

Da den biologiske effekt af NI3C er relativt ukendt, har vi undersøgt fordelingen af NI3C i rotter. Det er interessant at se fordelingen *in vivo*, for her kan man få indblik i, hvor forbindelsen eventuelt vil have en virkning, når vi indtager den. Efter at rotterne har modtaget en tritiummærket NI3C, er fordelingen af forbindelsen blevet fulgt over tid. Denne undersøgelse viste, at NI3C hovedsageligt genfindes i leveren, maveindhold, nyrer, indhold i tarm og i blæren. Dette viser, at der sker en optagelse af NI3C, selvom det ikke kan afgøres, hvilke omdannelsesprodukter det er, der optages. Dette vil være spændende at få klarlagt. Optagelsesforsøgene med NI3C blev foretaget i samarbejde med Novo Nordisk i Måløv, hvor også den tritiummærkede NI3C blev fremstillet.

Faktaboks 4

Mængden af indolylglucosinolater i broccoli varierer meget afhængig af sort og dyrkningsforhold [11].

Glucobrassicin (I3C)	3,3-10,6 mmol/g tørstof
Neoglucobrassicin (NI3C)	3,3-21,7 mmol/g tørstof
4-hydroxyglucobrassicin	op til 0,09 mmol/g tørstof
4-methoxyglucobrassicin	0,13-0,87 mmol/g tørstof

I Laboratoriet for Molekylære Mekanismer for Kost Komponenter (Roskilde Universitetscenter) er det netop lykkedes at syntetisere 3-(hydroxymethyl)-4-methoxyindol, som er en tredje indol, der dannes i kålgrøntsager. Denne indol forventes også at hæmme væksten af forskellige typer kræftceller, og hvilke det drejer sig om skal undersøges nærmere.

E-mail-adresse
Hanne Mørkeberg:hamo@ruc.dk

Referencer

1. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Wattenberg, L. W. and W. D. Loub. »Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles«. Cancer Research 38 (1978): 1410-13.
3. Stephensen, P. U., Bonnesen, C., Schaldach, C., Andersen, O., Bjeldanes, L. F., and Vang, O. N-methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indole-3-carbinol. Nutrition and Cancer 36[1], 112-21. 2000.
4. Garikapaty, V. P. S., Ashok, B. T., Tadi, K., Mittelman, A., and Tiwari, R. K. Synthetic dimmer of indole-3-carbinol: Second generation diet derived anti-cancer agent in hormone sensitive prostate cancer. The Prostate 66, 453-62. 2005.
5. Garikapaty, V. P. S., Ashok, B. T., Tadi, K., Mittelman, A., and Tiwari, R. K. 3,3'-diindolylmethane down regulates pro-survival pathway in hormone independent prostate cancer. Biochemical and biophysical research communications 340, 718-25. 2006.
6. Neave, A. S., Sarup, S. M., Seidelin, M., Duus, F., and Vang, O. Characterization of the N-methoxyindole-3-carbinol (NI3C)-induced cell cycle arrest in human colon cancer cell lines. Toxicological sciences 83[1], 126-35. 2005.
7. Grose, K. R. and Bjeldanes, L. F. Oligomerization og indole-3-carbinol in aqueous acid. Chemical Research in Toxicology 5, 188-93. 1992.
8. Anderton M. J., Manson, M. M., Verscoyle, R. D., Gescher, A., Lamb, J. H., Farmer, P. B., Steward, W. P., and Williams, M. L. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. Clinical cancer research 10, 5233-41. 2004.
9. Stresser, D. M., Williams, D. E., Griffin, D. A., and Bailey, G. S. Mechanisms of tumor modulation by indole-3-carbinol. Disposition and excretion in male Fischer 344 rats. Drug metabolism and disposition 23[9], 965-75. 1995.
10. Hong, C., Kim, H.-A., Firestone, G. L., and Bjeldanes L.F. 3,3'-diindolylmethane (DIM) induces a G₁ cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21^{WAF1/CIP1} expression. Carcinogenesis 23[8], 1297-305. 2002.
11. Vang, O., Frandsen, H., Hansen, K. T., Sorensen, J. N., Sorensen, H., and Andersen, O. Biochemical effects of dietary intakes of different broccoli samples. I. Differential modulation of cytochrome P-450 activities in rat liver, kidney, and colon. Metabolism 50[10], 1123-29. 2001.

Når mælk bliver giftig...

Komælk kan indeholde giftstoffer fra koens føde. Det var årsagen til en katastrofal epidemi af uforklarlige dødsfald i 1700- og 1800-tallets USA. Men også ammende kvinder kan overføre kemikalier fra f.eks. arbejdsmiljø og forbrugerprodukter til barnet gennem modermælken

Af Karin Sorig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Det var et sorgens år for den 8-årige Abraham Lincoln, Amerikas kommende præsident. I 1818 mistede han først sin mor, og kort tid efter døde også en onkel og en tante. Abraham delte sorgen med mange andre amerikanere denne sensommer - årstiden, hvor familier blev udryddet, landsbyer næsten



Figur 1. Nancy Hanks døde i 1818 af mælkesyge, og er sygdommens berømteste offer, men hun var bestemt ikke den eneste. I Dubois County, Indiana, var mælkesyge skyld i mere end halvdelen af alle dødsfald tidligt i det 19. århundrede. Og på Ritchie-familiens website står om Eli Ritchie: »described by those who knew him as a tall and strong man, squarely built with broad houlders....was found dead at a camp in the Nantahala mountains where he had gone to look after his cattle. It was believed that he died of milk-sickness« ([2] <http://freepages.genealogy.rootsweb.com/~hemlockhill/Ritchie.htm>) (Ill. venligst udlånt af Lincoln Boyhood National Memorial, Indiana, US National Park Service)

uddøde eller blev forladt. Mælkesygen havde slået til igen (figur 1).

Mælkesyge

Mælkesygen kom fra komælk – det stod klart. Når mennesker drak »dårlig« mælk, forsvandt appetitten, de kastede op, blev rastløse, og deres ånde lugtede af acetone. De forgiftede bevægede sig i slow motion – derfor fik mælkesyge fik også tilnavnet »the slows«. Efter dage til uger gik patienten i koma, måske for senere at dø. Overlevende udviste ofte permanente skader. Men – hvordan havnede sygdommen i komælken? Forvirringen var total, for den diegivende ko var ofte rask nok, mens dens kalv døde, rystende som et espeløv [1].

Årsagen

Landmanden John Rowe mistede mange dyr pga. mælkesyge, men i 1838 falder femøren. Rowe har længe observeret sine dyr og mistænker en vildtvoksende plante for at være årsag til miseren. Han fodrer nogle dyr med hvid hjortetrøst (figur 2) og ser, at dyrene bliver sløve og bevæger sig langsomt og stift. De ryster over hele kroppen, når de bevæger sig. (For mange dyr er denne rysten så karakteristisk for mælkesyge, at sygdommen også blev kaldt »trembles«). Dyrene trækker besværet vejret og dør til sidst i koma. Rowe kendte nu

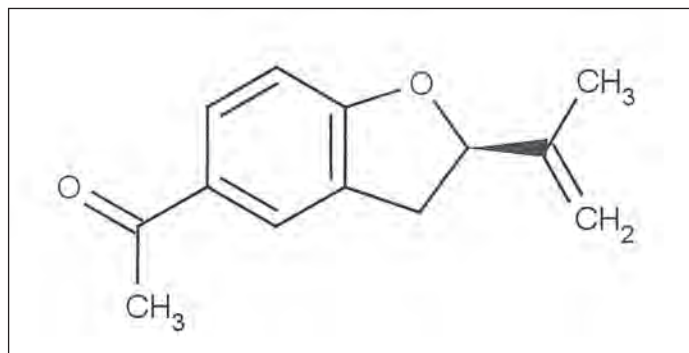


Figur 2. Hvid hjortetrøst (*Eupatorium rugosum/Ageratum altissimum*, på amerikansk white snakeroot) er en opret, ca. 100 cm høj staude med en enkelt eller ganske få, hårde eller glatte stængler. Bladene er modsatstillede og ovale med takket rand. Oversiden er mat mørkegrøn, mens undersiden er skinnende lysegrøn og svagt håret. Planten blomstrer i juli-oktober i små, kompakte, regnfan-agtige skærme. Blomsterne er snehvide og regelmæssige med smalle, spidse kronblade. Frugterne er tørre nødder med kort fnok. Rødderne er tykke og seje jordstængler med mange trævlerødder. Hvid hjortetrøst hører hjemme i det østlige USA og Canada, hvor planten vokser langs skovbryn og i overgangszonen mellem løvskov og prærie. I Wisconsin har den været meget udbredt i de »egesavanner«, der opstod som følge af afbrænding af underskoven (www.da.wikipedia.org). (Ill. G.A. Cooper. © Smithsonian Institution, Plant Image Collection (<http://persoon.si.edu/PlantImages>)).

årsagen til »trembles« – og dermed mælkesygen – og beskrev sine fund i den lokale avis. Desværre kom artiklen en berømt læge for øje. Denne læge var fuldstændig overbevist om, at mælkesyge stammer fra giftsumak (»poison ivy«) og afskrev Rowes resultater som nonsens. Så sent som i 1907 skriver en medicinsk lærebog: »Mælkesyge er en infektionssygdom, der optræder i mennesker og dyr. Sygdommen antages at stamme fra en gift fra jorden. Sygdommen spreder sig til mennesker gennem mælk, ost og smør«. Først senere i 1900-tallet – og utallige dødsfald senere – erkender man at det er hvid hjortetrøst, der forårsager mælkesyge [2;3].

Giftens mekanisme

Hvid hjortetrøst indeholder tre ketoner, tremeton, hydroxytremeton og dihydrotremeton (figur 3). Stofferne er ikke giftige i sig selv, viser reagensglasforsøg, men skal gennem leveren, hvor enzymer omdanner dem til giftige forbindelser. Den



Figur 3. Tremeton, den vigtigste af de tre giftige ketoner i hvid hjortetrøst. Stofferne bliver tilsyneladende først giftige efter metabolisme i leveren (ChemIDplus: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

kemiske struktur af disse omdannelsesprodukter er ukendt, men man ved, at de er stærkt fedtopløselige. Komælk indeholder meget mere fedt end blodet gør, så stofferne vandrer fra koens blod over i mælkefedtet. Koen skiller sig altså af med giften, men giver den samtidig videre til sit afkom, eller giften havner i mælkeprodukter [1].

Det er ikke planteketonerne, man lugter i udåndingsluften, men ketonstoffer som kroppen selv producerer. Giften hæmmer citrat synthase, det første enzym i citronsyreacyklus, der omsætter brændstofmolekyler fra maden til den energiform, kroppen



DHI
VAND • MILJØ • SUNDHED

Få styr på REACH og GHS

Sundheds- og miljøvurdering af kemikalier

- ♦ Dokumentation og anmeldelse
- ♦ Risikovurdering
- ♦ Økotoksikologiske undersøgelser
- ♦ Sikkerhedsdatablade og arbejdsmiljø
- ♦ Transport af farligt gods
- ♦ Lovgivningsovervågning

Rådgivning IT værktøjer Laboratorietest Kurser

www.dhi.dk

DHI • Center for Miljø og Toksikologi • Agern Allé 5 • Hørsholm
Tel: 4516 9200

Stof	Udfasning i Danmark*	1982 (ng/kg fedt)	1985 (ng/kg fedt)	1995 (ng/g fedt)
Dioldrin	60'erne	30	30	8
Hexachlorbenzen (HCB)	Tidlige 70'ere	160	85	33
Total-PCB	1986	940	800	442
DDTmetabolitter (<i>p,p'</i> -DDE)	1969	780	450	178
Medianværdier. Tal fra 1982 og 1985 er cirka-værdier. *Der kan have været begrænset brug i Danmark efter disse år [5].				

Tabel 1. Chlorerede kulbrinter i fedtfasen i human ammelmælk i Danmark i 1982, 1985 og 1995.

benytter som »benzin«. Når tremeton blokerer citronsyrecyklus, stiger blodets indhold af ketonstoffer så meget, at udåndingsluften lugter heraf. Når ketonstoffer hober sig op i blodet, falder pH - der opstår acidose, nogenlunde som hos patienter med en dårligt reguleret sukkersyge. Symptomerne går i sig selv, hvis den forgiftede behandles med natriumbikarbonat, indtil kroppen udskiller giften. Bikarbonat er basisk og hæver blodets pH, så den forgiftede ikke dør af for meget syre i blodet, men det vidste man ikke dengang i nybyggerland [2,4].

Mange nybyggere i borgerkrigens eftertid måtte sande, at det ikke altid er en fordel, at landet flyder med mælk. Det sidst kendte tilfælde af mælkesyge er fra 1963, hvor to små piger havde drukket mælk fra en lokal landmand, hvis køer græssede i en skovtykning overgroet med hvid hjortetrøst. Mælkesyge er altså ikke et problem i dag, primært fordi malkekøer ikke længere græsser på vidstrakte »vilde« landbrugsarealer. Selve problemstillingen er dog stadig aktuel – små, fedtopløselige miljøfremmede molekyler vandrer nemlig fra moderne kvinders blod til ammelmælk og kan skade spædbørn.

Miljøfremmede stoffer i modermælk

Modermælk er den bedste kilde til ernæring for spædbarnet og nedsætter barnets risiko for allergi og sygdom senere i livet. Men - det diende barn deler moderens udsættelse for kemiske stoffer. Nogle svært nedbrydelige, fedtopløselige stoffer hober sig nemlig op i kroppens fedtvæv. Det gælder f.eks. chlorholdige pesticider, polychlorerede biphenyler (PCB'er), der tidligere blev brugt i bl.a. elektriske anlæg, og dioxiner, der opstår ved forbrænding. Kvindekroppen skiller sig gerne af med disse fedtopløselige stoffer gennem modermælk, der har et højt indhold af fedt. Der er ca. 10 gange mere fedt i modermælk end i blod, så koncentrationen af fedtopløselige forureninger er tilsvarende højere i modermælk end i blod. Tabel 1 viser indholdet af nogle af disse stoffer i ammelmælk. Mange af stofferne kan skade nervesystemet, især hos fostret eller spædbarnet. Derfor er det yderst problematisk, hvis moderen overfører disse stoffer til barnet i det tidlige liv [5].

Hvor kommer stofferne fra

Kvinden optager de fleste af stofferne gennem maden, men visse stoffer i arbejdsmiljøet er også risikable. Bly er ét eksempel. Reglerne siger derfor, at ammende kvinder kun må arbejde med bly, hvis de kan udføre arbejdet uden at optage tungmetallet. Der kan også være behov for at beskytte amningen ved arbejde med andre fedtopløselige farlige stoffer – f.eks. nogle bekæmpelsesmidler, kviksløv og bromerede flammehæmmere [5,6].

Halveringstiden er høj for mange af de persistente stoffer, fem år og derover er ikke ualmindeligt. Heldigvis viser målinger, at mange af de skadelige stoffer trods alt forsvinder fra ammelmælk, når de udfases. Det fremgår tydeligt af tabel 1, der viser et stort fald fra midt i 80'erne til ti år senere. Forbrændingsanlæggene udledte i denne periode mindre og mindre dioxin, fordi

der kom filtre på skorstenene. Samtidig forbød mange lande brugen af PCB'er. Et andet eksempel kommer fra Sverige, hvor indholdet af bromerede flammehæmmere i modermælk faldt fra 1998 til 2000, dvs. samtidig med at svenskerne reducerede brugen af disse forbindelser betydeligt. Til gengæld er phthalater (»blødgørere«) begyndt at dukke op i modermælk. Det har dog ikke fået Sundhedsstyrelsen til at ændre sine anbefalinger om amning – fordelene ved amning overskygger langt ulemperne. For phthalaterne gælder endvidere, at kroppen hurtigt nedbryder og udskiller dem [5,7].

Fremtiden

Giftig komælk var den hyppigste dødsårsag i mange amerikanske landsamfund i det 18. og 19. århundrede. I dag er mælkesyge en saga blot, men vi kæmper i stedet med den nære fortids brug af svært nedbrydelige kemikalier. Reelt bør der slet ikke være fremmedstoffer i modermælk, men det er urealistisk i løbet af en kort årrække at fjerne de »gamle« stoffer fuldstændigt. Heldigvis er det sværere at markedsføre nye stoffer i dag, og mange af de gamle kendinger er forbudt - i hvert tilfælde i den vestlige verden. Vi kan undgå at gentage fortidens synder ved regelmæssigt at undersøge modermælk for miljøfremmede stoffer. Et af problemerne er, at mens kendte problemstoffer ofte indgår i analysen, er potentielle nye stoffer sjældent med. Det siger sig selv, at kun hvis analysen medtager nye stoffer, der optræder hyppigt i miljøet, er der mulighed for at fjerne eksponeringen, før et evt. problem vokser sig stort. Allerbedst ville det selvfølgelig være, om stoffer kun blev tilladt, når man på forhånd havde vist, at de nye kemikalier ikke hober sig op i modermælk.

E-mail-adresse

Karin Sørig Hougaard: ksh@arbejdsmiljoforskning.dk

Litteratur

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø har links til og beskrivelser af gode, gratis databaser for kemikalier i arbejdsmiljøet på www.arbejdsmiljoforskning.dk/tokslinks

Referencer

1. R. C. Beier, J. O. Norman, The toxic factor in white snakeroot: identity, analysis and prevention, Vet. Hum. Toxicol. 32 Suppl:81-8, 81-88 (1990).
2. C. M. Plummer, Poisoned milk, Chem Matters, 10-13 (1993).
3. R. L. Thomas, The Eclectic Practice of Medicine (Illustrated second edition). The Scudder Brothers Company, Cincinnati, Ohio (1907).
4. O. P. Sharma, R. K. Dawra, N. P. Kurade, P. D. Sharma, A review of the toxicosis and biological properties of the genus Eupatorium, Nat. Toxins. 6, 1-14 (1998).
5. Sundhedsstyrelsen. Indhold af dioxiner, PCB, visse chlorholdige pesticider, kviksløv og selen i modermælk hos danske kvinder 1994-94. 1-60. 1999. København, Sundhedsstyrelsen.
6. Arbejdstilsynet. At-vejledning A.1.8. Gravides og ammendes arbejdsmiljø. Februar 2002.
7. Sundhedsstyrelsen, Anbefalinger for spædbarnets ernæring. Vejledning til sundhedspersonale. Sundhedsstyrelsen, København (2006).