
Levnedsmiddeltoksikologiske udfordringer

Institutchef Ib Knudsen, Institutet for Toksikologi, Levnedsmiddelstyrelsen

Den stoforienterede toksikologi

Toksikologien er i sit væsen en anvendt videnskab beregnet til at besvare konkrete spørgsmål. I den sidste halvdel af det 20. århundrede har de konkrete spørgsmål drejet sig om sikkerheden ved de kemiske stoffer, som samfundet ønskede at anvende i levnedsmidler, eller giftigheden af de kemiske forureninger, som samfundet opdagede i levnedsmidlerne.

Denne udfordring vil bestå også ind i det 21. århundrede, men den vil blive koblet sammen med en række nye spørgsmål:

- tester vi for de "rigtige" effekter?
- er alle effekter negative effekter?
- hvordan med kombinationseffekter, negative og positive udfald?
- hvordan kan toksiciteten af kemiske stoffer påvirkes ved binding til maden ("food as a matrix")?
- hvad med hormonlignende stoffer i maden af naturlig eller industriel oprindelse?
- hvad med madens indhold af aminosyrer, små peptider, fedtsyrer, kulhydrater?

1. Foredrag holdt ved "25-års jubileum for toksikologien ved Statens Institutt for Folkehelse 1971-1996", Oslo den 1. november 1996.

Det vigtige for det 21. århundredes stoforienterede toksikologi vil blive at skabe en erkendelsesmæssig forbindelse mellem den toksikologiske videnskab og ernæringsvidenskaben i erkendelse af, at de fleste indholdsstoffer i maden vil have en bifasisk dosis-respons kurve, hvor for lidt er skadeligt og for meget er skadeligt. Områderne helsekost og naturmedicin viser med al tydelighed, at den nuværende skarpe faglige opdeling mellem toksikologi og ernæring inden for levnedsmiddelområdet er mere bestemt af et traditionelt personophæng end af områdernes faglige indhold.

Den effektorienterede toksikologi

Det 20. århundredes toksikologi indenfor levnedsmiddelområdet har brugt en meget stor del af sine ressourcer på at studere kroniske effekter og kræft, i mindre omfang på studier af reproduktionstoksikologi og endnu mindre på allergi. Levnedsmiddeltoksikologien har i langt mindre omfang rettet sin interesse og forskning mod de effekter, der har betydning for den menneskelige trivsel i videste forstand: Et godt kredsløbssystem (=hjertekartoksikologi), demens og ældning (=neurotoksikologi), hetero- og autoimmunitet (=immunotoksikologi), påvirkning af hormonsystemerne ("endocrine disrupters"). Under autoimmunsygdomme kan nævnes visse typer af sukkersyge. Andre områder med relation til immunsystemet er allergi (fødevareallergi) og intolerans. I sin egen kategori er knogleskørhed, med delvis kobling til hormonsystemet. Som et særligt område skal nævnes interfasen mellem kemisk og mikrobiologisk toksikologi, f.eks. samvirken af mad og mikroorganismer i mavetarmsystemet, dennes indvirkning på immunsystemet, betydningen af probiotica.

i det 21. århundrede¹

Det toksikologiske testapparat

Basalt for løsning af det 20. århundredes toksikologiske opgaver har været udviklingen af testmetoder hovedsagelig i dyr. Også i det 21. århundrede vil dyreforsøgene inden for toksikologien have en central position, uanset at der kan være mange gode grunde, bl.a. etiske, til at udfase dem til fordel for f.eks. *in vitro* tests. Når dyreforsøgene trods alt vil bevare deres rolle, skyldes det, at de udgør den eneste type testsystemer, der inkluderer den totale homeostase: det vil sige det totale sammenspil mellem indtagelse, optagelse, omdannelse, effekt på centrale og decentrale organ- og celledsystemer og udskillelse via nyre, tarm, hud eller luftveje.

Dyreforsøgene i det normale, intakte dyr vil i det 21. århundrede forblive en endegyldig forsikring om sikkerhed af et stof eller levnedsmiddel for mennesker, men en række mekanistiske studier i cellekulturer *in vitro* eller i transgene dyr (specielt mus) vil medvirke til at ned sætte antallet af anvendte forsøgsdyr ved i konkrete sammenhænge at belyse de mekanistiske forhold omkring stoffers effekt/ikke-effekt. Dertil kommer anvendelse af biomarkører i parallel i mennesker, forsøgsdyr og *in vitro* systemer.

Risikoanalysen

I det 21. århundredes mediesamfund med øjeblikkelige nyheder over TV, Internet og e-mail vil en struktureret og tilgængelig risikoanalyse være af stor betydning for accept i offentligheden af udsagn om sikkerhed, risiko og acceptabilitet. Codeks Alimentarius har taget et første skridt ved at udsende et udkast til en

struktur for risikoanalysen bestående af 3 elementer: risikovurdering, risikostyring og risikokommunikation. Toksikologerne vil spille en rolle i alle 3 faser, men hovedsagelig i selve risikovurderingen.

Det vil i det næste århundrede være nødvendigt at lægge alle risikovurderinger frem i alle detaljer f.eks. på Internet, hvor andre eksperter kan/vil gå risikovurderingerne efter i sømene. Der vil til stadighed blive en offentlig debat om konklusioner og anbefalinger.

Det vil blive nødvendigt at gennemdiskutere og harmonisere de videnskabelige beslutningsregler mere end de er i dag: Hvad er et no-effect-level? En effekt? En adverse effect? Hvordan vælger man "the core study"? Skal vi bruge benchmarkmodel i stedet for no-effect-level? Hvordan skal afvigelser i testresultater i standardforsøg påvirke valget af sikkerhedsfaktorer? Hvordan sikrer vi kvaliteten af forsøgene på objektiv vis (GLP)? Hvornår er forsøg "for gamle" til at kunne anvendes? Skal risikovurderingerne og deres konklusioner fremkomme som enkeltmandsbeslutninger eller som resultat af concensusbeslutninger i ekspertfora? Kan alle data gøres tilgængelige? Hertil kommer mange andre spørgsmål, som hver for sig og tilsammen illustrerer behovet for den strukturelle proces, der vil blive et uigenkaldeligt krav i det næste århundrede og stille store krav til den enkelte forskers kunnen, uafhængighed og etik.

I risikostyringen vil toksikologerne også blive hørt, men deres udsagn vil have mindre vægt: hvordan skal en toksikolog kunne vægte priori-

teringen af en indsats overfor mange tilfælde af mavepine kontra enkelte kræftdødsfald, hvis valget står mellem disse to alternativer. Indenfor risikokommunikationen er det vigtigt, at toksikologer stiller op og fortæller, hvordan de gør deres del af tingene.

Toksikologiens krav til det 21. århundrede

Den afgørende faktor vil være tilgang af ressourcer. Udfra et samfundsmæssigt synspunkt kan man vælge at lade bevisbyrden vedrørende sikkerhed ligge hos firmaerne, hos offentlige forskningsinstitutioner (f.eks. universiteter, sektorforskningsinstitutter) eller hos myndighederne (med egne laboratorier), eller hos forbrugerne (der i de fleste tilfælde vil bruge universitetsinstitutter). Men ressourceforbruget vil stort set være det samme.

Erfarne forskere med up-to-date viden om de enkelte områder er nødvendige for at kunne gennemføre sikkerheds- og risikovurderinger på en fagligt forsvarlig basis. I øjeblikket tegner det til, at den faglige manpower bliver den begrænsende faktor. De toksikologiske data vil i stigende grad samles i store databaser med videnskabelige artikler (MEDLINE, TOXLINE) eller specialrapporter (IUCLID), hvor de ligger tilgængelige for evaluatøernes

granskninger. Men der er for få kvalificerede toksikologer til jobbet.

I øjeblikket er der 3 grundlæggende vanskeligheder, som politikerne må tage stilling til op mod det 21. århundrede. Det ene er en mangel på uddannelse af kompetente toksikologer indenfor de enkelte discipliner. Det andet er deres uafhængighed, forstået som uafhængighed af behovet for at "tækkes" bevillingsgiverne, det være sig private eller offentlige. Det tredje er forskernes tilbøjelighed til at klumpe sig sammen i forskningsmiljøer med snævre indfaldsvinkler, hvilket dels er bestemt af begrænsede bevillinger (små forskningsmiljøer) og personlige interesser/manglende incitament til at søge nye områder.

Der er et stærkt behov for diskussion blandt beslutningstagere ved tærsklen til det nye århundrede: hvor mange midler skal gives til hele det levnedsmiddeltoksikologiske område? Til hvem skal disse midler gives? Og hvordan sikrer man sig, at der opbygges bred ekspertise og ikke kun snævre interesseområder?

Der er nok at tage fat på for levnedsmiddeltoksikologerne i det 21. århundrede. Det er ikke fantasien, der sætter begrænsningerne, men formuleringen af mål, allokering af midler og valg af metoder.