

PREFERENCJA SMAKU SŁODKIEGO JAKO MARKER RYZYKA ALKOHOLIZMU*

**Anna Bogucka-Bonikowska¹, Anna Ścińska³, Bogusław Habrat²,
Andrzej Kukwa³, Wojciech Kostowski¹, Przemysław Bienkowski¹**

¹Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego oraz

²Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytutu Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie

³Klinika Otolaryngologii Wydziału Stomatologii Akademii Medycznej w Warszawie

TASTE PREFERENCE AS A MARKER OF ALCOHOL DEPENDENCE

ABSTRACT – The present paper presents a critical review of recent preclinical and clinical studies on the relationship between sweet taste preference and propensity to alcohol drinking behavior. The authors indicate that contrary to previous hypotheses, no consistent relationship between the two traits has been shown. Thus, high preference for sweet solutions may not be used as a marker of alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence, sweet taste preference

WSTĘP

Poszukiwania fenotypowych „markerów” uzależnienia od alkoholu etylowego (etanolu) pozwoliły zidentyfikować odchylenia w zakresie kilka zmiennych (m.in. osłabioną reakcją behawioralną na alkohol, obniżoną aktywność monoaminooksydazy typu B w płytkach krwi), które mogą sygnalizować ryzyko rozwoju tej choroby w przyszłości (12, 37). Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że współczesna medycyna nadal nie dysponuje wiarygodnym testem, który mógłby posłużyć jako narzędzie przesiewowe do oceny ryzyka rozwoju alkoholizmu. Zważywszy na ogromne indywidualne i społeczne koszty uzależnień, istnieje niewątpliwa potrzeba dalszych badań w tym zakresie.

W pracy przedstawiono krytyczną analizę argumentów – wynikających zarówno z prac doświadczalnych, jak i wykonanych niedawno badań klinicznych – przema-

* Opisane w pracy badania własne autorów były finansowane przez Komitet Badań Naukowych, Państwową Agencję Rozwiązywania Problemów Alkoholowych oraz Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

wiających za lub negujących istnienie związku między reaktywnością na smak słodki i nadmiernym spożyciem alkoholu.

ZWIĄZEK MIĘDZY PREFERENCJĄ SŁODKICH ROZTWORÓW I PICIEM ALKOHOLU U ZWIERZĄT

Pierwsze dowody łączące spożycie słodkich roztworów z piciem alkoholu pochodzą z badań na wsobnych szczepach myszy. W 1978 r. Ramirez i Spratt (36) opublikowali doniesienie, z którego wynikało, że myszy szczepu C57BL, znane z dużej preferencji alkoholu, spożywają również większe ilości sztucznego słodzika (sacharyny) niż myszy szczepu DBA/2J, znane z małej preferencji alkoholu. W kolejnych latach opublikowano wiele prac potwierdzających powyższe wyniki (2, 3, 21).

Bezpośredni związek między spożyciem roztworów sacharyny i etanolu u poszczególnych osobników wykazano po raz pierwszy u szczurów albinotycznych (22). W badaniu tym wszystkie zwierzęta wykazywały w warunkach wolnego wyboru między wodą i roztworem sacharyny (I faza eksperymentu) wysoką preferencję 0,1% roztworu sacharyny. Niektóre z nich (ok. 40% populacji), spożywały jednak więcej roztworu sacharyny niż wynosiło ich typowe dzienne zapotrzebowanie na płyny. W II fazie eksperymentu, w warunkach wolnego wyboru między roztworem etanolu i wodą, szczury prezentujące wcześniej zjawisko polidypsji roztworu sacharyny spożywały wielokrotnie więcej alkoholu niż pozostałe osobniki (22).

Podobny związek wykazano również dla szczurów szczepu Wistar (21). Korelacja między spontanicznym spożyciem 0,1% roztworu sacharyny i piciem 15% roztworu alkoholu była bardzo wysoka (współczynnik korelacji $r = 0,7$). Dwadzieścia dziewięć procent szczurów, mając do dyspozycji roztwór sacharyny i wodę, zwiększało dzienne spożycie płynów o ponad 30%. Pozostałe zwierzęta spożywały roztwór sacharyny nie przekraczając bariery dobowego zapotrzebowania na wodę. Pierwsza z wymienionych grup rozpoczynała picie 15% alkoholu od początku prezentacji roztworu, zwiększając stopniowo spożycie w ciągu kolejnych dni eksperymentu. Szczury należące do drugiej grupy, rozpoczynały picie dużo mniejszych ilości alkoholu z kilkudniowym opóźnieniem, a ponadto nie zmieniały ilości wypijanego alkoholu w ciągu kolejnych 24 dni badania (21).

Podobne eksperymenty przeprowadzono także w naszym laboratorium (26, 27, 28). W I fazie badania, szczury szczepu Wistar przez 48 godz. spożywały 0,1% roztwór sacharyny. W II fazie, do inicjacji picia alkoholu stosowano metodę polegającą na podawaniu do wyboru z wodą wzrastających od 2% do 8% stężeń alkoholu. Po wytworzeniu wstępnej preferencji etanolu, zwierzętom umożliwiono wolny, wielomiesięczny dostęp do 8% i 16% etanolu oraz wody. Uzyskane wyniki potwierdziły związek między ilością spożywanego przez poszczególne szczury roztworu sacharyny, a wstępną preferencją małych ($\leq 6\%$) stężeń alkoholu. Korelacja ta zanikała jednak w trakcie kolejnych tygodni eksperymentu, kiedy alkohol dostępny był w dwóch, relatywnie wysokich stężeniach. Wyniki doświadczeń elektrofizjologicznych i behawioralnych na zwierzętach (13, 18, 25) oraz naszych własnych badań ludzi (41), wskazują na występowanie w „złożonym” smaku alkoholu komponenty gorzkiej oraz – prawdopodobnie słabszej – komponenty słodkiej. Ta druga obserwacja pozwala wytłumaczyć

uzyskane przez nas wyniki (27, 28) w kategoriach podobieństwa smaku niskich stężeń alkoholu i sacharyny (32, 41).

Szczególnie przydatne do badań nad neurochemicznym i behawioralnym podłożem uzależnienia od alkoholu są linie szczurów selekcyonowanych genetycznie, pod kątem wysokiej lub niskiej preferencji etanolu. W ten sposób uzyskano linie pijące alkohol spontanicznie i w dużych ilościach oraz zwierzęta aktywnie unikające alkoholu. Należą do nich m.in. linie (jako pierwszą dla każdej pary wymieniono linię preferującą alkohol): P i NP, HAD i LAD, AA i ANA oraz sP i sNP (1, 23, 39, 40). Warto wspomnieć także o szczurach szczepu Fawn-Hooded charakteryzujących się wrodzoną dysfunkcją układu serotonergicznego oraz wysoką preferencją alkoholu etylowego (34).

Sinclair i wsp. (38) wykazali, że szczury linii P spożywają prawie dwukrotnie więcej 0,1% roztworu sacharyny w porównaniu ze szczurami linii NP (linia zwierząt unikających alkoholu). Jeszcze większą różnicę w spożyciu sacharyny zaobserwowano pomiędzy szczurami AA i ANA. Wykazano również, że szczury linii P i AA piją większe ilości wysoko stężonych roztworów sacharozy i sacharyny w porównaniu z liniami NP i ANA (23, 34, 38, 39).

Overstreet i wsp. (34) przeprowadzili badania obejmujące szczury należące do siedmiu szczepów różniących się preferencją etanolu. Spożycie alkoholu i sacharyny było wyraźnie skorelowane ($r = 0,61$; $P < 0,001$) w obrębie wszystkich linii. Kiedy badano pokolenie F2 pochodzące z krzyżowania preferujących etanol szczurów FH z unikającymi etanolu szczurami szczepu FRL, korelacja pomiędzy piciem sacharyny i alkoholu pozostawała wysoka ($r = 0,65$, $P = 0,001$). Może to sugerować genetyczne podłoże związku między dwoma zmiennymi. Podobne wyniki uzyskali dla linii P i NP Stewart i wsp. (39). Co ważne, we wszystkich cytowanych wyżej pracach, picie alkoholu i słodkich roztworów badane było osobno i traktowane jako dwie niezależne cechy behawioralne. (W ten sposób starano się ograniczyć wpływ, jaki mógł wywierać sam fakt badania jednej cechy na ekspresję drugiej.) W niektórych laboratoriach preferencję sacharyny określano wiele dni przed prezentacją etanolu (27, 28). W innych eksperymentach badano wyłącznie spożycie słodkich roztworów (38, 40). W tych przypadkach, wykorzystywano szczury selekcyonowane genetycznie, u których skłonność (lub jej brak) do picia etanolu jest cechą wrodzoną, utrwaloną od pokoleń.

Na podstawie wyników cytowanych wyżej badań, sformułowano hipotezę o istnieniu ścisłego, genetycznie uwarunkowanego związku między preferencją słodkich roztworów i etanolu (23, 38, 21). Preferencja słodkich roztworów mogłaby, co za tym idzie, spełniać rolę markera zwiększonego ryzyka nadużywania i uzależnienia od alkoholu. Należy jednak pamiętać o wynikach wskazujących na istotne ograniczenia powyższych hipotez (5, 6, 16, 17, 27, 28, 33, 35). W naszych własnych badaniach (27,28), dyskutowana wyżej korelacja dotyczyła jedynie wstępnej fazy picia niskich stężeń etanolu. Wykazano też, że u myszy spożycie roztworów sacharyny koreluje z piciem 3%, ale nie 6% i 10% etanolu (5). Inne badania na myszach zupełnie nie potwierdziły uwarunkowanego genetycznie związku między spożyciem sacharyny i alkoholu (33, 35). Agabio i wsp. (1) zaobserwowali jedynie marginalne różnice w spożyciu sacharyny między szczurami sP i sNP. Bell i wsp. (6) stosując u szczurów szczepu Wistar instrumentalną procedurę samopodawania alkoholu (*operant oral self-administration*;

26) wykazali, że preferencja sacharyny nie koreluje z samopodawaniem wyrażonym liczbą naciśnień na przycisk uruchamiający podajnik wypełniony alkoholem.

Wydaje się więc, że wbrew wcześniejszym założeniom o uniwersalnym charakterze dyskutowanej wyżej korelacji (22, 40), może ona dotyczyć, przynajmniej u niektórych szczepów myszy i szczurów, jedynie wstępnej fazy spożycia niskich stężeń etanolu. Według niektórych autorów (2, 3, 18, 41) wyniki tego rodzaju są pochodną występowania w złożonym smaku alkoholu komponenty słodkiej.

ZWIĄZEK MIĘDZY PREFERENCJĄ SMAKU SŁODKIEGO I SPOŻYCIEM ALKOHOLU ETYLOWEGO U CZŁOWIEKA

Badania ankietowe Yamamoto i wsp. (44) wykazały, że wśród nastolatków amerykańskich zwiększone picie alkoholu jest powiązane ze zwiększonym spożyciem cukru i słodocy. Należy jednak pokreślić, że wiele wcześniejszych prac sygnalizowało raczej odwrotną korelację między mierzonym równocześnie spożyciem cukru i piciem alkoholu (8, 11, 14, 15), co wg niektórych badaczy (11, 15) miałyby być pochodną swoistej „konkurencji” między substancjami o istotnej wartości kalorycznej. Powyższe niejasności wskazują na konieczność oddzielnego badania obu cech, lub też odwołania się do populacji „wysokiego ryzyka”, w których jedna z cech miałaby charakter wrodzony (np. dzieci osób uzależnionych od alkoholu) (4, 10, 37).

Na podstawie różnic w preferencji smaku słodkiego można w populacji ludzkiej wyodrębnić dwie zasadnicze podgrupy: tzw. *sweet-likers*, tj. osoby preferujące wysokie stężenia cukru (pozytywna odpowiedź hedonistyczna rośnie wraz ze zwiększeniem stężenia sacharozy od 0 do 2 M) oraz tzw. *sweet-dislikers*, tj. osoby, które traktują jako przyjemne stężenia sacharozy do 0,2 M (21, 43). Przy stężeniach przekraczających 0,2-0,3 M, *sweet-dislikers* reagują na kolejne roztwory narastającą awersją smakową (30, 43). Mimo odrębności w preferencji smaku słodkiego, różnicowanie i ocena intensywności słodkich roztworów jest podobna dla obu grup (21, 30, 42, 43).

Wykorzystując powyższy podział, Kampov-Polevoy i wsp. (19) oceniali reakcję hedonistyczną na 5 roztworów sacharozy u 20 mężczyzn uzależnionych od alkoholu, którzy po detoksykacji zachowywali pełną abstynencję przez min. 28 dni. Grupę kontrolną stanowiło 37 mężczyzn, którzy nie byli uzależnieni od alkoholu. Wszystkim badanym podawano 0,05, 0,10, 0,21, 0,42 i 0,83 M roztwór sacharozy, w losowej kolejności. Badani oceniali przy pomocy skal liniowych (od 0 do 200 mm) intensywność i przyjemność związaną ze smakiem każdego z roztworów. Zarówno osoby uzależnione, jak i nieuzależnione prawidłowo rozróżniały poszczególne stężenia sacharozy. Podobnie, oceniana na skali liniowej intensywność smaku roztworów cukru nie odróżniała badanych grup. Kampov-Polevoy i wsp. (19) wykazali natomiast, że w porównaniu z grupą kontrolną uzależnieni istotnie rzadziej preferowali dwa najniższe stężenia sacharozy (49% osób wobec 20% w grupie kontrolnej). Większość uzależnionych (65%) preferowała za to najwyższe stężenie cukru, podczas gdy w grupie kontrolnej, najwyższe stężenie preferowało jedynie 16% badanych. Tak więc, zjawisko preferencji wysokich stężeń cukru (*sweet-liking*) występowało znacznie częściej wśród osób uzależnionych. Ten sam zespół (20) analizował profil osobowości pacjentów uzależnionych od alkoholu [wykorzystując Trójwymiarowy Kwestionariusz

Osobowości (*Tridimensional Personality Questionnaire*) Cloningera (9)] w powiązaniu z preferencją słodkich roztworów. Profil osobowości alkoholików preferujących najwyższe stężenia sacharozy charakteryzował się umiarkowanym podwyższeniem wyników w skalach *Novelty Seeking* i *Harm Avoidance*.

W kolejnym eksperymencie, Kampov-Polevoy i wsp. (24) oceniali preferencję słodkich roztworów u 32 mężczyzn uzależnionych od alkoholu i u 25 osób stanowiących grupę kontrolną. Celem badania było ustalenie na ile korelacja między zjawiskiem *sweet-liking* i uzależnieniem od alkoholu jest uwarunkowana genetycznie, a na ile jest pochodną działania alkoholu na zmysł smaku (31) lub wpływu innych czynników związanych z przewlekłym pićm. Niezależnie od przynależności grupowej, osoby posiadające ojca uzależnionego od alkoholu 3-krotnie częściej preferowały wysokie stężenia sacharozy w porównaniu z osobami bez takiego wywiadu. Pozostaje to w zgodzie z hipotezą, że preferencja smaku słodkiego jest skorelowana z genetycznym ryzykiem rozwoju alkoholizmu. Co ciekawe, także sam fakt nadużywania alkoholu – niezależnie od wywiadu rodzinnego – zwiększał prawdopodobieństwo wyboru wysokich stężeń cukru (24). Analizując wyniki ostatniej z cytowanych prac, warto pamiętać, że występowanie alkoholizmu w rodzinie może prowadzić do wzmożonej preferencji smaku słodkiego także poprzez mechanizmy nie-genetyczne. (Przykładowo, rodziny z problemem alkoholowym mogą mieć mniejsze dochody i w związku z tym stosować inną dietę; dzieci z takich rodzin mogą rozpocząć eksperymentowanie z alkoholem we wcześniejszym wieku.)

Opublikowane równoległe badania innych zespołów (29, 42) nie potwierdziły wyników cytowanych wyżej prac. Wydaje się, że podstawowe znaczenie dla wyjaśnienia tej sprzeczności ma dobór grup kontrolnych w badaniach Kampov-Polevoya i wsp. Grupy te charakteryzowała niska, podstawowa preferencja sacharozy – zdecydowanie odbiegająca od parametrów opublikowanych przez Ścińską i wsp. (42) oraz Kranzlera i wsp. (29).

Badanie wykonane przez nasz zespół (42) polegało na ocenie reakcji na 4 podstawowe kategorie smakowe u 20 synów mężczyzn uzależnionych od alkoholu (średnia wieku badanej grupy: 15,4 lat) oraz w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. Analiza statystyczna nie wykazała żadnych różnic w zakresie intensywności i przyjemności związanej ze smakiem roztworów sacharozy i chininy (gorzki). Również procent osób preferujących najwyższe stężenie cukru (30% = 0,88 M) nie różnił się znacząco w obu grupach. Co ciekawe, w porównaniu z grupą kontrolną, synowie alkoholików oceniali słone roztwory jako bardziej nieprzyjemne, a najniższe stężenie kwasu cytrynowego jako bardziej intensywne. Różnice te nie były jednak znaczące (42).

Nasze wyniki pozostają w zgodzie z doniesieniem Kranzlera i wsp. (29), którzy przeprowadzili badanie preferencji słodkich roztworów u 122 osób nie spełniających kryteriów rozpoznania uzależnienia od alkoholu. U 58 uczestników stwierdzono występowanie alkoholizmu w rodzinie. Nie wykazano jednak związku między występowaniem alkoholizmu w rodzinie a oceną intensywności i preferencją roztworów sacharozy.

Problemem wpływu alkoholu na zmysł smaku postanowiliśmy zająć się w naszym kolejnym badaniu (7), którego celem było zbadanie odpowiedzi smakowych u 32 mężczyzn uzależnionych od alkoholu oraz w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej. Uzależnienie od alkoholu nie wiązało się ze zmienioną reaktywnością na żaden z 4

podstawowych smaków. Odsetek osób preferujących najwyższe stężenie sacharozy był zbliżony w obu grupach (grupa badana: 63%, grupa kontrolna: 53%, $P > 0,4$). Badane grupy nie różniły się również pod względem ilości cukru dodawanego do napojów oraz ocenianego na skali liniowej „głodu” słodczy. Podobnie, występowanie uzależnienia od alkoholu w rodzinie nie wpływało na ocenę słodkich roztworów (7).

PODSUMOWANIE I PERSPEKTYWY DALSZYCH BADAŃ

Przedstawiony powyżej przegląd piśmiennictwa nie potwierdza hipotezy stawianej przez niektórych autorów (19, 21, 40), że preferencja wysokich stężeń sacharozy może być markerem ryzyka rozwoju uzależnienia od alkoholu. Nasze najnowsze badania (Bieńkowski i wsp., dane niepublikowane) nie wykazały korelacji między reaktywnością smakową, w tym preferencją smaku słodkiego, a uzależnieniem od opioidów.

Przedstawione wyniki nie powinny jednak skłaniać do zaniechania badań nad związkiem między reaktywnością na naturalne bodźce nagradzające i awersyjne a rozwojem uzależnień. Z neurobiologicznego punktu widzenia, każda substancja uzależniająca musi wystarczająco różnić się od nagród naturalnych, ale musi też wykazywać wystarczające do nich podobieństwa. Dzięki tym podobieństwom, w fazie inicjacji samopodawania środka uzależniającego wykorzystywane są w mózgu struktury stare ewolucyjnie (tworzące tzw. „układ nagrody”) służące organizmowi do selekcji naturalnych bodźców o pozytywnym zabarwieniu hedonistycznym (26).

Postęp wiedzy o molekularnych i fizjologicznych podstawach percepcji smakowej, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilku lat, otwiera nowe możliwości wykorzystywania badania zmysłu smaku do diagnostyki schorzeń obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Zaletą badań gustometrycznych jest ich mały koszt, znikoma inwazyjność oraz brak większych problemów natury etycznej.

Dalsze badania planowane przez nasz zespół będą zmierzały do znalezienia innych markerów skłonności do uzależnień wśród genotypowych i fenotypowych cech związanych ze zmysłem smaku. Planujemy też rozszerzenie badań na całe spektrum chorób neuropsychiatrycznych, w przebiegu których patologia układu nagrody może odgrywać wiodącą rolę. Wydaje się, że z punktu widzenia funkcjonowania układu nagrody, racjonalne byłoby zbadanie u tego samego osobnika wrażliwości na całą gamę atrakcyjnych (smak słodki, niskie stężenia NaCl, smak glutaminianu sodu) i awersyjnych (smak gorzki i kwaśny) bodźców smakowych. Tego rodzaju strategia pozwoli na przeprowadzenie bardziej zaawansowanej analizy statystycznej zmierzającej do wyselekcjonowania całej grupy cech pozwalających przewidzieć przypisane pacjentowi rozpoznanie.

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono krytyczny przegląd opublikowanych niedawno badań przedklinicznych i klinicznych nad związkiem między preferencją smaku słodkiego, a skłonnością do nadużywania alkoholu. Autorzy wykazują, że wbrew wcześniejszym przypuszczeniom nie wykazano jak dotąd wiarygodnego związku między cechami. Co

za tym idzie, wzmożona preferencja słodkich roztworów nie może być stosowana jako marker skłonności do uzależnienia od alkoholu.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, preferencja smaku słodkiego.

PIŚMIENICTWO

1. Agabio R., Carai M. A. M., Lobina C., Pani M., Reali R., Bourov I., Gessa G. L., Colombo G.: *Dissociation of ethanol and saccharin preference in sP and sNP rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2000, 24, 24-29.
2. Bachmanov A. A., Reed D. R., Ninomiya Y., Inoue M., Tordoff M. G., Price R. A., Beauchamp G. K.: *Sucrose consumption in mice: major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses*. Mamm. Genome, 1997, 8, 545-548.
3. Bachmanov A. A., Reed D. R., Tordoff M. G., Price R. A., Beauchamp G. K.: *Intake of ethanol, sodium chloride, sucrose, citric acid, and quinine hydrochloride solutions by mice: a genetic analysis*. Behav. Genet., 1996, 26, 563-573.
4. Begleiter H., Porjesz B., Eckhard M.: *Auditory recovery function and P3 in boys at high risk for alcoholism*. Alcohol, 1987, 4, 315-321.
5. Belknap J. K., Crabbe J. C., Young E. R.: *Voluntary consumption of ethanol in 15 inbred mouse strains*. Psychopharmacology, 1993, 112, 503-321.
6. Bell S. M., Gosnell B. A., Krahn D. D., Meisch R. I.: *Ethanol reinforcement and its relationship to saccharin preference in Wistar rats*. Alcohol, 1994, 4, 315-321.
7. Bogucka-Bonikowska A., Ścińska A., Koroś E., Polanowska E., Habrat B., Woronowicz B., Kukwa A., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Taste response in alcohol-dependent men*. Alcohol Alcohol., 2001, w druku.
8. Bresard M., Chabert A.: *Note sur la relation entre la consommation d'alcool et celle du sucre*. Bull. Inst. Nat. Hyg. (Paris), 1963, 18, 639-649.
9. Cloninger C. R.: *A systematic method for clinical description and classification of personality variants*. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44, 573-588.
10. Cloninger C. R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science, 1987, 236, 410-416.
11. Colditz G., Giovannucci E., Rimm E. B., Stampfler M. J., Rosner B., Speizer F. E., Gordis E., Willet W.C.: *Alcohol intake in relation to diet and obesity in women and men*. Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54, 48-55.
12. Devor E. J., Abell C. W., Hoffman P. L., Tabakoff B., Cloninger C. R.: *Platelet MAO activity in Type I and Type II alcoholism*. Ann. NY Acad. Sci., 1994, 708, 119-128.
13. Di Lorenzo P. M., Kiefer S. W., Rice A. G., Garcia J.: *Neural and behavioral responsiveness to ethyl alcohol as a tastant*. Alcohol, 1986, 3, 55-61.
14. Eddy T. P., Wheeler E. F., Stock A. L.: *Nutritional and environmental studies on an ocean-going tanker. The diet of seamen*. Br. J. Med., 1971, 28, 342-352.
15. Forsander O. A.: *Dietary influences on alcohol intake: a review*. J. Stud. Alcohol, 1998, 59, 26-31.

16. Goodwin F. L. W., Amit Z.: *Relative taste thresholds for ethanol, saccharin, and quinine solutions in three strains of rats nonselected for ethanol: a comparative study.* Exp. Clin. Psychopharmacol., 2000, 8, 216-224.
17. Goodwin F. L. W., Bergeron N., Amit Z.: *Differences in the consumption of ethanol and flavored solutions in three strains of rats.* Pharmacol. Biochem. Behav., 2000, 65, 357-362.
18. Hellekant G., Danilova V., Roberts T., Ninomiya Y.: *The taste of ethanol in primate model: I. chorda tympani nerve response in Macaca mulatta.* Alcohol, 1997, 14, 473-484.
19. Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Janowsky D. S.: *Evidence of preference for a high-concentration sucrose solution in alcoholic men.* Am. J. Psychiatry, 1997, 154, 269-270.
20. Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Davis C. E., Janowsky D. S.: *Preference for higher sugar concentrations and Tridimensional Personality Questionnaire scores in alcoholic and nonalcoholic men.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1998, 22, 610-614.
21. Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Janowsky D. S.: *Association between preference for sweets and excessive alcohol intake: a review of animal and human studies.* Alcohol Alcohol., 1999, 34, 386-395.
22. Kampov-Polevoy A. B., Kasheffskaya O. P., Sinclair J. D.: *Initial acceptance of ethanol: gustatory factors and patterns of alcohol drinking.* Alcohol, 1990, 7, 83-85.
23. Kampov-Polevoy A. B., Overstreet D. H., Rezvani A. H., Janowsky D. S.: *Saccharin-induced increase in daily fluid intake as a predictor of voluntary alcohol intake in alcohol-preferring rats.* Physiol. Behav., 1995, 57, 791-795.
24. Kampov-Polevoy A. B., Tsoi M. V., Zvartau E. E., Neznanov N. G., Khalitov E.: *Sweet liking and family history of alcoholism in hospitalized alcoholic and non-alcoholic patients.* Alcohol Alcohol., 2000, 36, 165-170.
25. Kiefer S. W., Bice P. J., Orr M. R., Dopp J.: *Similarity of taste reactivity responses to alcohol and sucrose mixtures in rats.* Alcohol, 1990, 7, 115-120.
26. Koroś E., Bieńkowski P., Kostowski W.: *Od motywacji do "nagrody" - eksperymentalne modele "głodu" i nawrotów picia alkoholu etylowego.* Alkoholizm i Narkomania, 2001, 14, 59-76.
27. Koroś E., Piasecki J., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Development of alcohol deprivation effect in rats: lack of correlation with saccharin drinking and locomotor activity.* Alcohol Alcohol., 1999, 34, 542-550.
28. Koroś E., Piasecki J., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Saccharin drinking rather than open field behaviour predicts initial ethanol acceptance in Wistar rats.* Alcohol Alcohol., 1998, 33, 131-140.
29. Kranzler H. R., Sandstrom K. A., Van Krik J.: *Sweet taste preference as risk factor for alcohol dependence.* Am. J. Psychiatry, 2001, 158, 813-815.
30. Looy H., Callaghan S., Weingarten H. P.: *Hedonic response of sucrose likers and dislikers to other gustatory stimuli.* Physiol. Behav., 1992, 52, 219-225.

31. Maier H., Weidauer H., Zöllner J., Seitz H. K., Flentje M., Mall G., Born I. A.: *Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa*. Alcohol Clin. Exp. Res., 1994, 18, 387-391.
32. Mattes R. D., Di Meglio D.: *Ethanol perception and ingestion*. Physiol. Behav., 2001, 72, 217-229.
33. Melo J. A., Shendure J., Pociask K., Siver L. M.: *Identification of sex-specific quantitative trait loci controlling alcohol preference in C57BL/6 mice*. Nature Genet., 1996, 13, 147-153.
34. Overstreet D. H., Kampov-Polevoy A. B., Rezvani A. H., Murrelle L., Halikas J. A., Janowsky D. S.: *Saccharin intake predicts ethanol intake in genetically heterogeneous rats as well as different rat strains*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1993, 17, 366-369.
35. Phillips T. J., Crabbe J. C., Matten P., Belknap J. K.: *Localization of genes affecting alcohol drinking in mice*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 931-941.
36. Ramirez I., Sprott R. L.: *Genetic mechanisms of drinking and feeding*. Neurosci. Biobehav. Rev., 1978, 2, 15-26.
37. Schuckit M. A., Gold E. O.: *A simultaneous evaluation of multiple markers of ethanol/placebo challenges in sons of alcoholics and controls*. Arch. Gen. Psychiatry, 1988, 45, 211-216.
38. Sinclair J. D., Kampov-Polevoy A. B., Stewart R., Li T.-K.: *Taste preferences in rat lines selected for low and high alcohol consumption*. Alcohol, 1992, 9, 155-160.
39. Stewart R. T., Murphy J. M., Lumeng L.: *Sweet preference and spontaneous motor activity are correlated with alcohol intake in the F2 progeny of alcohol-preferring (P) and non-preferring (NP) rat cross*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1997, 21, 16A.
40. Stewart R. T., Russell R. N., Lumeng L., Li T.-K., Murphy J. M.: *Consumption of sweet, salty, sour, and bitter solutions by selectively bred alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring lines of rats*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1994, 18, 375-381.
41. Ścińska A., Koroś E., Habrat B., Kukwa A., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Bitter and sweet components of ethanol taste in humans*. Drug Alcohol Depend., 2000, 60, 199-206.
42. Ścińska A., Bogucka-Bonikowska A., Koroś E., Polanowska E., Habrat B., Kukwa A., Kostowski W., Bieńkowski P.: *Taste responses in sons of male alcoholics*. Alcohol Alcohol., 2001, 36, 79-84.
43. Thomson D. A., Moskowitz H. R., Cambell R. G.: *Effects of body weight and food intake on pleasantness ratings for a sweet stimulus*. J. Appl. Physiol., 1976, 41, 77-83.
44. Yamamoto M. E., Block G. D., Ishii E.: *Food patterns among adolescents: influence of alcohol consumption*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1991, 15, 359-363.