



# VITAMINER TIL HJERNEN

**Forskningsresultater peger i dag på, at C-vitamin spiller en nøglerolle i hjernens funktion og udvikling. Det skaber øget fokus på, hvilken betydning det kan have for de 10 % af voksne mennesker, som anslås at have C-vitaminmangel uden i øvrigt at vise sygdomstegn.**



Pernille Tveden-Nyborg  
Lektor, dyrlæge, ph.d.  
ptn@sund.ku.dk  
Pernille Tveden-Nyborg  
forsker i C-vitamins rolle  
i hjernen, især hvordan  
mangel kan påvirke  
hjernens udvikling og  
funktion.



Jens Lykkesfeldt  
Professor, ph.d., dr.med.  
jopl@sund.ku.dk  
Jens Lykkesfeldt forsker  
i betydningen af antioxi-  
danter og oxidativt stress  
og deres anvendelse  
som biomarkører for ud-  
viklingen af sygdomme  
hos mennesker og dyr.

Begge ved Inst. for Veterinær Sygdomsbiologi  
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet  
Københavns Universitet

**D**en største fare for mange sømænd før i tiden var hverken storme eller søslag – det var sygdommen skørbug. Sygdommen tog livet af tusindvis af søfolk, før man opdagede, at den er let at forebygge ved hjælp af saften fra fx citroner. Siden har man indkredset den egentlige årsag: Mangel på C-vitamin, og i dag er skørbug meget sjælden.

Når skørbug nu er så sjælden, hvorfor så interessere sig for C-vitaminmangel i dag? Sagen er, at ny forskning viser, at selv meget begrænset C-vitaminmangel kan have varige konsekvenser for hjernens udvikling. Samtidig viser store befolkningsun-

dersøgelser, at 10-15 % af alle voksne i fx USA og Europa har C-vitaminmangel – et tal, der sandsynligvis er endnu højere i udviklingslande. Visse befolkningsgrupper er særligt udsatte for C-vitaminmangel – fx rygere, hvor store dele af deres C-vitamin forbruges til at afgifte tobaksrøgen. Ufødte- og spædbørn er også i øget risiko, fordi kroppen har brug for mere C-vitamin, mens den vokser, og fordi mødre overfører egen C-vitaminstatus til barnet under graviditet og amning.

## Det daglige C

Næsten alle pattedyr kan selv danne C-vitamin i leveren, men fx primater (herunder mennesker),

marsvin og flagermus er afhængige af at få det livsnødvendige vitamin tilført gennem kosten. Det skyldes en blokerende mutation i genet for enzymet L-gulonon-γ-lactone oxidase, der katalyserer det sidste trin i biosyntesen af C-vitamin.

C-vitamin oplagres ikke i kroppens fedtvæv, fordi det er et vandopløseligt vitamin, og der er derfor kun en begrænset mængde for kroppen at tære på, hvis der opstår en længere periode med for lavt indtag. C-vitaminmangel kan diagnosticeres med en blodprøve, og således defineres en koncentration mindre end 23 μmol/L som "mangel" og en koncentration under 11 μmol/L

← Mest kendt for at indeholde C-vitamin er nok citrusfrugterne, men fx broccoli, peberfrugter, kiwi og salat udgør også en betydelige kilde, og i realiteten indeholder alt frugt og grønt C-vitamin. Den daglige tilførsel er bedst i form af frisk frugt og grønt, fordi C-vitamin hurtigt nedbrydes (oxideres) ved opvarmning og forarbejdning. For de flestes vedkommende dækkes C-vitaminbehovet nemt ved at følge Sundhedsstyrelsens anbefaling om 6 stykker frugt/grønt om dagen eller via en multivitaminpille.

som "alvorlig mangel". Nuværende anbefalinger til voksne fastsætter en koncentration på omkring 50  $\mu\text{mol/L}$  i blodet som tilstrækkelig og ca. 70-80  $\mu\text{mol/L}$  som mættet. I Danmark er den gældende anbefalede daglige tilførsel (ADT) på 80 mg for voksne, og hvis man følger Sundhedsstyrelsens anbefaling om 6 stykker frugt/grønt dagligt, vil man nok nærmere ligge på 200 mg, hvilket også af mange anses for at være et mere optimalt niveau.

Når vitaminet indtages gennem kosten eller som kosttilskud, optages det i ioniseret form (askorbat) over tarmvæggen og fordeles med blodbanen rundt i kroppen. Fordelingen til kroppens organer styres omhyggeligt af nogle specialiserede transport-proteiner bundet til cellemembranen. Her udmærker hjernen sig ved at have et indhold af C-vitamin op imod 100 gange højere end i blodet, og selv under en længerevarende mangelsituation kan hjernen opretholde niveauer 500 gange højere end blodets på bekostning af resten af kroppens organer. Hjernens evne til at "trække" C-vitamin ud af blodbanen og ind i hjernen skyldes især et specifikt transportprotein kaldet SVCT2 (sodium dependent vitamin C co-transporter 2). Hvis man blokerer denne transport, standses hovedparten af hjernens C-vitaminoptag. Genmodifice-



## Om mennesker og marsvin

De fleste pattedyr danner selv C-vitamin, men ganske få arter – blandt andre mennesker og marsvin – har på grund af en mutation i enzymet, som danner C-vitamin, et livsnødvendigt behov for at få stoffet gennem kosten. Denne mutation er sket for tusinder af år siden, og vores forskning tyder på, at netop disse arter har tilpasset sig ved at effektivisere evnen til at optage, transportere og tilbageholde C-vitamin i kroppen. Derfor er marsvinet en enestående og helt naturlig model til at forske i C-vitaminmangel hos mennesker, modsat andre forsøgsdyr som mus, rotter eller grise, der alle selv danner stoffet. Derudover er marsvin meget udviklede ved fødslen, fx svarer hjernen hos et nyfødt marsvin omtrent til et 1½-2 år gammelt barn. På den måde kan påvirkningen af C-vitaminmangel på hjernens udvikling også under graviditeten studeres i denne dyreart.

Billedet viser et ungt hun-marsvin som har været en del af et tre måneders fodringsforsøg om C-vitaminmangel og en mulig påvirkning af hjernen. Marsvinene opstaldes i åbne staldmiljøer med fri adgang til foder, vand, hør og halm, og tilses flere gange dagligt.

Foto: Pernille Tveden-Nyborg

rede mus, der fødes uden denne transportfunktion, dør umiddelbart efter fødslen med blødninger i og omkring hjernen. Tilførslen af C-vitamin til hjernen er altså helt afgørende for at få levedygtigt afkom.

### C-vitaminets rolle i hjernen

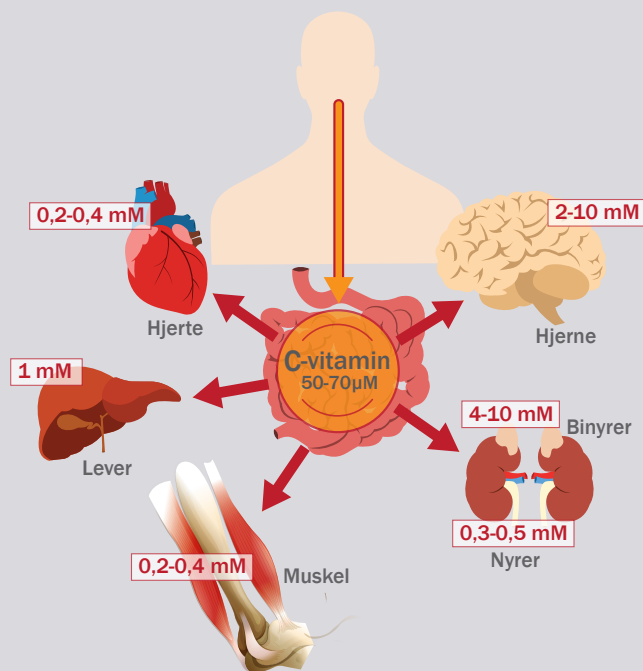
Alle kroppens celler udsættes konstant for angreb fra forskellige reaktive iltmolekyler, herunder de såkaldte radikaler, som kan forårsage cellens makromolekyler, så de mister deres funktionelle egenskaber. C-vitamin er en af kroppens mest effektive antioxidant og er i stand til at reducere ethvert fysiologisk relevant frit radikal. Stoffet sørger dermed for balance

i niveauet af frie radikaler og forhindrer oxidativt stress, som ellers ville føre til celledød. Denne antioxidant-effekt er der brug for overalt i kroppen – ikke mindst i hjernen, der har et meget højt indhold af de flerumættede fedtsyrer, som er meget følsomme for oxidation. Den unge hjerne under udvikling er særligt følsom, fordi den er i voldsom vækst. Celler i vækst har et højt stofskifte, og derved øges produktionen af frie radikaler, hvorved mere C-vitamin er nødvendigt for at modvirke den ellers skadelige ubalance. Samtidig har kroppen hos nyfødte og unge endnu ikke et modent antioxidant-forsvar, så eventuelle



## C-vitamin i kroppen

Når man spiser C-vitamin med kosten eller i en vitaminpille, optages det via tarmsystemet primært på sin ioniserede form – askorbat – til blodbanen. Herfra fordeles askorbat til kroppens organer og holdes i balance via komplicerede transport- og genbrugsmekanismer i cellerne. Overskydende C-vitamin udskilles gennem urinen via nyrerne. Niveauerne af C-vitamin er meget forskellige i kroppens væv, de højeste (op til 10 mM) finder man i hjernen og i binyrerne. Hjernen er helt speciel, fordi den mættes hurtigere med C-vitamin end resten af kroppen, og den kan ydermere opretholde et meget højt niveau selv under langvarig mangel, mens mængden i resten af kroppens organer hurtigt falder. Hjernen får altså

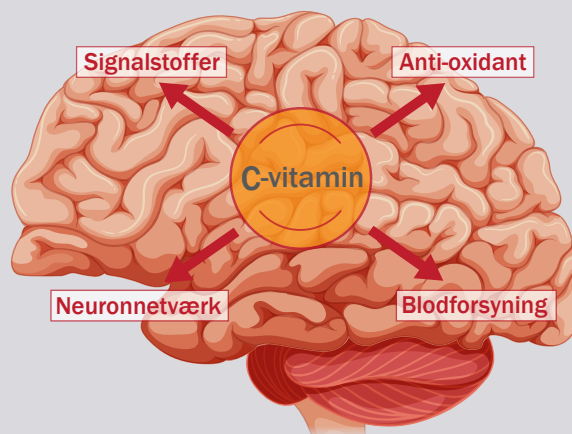


både først og mest, når C-vitaminet skal fordeles, hvilket skyldes

et særligt behov for C-vitamin netop her.

## C-vitamins funktion i hjernen

I hjernen spiller C-vitamin en afgørende rolle som den vigtigste antioxidant, idet stoffet modvirker den oxidative skade, som ellers kan slå hjernens nerveceller ihjel. Derudover er C-vitamin nødvendig for hjernens evne til at overføre information, både i forbindelse med dannelsen af visse neurotransmittere (bl.a. dopamin og noradrenalin), ved transport af signalstoffet glutamat, og ved udviklingen af netværk mellem neuroner. C-vitamin spiller også en rolle ved dannelsen af blodkar og dermed også i hjernens næringsforsyning. Derfor vil en



mangelsituation påvirke hjernen negativt, og det er da også tankevækkende, at netop depression og

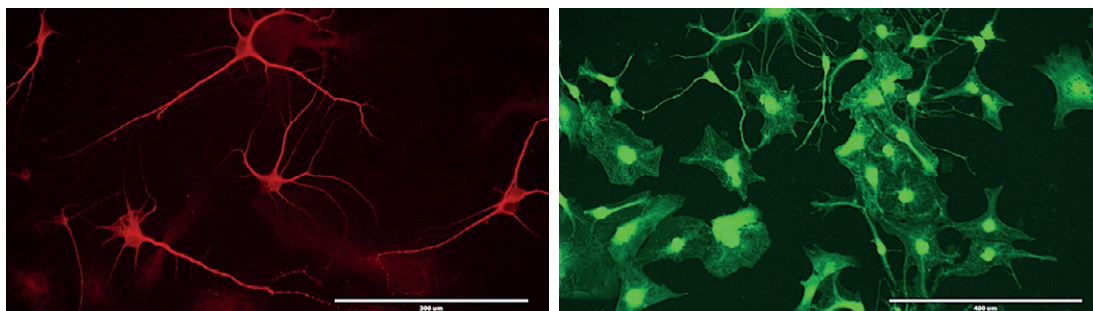
“dårligt humør” er kendt som tidlige om end uspecifikke tegn på alvorlig C-vitaminmangel.

kompensationsmekanismer (andre antioxidant) findes derfor ikke i ret stort omfang.

Udover sin uspecifikke funktion som antioxidant har C-vitamin også specifikke funktioner og spiller en nøglerolle i hjernens signalveje. Blandt andet fungerer C-vitamin som co-faktor ved omdannelsen af dopamin til noradrenalin og ved neuroners genoptagelse af signalstoffet glutamat. En mangelsitua-

tion kan derfor påvirke hjernens evne til at overføre signaler, og ved nedsat genoptag af glutamat endda medføre celledød i hjernen. C-vitamin har formodentlig også en vigtig rolle i udviklingen af forgreninger i nerveceller og dermed i hjernens funktionelle kredsløb. Derudover er C-vitamin afgørende for dannelsen af kollagen i bindevæv. Det er især denne funktion, der ved C-vitaminmangel giver anledning til de klassiske skørbugssymptomer

som blødende gummer og løse tænder. Ved udviklingen af blodkar fx i hjernen vil en hæmmet kollagenproduktion dog også kunne nedsætte dannelsen og funktionen af blodkarrene og dermed kunne nedsætte hjernens næringsforsyning. C-vitamin er også involveret i en af mekanismerne, der regulerer selve dannelsen af blodkar og har således betydning for, hvorvidt der udvikles en normal blodforsyning under hjernens vækst.



Fotos: Stine Normann Hansen.

## Kan C-vitaminmangel give hjerneskode?

Vi ved endnu ikke om C-vitaminmangel direkte medfører hjerneskrader hos mennesker, men vores nye resultater tyder på en hidtil ukendt, men tilsyneladende afgørende rolle i dannelsen af funktionelle netværk og informationsoverførsel i hjernen. De indsatte billeder viser en neuron med forgreninger. Det er bl.a. antallet af disse forgreninger som C-vitaminmangel mistænkes for at nedsætte, og derigennem hæmme neuronernes evne til at overføre signaler til hinanden, en overførsel der er helt afgørende for hjernens funktion. Gennem støtte fra Det Frie Forskningsråd har vi nu fået mulighed for at undersøge disse konsekvenser nærmere.

Tilsammen illustrerer de mange uspecifikke og specifikke funktioner, den centrale rolle, C-vitamin spiller i hjernen, og hvorfor en mangel-situation kan medføre skader på hjernens celler. Set i det lys er det tankevækkende, at et af de tidligste symptomer på alvorlig C-vitaminmangel (begyndende skørbug) er træthed, humørsvingninger og depression, symptomer der netop retter sig mod hjernen og hjernens funktion.

### C-vitaminmangel og funktionsskade på hjernen

Vi har i en årrække benyttet marsvin som en naturlig model for C-vitaminmangel. De seneste års studier har vist, at selv en moderat mangel på C-vitamin, som ikke medfører skørbug, kan have betydelige konsekvenser. I unge marsvin, der blev udsat for C-vitaminmangel i 2 måneder (ca. svarende til tiden fra barn til teenager), fandt vi en markant nedsat evne til at huske og navigere rumligt i en labyrint. Denne evne er både i marsvin og mennesker primært lokaliseret i et specifikt område af hjernen (hippocampus). Populært sagt var marsvin med C-vitaminmangel signifikant dårligere til at huske "hvor mælken står i supermarkedet" eller hvor "bilen er parkeret", selvom begge dele står, hvor de plejer, og det selvom dyrene var umiddelbart upåvirkede i deres normale adfærd. Disse dyr havde op mod 30 % færre neuroner i netop hippocampus

sammenlignet med kontroldyr, der havde fået tilstrækkeligt C-vitamin. Det sammenkæder en moderat C-vitaminmangel, som ellers ikke anses for at være sygdomsfremkaldende, med både en funktionel skade og en markant nedsat mængde neuroner i hjernen.

Da C-vitaminmangel hos moderen overføres til fostret og den nyfødte (under amning), repræsenterer gravide og nybagte mødre en potentiel højrisikogruppe. Vi har derfor undersøgt effekten af C-vitaminmangel under graviditet på fostrets hjerneudvikling i vores marsvinmodel. Marsvineunger, der var født af klinisk raske mødre med et vedvarende lavt C-vitaminiveau, havde en hippocampus, der var 10-15 % mindre end unger fra mødre, der havde fået et højt tilskud af C-vitamin. Denne reduktion i hjernen var permanent i de 2 måneder efter fødslen, som forsøget strakte sig over. Med andre ord medførte lavt C-vitamin under fosterudviklingen en vedvarende hjerneskrade som minimum indtil kønsmodenhed. Desuden kunne tilstanden ikke forbedres med C-vitamin-kosttilskud umiddelbart efter fødslen og frem til forsøgets afslutning. Det vil sige, at skaden fra fosterlivet var permanent og ikke genoprettelig i vores forsøg. Tilsvarende kan man hos mennesker finde en 10-15 % mindre hippocampus efter længerevarende misbrug af fx ecstasy eller ved tidlige tegn på demens.

### Hvis mennesker også er i risiko?

Hvorvidt fundene i marsvin kan overføres til mennesker vides endnu ikke, ligesom de underliggende mekanismer bag C-vitamins rolle i hjernen kræver yderligere udredning. Det er dog velkendt, at mangel på næringsstoffer kan medføre vedvarende fosterskrader, hvorfor man fx har anbefalet folinsyretilskud til gravide. Mangel på C-vitamin berører potentielt millioner af mennesker verden over og er både billigt og nemt at undgå: Frisk frugt og grøntsager indeholder store mængder C-vitamin og askorbinsyre produceres i store mængder til fødevarerindustrien, hvor det anvendes som konserveringsmiddel. Vores og andres forsøg har indtil videre vist, at C-vitamin, spiller en vigtig rolle i hjernen, og at en mangelsituation kan medføre negative forandringer, der sandsynligvis har en væsentlig større betydning end hidtil anerkendt. Skulle det vise sig, at C-vitaminmangel kan hæmme en normal udvikling af hjernen hos mennesker, vil det være relevant at overveje, om udsatte grupper som rygere og børn af rygere samt gravide og ammende eventuelt burde suppleres yderligere end de i øjeblikket gældende retningslinjer. I forhold til gravide og ammende kvinder skal det understreges, at Sundhedsstyrelsen allerede anbefaler disse at spise en multivitaminpille dagligt, hvilket i langt de fleste tilfælde vil være tilstrækkeligt til at undgå C-vitaminmangel for mor og barn. ■

**Videre læsning**  
Hansen SN, Tveden-Nyborg P and Lykkesfeldt J. 2014. Does Vitamin C Deficiency Affect Cognitive Development and Function? *Nutrients*. 6. 3818-3846.

Tveden-Nyborg P, Vogt L, Schjoldager JG, Jeannet N, Hasselholt S, Paidi MD, Christen S and Lykkesfeldt J. 2012. Maternal vitamin C deficiency during pregnancy persistently impairs hippocampal neurogenesis in offspring of guinea pigs. *PLoSOne*; 7(10): e48488.

Tveden-Nyborg P, Johansen LK, Raida Z, Villumsen CK, Larsen JO and Lykkesfeldt J. 2009. Vitamin C deficiency in early postnatal life impairs spatial memory and reduces the number of hippocampal neurons in guinea pigs. *American Journal of Clinical Nutrition*; 90(3):540-546.

Pernille Tveden-Nyborgs og Jens Lykkesfeldts forskning er støttet af en forskningsbevilling fra Det Frie Forskningsråd (2015).