (Siqueira et al. 2017, Hansen & Siqueira 2017).

Dyrevelferd på populasjonsnivå

Som beskrevet ovenfor, kan bruk av embryooverføring raskt gi genetiske fremskritt og friskere dyr. I de nordiske landene har helse vært en del av avlsmålene i lang tid, og fruktbarhet og robust helse er blant fortrinnene til NRF. Dette er positivt for dyrevelferden, og hvis dette dyrematerialet eksporteres til andre land blir det en større populasjon av friske og robuste dyr.

For at det skal være en reell positiv effekt for dyrevelferden, er det viktig at fordelene fra teknikken ikke utnyttes på en feilaktig måte – at dyr er friskere/mer sykdomsresistente må ikke være en unnskyldning for å holde dyrene i en dårligere eller mindre hygienisk miljø (Eriksson et al. 2018).

Husdyravl er del av et globalt marked og dyrematerialе transporteres mellom land i hele verden. Embryo produsert i Norge kan dermed bli eksportert til land med annen syn på dyr

og dyrevelferd, og med mindre strikte dyrevelferdslover enn vi har i Norge. Det kan for eksempel bli til land der det av tradisjon er hardere håndtering av dyr, med mindre bruk av smertestillende (ved f.eks. OPU), eller land der det er vanlig med slakting uten bedøvelse. Dyrene/embryo kan også ende opp i land med varmere klima enn i Norge, hvilket kan påføre dyrene stor påkjenning i form av varmestress.

Utvikling av teknikken

Det er en stadig økning av ET med embryo produsert in-vitro (IVP) sammenlignet med in-vivo (Perry 2017). Man har imidlertid ikke like gode resultater ved embryooverføring (ET) med embryo fra IVP som ved in-vivo embryo (Stroebech et al. 2015). Teknikken med IVP-ET er enda ikke så velfungerende og forutsigbar som ønsket, og mye forskning pågår for å forbedre resultatene. Dette stiller spørsmål om etikken ved å «forbruke» dyr – mange donordyr, mottakerdyr og, særlig, mange embryo kommer å bli involvert i en videre utvikling av teknikken. Prosedyrer relatert til avl utført av bønder eller avlsselskap trenger ikke etisk godkjenning, mens om prosedyrene var en del av et dyreforsøk så hadde opplegget, i samsvar med EUs direktiv 2010/63/EU, måttet gå igjennom etisk granskning (Eriksson et al. 2018).

I tillegg til embryokvalitet og faktorer hos mottakerdyret, mener Galli (2017) at også de personer som utfører behandlingene og som håndterer embryo på lab'en er av stor betydning for resultatene. Egg og embryo er skjøre, og kommer til å være skjøre uansett tekniske fremsteg og bedre utstyr, og det stiller krav på ferdighet hos personalet. Galli (2017) mener også, at utviklingen av ART har nådd et platå, siden biologiske og tekniske begrensninger og variasjoner bare gir små muligheter for forbedring av teknikken med IVP.

Epigenetiske effekter - uforutsigbare effekter

Et embryo har all DNA fra moren og faren. Men nøyaktig hvilke gener, og hvordan, som blir uttrykket påvirkes bl.a. av foreldredyrenes ernæringsmessige status og faktorer i miljøet (først i dyrkingsmediet der eggene modnes og embryo utvikles, deretter i livmoren og miljøet der mottagerdyret lever under drektigheten). Dette kalles epigenetiske forandringer og er normale mekanismer som kan være reversible eller ikke. De er en tilpasning til det omgivende miljøet og kan arves videre til neste generasjon. De epigenetiske forandringene kan påvirke avkommet på forskjellige måter, f.eks. dets fertilitet, resistens mot sykdommer, produksjon eller livslengde. De siste årene har man fått økt forståelse for betydningen av embryoets mikromiljø tidlig i utviklingen, og samspillet mellom endometriet (livmorslimhinnen) og embryoet. Mye tyder på at prosedyrer brukt ved ART (Assisted Reproductive Technology), og dermed embryooverføring, kan kobles sammen med epigenetiske forandringer og avvikende genekspresjon. Kunnskap om mekanismene for epigenetiske forandringer mangler for storfe så vel som for mus og menneske på dette område, og EFSA etterlyser flere studier på epigenetisk regulering (EFSA, 2016). Dette betyr at selv om man bruker dyr utvalgte med genomisk seleksjon, der man kjenner genomet deres, så vet man ikke helt hva resultatet blir.

Disse epigenetiske forandringene, som også kalles "Developmental Origins of Health and Disease" (DOHaD), kan ha effekter på avkommet både under drektigheten, men også etter fødsel og på det voksne individ (Robles & Chavatte-Palmer 2017). Siden produksjonsdyr

sjelden lever så lenge at mulige langtidseffekter rekker å gi seg til kjenne, er dette et lite utforsket område for dyr. ART på mennesker er imidlertid et viktig samfunnstema med stor forskningsaktivitet (Duranthon & Chavatte-Palmer 2018).

Menneskets forhold til dyr

ART brukes på produksjonsdyr for å få raskere genetisk utvikling, heller enn som følge av infertilitet, slik som det er på menneske (Duranton el al. 2017). Det ligger globale markedskrefter bak utviklingen, men også store muligheter til fordeler for det lokale og globale samfunnet med friskere dyr, bedre produksjon, mindre bruk av antibiotika og mindre påvirkning på miljøet.

Kunnskap fra utvikling av ART på dyr brukes til viss grad innen utvikling av ART på mennesker, og motsatt (Sirard, 2017). ART på mennesker og dyr har ulike utfordringer og mål, f.eks. får langtidseffekter på et menneskelig avkom stor betydning for individet, dens familie og samfunnet. Trenger ART på dyr å være like avansert som ART på menneske? Det er viktig at kommersiell utvikling av ART for dyr og utvikling av ART for menneske ikke blandes sammen, da det i det senere tilfellet dreier seg om dyreforsøk, med andre lover som blir aktualisert, se henvisning til EUs direktiv 2010/63/EU ovenfor.

Dyrs egenverdi

Mennesket har lenge levd sammen med dyr, og brukt dyrene til ulike formål. Hvordan vi kan bruke dyrene er bl.a. regulert i lover, som skal beskytte dyrene fra å bli utsatt for lidelse. I tillegg til lover, har vi som samfunn også en «uskrevet avtale» om menneskets forhold til dyr; generelle retningslinjer om hvordan vi omgås dyr og hva vi kan gjøre med dem og bruke dem til.

Produksjonsdyrs reproduksjon er i stor grad styrt av mennesket. Man har lenge brukt genomisk seleksjon for å velge ut hanndyrene med de mest ønskede genene. Med embryooverføring kan man også selektere på hunndyr-siden. Dette ville være å gå enda lengre fra naturlig reproduksjon, og her finnes en risiko for økt instrumentalisering og rasjonalisering av husdyrproduksjonen – at mennesker i enda høyere grad ser dyrene som verktøy det bare er å ta i bruk. Swart (2014) diskuterer i sin artikkel at teknikk og samfunn utvikles parallelt – de påvirker og styr hverandre. Embryooverføring og IVP er en forutsetning for, og skaper mulighet for, neste «trinn» innen bioteknikk: kloning og genmodifisering. Swart mener det er viktig å være bevisst de små trinnene som tas, og at det er viktig med en samfunnsdebatt om hvilken relasjon det skal være mellom menneske, dyr og miljø (Swart, 2014). Er det f.eks. ønskelig gjennom genomisk seleksjon å få dyr som virker mindre følsomme for faktorer i oppstallingen, hvis det er en følge av at dyrene gjennom avl har blitt «formet» slik at de ikke lenger oppviser normal/naturlig adferd?

Biodiversitet og andre påvirkninger på miljøet

Risiko for mindre genetisk variasjon

Å bruke færre dyr i avlen synes å kunne være en risiko for minsket genetisk variasjon. I praksis er dette sannsynligvis ikke en stor risiko, siden avlsselskapene er opptatt av å bevare den genetiske bredden for å ha nok gener å ta av. Genkartlegging gir mulighet for ytterligere

kontroll av variasjon i avlsmaterialet.

Medisinbruk og rester i miljøet

Ofte blir hormoner brukt for å stimulere eggløsning, superovulasjon, og for å synkronisere syklus hos donor og mottaker. Vanligst er bruk av follikkelstimulerende hormon, FSH, eller prostaglandiner. Det går også å bruke østrogen eller progesteron. En risiko med hormonbruk er aktive restsubstanser som spres i miljøet og i produktene fra dyrene. Denne risikoen er tilstede for steroidhormonene østrogen og progesteron, men ikke for de vannløselige peptidene FSH og prostaglandin (Malekinejad & Rezabakhsh 2015).

Friskere dyr trenger mindre behandling med medisiner, som antibiotika. Overdreven bruk av antibiotika er en trussel i hele verden, og minsket bruk av antibiotika er av global interesse.

Oppsummeringer og konklusjon

I Norge er det to aktuelle metoder å produsere embryo på: In-vivo (Multiple Ovulation Embryo Transfer, MOET) hvor eggene befruktes inne i dyret, og in-vitro (IVP/IVF) hvor eggene befruktes i et laboratorium. I sin uttalelse fra 1998 stiller Rådet for dyreetikk (RDE) seg svært kritiske til sistnevnte metode. I deres oppsummering står det:

Bruk av umodne egg innsamlet fra slaktehusmateriale eller fra levende dyr («ovum-pick-up») er uløselig knyttet til bruk av prøverørsbefruktning. Det økte omfanget av fødselsvansker, misdannelser og kalvedødelighet som iallfall foreløpig er knyttet til prøverørsbefruktning, er etter Rådets syn alene grunn nok til å avvise denne.

Utvikling av IVP/IVF-metodikken har ført til at Large Calf Syndrome ikke lenger er et stort problem. RDE vil derfor 20 år senere ikke avvise prøverørsbefruktning så kategorisk som i 1998. Teknikken er imidlertid ikke uten utfordringer. Ved in-vitro-produksjon er det fremdeles høyere frekvens av økt fødselsvekt, økt forekomst av fødselsvansker, større sannsynlighet for dødfødte og tidlig død etter fødsel sammenliknet med inseminering. Videre har in-vitro produksjon med kjønnssortert sæd blitt koblet til avvik i embryooverlevelse, fødselsvekt, tilvekst etter fødsel, dødelighet, avkommets egenskaper (fenotype) og produksjonsegenskaper hos voksne melkekuer.

Uavhengig av metode (in-vivo eller in-vitro), har embryooverføring også andre etiske utfordringer. Embryooverføring innebærer flere og mer invasive prosedyrer sammenliknet med inseminering, som igjen betyr en relativt stor belastning for enkeltdyr. Både rektalisering og vaginale undersøkelser er vist å forårsake stressreaksjoner hos melkekyr. Epiduralbedøvelse kan være smertefullt og innebærer en viss risiko for akutte og kroniske skader på diskene i ryggen. Det er imidlertid viktig å understreke at embryooverføring per i dag ikke er ment å erstatte tradisjonell inseminering eller er tenkt tatt i bruk på produsentnivå. Metodikken skal brukes for å effektivisere avlsarbeidet hos avlselskapene, altså på nivået over enkeltprodusentene. Det er også viktig å huske på at dyrene som benyttes ved embryooverføring er verdifulle og at deres velferd og reproduktive aktivitet blir vel tatt vare på.

Embryooverføring har også en rekke fordeler. Ved å ta metodikken i bruk, øker man hastigheten på avlsarbeidet. Dette betyr at man på kortere tid kan avle fram mer robuste dyr med god helse. Dette kan igjen bidra til bedre produksjon, økt dyrevelferd, mindre bruk av antibiotika og mindre påvirkning på miljøet nasjonalt og internasjonalt. Transport av embryoer er også smittemessig trygt og å foretrekke fremfor transport av levende dyr.

Det hevdes at embryooverføring er en forutsetning for, og skaper mulighet for, neste «trinn» innen bioteknikk: kloning og genmodifisering. RDE ønsker ikke å ta stilling til disse problemstillingene i denne uttalelsen, men det er også andre usikkerhetsmomenter knyttet til embryooverføring. Som allerede nevnt er teknikken med IVP-ET er enda ikke så velfungerende og forutsigbar som man skulle ønske. Man vet dessuten lite om hvordan epigenetikken påvirker prosessen, selv om det genetiske materialet er kjent. Dette betyr at mange donordyr, mottakerdyr og – særlig, mange – embryoer kommer å bli involvert i en videre utvikling av teknikken.

På bakgrunn av dette ønsker RDE å si et betinget ja til embryooverføring hos storfe. Rådet anerkjenner at belastningen på enkeltindivider kan være stor og at mye utviklingsarbeid gjenstår. Allikevel er potensialet for å bedre helse og velferd på global skala så stort at bruk av metodikken – tross sine utfordringer – kan forsvares. RDE anbefaler Landbruks- og Matdepartementet å utarbeide en egen forskrift for å klargjøre hvilke kriterier som må oppfylles for at embryooverføring hos storfe skal kunne gjennomføres på en måte som er til fordel for dyrevelferden.

Merknader

Selv om Rådet for dyreetikk publiserte denne uttalelsen i januar 2019, er den skrevet av medlemmene som hadde sin oppnevningsperiode i 2016-2018.

Rådet for dyreetikk takker Sofia Wiberg for hennes arbeid i forbindelse med utarbeidelsen av denne uttalelsen.

Referanser

Bonilla, L., Block, J., Denicol, A. C. & Hansen, P. J. (2014). Consequences of transfer of an in vitro-produced embryo for the dam and resultant calf. *Journal of Dairy Science*, vol. 97, ss. 229–239. http://dx.doi.org/ 10.3168/jds.2013-6943

Campbell, M. L. H. (2018). Equine embryo research ethics – should we worry? *Equine Veterinary Journal*, vol. 50, ss. 384–385. DOI: 10.1111/evj.12816

Campbell, M. L. H. & Sandøe, P. (2015). Welfare in horse breeding. *Veterinary Record*, ss. 436-440. doi: 10.1136/vr.102814

Campbell, M. L. H., Mellor, D. J. & Sandoe, P. (2014). How should the welfare of fetal and neurologically immature postnatal animals be protected? *Animal welfare*, vol. 23 (4), ss. 369-379.

Duranthon, V. & Chavatte-Palmer, P. (2018). Long term effects of ART: What do animals tell us? *Molecular Reproduction and Development,* vol. 85, ss. 348–368. DOI: 10.1002/mrd.22970

EFSA (European Food Safety Authority) and Bahadori, T., Bell, D., Ceccatelli, S. et al. (2016). EFSA Scientific Colloquium 22 - Epigenetics and Risk Assessment: Where do we stand? *EFSA Supporting publication* 2016: EN-1129. 28pp.

Eriksson, S., Jonas, E., Rydhmer, L. & Röcklinsberg, R. (2018). Invited review: Breeding and ethical perspectives on genetically modified and genome edited cattle. *Journal of Dairy Science*, vol. 101 (1), ss. 1-17.

European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Off. J. L 276.

FAWC (2004). Report on the Welfare Implications of Animal Breeding and Breeding Technologies in Commercial Agriculture. Tillgjengelig: https://www.gov.uk/government/publications/fawc-report-on-the-welfare-implications-of-breeding-and-breeding-technologies

Galli, C. (2017). Achievements and unmet promises of assisted reproduction technologies in large animals: a personal perspective. Animal Reproduction, vol.14 (3), ss.614-621. DOI: 10.21451/1984-3143-AR1005

Geno (2018). Metoder for produksjon av embryo. Tilgjengelig: https://www.geno.no/Start/Avl/embryo-i-nrf-avlen/metoder-for-produksjon-av-embryo. [270418]

Kovacs, L., Tőzsér, J., Szenci, O. et al. (2014). Cardiac responses to palpation per rectum in lactating and nonlactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, vol. 97 (11), ss. 6955-6963. https://doi.org/10.3168/jds.2014-8327

Malekinejad, H. & Rezabakhsh, A. (2015). Hormones in Dairy Foods and Their Impact on Public Health – A Narrative Review Article. *Iranian Journal of Public Health*, vol. 44 (6), ss.742-758. http://ijph.tums.ac.ir

McEvoy, T. G., Thompson, H., Dolman, D. F. et al. (2002). Effects of epidural injections and transvaginal aspiration of ovarian follicles in heifers used repeatedly for ultrasound-guided retrieval of ova and embryo production. *Veterinary Record*, vol. 151, ss. 653-658.

McEvoy, T. G., , Alink, F. M., Moreira, V. C. et al. (2006). Embryo technologies and animal health-consequences for the animal following ovum pick-up, in vitro embryo production and somatic cell nuclear transfer. *Theriogenology*, vol. 65, ss. 926–942. doi:10.1016/j.theriogenology.2005.09.008

Merton, J. S., de Roos, A. P. W., Mullaart, E. et al. (2003). Factors affecting oocyte quality and quantity in commercial application of embryo technologies in the cattle breeding industry. *Theriogenology*, vol 59 (2), ss. 651-674.

Moore, S. G. & Hasler, J. F. (2017). A 100-Year Review: Reproductive technologies in dairy science. *Journal of Dairy Science,* vol. 100 (12), ss. 10314-10331. https://doi.org/10.3168/jds.2017-13138

Perry, G. (2017). Statistics of embryo collection and transfer of domestic farm animals. *Embryo Technology Newsletter.* Proceedings of the 31st Annual Meeting of the Brazilian Embryo Technology Society (SBTE); Cabo de Santo Agostinho, PE, Brazil, August 17th to 19th, 2017.

Petyim, S., Båge, R., Madej, A. & Larsson, B. (2007). Ovum Pick-up in Dairy Heifers: Does it Affect Animal Well-being? *Reproduction of Domestic Animals*, vol. 42, ss. 623–632. doi: 10.1111/j.1439-0531.2006.00833.x

Pilz, M., Fischer-Tenhagen, C., Thiele, G. et al. (2012). Behavioural reactions before and during vaginal examination in dairy cows. *Applied Animal Behaviour Science,* vol. 138, ss. 18–27. doi:10.1016/j.applanim.2012.01.011

Robles, M. & Chavatte-Palmer, P. (2017). Does maternal size, nutrition and metabolic status affect offspring production traits in domestic species*? Animal Reproduction*, vol. 14 (3), ss.528-537. DOI: 10.21451/1984-3143-AR996

Siqueira, L. G. B., Dikmen, S., Ortega, M. S. & Hansen, P. J. (2017). Postnatal phenotype of dairy cows is altered by in vitro embryo production using reverse X-sorted semen. Journal of Dairy Science, vol. 100 (7), ss. 5899-5908. https://doi.org/10.3168/jds.2016-12539

Sirard, M.-A. (2017). The influence of in vitro fertilization and embryo culture on the embryo epigenetic constituents and the possible consequences in the bovine model. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, ss. 1-7. doi:10.1017/S2040174417000125

Stroebech, L., Mazzoni, G., Pedersen, H. S. et al. (2015). In vitro production of bovine embryos: revisiting oocyte development and application of systems biology. *Animal Reproduction*, vol. 12 (3), ss. 465-472.

Swart, J. A. A. (2014). Ethical Issues of Technologies used for Animal Breeding. SpringerReference. DOI: 10.1007/SpringerReference_385461.

van Wagtendonk-de Leeuw, A. M. (2006). Ovum Pick Up and In Vitro Production in the bovine after use in several generations: A 2005 status. *Theriogenology*, vol. 65, ss. 914–925.