

Zaburzenia snu u osób uzależnionych od alkoholu

Sleep disorders in alcohol dependence

**Andrzej Jakubczyk¹, Julita Wojnar², Marcin Wojnar^{1, 2},
Anna Klimkiewicz¹, Kirk J. Brower²**

¹ Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Psychiatryczna, Warszawa

² University of Michigan Addiction Research Center, Ann Arbor, MI, USA

Abstract – Sleep disorders are frequent in the course of alcohol dependence. Sleep problems occur in about 18% alcohol-dependent individuals and in 36–72% patients treated for dependence, that is more frequently than in general population. Alcohol affects neurotransmitters responsible for excitability of the central nervous system and causes disturbances in sleep architecture, as well as problems with falling asleep during both acute drinking and in alcohol withdrawal. Polysomnography reveals increased sleep latency and decreased total sleep time. All other sleep parameters, like REM% and REM latency, are also abnormal. Persistent sleep problems are common in alcohol dependence during abstinence, even after several years of non-drinking. Sleep problems may lead to alcohol use, and increase risk for alcohol dependence and early relapse in addicted patients. Pharmacologic treatment of sleep problems seems to be an essential additional element in addiction therapy and might reinforce relapse prevention strategies.

Key words: sleep, alcohol, sleep disorders, alcohol dependence, treatment

Streszczenie – Zaburzenia snu są często spotykane w przebiegu uzależnienia od alkoholu. Występują u ok. 18% osób uzależnionych, istotnie częściej niż w populacji ogólnej, oraz u 36–72% pacjentów leczonych z powodu uzależnienia. Alkohol, modyfikując aktywność substancji odpowiadających za stan wzbudzenia ośrodkowego układu nerwowego, powoduje trudności w zasypianiu oraz zaburzenia architektury snu. Zaburzenia te występują zarówno w okresie intensywnego picia alkoholu, jak i po jego odstawieniu. W badaniu polisomnograficznym obserwuje się wydłużenie latencji snu oraz skrócenie całkowitego czasu snu. Pozostałe parametry, np. udział procentowy i latencja snu REM, są również zaburzone. Problemy ze snem są powszechne u osób uzależnionych od alkoholu również w okresie całkowitej abstynencji i mogą utrzymywać się nawet przez kilka lat. Zaburzenia snu sprzyjają picciu alkoholu, zwiększają ryzyko uzależnienia oraz są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jego przebiegu. Leczenie zaburzeń snu ma istotne znaczenie w terapii uzależnienia i może wspomagać zapobieganie nawrotom.

Słowa kluczowe: sen, alkohol, zaburzenia snu, uzależnienie od alkoholu, leczenie

Podstawą opracowania był artykuł K.J. Browera „Alcohol’s effects on sleep in alcoholics” Alcohol Research and Health, 2001, 25, 2, 110-125.

Praca była finansowana z grantów: MNiSW 2P05D 004 29; Fogarty International Center NIH: D43 TW007569 i D43 TW05818 oraz NIAAA K24 AA00304.

Wstęp

Zaburzenia snu występują znacznie częściej u osób uzależnionych od alkoholu niż w populacji osób zdrowych (1–3). W populacji amerykańskiej problemy ze snem dotyczą 10% osób nienadużywających alkoholu i aż 18% osób uzależnionych (4). W grupie pacjentów podejmujących terapię odwykową częstość występowania problemów ze snem jest jeszcze większa i w zależności od charakterystyki badanej grupy wynosi od 36 do 72%. Niezwykle istotne klinicznie bywają następstwa zaburzeń snu, takie jak pogorszenie jakości życia (5), gorsze funkcjonowanie w ciągu dnia (6), zaburzenia pamięci (7) oraz zwiększone ryzyko zaburzeń depresyjnych (8, 9). Znane są wyniki badań, które łączą występowanie zaburzeń snu z krótszym okresem życia (10).

W poniższej pracy opisano wpływ alkoholu na aktywność układów neuroprzekaznikowych oraz innych substancji biorących udział w regulacji snu. Następnie przedstawiono oddziaływanie etanolu na sen osób zdrowych oraz szczegółowo opisano zaburzenia snu u osób uzależnionych. Uwzględniono wpływ alkoholu na sen w okresie intensywnego picia, w czasie zespołu abstynencyjnego i tzw. „kaca”, w przebiegu majaczenia alkoholowego oraz w okresie abstynencji. Omówiono potencjalne związki pomiędzy zaburzeniami snu a wystąpieniem uzależnienia od alkoholu, jak również możliwy wpływ problemów ze snem na nawroty picia u osób uzależnionych. W ostatniej części artykułu starano się omówić implikacje terapeutyczne opisanych zależności.

Wpływ alkoholu na neurofizjologię snu

W kontekście dość rozległej wiedzy na temat neurofizjologii snu oraz uzależnienia od alkoholu należy stwierdzić, że niewielka liczba badań łączy obydwa obszary. Wiadomo, że w wyniku długotrwałej intoksykacji alkoholem (który powoduje aktywację układu GABA-ergicznego przez wpływ na receptory GABA-A i hamowanie układu glutaminergicznego przez modulację aktywności receptorów NMDA) dochodzi do szeregu procesów neuroadaptacyjnych (m.in. do hamowania układu GABA-ergicznego i aktywacji układu glutaminergicznego), powodujących utrzymujący się stan wzbudzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zaadaptowanego do stałej obecności dużych stężeń alkoholu we krwi (11–15). Ta stała, podwyższona aktywność podstawowa ośrodkowego układu nerwowego w oczywisty sposób interferuje z procesami odpowiedzialnymi za regulację snu. U podstaw neuroadaptacji leżą zmiany receptorowe (*up-* i *down-regulation*), które utrzymują się, podobnie jak zaburzenia snu, również po zaprzestaniu picia (16).

W poszukiwaniu ogniwa łączącego nadużywanie alkoholu z zaburzeniami snu podnosi się obecnie rolę acetylocholino (ACh) (12, 17, 18), która hamuje sen wolnofalowy, a promuje sen REM oraz czuwanie. Intoksykacja alkoholem powoduje zahamowanie uwalniania ACh, natomiast w okresie zespołu abstynencyjnego mamy do czynienia ze wzrostem ośrodkowej aktywności cholinergicznnej (12).

W procesie regulacji snu ważną rolę odgrywa ponadto adenozyzna, która hamuje m.in. uwalnianie acetylocholino i jest prawdopodobnie czynnikiem biorącym udział w indukcji snu (17). Stężenie adenozyzny w OUN rośnie w okresie czuwania oraz przed zaśnięciem. Alkohol jest jedną z niewielu substancji psychoaktywnych, która w sposób bezpośredni wpływa na stężenie adenozyzny. Etanol hamuje aktywność wewnątrzkomórkowego transportera ENT1, co prowadzi do zahamowania wychwytu zwrotnego adenozyzny (12–14) i wzrostu jej stężenia w przestrzeni pozakomórkowej. Wynikiem powyższej sekwencji jest spadek aktywności cholinergicznej. Omówiony wpływ alkoholu na przekaźnictwo cholinergiczne odbywa się zatem za pośrednictwem adenozyzny.

Alkohol etylowy wpływa także na aktywność dopaminy (która jest uwalniana w okresie picia) oraz noradrenaliny (wzrost aktywności w zespole abstynencyjnym) – neuroprzekaźników bardzo ważnych w procesie regulacji aktywności OUN (13). W najnowszych pracach (19) zwraca się uwagę również na znaczenie przekaźnictwa serotonergicznego. Jądro nadskrzyżowaniowe, które pełni nadrzędną funkcję w regulacji rytmów dobowych, obfituje w liczne podtypy receptorów serotonergicznym. Jednocześnie melatonina, wydzielana przez szyszynkę, powstaje właśnie z serotoniny. W badaniach na modelach zwierzęcych udowodniono, że intoksykacja alkoholem powoduje nasilenie przekaźnictwa serotonergicznego w jądrze nadskrzyżowaniowym oraz w szyszynce (19). Powoduje to zaburzenia w zakresie zasadniczych rytmów okołodobowych zarówno w okresie picia, jak i w czasie trwania zespołu abstynencyjnego. Dochodzi więc do nieprawidłowych zmian temperatury wewnętrznej ciała (spadek temperatury ciała w czasie intoksykacji, a patologiczny jej wzrost w czasie trwania zespołu abstynencyjnego), dezorganizacji dobowego rytmu syntezy i uwalniania hormonu wzrostu. Etanol zaburza także okołodobowy rytm wydzielania kortyzolu, pobudzając wydzielanie przez przysadkę hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który stymuluje uwalnianie kortyzolu przez nadnercza (19–21).

Wpływ alkoholu na sen osób zdrowych

Alkohol jest powszechnie uważany za substancję wspomagającą zasypianie i w takim celu bywa często używany. Wykazano, że 6 do 19 procent populacji ogólnej i aż 15–28% osób z zaburzeniami snu (22–24) używa alkoholu jako środka wspomagającego sen.

Z perspektywy wyników badań przekonanie to wydaje się być słuszne, ale jedynie częściowo. Jak wspomniano powyżej, intoksykacja alkoholem prowadzi do zwiększenia stężenia adenozyzny i zahamowania uwalniania ACh, co powoduje wzrost ilości snu wolnofalowego i zmniejszenie odsetka snu REM w okresie picia. W badaniach polisomnograficznych wykazano, że u osób zdrowych alkohol skraca latencję snu, zmniejsza ilość snu REM i zwiększa czas trwania snu NREM (25, 26). Zmiany te dotyczą jednakże tylko pierwszej połowy nocy. Etanol jest substancją metabolizowaną na tyle szybko, że w drugiej części nocy u osób nieuzależnionych

uwidaczniają się mniej lub bardziej nasilone objawy zespołu abstynencyjnego, związane ze spadkiem stężenia alkoholu w surowicy (25). Dochodzi do aktywacji układu współczulnego i w efekcie do częstych wybudzeń. Obserwuje się spływanie snu, zwiększenie ilości snu REM; często występują marzenia oraz koszmary senne (25, 26). Zmiany w polisomnogramie utrzymują się jeszcze po 24 godzinach od spożycia alkoholu, kiedy został on już dawno zmetabolizowany (26). Zaburzenia snu następującego po spożyciu alkoholu mogą, oczywiście, wynikać także z czynników niezwiązanych bezpośrednio z aktywnością OUN, takich jak bóle głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, czy też poliuria (21). W badaniu przeprowadzonym przez Feige i wsp. wykazano jednak, że nawet subiektywnie nieodczuwalne niewielkie ilości etanolu powodują zmiany w polisomnogramie (25).

Zaburzenia snu w okresie kaca

Zjawisko kaca (*hangover*), którego nieodłącznym elementem jest uczucie zmęczenia, wydaje się być w dużej mierze wynikiem opisanego powyżej wpływu alkoholu na drugie stadium snu u osób nieuzależnionych. Z punktu widzenia patomechanizmu kac może być występującą u osób nieuzależnionych łagodną formą alkoholowego zespołu abstynencyjnego (AZA), który rozpoczyna się jeszcze w czasie trwania snu (patrz powyżej), i trwa po przebudzeniu (21). Warto podkreślić, że szereg objawów kaca jest po prostu łagodną formą objawów AZA (drżenie, niepokój, nudności, wymioty, ból głowy). Teoria, że nawet niewielkie dawki etanolu mogą po kilku godzinach wywoływać krótkotrwałe zespoły abstynencyjne została zademonstrowana na modelu zwierzęcym już w 1980 roku. Pinel i Mucha (27) wykazali obniżenie progu drgawkowego u zwierząt w kilka godzin po podaniu pojedynczej dawki etanolu. Kolejnym dowodem na wspólny patomechanizm obydwu zjawisk jest poprawa samopoczucia i złagodzenie objawów po spożyciu alkoholu (21). Objawy kaca mogą być nie tylko następstwem, ale również przyczyną występowania zaburzeń snu, zgodnie z mechanizmem nadmiernego wzbudzenia układu nerwowego w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Zmiany struktury snu u osób uzależnionych w okresie picia alkoholu

Badania polisomnograficzne, przeprowadzone w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych, wykazały, że u osób uzależnionych spożycie etanolu powoduje trudności w zasypianiu (wydłużenie latencji snu), skrócenie całkowitego czasu snu, zwiększenie ilości snu wolnofalowego (SWS), zmniejszenie ilości snu REM, a także wydłużenie latencji snu REM (26). Wydłużenie latencji snu u osób uzależnionych może dziwić w kontekście faktu, że u osób zdrowych (nieuzależnionych) alkohol przyspiesza zasypianie. Wydaje się, że zjawisko to należy tłumaczyć rozwojem tolerancji na nasenne działanie etanolu. W nowszych badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że przewlekła ekspozycja na alkohol

powoduje zmniejszenie wrażliwości receptorów GABA-ergicznym oraz zmianę ich lokalizacji prowadzącą do rozwoju tolerancji na nasenne działanie etanolu (28).

Wpływ alkoholu na ilość snu wolnofalowego nie jest jednoznaczny i może zależeć od wyjściowej ilości SWS u osób uzależnionych (29). Kiedy wyjściowa ilość snu wolnofalowego nie przekracza 20% całkowitego czasu snu, intensywna intoksykacja alkoholem pozostaje bez wpływu lub powoduje obniżenie SWS%. Dla wartości wyjściowych powyżej 20% (20–40%) picie alkoholu powoduje zwiększenie ilości snu wolnofalowego.

Sen w okresie alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Zaburzenia snu w czasie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego związane są ze stanem nadmiernego wzbudzenia OUN. Patologiczna, nadmierna aktywność układu nerwowego zaadaptowanego do dużych stężeń etanolu w surowicy uwidacznia się w obliczu gwałtownego spadku stężenia alkoholu. Ten brak równowagi utrzymuje się również we śnie, o czym świadczą między innymi wyniki ostatnich badań. Valladares i wsp. (30), analizując neurofizjologiczną aktywność mięśnia sercowego, wykazali znaczną przewagę układu współczulnego nad przywspółczulnym w czasie snu osób uzależnionych w okresie abstynencji. Podobne wyniki uzyskano w polskich badaniach Kłopockiej i wsp. (31), którzy uwidocznili zmniejszone wartości wskaźników aktywności nerwu błędnego w okresie do 3 tygodni od zakończenia picia. W przypadku zespołu abstynencyjnego mamy do czynienia ze spadkiem stężenia adenozyliny, co prowadzi do wzrostu ośrodkowej aktywności cholinergicznej, licznych wybudzeń i zwiększenia ilości snu REM (12).

Szczegółowe badania polisomnograficzne nad zaburzeniami snu w czasie trwania zespołu abstynencyjnego wykazały, że latencja snu jest wydłużona, a całkowity czas snu pozostaje zmniejszony w porównaniu z wartościami wyjściowymi (przed intoksykacją alkoholem) (32). Okazało się natomiast, że po przerwaniu przewlekłego picia alkoholu obniża się ilość snu wolnofalowego, a latencja snu REM skraca się w porównaniu z okresem picia, powracając do wartości wyjściowych. Ponadto uwidoczniło się zwiększoną ilość snu REM w czasie trwania zespołu abstynencyjnego; wartości REM% okazały się wyższe nie tylko w odniesieniu do okresu intoksykacji, ale również w porównaniu z wartościami wyjściowymi, mierzonymi przed spożyciem alkoholu (zjawisko nazywane *REM rebound* – wzrost ilości snu REM „z odbicia”).

W kilku badaniach oceniano zaburzenia snu w czasie zespołu abstynencyjnego bez użycia polisomnografii. W pracy Caetano i wsp. (33), którzy oceniali częstość występowania bezsenności u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach detoksykacyjnych, wykazano, że w grupie 748 osób przebadanych za pomocą ustrukturyzowanego kwestionariusza, 67% deklaroowało bezsenność w przebiegu zespołu abstynencyjnego. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Mello i Mendelсона (34).

Podsumowując powyższe dane należy podkreślić, że latencja snu wydłuża się, a całkowity czas snu skraca się zarówno w okresie picia, jak i w czasie zespołu

abstynencyjnego (26, 35). Ilość snu wolnofalowego zwiększa się w czasie picia i powraca do wartości wyjściowych po przerwaniu intoksykacji alkoholem (29). Wspomniane wartości wyjściowe (SWS% przed rozpoczęciem picia) są jednakże niższe u osób uzależnionych niż u zdrowych. Ilość snu REM jest zmniejszona w okresie picia alkoholu. W okresie zespołu abstynencyjnego procentowy udział snu REM rośnie, przekraczając wartości wyjściowe, natomiast latencja snu REM powraca do wartości przed intoksykacją.

Zaburzenia snu w przebiegu majaczenia alkoholowego

Najcięższą postacią alkoholowego zespołu abstynencyjnego, a właściwie jego powikłaniem, jest majaczenia alkoholowe. W wielu badaniach wykazano, że w okresie trwania *delirium tremens* sen jest silnie pofragmentowany, występują częste wybudzenia, które przeplatane są epizodami płytkiego snu NREM lub snu REM (26, 36–38). Natychmiast po epizodzie majaczenia dominuje sen płytki. Zmniejsza się ilość snu REM oraz snu wolnofalowego, natomiast zwiększa ilość snu w stadium 1 i 2 (39, 40), pojawiają się epizody snu REM bez atonii (38). Częste przejścia pomiędzy stanem czuwania, snem płytkim NREM oraz snem REM, jak również gwałtowne zmniejszenie ilości snu REM po zakończeniu epizodu majaczenia wydają się wspierać teorię, że obecne w czasie majaczenia intensywne halucynacje są wynikiem intruzji elementów snu REM do stanu czuwania („odgrywanie marzeń sennych”) (40, 41). Występujące w majaczeniu alkoholowym zaburzenia snu, pobudzenie ruchowe oraz hiperaktywacja układu współczulnego mają prawdopodobnie wspólne podłoże. Jest nim dysfunkcja układu GABA-ergicznego w obrębie wzgórza oraz brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej. Warto zauważyć, że podobne objawy kliniczne i obraz polisomnograficzny obserwuje się w zespole Morvana (rzadka choroba neurodegeneracyjna powodowana przez priony) oraz śmiertelnej bezsenności rodzinnej (choroba autoimmunologiczna). Choć różna jest patogeneza wyżej wymienionych zaburzeń, dochodzi w nich do uszkodzenia tych samych struktur anatomicznych mózgu (26, 40, 42).

Sen w okresie przewlekłego zespołu abstynencyjnego

Objawy zespołu abstynencyjnego utrzymują się zazwyczaj przez okres 1–2 tygodni. Niektóre dolegliwości (m.in. zaburzenia snu, „głód alkoholowy”, chwiejność nastroju) mogą jednakże utrzymywać się dłużej i bywają określane jako przedłużony lub przewlekły zespół abstynencyjny (*protracted abstinence, protracted withdrawal*) (43, 44).

W kilku przeprowadzonych badaniach wykazano, że osoby uzależnione utrzymujące abstynencję przez 2 do 8 tygodni charakteryzowały się gorszą jakością snu niż osoby zdrowe (45–48). U osób uzależnionych występował zniżej krótszy całkowity czas snu oraz mniejsza ilość snu wolnofalowego. Jednocześnie u osób tych stwierdzono istotnie większą ilość snu stadium 1 NREM (1, 47). W większości

badania pacjenci uzależnieni w okresie wczesnej abstynencji cechowali się wydłużoną latencją snu (49). Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w grupie kobiet uzależnionych od alkoholu (50); warto podkreślić małą liczbę prac opisujących wzór EEG snu w tej grupie (2).

Dane dotyczące snu REM w okresie wczesnej abstynencji są niespójne. W kilku pracach opisywano zwiększenie ilości snu REM oraz skrócenie jego latencji (46, 48, 51–53). W innych badaniach nie uwidoczono jednak zmian w jakości snu REM (45–47). W badaniach Jernajczyka (53, 54) wykazano, że skrócenie latencji snu REM dotyczy przede wszystkim kobiet uzależnionych od alkoholu oraz uzależnionych mężczyzn, u których stwierdzono współistniejący zespół otępienny. Zwiększenie ilości snu REM obserwowano zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn bez zespołu otępiennego. Powyższe niespójności mogą być związane z różnymi podtypami uzależnienia od alkoholu. I tak, utrzymujące się zaburzenia snu REM były najbardziej widoczne w grupie osób uzależnionych od alkoholu ze współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi (51, 55) oraz w grupie osób, u których obserwowano później nawrót picia (56, 57).

W badaniach Ganna i wsp. (12) porównywano zaburzenia snu występujące u osób uzależnionych od alkoholu we wczesnym okresie abstynencji (14–21 dni) oraz u osób z ciężkim epizodem depresyjnym. Wykluczono z badania osoby uzależnione ze współistniejącymi cechami zespołu depresyjnego oraz innymi zaburzeniami psychicznymi. Wykazano, że w obydwu badanych grupach, w porównaniu z grupą kontrolną, występowało zwiększenie gęstości snu REM (czyli częstości szybkich ruchów oczu), a w grupie osób uzależnionych obserwowano dodatkowo skrócenie latencji snu REM. Pacjenci w okresie wczesnej abstynencji, w porównaniu z osobami z zaburzeniami depresyjnymi, charakteryzowali się ponadto znamiennej mniejszą ilością snu wolnofalowego. Fakt, że architektura snu u osób uzależnionych jest bardziej zniekształcona niż u osób z epizodem dużej depresji może wydawać się zaskakujący, ale w piśmiennictwie można napotkać podobne doniesienia (58). Wyraźna przewaga snu płytkiego NREM i snu REM nad snem wolnofalowym jest wynikiem utrzymującego się stanu patologicznego wzbudzenia OUN. Patomechanizm zaburzeń snu w depresji wydaje się być nieco inny niż w przebiegu uzależnienia. W teście cholinergicznego indukcji snu REM („CRIT” – *cholinergic REM sleep induction test*) wykazano, że u osób z zaburzeniami depresyjnymi dochodzi do silniejszej, niż w grupie kontrolnej, aktywacji układu cholinergicznego po podaniu cholinomimetyków (59, 60). Ciekawe, że w podobnym teście przeprowadzonym u osób uzależnionych od alkoholu uwidoczono słabszą odpowiedź, niż w grupie kontrolnej, co sugeruje małą aktywność receptorów cholinergicznym (61). W przypadku epizodu depresji wzrost odsetka snu REM wynika prawdopodobnie ze zwiększonej wrażliwości receptorów cholinergicznym, w przypadku osób uzależnionych chodzi raczej o zwiększoną ośrodkową produkcję i wydzielanie acetylocholino, która z nadwyżką kompensuje małą aktywność receptorów cholinergicznym (12). Znaczenie mają również opisane wcześniej procesy adaptacyjne związane z przekazywaniem glutaminergicznym, GABA-ergicznym i adenozyną.

Sen w czasie abstynencji

Badania polisomnograficzne wykazały, że niektóre zaburzenia snu mogą utrzymywać się nawet 3 lata po zaprzestaniu picia. Związane to jest z faktem, że opisane wcześniej zmiany receptorowe (hamowanie układu GABA-ergicznego, aktywacja układu glutaminergicznego) nie ulegają natychmiastowemu, lecz stopniowemu odwróceniu. Opisywano zwiększoną fragmentację snu u pacjentów uzależnionych, utrzymujących abstynencję przez okres 12–24 miesięcy (52). Jakkolwiek latencja snu normalizowała się po 5–9 miesiącach bez picia, całkowity czas snu pozostawał skrócony znacznie dłużej i powracał do prawidłowych wartości po 12–24 miesiącach (62, 63).

Dane dotyczące zaburzeń snu REM w okresie utrwalonej abstynencji nie są spójne i różnią się w zależności od badań. W niektórych badaniach opisywano zwiększoną ilość snu REM oraz skróconą jego latencję, utrzymujące się nawet po 27 miesiącach abstynencji (63). Schiavi i wsp. (64) nie wykazali różnic w ilości i latencji snu REM w badaniach porównujących sen osób zdrowych oraz osób uzależnionych w okresie abstynencji. Opisywano ponadto normalizację ilości snu REM po 9 miesiącach abstynencji oraz utrzymujące się jeszcze po tym okresie skrócenie latencji snu REM (52). Z kolei Imatoh i wsp. (65) uwidocznili zmieniający się w miarę trwania abstynencji rozkład snu REM. U osób zdrowych większość snu REM występuje w końcowej jednej trzeciej trwania snu. U osób uzależnionych, utrzymujących abstynencję przez 10 do 30 dni, większość snu REM pojawiała się w czasie pierwszych dwóch trzecich trwania snu; dystrybucja snu REM normalizowała się po 3 miesiącach abstynencji.

Badania mające na celu ocenę snu wolnofalowego u pacjentów uzależnionych w okresie utrwalonej abstynencji wykazały, że zmniejszenie ilości snu głębokiego utrzymywało się przez okres od 3 do 14 miesięcy (52, 63, 65, 66). Dwa badania prospektywne, w których monitorowano pacjentów przez kilka lat, wykazały, że SWS% normalizował się w ciągu 21 do 27 miesięcy abstynencji (52, 63).

Podsumowując, wydaje się, że fragmentacja snu, manifestująca się częstymi zmianami stadiów snu, krótkotrwałymi wybudzeniami oraz zaburzeniami snu REM, może utrzymywać się przez okres od 1 do 3 lat od zakończenia picia. Uzasadnione jest stwierdzenie, że większość zaburzeń snu obecnych w czasie wczesnej abstynencji ulega normalizacji w miarę utrwalania abstynencji. Stanowi to odzwierciedlenie powolnego procesu przywracania równowagi receptorowej w OUN.

Przy interpretowaniu powyższych wyników należy jednak zachować daleko idącą ostrożność, wynikającą z wielu ograniczeń badań nad zaburzeniami snu w czasie utrwalonej abstynencji:

- Niewielka liczba badań opiera się na wiarygodnych, zweryfikowanych danych dotyczących abstynencji. Możliwe jest więc, że niektóre zaburzenia snu mogły wynikać z picia alkoholu.
- W większości prac nie diagnozowano pacjentów pod kątem występowania innego rodzaju zaburzeń snu lub innych zaburzeń psychicznych.

- Wiele badań nie uwzględniało grup kontrolnych. W tych badaniach, w których porównywano wyniki z wynikami grup kontrolnych, nie monitorowano osób z tych grup w dłuższym czasie (67).
- Jest wiele dowodów na to, że osoby uzależnione z lepszym rokowaniem śpią lepiej niż osoby nie rokujące długotrwałej abstynencji (68). W badaniach, w których analizowano dane dotyczące osób z utrwaloną abstynencją, wskaźniki zaburzeń snu mogły być niedoszacowane, ponieważ długa abstynencja selekcionowała grupę osób z mniejszą liczbą problemów ze snem. Hipotezę tę potwierdzili Drummond i wsp. (63), którzy wykazali, że zaburzenia snu w piątym miesiącu abstynencji były czynnikiem ryzyka nawrotu picia w czternastym miesiącu, co oczywiście znacznie redukowało liczbę osób biorących udział w dalszej części badań.

Zaburzenia snu współistniejące z uzależnieniem od alkoholu

Do częstych zaburzeń snu zalicza się zespół bezdechu sennego oraz zespół okresowych ruchów kończyn. W pracach nad rozpowszechnieniem zespołu bezdechu sennego wśród osób uzależnionych od alkoholu (45, 69–71) udowodniono, że nadużywanie alkoholu zwiększa ryzyko występowania zaburzeń oddychania w czasie snu, również w okresie abstynencji (47, 69, 72, 73). Zespół bezdechu sennego może prowadzić do przewlekłej hipoksemii (74), a w konsekwencji do zwiększonej śmiertelności z powodu udaru mózgu i choroby wieńcowej (45). Także badania nad rozpowszechnieniem zespołu okresowych ruchów kończyn w czasie snu wydają się wskazywać, że nadużywanie alkoholu zwiększa ryzyko tego typu zaburzeń (64, 75, 76).

Zaburzenia snu a rozwój uzależnienia od alkoholu

Fakt, że niektóre zaburzenia snu występujące u osób uzależnionych od alkoholu utrzymują się pomimo abstynencji, można próbować tłumaczyć na 3 sposoby:

- Niektóre zaburzenia snu mogą wyprzedzać rozwój uzależnienia i w związku z tym utrzymywać się w okresie abstynencji.
- Przewlekłe nadużywanie alkoholu może prowadzić do długo utrzymujących się, a nawet nieodwracalnych, zmian w strukturach mózgu odpowiadających za regulację snu.
- Uzależnienie od alkoholu może mieć związek ze współwystępowaniem zaburzeń psychicznych i somatycznych, które prowadzą do zaburzeń snu w okresie abstynencji.

Zależność pomiędzy uzależnieniem od alkoholu a zaburzeniami snu wydaje się bardzo złożona. W opisanym, hipotetycznym modelu zakłada się, że bezsenność mogłaby prowadzić do nadużywania alkoholu, które z kolei na zasadzie błędnego koła może pogłębiać istniejące zaburzenia snu (77–80). Poniżej omówiono te dwie zależności.

Występowanie zaburzeń snu czynnikiem ryzyka uzależnienia od alkoholu

W badaniach Forda i Kamerowa (81) wykazano, że w populacji ogólnej częstość nadużywania alkoholu była ponad dwukrotnie większa u osób, które doświadczyły trwałej bezsenności w okresie roku poprzedzającego badanie. W bardziej poprawnej metodologicznie pracy Weissmana i wsp. (9) potwierdzono tę zależność. Wyniki trzeciej pracy były mniej jednoznaczne – udowodniono, że bezsenność może sprzyjać rozwojowi uzależnienia od alkoholu, aczkolwiek uwidoczniono jedynie tendencję do tego typu związku, wyniki nie uzyskały istotności statystycznej (8). Jak się jednak wydaje, opisane badania dają poważne przesłanki do stwierdzenia, że bezsenność może być czynnikiem ryzyka rozwoju uzależnienia. Tym bardziej, że osoby z wywiadem bezsenności być może odnoszą dodatkowe korzyści związane ze spożyciem etanolu. W badaniu Roehrsa i wsp. opisywano większy wpływ rozluźniającego alkoholu na osoby z zaburzeniami snu (82).

Okazuje się, że nasenne stosowanie alkoholu przez osoby uzależnione jest bardzo rozpowszechnione: w badaniach Browera i wsp. (22) 44 do 60% pacjentów deklarowało picie alkoholu jako środka nasennego przed rozpoczęciem terapii uzależnienia. Jak wykazano w pierwszej części niniejszego artykułu, takie podejście jest jednak błędne, u osób uzależnionych alkohol wydłuża bowiem latencję snu i skraca jego całkowity czas. W badaniu przeprowadzonym w grupie 56 pacjentów uzależnionych od alkoholu (24) analizowano wpływ alkoholu na subiektywną ocenę snu. U uczestników eksperymentu obserwowano poprawę subiektywnej jakości snu pod wpływem alkoholu, efekt ten był jednak ograniczony tylko do pierwszego tygodnia picia. Wyniki te są klinicznym potwierdzeniem opisanego wcześniej faktu, że osoby uzależnione mogą szybko rozwinąć tolerancję na sedatywne działanie alkoholu, co powoduje jego nieskuteczność jako środka nasennego.

Zaburzenia snu predyktorem nawrotu picia u osoby uzależnionej

Już w 1975 roku Allen i Wagman dostarczyli obiektywnych dowodów, że zaburzenia snu mogą wpływać na nawrót picia u osób uzależnionych od alkoholu (83). W przeprowadzonych przez nich badaniach uwidoczniono związek pomiędzy niskim odsetkiem snu REM a silnym głodem alkoholowym. W następnym eksperymencie, na grupie 6 pacjentów, autorzy nie potwierdzili jednak, że deprywacja snu REM powoduje wzrost spożycia alkoholu (83). Hipotetyczna zależność pomiędzy małą ilością snu REM a większym spożyciem alkoholu została potwierdzona natomiast w badaniach na zwierzętach. Szczury, którym ograniczano ilość snu REM charakteryzowały się większą skłonnością do picia alkoholu (84).

Związek pomiędzy snem REM a nawrotami picia badano także w kontekście skuteczności terapii uzależnienia. Gillin i wsp. (85) wykazali, że zwiększona wartość snu REM oraz skrócona jego latencja są czynnikami ryzyka szybszego nawrotu picia u osób uzależnionych w okresie 3-miesięcznej obserwacji. Brower i wsp. (86) także opisali wpływ skróconej latencji snu REM na częstsze nawroty picia u osób uzależnionych. Warto podkreślić, że zarówno badania Gillina i wsp., jak i Browera i wsp. dotyczyły pacjentów, u których wykluczono zaburzenia de-

presyjne. Objawem epizodu depresyjnego może być (jak wspomniano wcześniej) zwiększenie odsetka snu REM oraz skrócenie jego latencji (26). W grupie pacjentów uzależnionych, u których stwierdzono współwystępujące zaburzenia depresyjne jako efekt uzależnienia, zwiększona gęstość snu REM (*REM density*) okazała się być również czynnikiem ryzyka nawrotu (87). Podsumowując wyniki badań nad skutecznością terapii uzależnienia, uzasadnione wydaje się stwierdzenie, że *zwiększona* procentowa ilość i gęstość snu REM oraz krótka jego latencja są czynnikami ryzyka nawrotu picia (2, 56, 57, 87). Wyniki te pozostają więc w sprzeczności z opisanymi uprzednio badaniami eksperymentalnymi na zwierzętach oraz ludziach, w których wykazywano, że *zmniejszona* procentowa ilość snu REM prowadzi do picia i nawrotu (83, 84). W celu wyjaśnienia tych rozbieżności wydają się konieczne dalsze badania.

Badano także wpływ ilości snu wolnofalowego na nawrót picia. Przyjęto hipotezę, że mała ilość SWS jest czynnikiem ryzyka nawrotu. Założenie to potwierdzono w badaniu Allena i wsp. (88; badanie na grupie 9 pacjentów) oraz Aldricha i wsp. (45). W pozostałych pracach dotyczących wpływu ilości snu wolnofalowego na nawrót picia (56, 87, 89) nie potwierdzono tej zależności.

Zarówno wydłużona latencja snu jako wskaźnik obiektywny, jak i jej subiektywny odpowiednik – deklarowane trudności w zasypianiu, były również związane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu picia. Wyniki badań polisomnograficznych pod kątem wpływu wydłużonej latencji snu nie są jednoznaczne (56, 57, 64, 87), natomiast rezultaty prac opartych na subiektywnie relacjonowanych trudnościach w zasypianiu są spójne i sugerują, że mogą być one czynnikiem ryzyka nawrotu picia (24, 57, 90). W niedawnych badaniach Conroy i wsp. potwierdzono, że subiektywna ocena jakości snu może być lepszym predyktorem nawrotu picia niż badanie polisomnograficzne (91).

W innych pracach opisywano ponadto związek zwiększonego ryzyka nawrotu ze skróceniem całkowitego czasu snu (87) i zmniejszoną efektywnością snu (89). Używanie alkoholu jako środka wspomagającego zasypianie nie wydaje się być jednak znaczącym predyktorem nawrotu picia (22).

Leczenie zaburzeń snu u osób uzależnionych od alkoholu

Jeżeli zaburzenia snu zwiększają ryzyko nawrotu picia alkoholu, to w procesie terapii uzależnienia należałoby koniecznie uwzględnić ten problem (22, 68, 92). Powszechnie przyjęte założenie, że samo utrzymywanie abstynencji jest najlepszą drogą do poprawy jakości snu, nie jest do końca słuszne. Jak wiadomo, ze względu na zmiany receptorowe zaburzenia snu mogą się bowiem utrzymywać przez długi okres trwania abstynencji i predysponować do nawrotu. W niektórych badaniach oceniających wpływ farmakoterapii bezsenności na nawrót picia u osób uzależnionych uzyskano obiecujące wyniki, jednakże w analizach tych zabrakło właściwie dobranych grup kontrolnych. Opisywano korzystne wyniki terapii trazodonem (93–95) (który może jednak wchodzić w niebezpieczne interakcje z alkoholem,

nasilając jego działanie depresyjne na OUN), gabapentyną (96–98), mirtazapiną (99) oraz kwetiapiną (100). W pojedynczym badaniu nad skutecznością magnezu (blokuje receptory glutaminergiczne, aktywuje GABA-ergiczne) w terapii zaburzeń snu u osób uzależnionych wykazano, że w okresie wczesnej abstynencji skraca on latencję snu i poprawia jego jakość (101). Większość leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) nie jest zalecanych w terapii zaburzeń snu u osób uzależnionych od alkoholu ze względu na brak zdecydowanego działania sedatywnego (99). W leczeniu krótkotrwałym skuteczna wydaje się być prometazyna (102), natomiast leki z grupy benzodiazepin, z uwagi na silny potencjał uzależniający oraz niebezpieczne interakcje z alkoholem, zalecane są wyłącznie w terapii zespołu abstynencyjnego (103). Stosowanie melatoniny może być korzystne jedynie u pacjentów z niskimi stężeniami melatoniny endogennej (104). W ostatnich latach podejmowane są obiecujące próby wprowadzenia akamprozatu do terapii zaburzeń snu u osób uzależnionych od alkoholu (105).

Warto podkreślić, że skuteczność leków w terapii zaburzeń snu u osób uzależnionych nie została dotychczas potwierdzona w odpowiednio przygotowanych randomizowanych badaniach klinicznych na odpowiednio licznej grupie badanych. W pracach nad skutecznością terapii behawioralno-poznawczej zaburzeń snu u osób uzależnionych udowodniono korzystny wpływ tego rodzaju leczenia, jednak wyniki te również wymagają potwierdzenia w badaniach na większych grupach pacjentów (92).

PIŚMIENNICTWO

1. Aldrich M (1998) Effects of alcohol on sleep. W: Gomberg ESL, Hegedus AM, Zucker RA (red.) *Alcohol Problems and Aging*. Bethesda, MD: National Institutes on Health (NIH Publication No. 98-4163), 281–300.
2. Brower KJ (2001) Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Research and Health*, 25, 110–125.
3. Ehlers CL (2000) Alcohol and sleep. W: Noronha A, Eckardt M, Warren K (red.) *Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 417–433.
4. Brower KJ, Robinson EA, Zucker RA (2000) Epidemiology of insomnia and alcoholism in the general population [abstract]. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24 (suppl 5), 43A.
5. Cohn TJ, Foster JH, Peters TJ (2003) Sequential studies of sleep disturbance and quality of life in abstaining alcoholics. *Addiction Biology*, 8, 455–462.
6. Roth T, Ancoli-Israel S (1999) Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep*, 22 (suppl 2), S354–S358.
7. Roehrs T, Roth T (1995) Alcohol-induced sleepiness and memory function. *Alcohol, Health & Research World*, 19, 130–135.
8. Gillin JC (1998) Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl., 393, 39–43.
9. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC (1997) The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *General Hospital Psychiatry*, 19, 245–250.

10. Pollak CP, Perlick D, Linsner JP, Wenston J, Hsieh F (1990) Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *Journal of Community Health*, 15, 123–135.
11. Becker HC (1999) Alcohol withdrawal: Neuroadaptation and sensitization. *CNS Spectrums*, 4, 38–40, 57–65.
12. Gann H, van Calker D, Feige B, Cloot O, Bruck R, Berger M, Riemann D (2004) Polysomnographic comparison between patients with primary alcohol dependency during subacute withdrawal and patients with a major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 263–271.
13. Hack SP, Christie MJ (2003) Adaptations in adenosine signaling in drug dependence: therapeutic implications. *Critical Reviews in Neurobiology*, 15, 235–274.
14. Koob GF, Roberts AJ (1999) Brain reward circuits in alcoholism. *CNS Spectrums*, 4, 23–37.
15. Littleton J (1998) Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal. *Alcohol, Health & Research World*, 22, 13–24.
16. Landolt HP, Gillin JC (2001) Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients. Aetiology and management. *CNS Drugs*, 15, 413–425.
17. Szelenberger W (2002) Neurobiologia snu. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.) *Psychiatria*. Tom I. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 213–223.
18. Valenzuela CF, Harris RA (1997) Alcohol: neurobiology. W: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (red.) *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins, 119–142.
19. Jagota A, Reddy MY (2007) The effect of curcumin on ethanol induced changes in suprachiasmatic nucleus (SCN) and pineal. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 27, 997–1006.
20. Junghanns K, Horbach R, Ehrental D, Blank S, Backhaus J (2007) Cortisol awakening response in abstinent alcohol-dependent patients as a marker of HPA-axis dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 1133–1137.
21. Swift R, Davidson D (1998) Alcohol hangover: mechanisms and mediators. *Alcohol, Health & Research World*, 22, 54–60.
22. Brower KJ, Aldrich M, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF (2001) Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 158, 399–404.
23. National Sleep Foundation (2008) Omnibus Sleep in America Poll. <http://www.sleepfoundation.org/>
24. Skoloda TE, Alterman AI, Gottheil E (1979) Sleep quality reported by drinking and non-drinking alcoholics. W: Gottheil EL (red.) *Addiction Research and Treatment Converging Trends*. Elmsford, NY: Pergamon Press, 102–112.
25. Feige B, Gann H, Brucek R, Hornyak M, Litsch S, Hohagen F, Riemann D (2006) Effects of alcohol on polysomnographically recorded sleep in healthy subjects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1527–1537.
26. Szelenberger W (2000) *Bezsensność*. Warszawa: Fundacja Wspierania Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie.
27. Pinel JPJ, Mucha RF (1980) Increased susceptibility to seizures following brief exposure to alcohol: hangover or artifact. W: Eriksson K (red.) *Animal Models in Alcohol Research*. New York: Academic Press, 413–418.
28. Liang J, Zhang N, Cagetti E, Houser CR, Olsen RW, Spigelman I (2006) Chronic intermittent ethanol-induced switch of ethanol actions from extrasynaptic to synaptic hippocampal GABA_A receptors. *Journal of Neuroscience*, 26, 1749–1758.
29. Gross MM, Hastey JM (1975) The relation between baseline slow wave sleep and the slow wave sleep response to alcohol in alcoholics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 59, 467–475.
30. Valladares EM, Eljammal SM, Iyer AV, Irwin MR (2007) EEG and vagal tone degradation during nocturnal sleep in abstinent alcohol dependence. *Sleep Medicine*, 8, 284–285.

31. Kłopocka M, Budzyński J, Bujak R, Świątkowski M, Ziółkowski M (2000) Dobowa zmienność rytmu zatokowego serca jako wskaźnik aktywności autonomicznego układu nerwowego u mężczyzn z zespołem zależności alkoholowej w okresie abstynencji. *Alkoholizm i Narkomania*, 46, 491–501.
32. Veatch LM (2006) Disruptions in sleep time and sleep architecture in a mouse model of repeated ethanol withdrawal. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1214–1222.
33. Caetano R, Clark CL, Greenfield TK (1998) Prevalence, trends, and incidence of alcohol withdrawal symptoms: analysis of general population and clinical samples. *Alcohol, Health & Research World*, 22, 73–79.
34. Mello NK, Mendelson JH (1970) Behavioral Studies of Sleep Patterns in Alcoholics During Intoxication and Withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 175, 94–112.
35. Allen RP, Wagman AM, Funderburk FR, Wells DT (1980) Slow wave sleep: a predictor of individual differences in response to drinking? *Biological Psychiatry*, 15, 345–348.
36. Johnson LC, Burdick JA, Smith J (1970) Sleep during alcohol intake and withdrawal in the chronic alcoholic. *Archives of General Psychiatry*, 22, 406–418.
37. Greenberg R, Pearlman C (1967) Delirium tremens and dreaming. *American Journal of Psychiatry*, 124, 133–142.
38. Skalski M (1992) *Badania snu w diagnostyce pacjentów uzależnionych od alkoholu*. Praca doktorska. Akademia Medyczna w Warszawie.
39. Kotorii T, Nakazawa Y, Yokoyama T, Ohkawa T, Sakurada H, Nonaka K, Dainoson K (1982) Terminal sleep following delirium tremens in chronic alcoholics – polysomnographic and behavioral study. *Drug & Alcohol Dependence*, 10, 125–134.
40. Plazzi G, Montagna P, Meletti S, Lugaresi E (2002) Polysomnographic study of sleeplessness and oneiricisms in the alcohol withdrawal syndrome. *Sleep Medicine*, 3, 279–282.
41. Zarcone V (1978) Alcoholism and sleep. *Advances in the Biosciences*, 21, 29–38.
42. Provini F, Cortelli P, Montagna P, Gambetti P, Lugaresi E (2008) Fatal insomnia and agrypnia excitata: sleep and the limbic system. *Revue Neurologique (Paris)*, 164, 692–700.
43. Gross MM, Hastey JM (1976) Sleep disturbances in alcoholism. W: Tarter RE, Sugarman AA (red.) *Alcoholism: Interdisciplinary Approaches to an Enduring Problem*. Reading, MA: Addison-Wesley, 257–307.
44. Satel SL, Kosten TR, Schuckit MA, Fischman MW (1993) Should protracted withdrawal from drugs be included in DSM-IV? *American Journal of Psychiatry*, 150, 695–704.
45. Aldrich MS, Brower KJ, Hall JM (1999) Sleep-disordered breathing in alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 134–140.
46. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Schuckit M (1990) EEG sleep studies in „pure” primary alcoholism during subacute withdrawal: relationships to normal controls, age, and other clinical variables. *Biological Psychiatry*, 27, 477–488.
47. Le Bon O, Verbanck P, Hoffmann G, Murphy JR, Staner L, De Groote D, Mampunza S, Den Pulk A, Vacher C, Kornreich C, Pelc I (1997) Sleep in detoxified alcoholics: impairment of most standard sleep parameters and increased risk for sleep apnea, but not myoclonias – a controlled study. *Journal of Studies on Alcohol*, 58, 30–36.
48. Feige B, Scaal S, Hornyak M, Gann H, Riemann D (2007) Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31, 19–27.
49. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 49, 651–668.
50. Jernajczyk W, Woronowicz BT (1995) Wzorzec EEG snu kobiet uzależnionych od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*, 21, 45–53.
51. Moeller FG, Gillin JC, Irwin M, Golshan S, Kripke DF, Schuckit M (1993) A comparison of sleep EEGs in patients with primary major depression and major depression secondary to alcoholism. *Journal of Affective Disorders*, 27, 39–42.

52. Williams HL, Rundell OH (1981) Altered sleep physiology in chronic alcoholics: reversal with abstinence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 2, 318–325.
53. Jernajczyk W (1997) Wzorec snu REM u mężczyzn uzależnionych od alkoholu z zespołem otępiennym. *Alkoholizm i Narkomania*, 27, 231–235.
54. Jernajczyk W (1997) Parametry snu REM u kobiet i mężczyzn uzależnionych od alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*, 29, 577–581.
55. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Kripke DF, Brown S, Schuckit M (1990) Short REM latency in primary alcoholic patients with secondary depression. *American Journal of Psychiatry*, 147, 106–109.
56. Gillin JC, Smith TL, Irwin M, Butters N, Demodena A, Schuckit M (1994) Increased pressure for rapid eye movement sleep at time of hospital admission predicts relapse in nondepressed patients with primary alcoholism at 3-month follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 51, 189–197.
57. Brower KJ, Aldrich MS, Hall JM (1998) Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcohol relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 1864–1871.
58. Ekiert H, Jernajczyk W, Woronowicz BT (1998) Wpływ uzależnienia od alkoholu, depresji endogennej i fizjologicznego starzenia się na wzorec EEG snu. *Alkoholizm i Narkomania*, 33, 433–440.
59. Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Berger M (1994) Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 243, 279–290.
60. Gann H, Riemann D, Hohagen F, Dressing H, Muller WE, Berger M (1992) The sleep structure of patients with anxiety disorders in comparison to that of healthy controls and depressive patients under baseline conditions and after cholinergic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 26, 179–89.
61. Gann H, Feige B, Hohagen F, van Calker D, Geiss D, Dieter R (2001) Sleep and the cholinergic rapid eye movement sleep induction test in patients with primary alcohol dependence. *Biological Psychiatry*, 50, 383–390.
62. Adamson J, Burdick JA (1973) Sleep of dry alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, 28, 146–149.
63. Drummond SPA, Gillin JC, Smith TL, DeModena A (1998) The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 1796–1802.
64. Schiavi RC, Stimmel BB, Mandeli J, White D (1995) Chronic alcoholism and male sexual function. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1045–1051.
65. Imatoh N, Nakazawa Y, Ohshima H, Ishibashi M, Yokoyama T (1986) Circadian rhythm of REM sleep of chronic alcoholics during alcohol withdrawal. *Drug & Alcohol Dependence*, 18, 77–85.
66. Ishibashi M, Nakazawa Y, Yokoyama T, Koga Y, Miyahara Y, Hayashida N, Ohse K (1987) Cerebral atrophy and slow wave sleep of abstinent chronic alcoholics. *Drug & Alcohol Dependence*, 19, 325–332.
67. Brower KJ, Hall JM (2001) Effects of age and alcoholism on sleep: a controlled study. *Journal of Studies on Alcohol*, 62, 335–343.
68. Brower KJ (2003) Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 523–539.
69. Punjabi NM (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 136–143.
70. Peppard PE, Austin D, Brown RL (2007) Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 265–270.
71. Coccagna G, Pollini A, Provini F (2006) Cardiovascular disorders and obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical and Experimental Hypertension*, 28, 217–224.
72. Tan ET, Lambie DG, Johnson RH, Robinson BJ, Whiteside EA (1985) Sleep apnea in alcoholic patients after withdrawal. *Clinical Science*, 69, 655–661.

73. Mamdani MB, Hollyfield RL, Ravi SD, Dorus W, Borge GF (1988) Sleep complaints and recidivism in alcoholics reporting use of alcohol as a hypnotic [abstract]. *Sleep Research*, 17, 293.
74. Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, Nuccio MA, Koerker RM, Scurfield R (1990) Nighttime hypoxemia is increased in abstaining chronic alcoholic men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 14, 38–41.
75. Gann H, Feige B, Fasihi S, van Calker D, Voderholzer U, Riemann D (2002) Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 124–129.
76. Brower K, Hall JM (2001) Effects of age and alcoholism on sleep: a controlled study. *Journal of Studies on Alcohol*, 62, 335–343.
77. Stein MD, Friedmann PD (2006) Disturbed sleep and its relationship to alcohol use. *Substance Abuse*, 26, 1–13.
78. Blumenthal SJ, Fine T (1996) Sleep abnormalities associated with mental and addictive disorders: implications for research and clinical practice. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health*, 2, 67–79.
79. Vitiello MV (1997) Sleep, alcohol, and alcohol abuse. *Addiction Biology*, 2, 151–158.
80. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (1998) *Alcohol and Sleep*. Bethesda, MD: NIAAA.
81. Ford DE, Kamerow DB (1989) Epidemiologic study of sleep disturbance and psychiatric disorders. *JAMA*, 262, 1479–1484.
82. Roehrs T, Papineau K, Rosenthal L, Roth T (1999) Ethanol as a hypnotic in insomniacs: self administration and effects on sleep and mood. *Neuropsychopharmacology*, 20, 279–286.
83. Allen RP, Wagman AM (1975) Do sleep patterns relate to the desire for alcohol? *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 59, 495–508.
84. Aalto J, Kiiianmaa K (1986) REM-sleep deprivation-induced increase in ethanol intake: role of brain monoaminergic neurons. *Alcohol*, 3, 377–381.
85. Gillin JC (1994) Sleep and psychoactive drugs of abuse and dependence. W: Kryger MH, Roth T, Dement WC (red.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders, 934–942.
86. Brower KJ, Aldrich MS, Hall JM (1998) Polysomnographic and subjective sleep predictors of alcoholic relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 1864–1871.
87. Clark CP, Gillin JC, Golshan S, Demodena A, Smith TL, Danowski S, Irwin M, Schuckit M (1998) Increased REM sleep density at admission predicts relapse by three months in primary alcoholics with a lifetime diagnosis of secondary depression. *Biological Psychiatry*, 43, 601–607.
88. Allen RP, Wagman AMI, Funderburk FR (1977) Slow wave sleep changes: alcohol tolerance and treatment implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 85A, 629–640.
89. Drummond SP, Gillin JC, Smith TL, DeModena A (1998) The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 22, 1796–1802.
90. Foster JH, Peters TJ (1999) Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 1044–1051.
91. Conroy DA, Todd Arnedt J, Brower KJ, Strobbe S, Consens F, Hoffmann R, Armitage R (2006) Perception of sleep in recovering alcohol-dependent patients with insomnia: relationship with future drinking. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1992–1999.
92. Arnedt JT, Conroy D, Rutt J, Aloia MS, Brower KJ, Armitage R (2007) An open trial of cognitive-behavioral treatment for insomnia comorbid with alcohol dependence. *Sleep Medicine*, 8, 176–180.
93. Roccatagliata G, Albano C, Maffini M, Farelli S (1980) Alcohol withdrawal syndrome: treatment with trazodone. *International Pharmacopsychiatry*, 15, 105–110.
94. Borrás L, de Timary P, Constant EL, Huguélet P, Eytan A (2006) Successful treatment of alcohol withdrawal with trazodone. *Pharmacopsychiatry*, 39, 232.
95. Le Bon O, Murphy JR, Staner L, Hoffmann G, Kormoss N, Kentos M, Dupont P, Lion K, Pelc I, Verbanck P (2003) Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone

- in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 377–383.
96. Karam-Hage M, Brower KJ (2003) Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 57, 542–544.
 97. Karam-Hage M, Brower KJ (2000) Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence [letter]. *American Journal of Psychiatry*, 157, 151.
 98. Malcolm R, Myrick LH, Veatch LM, Boyle E, Randall PK (2007) Self-reported sleep, sleepiness, and repeated alcohol withdrawals: a randomized, double blind, controlled comparison of lorazepam vs gabapentin. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 24–32.
 99. Winokur A, Gary KA, Rodner S, Rae-Red C, Fernando AT, Szuba MP (2001) Depression, sleep physiology, and antidepressant drugs. *Depression and Anxiety*, 14, 19–28.
 100. Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl A, Mann K (2006) Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *European Psychiatry*, 21, 570–573.
 101. Hornyak M, Haas P, Veit J, Gann H, Riemann D (2004) Magnesium treatment of primary alcohol-dependent patients during subacute withdrawal: an open pilot study with polysomnography. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28, 1702–1709.
 102. Saitou K, Kaneko Y, Sugimoto Y, Chen Z, Kamei C (1999) Slow wave sleep-inducing effects of first generation H1-antagonists. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 22, 1079–1082.
 103. Brower KJ, Severin JD (1997) Alcohol and other drug-related problems. W: Knesper DJ, Riba MB, Schwenk TL (red.) *Primary Care Psychiatry*. Philadelphia: Saunders, 309–342.
 104. Stone BM, Turner C, Mills SL, Nicholson AN (2000) Hypnotic Activity of Melatonin. *Sleep*, 23, 663–669.
 105. Staner L, Boeijinga P, Danel T, Gendre I, Muzet M, Landron F, Luthringer R (2006) Effects of acamprosate on sleep during alcohol withdrawal: A double-blind placebo-controlled polysomnographic study in alcohol-dependent subjects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30, 1492–1499.

Adres do korespondencji

Marcin Wojnar

Katedra i Klinika Psychiatryczna

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa

e-mail: marcin@psych.waw.pl

otrzymano: 29.11.2008

przyjęto do druku: 5.05.2009