

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V0120038

Tobaksrygning, angst og depression

Jesper Tobias Andreasen

Institut for Lægemediddesign og Farmakologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V01220038

HOVEDBUDSKABER

- Nikotinafhængighed er dobbelt så hyppigt blandt personer med angst eller depression, og disse lidelser er dobbelt så hyppige blandt rygere.
- Rygning kan kortvarigt reducere symptomerne, men på sigt forværre dem.
- Rygestopmedicin øger ikke psykiatriske symptomer, og rygestop forbedrer mental sundhed.

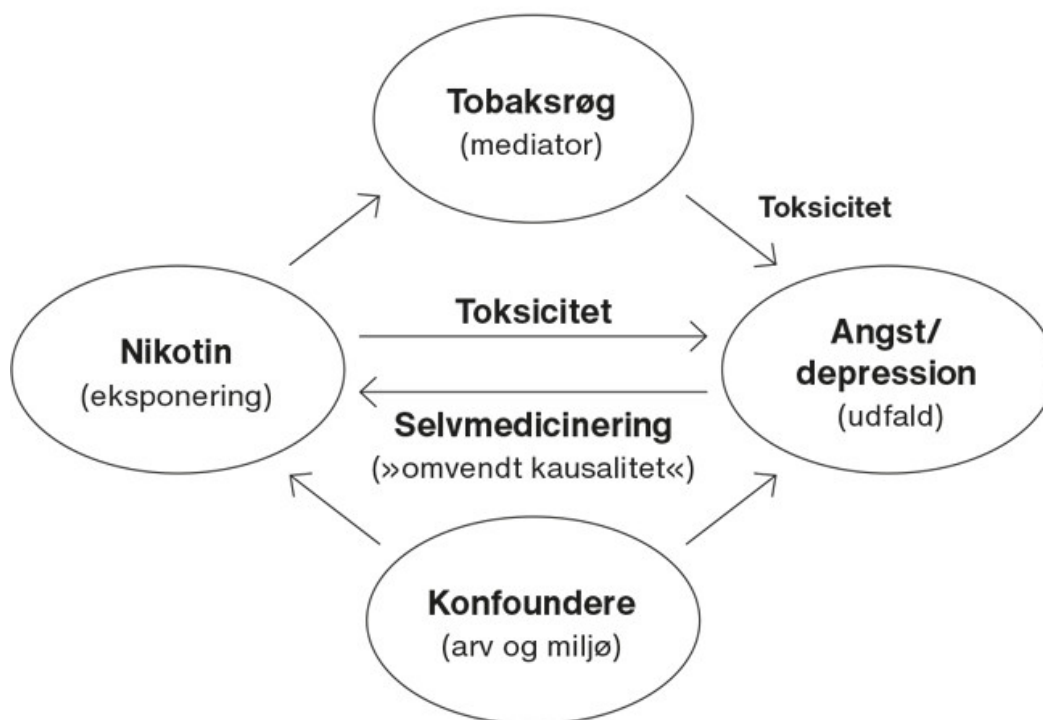
I Danmark ryger ca. 20% af den generelle befolkning tobak, mens hyppigheden blandt personer med angst og depression er ca. 40% [1]. Det gør tobaksafhængighed til den hyppigste form for rusmiddelafhængighed i denne gruppe. Personer med psykiske lidelser lever 10-20 år kortere end den generelle befolkning [1], og det skønnes, at 5-10 år af denne forskel skyldes tobaksrygning [2, 3]. Øget fokus på rygestop for denne gruppe er derfor et nødvendigt indsatspunkt.

En udbredt opfattelse er, at tobaksrygning fungerer som middel til at selvmedicinere psykiatriske symptomer med nikotin. Det kan dog også tænkes, at tobaksrygning er neurotoksisk og medvirker til at udløse eller forværre psykisk sygdom. F.eks. er hyppigheden af angst og depression ca. dobbelt så høj blandt rygere som blandt ikkerygere [4, 5]. Hypoteserne om selvmedicinering og toksicitet udelukker ikke hinanden, ligesom associationen mellem rygning og psykisk sygdom kan skyldes diverse konfoundere (**Figur 1**).

Men hvad er evidensen for hhv. selvmedicinering og toksicitet hos personer med angst eller depression? Har denne gruppe særlige udfordringerne med rygestop? Hvad gør rygestop ved symptomerne? Og hvor effektive er rygestopmidler?

De spørgsmål belyses kort i denne artikel. For mere detaljeret gennemgang henvises til Sundhedsstyrelsens rapport »Rygestop og psykiatri« [6].

FIGUR 1 Simplificeret diagram over mulige årsagssammenhænge mellem nikotin og psykisk sygdom. Hvis nikotin repræsenterer en »eksponering« og psykisk sygdom et »udfald«, er der tale om toksicitet. Dette kan være enten direkte eller indirekte via tobaksrøg (mediator). Ved »omvendt kausalitet« betragtes psykisk sygdom som »eksponering« og nikotinforgbrug som »udfald« i form af selvmedicinering. Konfoundere er faktorer, der påvirker hyppigheden af både rygning og psykisk sygdom, uafhængigt af om disse to er kausalt forbundne. Eksempler: arvelige faktorer, socioøkonomiske faktorer, forældres misbrug eller traumatiske livsbegivenheder eller anden psykisk sygdom, herunder afhængighed af andre rusmidler. Konfoundere kan give fejlagtige antagelser om kausale sammenhænge mellem »eksponering« og »udfald«.



FØRER ANGST OG DEPRESSION TIL TOBAKSRYGNING?

Angst og depression prædikerer både initiering af tobaksrygning og udvikling af nikotinafhængighed [7], men da de fleste studier ikke har korrigeret tilstrækkeligt for konfoundere, er der tvivl om, hvorvidt sammenhængen er kausal. Dog viste et tiårigt prospektivt studie, hvor man korrigerede for andre psykiske lidelser og sociale og demografiske faktorer, men ikke for afhængighed af andre rusmidler, at angstlidelser var forbundet med en næsten fordoblet risiko for at begynde at ryge og ca. 30% øget risiko for at blive nikotinafhængig. Depression var forbundet med ca. 40% øget risiko for såvel at begynde at ryge som for at blive afhængig [8].

Nikotins akutte effekter gør selvmedicineringshypotesen plausibel

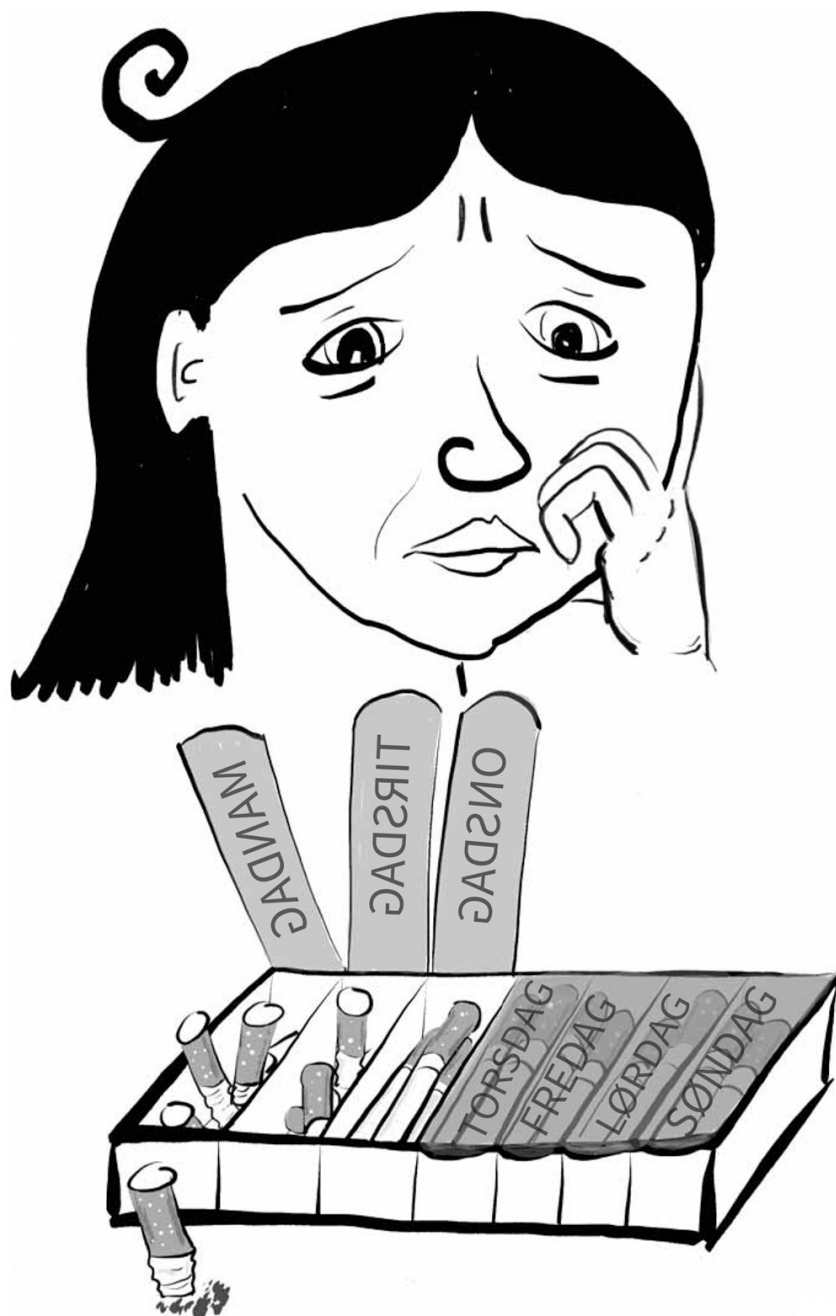
Ved rygning når nikotin hjernen inden for få sekunder, hvor det aktiverer nikotinerge acetylkolinreceptorer (nikotinreceptorer). Den hurtige effekt er afgørende for, at det skaber afhængighed [6]. Nikotinreceptorer er højt udtrykt i de netværk i hjernen, der er vigtige for affektiv og kognitiv kontrol, og en række studier på rygere viser, at nikotin hos afhængige personer kortvarigt kan reducere angst og stress [4, 5, 7]. F.eks. ses ved socialangst, at cigaretter anvendes som falsk sikkerhedsadfærd i sociale situationer [9].

Nikotin er også en psykostimulant, idet aktivering af nikotinreceptorer stimulerer hjernens dopamin- og noradrenalinsystemer. Det giver en følelse af øget energi og løfter humøret og evnen til at føle nydelse – man kan så at sige bedre »mærke livet« [4]. Netop evnen til at opleve nydelse er ofte reduceret hos personer med depression (anhedoni) og er knyttet til utilstrækkelig dopaminaktivitet i hjernens belønnings- og motivationssystemer. Nikotins evne til at aktivere dopaminaktiviteten vil derfor appellere til personer med anhedoni.

Personer med angst eller depression har en stærkere oplevelse af, at nikotin øger positive og dæmper negative sindsstemninger [4, 5]. I den forbindelse er især anhedoni og lav stresstærskel risikomarkører for udvikling af nikotinafhængighed [5, 7]. Desuden forbedrer nikotin kortvarigt koncentrationsevnen [6], hvilket gør tobaksrygning appellerende for personer med koncentrationsbesvær.

Nikotinabstinenser minder om symptomer på angst og depression

Symptomer på nikotinabstinenser minder i slående grad om symptomer på angstlidelser og depression: bl.a. uro, lav stresstærskel, ængstelighed, tristhed, anhedoni, irritabilitet, søvnbesvær og koncentrationsbesvær [6]. Tobaksrygning lindrer abstinenssymptomerne, og det fejltolkes ofte som en reel angstdæmpende og antidepressiv effekt.



Er tobaksrygning en slags selvmedicinering eller en del af problemet? Tegning: Louise Duncan.

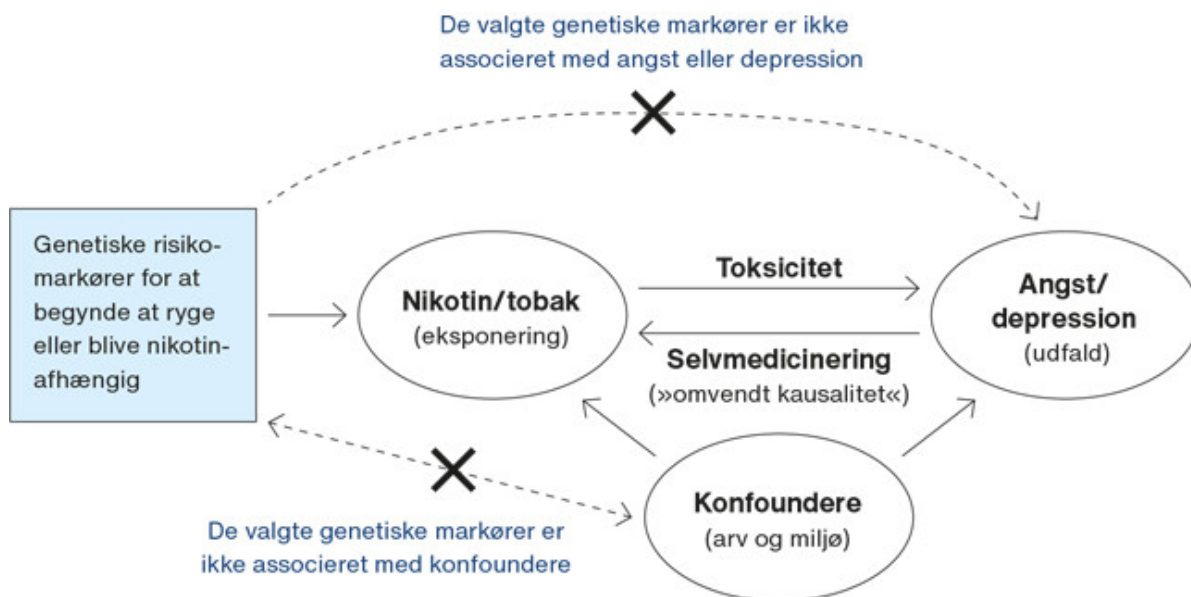
FØRER TOBAKSRYGNING TIL UDVIKLING/FORVÆRRING AF ANGST OG DEPRESSION?

I prospektive studier har man fundet, at rygning er forbundet med højere forekomst af angstlidelser ved followup, også efter korrektion for konfoundere, herunder symptomer før rygestart og andre risikofaktorer for psykisk lidelse. F.eks. viste et studie med over 7.000 voksne, at rygning var associeret med 77% øget risiko for senere at udvikle en angstlidelse (herunder 3-4 gange øget risiko for generaliseret angst) og 41% øget risiko for senere at udvikle en affektiv lidelse (herunder 7-8 gange øget risiko for dystymi) [10]. Tilsvarende risici er fundet

i studier af depression [11, 12] og PTSD [12, 13]. I et studie af panikangst blandt 2.100 voksne var rygning forbundet med 2-3 gange højere risiko for gentagne panikanfald ved tiårsfollowup. Rygestop reducerede risikoen for ny forekomst af panikanfald med 40% og for gentagne panikanfald med 80% [14].

I systematiske review af studier af sammenhængen mellem rygning og depression og angst konkluderes det, at toksicitet af nikotin og tobak forklarer mere af associationen, end selvmedicinering gør [15, 16]. En af de stærkeste metoder til at sandsynliggøre kausalitet er mendelsk randomisering, hvor genetiske markører anvendes til undersøgelse af kausaliteten mellem eksponering og udfald (Figur 2). I et nyligt publiceret studie inkluderede man 378 genetiske markører og fandt, at tidligere eller nuværende rygning fordobler risikoen for depression, og at tidlig debutalder udgør en yderligere risiko. Omvendt øgede depression i mindre grad risikoen for tobaksrygning [17].

FIGUR 2 Mendelsk randomisering (MR) er en indirekte metode til at undersøge, om der er en kausal sammenhæng mellem en eksponering og et givet fænotypisk træk eller en sygdom. MR baseres på, at visse genetiske markører er knyttet til det ene fænomen (her risikoen for at begynde at ryge eller blive nikotinafhængig), men ikke det andet (her angst/depression) og heller ikke til konfoundere. Den undersøgte gruppe er her personer med genetiske varianter, der disponerer for rygning/nikotinafhængighed, men hverken for angstlidelser, depression eller konfoundere. I denne gruppe vil nogle være rygere og andre ikkerygere trods genetisk disposition. Da alle undersøgte har sammenlignelig genetisk baggrund, vil en forskel i forekomsten af angst/depression mellem rygere og ikkerygere med stor sandsynlighed skyldes selve rygningen. MR er blevet betegnet som naturens eget lodtrækningsforsøg.



HVORDAN FORVÆRRER TOBAKSRYGNING ANGST OG DEPRESSION?

Afhængighed medfører emotionel ustabilitet

Ved angst og depression er amygdala overaktiv og fungerer som generator for følelser som frygt, stress, selvlede, pessimisme og irritabilitet. Amygdala er også en del af belønningssystemet og er i tæt kontakt med dopaminsystemet. På den måde kan amygdala effektivt associere negative følelser eller bestemte situationer med dopamineffekten af et rusmiddel. Denne form for betinget læring gælder i særdeleshed for nikotin og

betyder, at negative følelser i stigende grad udløser rygetrang [4, 5, 7]. En reaktiv amygdala disponerer således for udvikling af såvel afhængighed som emotionelle forstyrrelser. Ved udvikling af afhængighed vil glæden ved hverdagsaktiviteter efterhånden betinges af nikotin, dvs. de opleves som mindre nydelsesfulde, hvis nikotin ikke er til stede. Afhængigheden medvirker derved til udvikling/forværring af anhedoni. Omvendt øger anhedoni trangen til nikotin, fordi det kan give et kortvarigt løft [4].

En sådan affektmotiveret adfærd drevet af stress og anhedoni er typisk for afhængighed. Symptomer på nikotinabstinenser bidrager til dette, idet de minder om symptomer på angst og depression [6]. Rygning lindrer abstinenserne, og det styrker oplevelsen af, at rygning hjælper på de grundlæggende symptomer. Imidlertid vil fluktuationer mellem abstinenser og nikotinindtag på sigt sensibilisere amygdala og bidrage til emotionel ustabilitet [4, 7].

Neurotoksiske processer

Tobaksrøg indeholder flere tusinde kemiske forbindelser, hvoraf flere igangsætter neurotoksiske processer i hjernen [18, 19]. F.eks. kan både nikotin og andre stoffer i røgen skade blod-hjerne-barrierens integritet og udløse neuroinflammatoriske processer, som øger mængden af frie radikaler. Neuroinflammation og øget oxidativt stress accelererer ældningen af hjernen og er et fællestræk ved depression og tobaksafhængighed [18]. At nikotin medvirker til dette, understøttes af dyreforsøg, der viser, at kronisk nikotinbehandling fremkalder forandringer i hjernen svarende til dem, der er fundet hos rygere [19].

Den unge hjerne er særligt sårbar

Næsten alle tobaksafhængige er begyndt at ryge som teenagere – en periode, hvor hjernen undergår omfattende remodellering. Eksekutive kontrolcentre i den præfrontale cortex modnes og udvikler en stærk kontrol med subkortikale centre for emotionel reaktivitet, impulsivitet og belønning (det limbiske system), bl.a. amygdala og det mesolimbiske dopaminsystem [20]. Den unge hjerne er derfor særligt sårbar over for eksponering for rusmidler, herunder nikotin [20, 21].

Rygning i teenageårene er en stærk prædikator for senere udvikling af depression og angst, også efter omfattende korrektion for konfoundere. F.eks. er der rapporteret om knap fire gange højere risiko for senere udvikling af depression [22]. Et andet studie fandt, at risikoen er ca. fem gange højere for ny forekomst af generaliseret angst og ca. 15 gange højere for panikangst ved followup efter 5-7 år [23]. I studierne fandt man ikke evidens for, at disse lidelser øgede risikoen for at begynde at ryge.

Dyreforsøg indikerer, at nikotin bidrager til den øgede risiko. Nikotinbehandling af unge rotter i en periode, der svarer til teenageårene hos mennesker, ændrer modningen af den præfrontale cortex og dens funktionelle forbindelser med de limbiske hjerneområder [20, 24]. Samtidig sker der en sensibilisering af amygdala, og modningen af dopaminsystemet hæmmes, så belønningssystemet delvist forbliver i et »teenagestadium«, hvor det er særligt sensitivt over for rusmidler [20]. Desuden ses varige ændringer i molekylære biomarkører, som forbindes med angst, depression og stofafhængighed [20]. Imagingstudier på rotter har fundet, at de strukturelle og funktionelle forandringer i hjernen er varige og svarer til dem, man har fundet i humane studier på personer, der røg som teenagere [24].

Adfærdseffekterne stemmer også med observationsstudier af mennesker: Voksne rotter, som har været behandlet med nikotin som unge, viser øget angst- og depressionslignende adfærd, øget impulsivitet, kognitive problemer og udvikler nemmere afhængighed af alkohol og andre rusmidler [20, 21].

Således kan nikotinformbrug i ungdommen medføre varig svækkelse af de neuronale kredsløb, der er vigtige for stresshåndtering, affektiv stabilitet, belønning og kognitiv funktion.

RYGESTOP

Udfordringer og effekter på mental sundhed

I Danmark indgår behandling af nikotinafhængighed ikke som en automatisk del af den psykiatriske behandling. Tilsvarende er psykiatrisk morbiditet og behandling oftest ikke tilstrækkeligt inddraget i kommunernes rygestopbehandling af denne gruppe. Koordinerede forløb er afgørende, dels fordi afhængighed af rusmidler både biologisk og symptomatisk har mange fællestræk med angst og depression, dels fordi tobaksrøg – og dermed rygestop – kan påvirke effekten af visse psykofarmaka (Tabel 1). For en systematisk gennemgang af dette henvises til [6].

TABEL 1 Effekt af rygestop på serumkoncentrationen af psykofarmaka^a [6].

Lægemiddel (involveret leverenzym)	Stigning i serum- koncentration, % (evidens)	Relevant reduktion af dosis, %
Clozapin ^b (CYP1A2)	50-70 (+++)	30-40
Olanzapin (UGT1A4, CYP3A4)	50-70 (++)	30-40
Haloperidol (CYP3A4, CYP2D6)	30-70 (+++)	25-40
Clomipramin (CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2)	30-100 (+)	25-50
Imipramin ^b (CYP2C19, CYP1A2)	~ 100 (+)	50
Duloxetin (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2)	50-200 (++)	50
Mirtazapin (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2)	25-65 (++)	20-40

+) svag; ++) moderat; +++) stærk.

a) Aromatiske karbonforbindelser i tobaksrøg inducerer især leverenzymet CYP1A2, men også CYP3A4 og CYP2C19. Substrater af disse enzymer omsættes hurtigere hos rygere, hvorfor højere doser typisk er nødvendigt. Ved rygestop normaliseres enzymniveauerne inden for 1 uge, og serumkoncentrationen stiger derfor gradvist. Det kan nødvendiggøre dosisreduktion, afhængig af bivirkninger og terapeutisk indeks.

b) Særligt clozapin og imipramin har et smalt terapeutisk indeks og kan give alvorlige bivirkninger, hvis dosis ikke reduceres i forbindelse med rygestop.

Personer med psykisk sygdom har lige så stort ønske om at stoppe som andre rygere, men tilbydes oftest ikke støtte til rygestop, dels fordi rygning stadig nogle steder bruges som værktøj til at konfliktnedtrappe, dels af frygt for, at rygestop udløser eller forværrer psykiatiske symptomer [25]. Sidstnævnte er en udbredt opfattelse, som sandsynligvis skyldes, at symptomer på nikotinabstinenser let fejltolkes som en symptomforværring. Normalt varer abstinenssymptomer dog højst 1-2 uger og kan reduceres af rygestopmidler.

Et varigt rygestop forværrer ikke psykisk sygdom, tværtimod kan det på sigt forbedre psykiatiske symptomer, bl.a. fordi det at lægge afhængigheden bag sig bidrager til bedre affektregulering og øget trivsel [26, 27]. Personer med psykisk sygdom bør derfor systematisk tilbydes støtte til rygestop, hvor rådgivningsforløb kombineres med rygestopmedicin.

Særlige udfordringer i forhold til varigt rygestop er lav stresstærskel, fysiske angst- og abstinenssymptomer og anhedoni [7], hvilket afspejles i en moderat lavere succesrate blandt personer med angstlidelse eller depression [28]. Uagtet om disse symptomer skyldes forbigående nikotinabstinenser eller er en del af den psykiske lidelse, er det vigtigt, at de behandles effektivt for at øge chancerne for et varigt rygestop.

Rygestopmidler

I Danmark er der tre godkendte rygestopmidler: nikotinsubstitutionsterapi (NRT), bupropion og vareniclin (Tabel 2). Vareniclin er mere effektivt end NRT og bupropion og er det eneste rygestopmiddel med dokumenteret langtidseffekt (over seks måneder) [6, 29, 30]. Bupropion interagerer med en lang række lægemidler, bl.a. mange psykofarmaka (6). Bupropion og vareniclin har tidligere været mistænkt for at kunne give neuropsykiatiske bivirkninger, men det har ikke kunnet eftervises i systematiske studier og blev grundigt tilbagevist i det omfattende EAGLES-studie [29, 30].

TABEL 2 Oversigt over egenskaber ved godkendte rygestopmidler [6].

	Rygestopmiddel		
	NRT ^a	bupropion ^b	vareniclin ^c
Receptpligtigt?	Nej	Ja	Ja
Dispenseringsform	Plaster, tyggegummi, inhalator	Depottabletter	Tabletter
Farmakologisk effekt	Fuld agonist på nikotinreceptorer	Antagonist på nikotinreceptorer Hæmmer af noradrenalin- og dopamingenoptag	Partiel agonist på nikotinreceptorer
Effekt ved rygestop	1,5-2 × højere succesrate	1,5-2 × højere succesrate	2-3 × højere succesrate
Interaktion med andre lægemidler	Ingen relevante	Kraftig hæmmer af CYP2D6 Lægemidler der fortrinsvist omsættes af CYP2D6 bør dosisreduceres	Ingen relevante

NRT = nikotinsubstitutionsterapi.

a) NRT er det hyppigst anvendte rygestopmiddel. Ulempen ved NRT kan være en fastholdelse af nikotinafhængighed, som er skadeligt for især den unge hjerne. Da den afhængighedsskabende effekt er betinget af en hurtig nikotinstigning i hjernen, formodes nikotinplaster at være mindst afhængighedsskabende.

b) Bupropion blokerer nikotinreceptorer, men øger samtidig noradrenalin- og dopaminniveauerne, hvilket reducerer abstinenssymptomer. Pga. CYP2D6-hæmning interagerer bupropion med adskillige lægemidler, herunder mange psykofarmaka.

c) Vareniclin er som partiel nikotinreceptoragonist signifikant mere effektivt end bupropion og NRT og reducerer også alkoholtrang ved komorbid nikotin- og alkoholafhængighed.

KONKLUSION

Associationen mellem tobaksrygning og angst og depression tilskrives ofte, at rygning er en metode til selvmedicinering af symptomer med nikotin. Der mangler fokus på den toksiske effekt af tobaksrøg og nikotin på hjernen, især hos unge. En omfattende litteratur peger på, at rygning er en direkte risikofaktor for udvikling af angst og depression, og at rygestop på sigt forbedrer symptomerne. En bekymring for symptomforværring er ofte en hindring for, at der igangsættes rygestopforløb. Personer med psykisk sygdom har lige så stort ønske om at stoppe som andre rygere, tåler rygestopmidler godt og bør systematisk tilbydes intensiv støtte til rygestop.

Korrespondance *Jesper Tobias Andreasen*. E-mail: jta@sund.ku.dk

Antaget 1. marts 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. april 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V0120038

SUMMARY

Tobacco dependence, anxiety, and depression

Jesper Tobias Andreasen

Ugeskr Læger 2022;184:V01220038

Anxiety and depression are often comorbid with tobacco dependence, partly reflecting attempts to self-medicate symptoms with nicotine. However, a stronger contributor to the association appears to be neurotoxic effects of nicotine and tobacco smoke, which promote the development/worsening of these disorders, especially if smoking starts during adolescence. Notably, prolonged smoking cessation improves symptoms, and the transient withdrawal reactions can be alleviated by smoking cessation agents. This review finds that focused treatment of anhedonia and distress/anxiety sensitivity improves cessation outcomes.

REFERENCER

1. Nordentoft M, Krogh J, Lange P et al. Psykisk sygdom og ændringer i livsstil. Vidensråd for Forebyggelse, 2015.
2. Tam J, Warner KE, Meza R. Smoking and the reduced life expectancy of individuals with serious mental illness. *Am J Prev Med.* 2016;51(6):958-66.
3. Chesney E, Robson D, Patel R et al. The impact of cigarette smoking on life expectancy in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar affective disorder: An electronic case register cohort study. *Schizophr Res.* 2021;238:29-35.
4. Mathew AR, Hogarth L, Leventhal AM et al. Cigarette smoking and depression comorbidity: systematic review and proposed theoretical model. *Addiction.* 2017;112(3):401-12.
5. Kutlu MG, Gould TJ. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: implications for learning and anxiety disorders. *Biochem Pharmacol.* 2015;97(4):498-511.
6. Sundhedsstyrelsen. Rygestop og psykiatri – betydning af tobaksrygning og rygestop for psykiatriske symptomer og behovet for psykofarmaka, Sundhedsstyrelsen; 2021.
7. Leventhal AM, Zvolensky MJ. Anxiety, depression, and cigarette smoking: a transdiagnostic vulnerability framework to understanding emotion-smoking comorbidity. *Psychol Bull.* 2015;141(1):176-212.
8. Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction.* 2010;105(6):1117-28.
9. Buckner JD, Zvolensky MJ, Lewis EM. Smoking and social anxiety: the role of false safety behaviors. *Cogn Behav Ther.* 2020;49(5):374-84.
10. Cuijpers P, Smit F, ten Have M et al. Smoking is associated with first-ever incidence of mental disorders: a prospective population-based study. *Addiction.* 2007;102(8):1303-9.
11. Beutel ME, Brähler E, Wiltink J et al. New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community. *Psychol Med.* 2019;49(7):1148-55.
12. Mojtabai R, Crum RM. Cigarette smoking and onset of mood and anxiety disorders. *Am J Public Health.* 2013;103(9):1656-65.
13. Van der Velden PG, Grievink L, Olf M et al. Smoking as a risk factor for mental health disturbances after a disaster: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(1):87-92.
14. Bakhshaie J, Zvolensky MJ, Goodwin RD. Cigarette smoking and the onset and persistence of panic attacks during mid-adulthood in the United States: 1994-2005. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(1):e21-4.
15. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M et al. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(1):3-13.
16. Vorspan F, Mehtelli W, Dupuy G et al. Anxiety and substance use disorders: co-occurrence and clinical issues. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(2):4.
17. Wootton RE, Richmond RC, Stuijzand BG et al. Evidence for causal effects of lifetime smoking on risk for depression and schizophrenia: a Mendelian randomisation study. *Psychol Med.* 2020;50(14):2435-2443.
18. Nunes SOV, Vargas HO, Prado E et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1336-45.

19. Scarlata MJ, Keeley RJ, Stein EA. Nicotine addiction: translational insights from circuit neuroscience. *Pharmacol. Biochem Behav.* 2021;204:173171.
20. Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders. *Neuropharmacology.* 2021;184:108411.
21. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;197:173010.
22. Goodman E, Capitman J. Depressive symptoms and cigarette smoking among teens. *Pediatrics.* 2000;106(4):748-55.
23. Johnson JG, Cohen P, Pine DS et al. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA.* 2000;284(18):2348-51.
24. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC et al. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:432-43.
25. Riad-Allen L, Dermody SS, Herman Y et al. Becoming tobacco-free: changes in staff and patient attitudes and incident reports in a large academic mental health and addictions hospital. *Am J Addict.* 2017;26(2):183-91.
26. Secades-Villa R, González-Roz A, García-Pérez Á et al. Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(12):e0188849.
27. Taylor G, McNeill A, Girling A et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1151.
28. Rasmussen M, Klinge M, Krogh J et al. Effectiveness of the Gold Standard Programme (GSP) for smoking cessation on smokers with and without a severe mental disorder: a Danish cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(6):e021114.
29. Evins AE, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric Safety and Efficacy of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers with Psychotic, Anxiety, and Mood Disorders in the EAGLES Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(2):108-16.
30. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016;387(10037):2507-20.