

Stress kan få möss att ta till flaskan

Det har länge varit känt att det finns ett samband mellan stress och alkoholintag. Exakt vilka molekyllära och cellulära mekanismer som ligger bakom detta samband är dock ännu inte fastslaget. Det har föreslagits att det finns en genetisk bidragande komponent till varför vissa individer hanterar stress bättre än andra. Samma gäller i fråga om varför en del personer inte klarar av att hålla sin alkoholkonsumtion på en måttlig nivå och med tiden utvecklas till alkoholister. Nu visar en studie i *Science* att dessa genetiska komponenter kan vara nära förknippade med varandra [1]. Uptäckterna förklarar åtminstone delvis varför vissa personer gärna tar till flaskan i ett försök att hantera stressfyllda situationer.

I studien har man använt sig av en musstam (Crh1^{-/-}) som saknar CRH1, en av de två receptorsubtyperna för CRH (corticotropin-releasing hormone). CRH är känt för att reglera det endokrina svaret på stress och förmedlar stressrelaterat beteende via bindningsställen i hjärnan. Fel i regleringen i det system där CRH och CRH1-receptorn ingår har visats vara bidragande till flera stressassocierade psykiska sjukdomar, inklusive alkoholism.

I studien användes de muterade mössen till att studera orsakerna bakom individens benägenhet att konsumera alkohol, under basala förhållanden och under olika former av stress, och den inverkan avsaknad av CRH1-receptorn har på denna benägenhet. Mössen testades först i beteendeförsök, vilka visade att dessa möss är avtrubbade i fråga om stress.

För att undersöka om de muterade mössen till följd av den genetiska förändringen konsumerade mer alkohol än normala vildtypsmöss lät man först de två grupperna djur sitta ett par månader i burar, där de hade fri tillgång till såväl vatten som 8-procentig etanol. Försöken visade att det inte fanns några skillnader i vare sig totalt vätskeintag eller dagligt intag av alkohol. Avsaknad av fungerande CRH1-receptor verkade alltså i sig inte ha någon inverkan på hur benägna möss är att dricka alkohol.

För att sedan se om de två grupperna djur reagerade olika när de utsattes för stress testades mössen i en etablerad försöksmodell. I denna förflyttades först varje mus från sin egen bur till en ny bur där det redan bodde en annan,

främmande mus. Efter att testmusen släppts in i den nya buren tog det ungefär en minut innan den attackerades av den främmande musen. Direkt efter attacken separerades de två mössen genom att buren med hjälp av ett nät delades in i två delar, vilket gjorde att testmusen endast hade en liten yta att röra sig på. Efter 15 minuter flyttade man tillbaka testmusen till sin egen bur. Momentet upprepades flera gånger om dagen under tre dagar i följd.

Under den period som följde direkt efter att mössen utsatts för stress upptäckte man inga förändringar i alkoholintagsmönstret hos någon av grupperna möss. Dock, cirka tre veckor efter försöken började de muterade mössen plötsligt öka sitt intag av alkohol signifikant, ett beteende som inte kunde observeras hos vildtypsmössen.

Därefter utsatte man mössen för nya stressförsök. Denna gång tvingade man mössen att simma omkring i en vattenbassäng i fem minuter. Även dessa försök pågick i tre dagar. Återigen, tre veckor efter vattenförsöken började de muterade mössen dricka mer och mer alkohol. Det ökade alkoholintaget hos mössen höll efter stressförsöken i sig, och fortfarande efter sex månader låg den dagliga intagsmängden alkohol på samma förhöjda nivå.

Intressant att notera är att man i de muterade mössens hjärnor observerat en selektiv uppreglering av NR2B, en av subenheterna i NMDA-receptorn för glutamat. Nivåerna av NR2B-proteinet är förhöjda hos de muterade mössen jämfört med vildtypsmössen i både hippocampus och nucleus accumbens, men inte i amygdala.

Hur kan det förhöjda uttrycket av NR2B hos möss som saknar CRH1-receptorn sättas i relation till det observerade ökade alkoholintaget efter stress? Uttryck av NR2B har redan i tidigare studier visats kunna induceras av stress. En variant av genen för NR2B har även befunnits vara associerad med alkoholism. NR2B är uppenbarligen alltså en etanolkänslig subenhet som också påverkas, direkt eller indirekt, av stress. Mutationer i genen för CHR1-receptorn, vilket leder till förändringar i uttrycket av NR2B, kan alltså tänkas utgöra en genetisk riskfaktor för alkoholism, vilken påverkas av stressfyllda situationer.

CRH1-receptorn är bevisligen inblandad i förmågan att hantera stress.

Aktuell grundvetenskap

Om denna receptor saknas ökar uttrycket av NR2B, som alltså reagerar på alkohol. I de muterade mössen är nivåerna av NR2B-proteinet mycket rikligt förhöjda på grund av att CRH1-receptorn saknas. Men så länge mössen inte utsätts för stress dricker de alkohol i samma utsträckning som normala möss. Konfronteras de med stress däremot, börjar de genetiskt modifierade mössen efter ett tag öka sin alkoholkonsumtion, medan möss som uttrycker CRH1 inte gör det. Följaktligen tycks NR2B vara ett slags negativ regleringskomponent som reagerar på alkohol och ser till att intaget hålls nere. I de muterade mössen som inte har några CRH1-receptorer sker ingen uppreglering av NR2B, och därför slås inte denna negativa regleringsmekanism på.

Som Constance Holden påpekar i sin kommentar i samma nummer av *Science* så är det inte klart hur förlusten av CRH1-receptorn förändrar de muterade mössens alkoholvanor [2]. Helt klart är dock att förändringarna är permanenta och sitter i långt efter att mössens stressats i de olika beteendexperimenten. Vidare tycks det inte vara så att mössen på grund av att de blir uppjagade av själva försöken börjar dricka alkohol för att orka med situationen. Istället är

det fråga om en mer långsiktig effekt som kanske inte har något att göra med rädsla och ångest utan direkt förändrar förhållandet till just alkohol.

Samma forskare som utfört den aktuella studien arbetar nu med att utföra liknande försök på människor. Detta i hopp om att hitta eventuella defekter i genen för receptorn för CRH, vilka kan tänkas vara förenade med en individs benägenhet att börja dricka mer alkohol efter att ha varit med om en stressfylld situation. Skulle man lyckas med att hitta specifika mutationer i CRH-receptorgen är det möjligt att denna kunskap kan användas som grund för att utveckla preventiva åtgärder och kanske behandling för att förhindra eller bota alkoholism.

En genetisk riskkomponent för alkoholism i form av CRH1-receptorn har alltså påvisats. Alkoholism, liksom många andra sjukdomar, är dock en genetiskt komplex sjukdom där flera gener är inblandade. Det finns också många sociala faktorer som påverkar en människas förhållande till såväl alkohol som stress. Den aktuella studien visar att genen för CRH1 är inblandad i utvecklandet av alkoholism men ger naturligtvis inte hela svaret på varför vissa människor blir alkoholister. Framförallt visar den dock ett fint exempel på förhållandet mellan arv och miljö, och hur detta påverkar oss människor.

Referenser

1. Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, Mahal B, Zieglergränsberger W, Wurst W, et al. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002;296:931-3.
2. Holden C. Stressed mutant mice hit the bottle. *Science* 2002;296:823-4.



Ulrika Kahl är doktor i neurokemi och neurotoxikologi. Hon arbetar som vetenskaplig skribent och är webb- och informationsansvarig vid Human Brain Informatics samt institutionen för medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet. (Ulrika.Kahl@cns.ki.se)

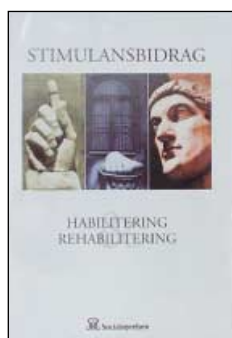
Särtryck Läkartidningen

I samband med 1994 års handikappreform beslutade riksdagen att stimulera utvecklingen av rehabilitering och habilitering med 1,4 miljarder kronor, bidrag som Socialstyrelsen fördelade och följde upp. Ett axplock av de medicinskt fokuserade projekt som bedömts vara av riksintresse har presenterats som separata artiklar i Läkartidningen under 1996 och 1997 och i serieform under 1999–2001.

Denna serie har nu samlats i ett särtryck, som av Socialstyrelsens projektgrupp kompletterats med två rapporter som inte redovisats i tidningen. Särtrycket täcker ett brett spektrum av rehabilitering och habilitering, t ex vid slaganfall, demens och svåra hjärnskador, för barn med särskilda behov och de många små grupperna med ovanliga funktionshinder.

Skriften har distribuerats av Socialstyrelsen. En mindre upplaga finns att beställa från Läkartidningen.

Priset är 85 kronor



Habilitering och rehabilitering

Beställer härmed.....ex av **Habilitering och rehabilitering**

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

**www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker**