

03086



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**“EFECTOS DE LA NICOTINA SOBRE EL
SUEÑO Y ESTADO DE ÁNIMO EN
DEPRESIÓN MAYOR”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
**DOCTOR EN CIENCIAS
F I S I O L Ó G I C A S**

P R E S E N T A :
REYES HARO VALENCIA

TUTOR:
DR. RENÉ DRUCKER COLÍN

MAYO 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Entrego a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Tanya Haro Valenzuela

FECHA: 26/05/2004

IRMA: 

El presente trabajo se realizó en la Clínica de Trastornos de Sueño de la Facultad de Medicina de la UNAM con sede en el Hospital General de México

La parte inicial de este trabajo correspondiente al primer estudio descrito ha sido aceptado para publicación: **Haro R., Drucker-Colín R. Long-term effects of nicotine on sleep and mood. Pharmacopsychiatry (2004) En prensa.**

El trabajo correspondiente a la segunda parte se ha enviado a publicación y se encuentra en revisión:

Haro R., Drucker-Colín R. Effects of long-term administration of Nicotine and Fluoxetine on sleep in depressed patients. En revisión Biomedical Central Psychiatry. 2004.

Se contó con el apoyo de CONACYT Registro 87914.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente al Dr. René Drucker Colín, mi tutor y maestro. Quien con su gran sabiduría y clásico estilo riguroso rescató y dio cauce a mi Proyecto de Doctorado.

A los miembros del Jurado, Doctores: León Federico Cintra McGlone, María Corsi Cabrera, José Humberto Nicolini Sánchez, Roberto Agustín Prado Alcalá, Rafael Salín Pascual y Javier Velásquez Moctezuma. Gracias por su tiempo y orientación.

A la Dra. Sofía Díaz Miranda del Instituto de Neurobiología, quien fungiera como Coordinadora del Proyecto de Posgrado durante mis estudios de Maestría y Doctorado en Ciencias Fisiológicas. Le agradezco su orientación y la presión que siempre ejerció para concluir este Proyecto.

Al Dr. Rafael Castro Román. Por su orientación y apoyo en el control de los pacientes que participaron en el estudio.

Al personal de la Clínica de Trastornos de Sueño. Por su apoyo incondicional y convivencia diaria.

A la S.E. Teresa Torres de la Coordinación de la Investigación Científica de la UNAM quien a pesar de tantas actividades, siempre se ocupó de los manuscritos enviados a publicación.

A mis padres

A mis hermanos Ángeles, Felipe, Guadalupe, Jesús, Socorro, Rosa María, Virginia, Apolonio y Juan; A mis innumerables sobrinos

Y a mis tres motivaciones fundamentales: Su, Yey y Rodrigo

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Marco teórico	5
Nicotina	5
Nicotina y sistema nervioso central	8
Nicotina y sueño	11
Nicotina y estado de ánimo	16
Depresión	21
Depresión y sueño	28
Método y resultados	44
Primer estudio	45
Segundo estudio	72
Discusión	108
Referencias	118

Resumen

La administración aguda de nicotina tiene efectos benéficos sobre una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. El objetivo de este estudio fue determinar los efectos a largo plazo de la nicotina sobre el sueño y la depresión mayor. Se realizaron dos estudios. En el primero se estudiaron catorce pacientes no fumadores con depresión mayor (Puntaje en la Escala de Hamilton ≥ 18). Se administraron 17.5 Mg de nicotina 5 días a la semana durante 6 meses consecutivos, 3 días a la semana en el séptimo mes y un día a la semana durante el octavo mes. A partir del noveno mes y hasta el 24° se aplicó un parche sin nicotina una vez por semana. Se determinaron mensualmente los patrones de sueño y los síntomas depresivos a lo largo del estudio. Los resultados mostraron que la latencia a sueño MOR cambió de 32.6 en el registro basal a 78.2 minutos al final del estudio, la duración de la vigilia y la fase 1 de sueño disminuyó, en tanto que el sueño de ondas lentas aumentó a partir del primer mes y en forma sostenida durante todo el estudio; se observó una disminución transitoria en la duración del sueño MOR durante la abstinencia. Los puntajes en la Escala de Hamilton cambiaron de un valor inicial de 29.7 a uno final de 10.8. En el segundo estudio se compararon los efectos anteriores con la administración de fluoxetina en otro grupo de 14 pacientes con depresión mayor. Este segundo grupo se formó bajo los mismos criterios clínicos, sin embargo el seguimiento se realizó hasta el mes 14. Los pacientes recibieron una dosis oral de 20 Mg/d de fluoxetina, durante 5 días a la semana por 6 meses, 3 días a la semana en el 7° mes y un día a la semana en el 8° mes. A partir del noveno mes y hasta el mes 14 se colocó una vez por semana un parche sin nicotina y un placebo oral sustituyeron a la nicotina y a la fluoxetina. Se realizaron estudios polisomnográficos y valoración psiquiátrica en forma mensual al inicio del estudio, durante el período de tratamiento y durante la abstinencia. Se observó que la fluoxetina aumentó la duración de la etapa 1 y de la latencia a sueño MOR y disminuyó el índice de eficiencia de sueño. Tanto la nicotina como la fluoxetina mejoraron el estado de ánimo de acuerdo a los puntajes en la Escala de Hamilton. Ambos tratamientos mostraron eficacia antidepresiva equivalente, sin embargo, se observaron diferencias importantes en los parámetros de sueño entre la nicotina y la fluoxetina, tanto durante su administración como en el período de abstinencia. Los resultados del presente estudio apoyan los efectos terapéuticos de la nicotina transdérmica sobre el sueño y el estado de ánimo en pacientes deprimidos con un efecto sostenido en el periodo de abstinencia.

Introducción

La depresión mayor es un trastorno que se acompaña de varias alteraciones en la continuidad del sueño. Los trastornos de sueño son comunes en los pacientes deprimidos y para muchos autores representan un criterio diagnóstico clave para la depresión mayor. La presencia de alteraciones del dormir se incluyen en la mayoría de las escalas comúnmente utilizadas para apoyar el diagnóstico del trastorno depresivo. El insomnio ha sido el trastorno más frecuente. Se entiende en función de los estudios que han reportado cambios en los índices de inicio y continuidad del sueño tales como aumento en la latencia de sueño y en la cantidad de vigilia, así como disminución en la eficiencia de sueño. De igual manera se han reportado variaciones en la duración y distribución de las distintas etapas de sueño como disminución del sueño de ondas lentas y aumento en la duración de las etapas 1 y MOR. Otro hallazgo frecuente es la disminución en la latencia a sueño MOR.

Por otro lado, se sabe que existen mecanismos neurofisiológicos comunes a la depresión y a la regulación del sueño. Se sabe que los sistemas serotoninérgicos juegan un papel importante en los mecanismos neurofisiológicos de la depresión. De igual manera se conoce que estos sistemas también están involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia, así como en la inducción, mantenimiento del sueño y en la estructura de la

organización de las distintas etapas de sueño. Asimismo, se ha sugerido que la expresión del sueño MOR es promovida en parte por neuronas colinérgicas, las cuales a su vez interactúan con neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas en el tallo cerebral. Por lo anterior, se ha sugerido que la relación entre la depresión y el patrón alterado de sueño podría estar relacionada a una hipersensibilidad de los receptores colinérgicos en el cerebro.

Otro aspecto importante de la relación entre la depresión y el sueño es que desde el punto de vista farmacológico, los medicamentos antidepresivos producen cambios característicos en el polisomnograma de los pacientes deprimidos. La fluoxetina es conocida como un inhibidor altamente selectivo de la recaptura de serotonina y es un fármaco efectivo utilizado comúnmente como agente antidepresivo. Su administración en pacientes deprimidos parece prolongar la latencia a sueño MOR, reducir la duración de esta fase de sueño e incrementar la fase 1 de sueño. Estos efectos ocurren desde la primer semana de tratamiento y parecen persistir hasta por 10 semanas de tratamiento agudo.

Recientemente se ha demostrado una estrecha relación entre la depresión y la nicotina. La depresión frecuentemente se asocia al tabaquismo. Lo anterior a partir de estudios que han demostrado que individuos con antecedentes de depresión mayor tienen mayor dificultad en abandonar el hábito al tabaco. De esta manera, se ha postulado que la nicotina puede tener

propiedades antidepresivas. Diferentes formas de administración de nicotina mejoran el estado de ánimo tanto en sujetos fumadores y no fumadores sin patología psiquiátrica asociada, como en pacientes deprimidos.

Hasta el momento no existen estudios a largo plazo que demuestren los cambios en la estructura del sueño y en el estado de ánimo de pacientes con depresión mayor, tampoco se conocen los efectos de la abstinencia después del tratamiento crónico con nicotina. El presente estudio además de explorar lo anterior compara los efectos de la nicotina y fluoxetina durante un período prolongado de tratamiento y otro más de abstinencia en pacientes con depresión mayor.

Marco Teórico.

Nicotina

La nicotina es el principal agente psicoactivo que se ha encontrado en el tabaco y es responsable de los efectos fisiológicos causantes de la adicción (Tomkins y Sellers, 2001).

Las bases moleculares de los efectos fisiológicos y conductuales de la nicotina se describieron en 1980 cuando se mencionó que la nicotina se une a los receptores nicotínicos a la acetilcolina (Picciotto, 1998).

A nivel periférico se han identificado receptores colinérgicos nicotínicos preganglionares y postganglionares (simpáticos y parasimpáticos); El consumo de nicotina causa incremento de la actividad colinérgica y adrenérgica provocando vasoconstricción de los órganos abdominales, incremento de la actividad gastrointestinal y disminución de la frecuencia cardíaca (Benowitz, 1996).

Los receptores nicotínicos colinérgicos (por sus siglas en inglés nAChRs) tienen estructura pentamérica y contienen subunidades alfa (2-9) y beta (2-4); los receptores que contienen las subunidades beta 2 y alfa 4 se

manifiestan en más del 90% de los receptores (Sargent, 1993); y tienen la más alta afinidad a la nicotina (Picciotto et al., 2000).

Mediante manipulaciones genéticas se han obtenido ratones que no poseen la subunidad beta 2 en los receptores de las neuronas del sistema dopaminérgico; estos ratones no responden a la estimulación de la nicotina; perdiéndose la conducta de auto administración (Picciotto et al., 2000).

Se ha propuesto que en SNC la mayoría de los nAChRs son presinápticos y que tienen una función moduladora en la neurotransmisión de dopamina, GABA, Ach, serotonina y noradrenalina, así como de glutamato (Wonnacott, 1997)

De acuerdo con Tomkins y Sellers (2001), la nicotina ejerce sus efectos sobre el SNC estimulando a los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas del área ventral tegmental (AVT) produciendo incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Existen neurotransmisores que ejercen un papel neuromodulador:

Hay interneuronas gabaérgicas que ejercen efecto inhibitorio tónico sobre el AVT disminuyendo la liberación de Da en el núcleo accumbens. Los opioides, la nicotina y el alcohol bloquean el efecto inhibitorio del GABA y se facilita la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Watkins, et al, 2000).

Los cuerpos celulares en la AVT liberan dopamina en el núcleo accumbens. Los opioides, la nicotina y el alcohol estimulan directamente los cuerpos celulares produciendo incremento en la liberación de dopamina en accumbens.

En el espacio presináptico se ejerce recaptura de dopamina; Sin embargo, la cocaína y anfetaminas bloquean este fenómeno por lo que la estimulación dopaminérgica se mantiene más tiempo. Las anfetaminas también incrementan la liberación de dopamina (Zubieta, 2001).

Desde el punto de vista neurofisiológico, se comprende el potencial adictivo de la nicotina ya que altera distintos mecanismos en SNC afectando los niveles de ansiedad, recompensa, cognición y la conducta alimenticia. En humanos se ha descrito que la abstinencia a la nicotina produce incremento de peso, irritabilidad, insomnio, depresión y dificultad en la concentración (Huges, 1994), así como ansiedad, impaciencia, inquietud, hambre excesiva y búsqueda de tabaco. El tabaquismo puede entonces modificar los niveles de serotonina en fumadores crónicos (Benwell, et al., 1990).

Los síntomas psicológicos y fisiológicos de la abstinencia aparecen dentro de las primeras 24 horas, surgen más síntomas durante las próximas 24 y declinan después de tres o cuatro semanas (Gross y Stitzer; 1989).

Efectos de la nicotina sobre el sistema nervioso central

Se ha demostrado que la exposición neonatal a la nicotina reduce la respuesta electrofisiológica del hipocampo ante estímulos auditivos (Eles, et al, 1997) y provoca efectos teratogénicos sobre el SNC que persisten hasta la vida adulta (Slawecki et al., 2000).

Aunque hay evidencia de que la nicotina provoca efectos adversos sobre el SNC; también hay que mencionar que se ha desarrollado investigación para determinar los posibles usos terapéuticos de los cambios en la neurotransmisión provocados por la nicotina.

Después de lesiones en los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior, se ha observado que la nicotina mejora la ejecución en algunos paradigmas de aprendizaje; también, usando modelos animales knock out (en rata) se determinó que la ausencia de la subunidad beta 2 en los receptores colinérgicos produce deterioro en el aprendizaje (Picciotto, 2000).

Considerando lo anterior, los receptores nicotínicos en el SNC han sido el blanco para el desarrollo de tratamientos farmacológicos para problemas de memoria en sujetos con Alzheimer u otros trastornos neurodegenerativos (Jackson et al.,1999).

Se ha buscado corregir los problemas cognitivos causados por las deficiencias colinérgicas que hay en pacientes con enfermedad de Alzheimer estimulando la liberación de acetilcolina con el uso de nicotina (Wilson et al, 1995).

La administración de nicotina disminuye el efecto atenuante de las funciones cognitivas en pacientes con Alzheimer; los estudios de tomografía por emisión de positrones revelan deficiencia de receptores nicotínicos colinérgicos cuando inician las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer (Nordberg, 2001).

La nicotina provoca mejoría en la ejecución de tareas de memoria espacial, de trabajo y a corto plazo; el consumo de tabaco produce incremento de la vigilancia y mejora el rendimiento en tareas cognitivas en individuos sanos, fumadores y pacientes con Alzheimer; así como en ratas con lesión en cerebro basal anterior (Picciotto, 1998).

Jarvik (1991) reporta que es frecuente que los fumadores consuman un cigarro antes de realizar una tarea compleja que requiere estar despierto y atento.

Zubieta et al., (2001) reportó que después de fumar un cigarro se identifica incremento del flujo sanguíneo cerebral, particularmente en el mesencéfalo.

Domino et al. (2000) usando la tomografía por emisión de positrones determinó imágenes del metabolismo (flujo sanguíneo cerebral regional) de la glucosa después de la administración nasal de nicotina y determinó que la nicotina provocó incremento metabólico en el giro frontal inferior izquierdo, giro cingulado izquierdo posterior y el tálamo derecho.

Efectos de la nicotina sobre la actividad EEG

El tabaquismo afecta los componentes de las respuestas de latencias retardadas auditivas, incrementa la amplitud de los componentes tempranos y disminuye la de los componentes tardíos. La nicotina incrementa la excitabilidad cortical y disminución transitoria de la actividad delta junto con incremento de la actividad rápida (Ashley y Craig, 2001).

Knott y Venables (1977) reportan que los fumadores en abstinencia nocturna tienen menor activación EEG respecto a sujetos no fumadores o fumadores activos; mencionan que la privación de tabaco generalmente reduce la activación EEG mientras que el uso del mismo generalmente produce activación promedio o normal. La estimulación EEG inducida por el tabaquismo se mantiene hasta por 20 minutos

Después de cuatro fumadas se observa desincronización EEG, reducción del poder delta y theta junto con incremento del poder y pico de la frecuencia alfa (Knott, 1989) y beta (Knott et al., 1999).

Después de la privación nocturna de tabaco los fumadores exhiben incremento de la actividad EEG de baja frecuencia y decremento de las frecuencias rápidas; este resultado puede ser consecuencia de la abstinencia nocturna a la nicotina (Xu y Domino; 2000).

Ferger y Kuschinsky (1994) administraron diferentes dosis de nicotina provocando desincronización EEG y disminución del poder EEG.

Jarvik (1991) encontró que después de 15 horas de abstinencia, la aplicación de un parche de 14 miligramos de nicotina incrementó el poder de la frecuencia delta (no significativamente) en la región frontal y de alfa en regiones frontotemporales.

Nicotina y sueño

Desde los estudios clásicos de Domino y Yamamoto (1965) se ha descrito la relación directa de la acetilcolina, serotonina, dopamina y noradrenalina con la manifestación de las fases de sueño, particularmente en pacientes con diagnóstico de depresión, lo cual llevó al planteamiento de que los cambios en la manifestación del sueño MOR característicos de la

depresión pueden ser consecuencia de un desbalance provocado por mayor actividad colinérgica respecto a la aminérgica (Benca, 1992). Esta teoría se apoya en los beneficios que obtienen los pacientes depresivos por el incremento del nivel de serotonina con el uso de inhibidores de la recaptura de serotonina.

Estudios recientes han demostrado mediante la tomografía por emisión de positrones que los receptores 5-HT₂ se encuentran disminuidos en pacientes deprimidos y explican este hallazgo como un mecanismo compensatorio cerebral ante la depresión mayor, lo cual apoyaría la remisión espontánea de pacientes deprimidos que no reciben tratamiento, o bien, el mecanismo por el cual el padecimiento se autolimita con el paso del tiempo (Yatham et al., 2000).

Considerando que la acetilcolina ejerce sus efectos mediante la activación de los receptores “nAChRs” se ha evaluado la aplicación directa de nicotina en el puente. Por ejemplo, Velázquez-Moctezuma et al, (1990) encontraron que la inyección de nicotina en la formación reticular pontina incrementó de manera significativa el sueño MOR y disminuyó el sueño lento I, la vigilia y la latencia al REM sugiriendo que la nicotina participa en la generación del sueño MOR.

Mihailescu y Drucker-Colín (2000); Guzmán-Marín et al (2000) administraron nicotina en el núcleo del rafe dorsal causando incremento significativo de la actividad de las neuronas serotoninérgicas y en la liberación de serotonina; simultáneamente disminuyó la actividad de las neuronas del tegmento dorsolateral y del tegmento pedúnculo pontino.

Existe evidencia que sugiere que el tabaquismo es un medio de automedicación en pacientes depresivos; la aplicación de parches transdérmicos de nicotina disminuye los síntomas depresivos en fumadores y no fumadores. Estos datos clínicos apoyan la hipótesis de que la nicotina provoca cambios en el estado de ánimo y en las características del sueño (Mihailescu y Drucker-Colín; 2000).

Durante el sueño MOR, la administración subcutánea de nicotina incrementa la frecuencia de disparo de las neuronas serotoninérgicas del rafe (362.61%) causando inhibición de las ondas PGO. El incremento de la actividad serotoninérgica (causado por la administración de nicotina) inhibe la actividad colinérgica del puente (Guzmán-Marín et al., 2001).

La nicotina suprime las ondas PGO del sueño MOR en las ratas apoyando la idea de que las neuronas de los núcleos del rafe dorsales son inhibitoras del sueño MOR (Vázquez et al., 1996).

Otra aproximación al estudio de los posibles efectos de la nicotina sobre el dormir surge del uso de sustitutos nicotínicos.

La aplicación de parches de nicotina (a sujetos no fumadores) se asocia con incremento de la latencia al dormir junto con decremento del tiempo total de sueño, de la eficiencia del dormir y de la duración de las fases 2 y MOR. También disminuyó la latencia al sueño MOR y provocó despertar prematuro (Gillin et al, 1994; Dávila, et al., 1994; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998).

A diferencia de lo anterior, al aplicar parches de nicotina a sujetos con diagnóstico de depresión se observa incremento en la duración del sueño MOR y disminución de los síntomas depresivos (Salín-Pascual et al, 1995).

Usando instrumentos de lápiz y papel se ha identificado que el tabaquismo está asociado con insomnio, dificultad para iniciar a dormir y despertares nocturnos (Phillips, 1995; Breslau, 1996; Jonson y Breslau, 2001).

También se ha determinado que la abstinencia al tabaco provoca incremento subjetivo del número de despertares durante el sueño (Hatsukami et al., 1988).

Empleando actigrafía Wolter et al (1996) encontraron que la abstinencia al tabaquismo produjo disminución de la actividad diurna; pero no encontraron cambios en la eficiencia del sueño ni en la actividad nocturna.

Sugieren que para investigaciones posteriores se deben estudiar muestras más grandes y llevar a cabo evaluaciones de sueño más específicas como la polisomnografía.

Prosise et al (1994) reportan que la abstinencia al tabaco provocó incremento del número de alertamientos (presencia de actividad alfa dentro de las fases de sueño), de la fase 1, del movimiento durante el dormir, de cambios de fase de sueño y del número de despertares junto con disminución de la latencia al dormir en la prueba de latencias múltiples de sueño (PLMS). No obstante no encontraron cambios en la duración de las fases del dormir.

Soldatos et al (1980) encontraron que el tabaquismo se asocia con dificultad para iniciar a dormir, pero no encontraron cambios significativos en el número de despertares ni en la duración de las fases de sueño. También reportan que la abstinencia abrupta del hábito resulta en mejoría del sueño.

Wetter et al (1995) reporta que los fumadores en abstinencia tienen más fragmentación del sueño, activaciones EEG, despertares y cambios de fase de sueño; la aplicación de parches de nicotina (durante la abstinencia) provocó incremento de la calidad del dormir y del sueño de ondas lentas; también disminuyó la fragmentación del sueño. No encontraron cambios en la manifestación del MOR.

Nicotina y estado de ánimo

Desde hace mas de 20 años en que apareció el primer reporte acerca del los efectos de la nicotina sobre el estado de ánimo (Gilbert, 1979), se han realizado varios estudios con el fin de especificar las condiciones bajo las cuales la nicotina ejerce influencia sobre el estado de ánimo y otras experiencias subjetivas tanto en sujetos deprimidos como en personas libres de patología psiquiátrica.

Algunos autores señalan que la influencia de la nicotina sobre el estado de ánimo se limita a su habilidad para controlar el afecto negativo asociado con la privación a la nicotina en fumadores dependientes (Parrott, 1996). Sin embargo existen otros autores que indican que la nicotina tiene genuinos efectos favorables sobre el estado de ánimo, incluso en ausencia de cualquier efecto secundario a la privación o abstinencia a la nicotina (Breslau et al., 1992; Gilbert et al., 1994; Warburton, 1992).

Existen reportes que señalan que la administración de nicotina produce sensaciones de euforia, siendo mas acentuadas con el primer cigarrillo en fumadores y que estas sensaciones aumentan con mayores dosis de nicotina, presentándose también en sujetos no fumadores (Pomerleau y Pomerleau, 1992).

También se ha demostrado que la nicotina produce sentimientos placenteros y disminuye la sensación de tensión, ansiedad y agresividad en fumadores (Aque, 1973; Pomerleau et al., 1984, 1992; Gilbert, et al, 1980, 1992, 2000).

Por otro lado se ha demostrado que la nicotina incrementa el estado de alerta en fumadores extrovertidos y lo disminuye en fumadores deprimidos, al mismo tiempo que les mejora el estado anímico (Gilbert et al, 1980, 1994). Este mismo grupo y otros autores reportan que además de aumentar los sentimientos placenteros y el vigor, la nicotina disminuye significativamente el estado depresivo en fumadores, observando un efecto dosis-respuesta (Gilbert et al, 2000; Soria, et al, 1996).

Lo anterior es entendido y reforzado por el conocimiento de que varios de los sistemas neuroquímicos y de las estructuras anatómicas en el cerebro que son blancos de la nicotina, se encuentran también implicados en la regulación del estado anímico (Watkins et al. 2000).

Algunas formas distintas de administración de la nicotina también han mostrado efectos favorables. La administración nasal con spray demuestra que los fumadores tienen menos fatiga y que este efecto es mayor en sujetos no fumadores (Grobe et al, 1998). Bajo esta misma forma de administración, también se han estudiado los efectos de la nicotina vs. placebo en fumadores y

en no fumadores, encontrando efectos favorables sobre el estado anímico después de la administración de nicotina comparada con placebo (Perkins, 1996). Este grupo de investigadores previamente había demostrado que la administración de nicotina aumenta el estado de alerta en fumadores y lo disminuye en no fumadores (Perkins, et al. 1993).

La administración intravenosa de 0.75 y 1.5 Mg de nicotina también produce euforia en sujetos fumadores, dicho efecto se prolonga hasta 30 minutos después de la administración (Soria, et al, 1996)

La administración de nicotina mediante goma de mascar comparada con goma placebo también produjo efectos favorables sobre el estado anímico en fumadores, quienes percibieron a la nicotina con efectos estimulantes en comparación con la goma placebo (Hughes et al, 1989a, 1989b; Hall et al, 1996). Otro estudio realizado por este mismo grupo compara los efectos de la nicotina en goma de mascar contra la nicotina fumada; demuestra que 2 Mg de nicotina administrada en goma de mascar disminuye mas eficazmente los niveles de tensión en sujetos fumadores que 4 Mg en cigarrillos (Hughes et al, 2000). Por su parte Heishman et al., en 1993 encontraron que 4 Mg de nicotina en goma de mascar produjeron euforia hasta por 45 minutos en sujetos sanos y en fumadores.

La nicotina administrada en tabletas (0.9 Mg) a sujetos fumadores produce también mejoría en el estado de ánimo y disminuye la tensión muscular comparada con la administración de placebo (Netter et al, 1998).

Los efectos de la nicotina sobre el estado de ánimo también se han estudiado en voluntarios sanos no fumadores. En este sentido, la administración de un parche de nicotina de 7 Mg por un día produjo sensación de bienestar y disminución de conductas agresivas en no fumadores comparado con la aplicación de un parche placebo (Jamner et al, 1999). En otro estudio en el que se comparó a un grupo de sujetos deprimidos no fumadores con otro de no fumadores ni deprimidos, se encontró que la administración transdérmica de nicotina (17.5 Mg) mejoró el estado anímico en ambas condiciones experimentales, observándose un efecto más pronunciado en los sujetos deprimidos (Salín-Pascual, et al, 1995).

Recientemente se ha demostrado la presencia de sintomatología depresiva a corto plazo durante la abstinencia a la nicotina (Allen, et al., 2003; Covey et al., 1997). Se reporta un aumento en los puntajes del Inventario Beck para la Depresión en mujeres postmenopáusicas fumadoras bajo tratamiento de reemplazo hormonal después de abandonar el hábito de fumar.

En otro estudio se analizó la relación entre el desarrollo de sintomatología depresiva y la interrupción del hábito de fumar en personas fumadoras bajo tratamiento con parches de nicotina durante 8 semanas (Catley et al, 2003). Se utilizó una escala breve para la detección de depresión al inicio del estudio, a las 4 semanas de tratamiento y se realizó un seguimiento hasta los 6 meses. Los autores concluyen que los síntomas depresivos correlacionaron positivamente con el grado de tabaquismo y una aumento en los síntomas depresivos de la línea base a la cuarta semana de tratamiento y al sexto mes de seguimiento, es decir, los sujetos con mayor cantidad de cigarrillos consumidos por día presentaron mas síntomas depresivos, aún a pesar del tratamiento con los parches de nicotina.

Otro de los efectos conocidos de la abstinencia al tabaco en fumadores crónicos es el aumento de peso, el cual a su vez es causa de depresión, sobre todo en mujeres. En un estudio tendiente a evaluar estos aspectos en mujeres fumadoras se evaluó su peso corporal al inicio del estudio, y al cumplir 1, 3, 6 y 12 meses de abstinencia a la nicotina (Levine et al., 2003). En este estudio también se reportó correlación positiva entre el grado de dependencia y el desarrollo de síntomas depresivos durante la abstinencia, asimismo se confirmó que las mujeres con mayor puntaje en la escala de depresión utilizada tuvieron mayor probabilidad de recaída al tabaquismo y que aquellas

mujeres preocupadas por su control de peso son particularmente vulnerables a desarrollar síntomas depresivos durante la abstinencia.

Un estudio reciente demuestra la relación entre nicotina y depresión. Los autores comparan la eficacia terapéutica entre un fármaco con propiedades antidepresivas (bupropion 300 Mg) y la nicotina transdérmica (21 Mg) durante el período de abstinencia en fumadores crónicos en abstinencia y en riesgo de recaída. Los tratamientos se administraron durante 8 semanas y se determinó que el tiempo de abstinencia se prolonga con el bupropion de manera significativamente mas larga que cuando se compara con placebo. La nicotina transdérmica también prolongo el tiempo de abstinencia aunque con menor eficiencia que el bupropion. El tratamiento combinado de bupropion mas nicotina prolongó aun más la abstinencia (Dale, et al 2002).

Depresión

La depresión es el trastorno psiquiátrico más prevalente. Representa un serio problema de salud pública y sus síntomas son generalmente ignorados en la práctica médica y (Benca et al., 1992). Su pronóstico es favorable debido principalmente a la farmacoterapia antidepresiva moderna, sin embargo, la depresión tiene una alta tasa de recurrencia (Buisse et al., 2001; Brunello et al., 2000). De esta manera, es importante continuar con la búsqueda de nuevas

estrategias de tratamiento que proporcionen eficacia preventiva a largo plazo en la práctica clínica.

La OMS define a la depresión como el más común de los trastornos mentales. Afecta alrededor de 340 millones de personas en todo el mundo. Tiene una prevalencia estimada de 15 al 25%, siendo mayor en mujeres (Armitage, 1996).

La depresión es un trastorno de etiología multicausal y los factores causales pueden dividirse en biológicos (desbalance en la concentración cerebral de aminas biogénicas), genéticos (20% de probabilidad de ocurrencia en familiares directos) y psicosociales (sucesos vitales y factores estresantes). Los trastornos afectivos se clasifican como trastornos en el estado de ánimo en el Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (*DSMIV*) el cual incluye a los trastornos bipolares que se definen por la ocurrencia de un episodio maniaco o hipomaniaco, que puede o no incluir episodios de depresión y a los trastornos depresivos caracterizados por uno o más episodios de depresión. Los pacientes deprimidos siempre reconocen estar afectados anímicamente, puesto que los síntomas primarios son ya sea estado de ánimo depresivo ó pérdida de interés o placer en la mayoría de sus actividades. El cuadro clínico para el diagnóstico de la depresión puede incluir los siguientes síntomas: Humor deprimido, anhedonia, pérdida de energía en el 97% de los

casos, trastornos del sueño en el 85% de los casos, ansiedad en el 90% de los casos, trastornos del apetito, trastornos sexuales, síntomas cognitivos en el 80% de los casos, quejas somáticas, cambios de peso corporal, sentimientos de culpa o minusvalía e ideas suicidas (Breslau, 1992).

Síntomas clínicos:

El humor deprimido y la pérdida de interés o satisfacción son los síntomas clave de la depresión. Los pacientes pueden comentar que se sienten tristes desesperanzados, sumidos en la melancolía. La característica esencial de un episodio depresivo mayor es un período de al menos 2 semanas durante el que hay un estado de ánimo deprimido o una pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. El episodio debe acompañarse de un malestar clínico significativo o de deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo (Buysse y Kupfer, 1991).

En algunos sujetos con episodios leves la actividad puede parecer normal, pero a costa de un esfuerzo muy importante. Los pacientes describen con frecuencia el síntoma como un dolor emocional que es una agonía, a veces se quejan de incapacidad para llorar (Garvey, 1984).

Dos tercios de los pacientes pueden tener ideas suicidas y el 15% llegan a cometerlo. Casi todos los pacientes manifiestan una pérdida de energía que

dificulta la finalización de las tareas cotidianas, empeora el rendimiento escolar y laboral. Disminuye la motivación para emprender nuevos proyectos. Un 80% de los pacientes presenta dificultades para dormir, en especial despertar prematuro (insomnio terminal) y múltiples despertares. Algunos pacientes presentan hipersomnia, que sumado a aumento del apetito y ganancia del peso constituyen síntomas atípicos. La ansiedad es un hecho común (incluye crisis de pánico) suele complicar el tratamiento del trastorno depresivo sumado al abuso de alcohol (Gilbert, 1994).

Un 50% de los pacientes empeora a la mañana con mayor gravedad de los síntomas y se alivia a medida que pasa el día. Muchos sujetos refieren o muestran una alta irritabilidad (ira persistente, tendencia a responder a los acontecimientos con arranques de ira o insultando a los demás, o sentimiento exagerado de frustración por cosas sin importancia). Algunos pacientes ponen énfasis en las quejas somáticas (molestias y dolores físicos) en lugar de referir sentimientos de tristeza. En algunos sujetos hay una reducción significativa de los niveles previos de interés o de deseo sexual (Knowles, 1990).

Normalmente, el apetito disminuye y muchos sujetos tienen que esforzarse por comer. Los cambios psicomotores incluyen agitación (incapacidad para permanecer sentado, paseos, frotarse las manos y pellizcar o arrugar la piel, la ropa o algún objeto) o enlentecimiento físico y del lenguaje,

pensamiento y movimientos corporales disminuidos; aumento de la latencia de respuesta, bajo volumen de la voz, menos inflexiones y cantidad o variedad de contenido, o mutismo. La agitación o el enlentecimiento psicomotores deben ser lo bastante graves como para ser observables por los demás y no representar únicamente una sensación subjetiva. Suelen malinterpretar los acontecimientos cotidianos triviales, tomándolos como pruebas de sus defectos personales, y suelen tener un exagerado sentimiento de responsabilidad por las adversidades. Muchos refieren capacidad disminuida para pensar, concentrarse o tomar decisiones. Pueden distraerse con facilidad o quejarse de falta de memoria (Reimann, 1989).

Síntomas y trastornos asociados

Los sujetos con un episodio depresivo mayor se presentan a menudo con llanto, irritabilidad, tristeza, rumiaciones obsesivas, ansiedad, fobias, preocupación excesiva por la salud física y quejas de dolor (cefaleas o dolores articulares, abdominales o de otro tipo). Durante un episodio depresivo mayor algunos sujetos presentan crisis de angustia con un patrón que cumple los criterios del trastorno de angustia. Algunos sujetos refieren problemas en las relaciones personales, interacciones sociales menos satisfactorias o problemas en la actividad sexual. La consecuencia más grave de un episodio depresivo

mayor es la tentativa de suicidio o el suicidio consumado. El riesgo de suicidio es especialmente alto para los sujetos con síntomas sicóticos, historia de tentativas de suicidio previas, historia familiar de suicidio consumado o consumo concomitante de sustancias (Buysse et al., 2001). También puede haber una tasa aumentada de muertes por enfermedades médicas. Los episodios depresivos mayores a veces van precedidos de algún estrés psicosocial (la muerte de un ser querido, la pérdida de un empleo ó el divorcio).

Curso

Los síntomas de un episodio depresivo mayor suelen desarrollarse a lo largo de días o semanas. Antes de que comience puede haber un período prodrómico con síntomas ansiosos y síntomas depresivos leves, que puede durar semanas o meses. La duración de un episodio depresivo mayor también es variable. Lo habitual es que un episodio no tratado dure 6 meses o más, independientemente de la edad de inicio. El 50% de los casos de depresión mayor ocurre antes de los 40 años (Sandor, 1994).

El padecimiento tiende a ser crónico, puesto que el 25% de los pacientes recurren en los primeros 6 meses, 50% recurren en los primeros 2

años y del 50-75% recurren en los primeros 5 años. Cabe señalar que la incidencia de recaídas es menor con profilaxis antidepresiva.

Pronóstico

Los episodios depresivos leves, de cortas duración y sin síntomas sicóticos son de pronóstico favorable. También existe buen pronóstico si hubo sólidas relaciones interpersonales en la adolescencia, familia estable, ausencia de comorbilidad psiquiátrica y edad de inicio avanzada (Skaer, 1999).

Tratamiento

Debe enfocarse a garantizar la seguridad del paciente, para ello se requiere de una evaluación diagnóstica completa y de un abordaje terapéutico adecuado.

La Psicoterapia en sus modalidades psicodinámica, cognitiva e interpersonal resulta de gran apoyo para el tratamiento farmacológico.

Farmacoterapia: Para la elección del fármaco debe considerarse que haya habido buena respuesta anterior en el paciente o en su familia, así como los efectos adversos.

Los antidepresivos comúnmente utilizados son los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la fluoxetina (Trivedi, 1999; Van den Hoofdaker y Beersma, 1988).

Depresión y sueño

Es muy común que los trastornos depresivos crónicos se acompañen de insomnio (ASDA, 1990; Vogel et al., 1990), las alteraciones PSG más frecuentes consisten en interrupción del sueño nocturno e insomnio por despertar prematuro. Hay incremento importante de la latencia a sueño, de la duración del primer periodo MOR de la noche y de la densidad de movimientos oculares rápidos; así como disminución importante del SOL y de la latencia a sueño MOR (Idzikowsky, 1994; Salín-Pascual y Drucker-Colín 1998; Irwin, 2001)

La presencia de trastornos de sueño es una característica prominente de los pacientes deprimidos y representa para muchos autores un aspecto fundamental para el diagnóstico de la depresión mayor, de tal manera que se incluyen en todas las escalas sintomáticas comúnmente utilizadas (Benca et al, 1992, Berger, et al., 1983). En las dos últimas décadas se han publicado una gran cantidad de estudios que incluyen la intersección del sueño desde el

punto de vista polisomnográfico, depresión y psicofarmacología. El insomnio es el trastorno de sueño más comúnmente asociado a la depresión mayor. Los estudios de sueño en estos pacientes han mostrado principalmente, cambios en los índices de inicio y continuidad del sueño tales como aumento en la latencia de sueño y en el número de despertares, así como disminución en el índice de eficiencia de sueño y en el tiempo total de sueño (Armitage 1996; Buysse et al., 2001).

Algunas variaciones en la duración de las etapas de sueño también se han reportado en los pacientes deprimidos como reducción significativa del sueño de ondas lentas (SOL) y de la latencia a la fase de sueño de movimientos oculares rápidos, así como aumento en la duración de la fase 1 de sueño y del sueño MOR (Brunello et al., 2000; Thase, 1999; Giles et al., 1987, Rush et al, 1986).

La reducción en la latencia MOR ha sido considerada por muchos autores signo patognomónico de depresión, aunque esto ha sido cuestionado por otros (Benca et al., 1992; Heiligenstein et al., 1994; Van den Hoofdaker et al., 1988). En todo caso, se ha sugerido que este patrón de avance de latencia MOR en pacientes deprimidos puede estar relacionado a una hipersensibilidad de los receptores colinérgicos en el cerebro puesto que se ha sugerido que la expresión del sueño MOR es promovida en parte por las neuronas colinérgicas

las cuales interactúan con neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas en el tallo cerebral (Berger et al, 1989; Velázquez-Moctezuma et al., 1990)

Por otro lado se ha postulado que los mecanismos biológicos de la depresión están relacionados a una disminución en la actividad de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica, de modo que tanto la deficiencia en los sistemas serotoninérgicos como noradrenérgicos se encuentra ligada con la aparición de síntomas depresivos. Se sabe que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel fundamental en los mecanismos patofisiológicos de la depresión (Blier et al, 1987; Nicholson et al., 1988; Yaham et al., 2000). Dichas neuronas también están involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia, la inducción y mantenimiento del sueño y la estructura de la organización de las distintas etapas de sueño.

De esta manera, la farmacoterapia moderna se centra en el aumento de la actividad monoaminérgica. Los medicamentos antidepresivos producen cambios característicos en el polisomnograma de pacientes deprimidos (Armitage et al, 1997; Vogel et al, 1990). Por ejemplo, la fluoxetina que es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina es una droga comúnmente utilizada como agente antidepresivo (Armitage et al, 1995; Ciapparelli et al., 1992; Dorsey et al., 1996). Cuando se administra en pacientes deprimidos, parece prolongar la latencia a sueño MOR, e incrementar la duración de la

etapa 1 de sueño (Hendrickse et al, 1994; Kerkhofs et al., 1990). La mayoría de sus efectos aparecen desde la primer semana de tratamiento y se ha demostrado que persisten a lo largo de 10 semanas de administración aguda (Gillin et al, 1997; Trivedi et al., 1999). Así, no resulta sorprendente el hecho de que la depresión se encuentra muy relacionada con la presencia de alteraciones del sueño, dados los efectos moduladores de los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos de los patrones de sueño.

Además de la farmacoterapia existen algunas técnicas conductuales como la privación parcial y total de sueño, inversión del ciclo sueño-vigilia, la privación del sueño MOR y la aplicación de fototerapia que han sido utilizadas con fines terapéuticos para el control de la depresión. Estas intervenciones han tomado en cuenta los mecanismos de neurotransmisión comunes al sueño y a la depresión y han demostrado tener efectos antidepresivos, sin embargo, todas ellas, implican modificaciones del tiempo de sueño y vigilia, lo cual dificulta implementarlas como estrategias útiles para el tratamiento de la depresión (Leibenluft y Wehr, 1992; Van den Hoofdakker y Beersma, 1988).

En años recientes se ha demostrado una importante relación entre la depresión y la nicotina (Gilbert et al., 1994; Jamner et al., 1999; Jonson, 2000; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1995; Warburton, 1992). La depresión

es frecuentemente asociada con el tabaquismo. Los estudios generalmente han demostrado que aquellos individuos con historia de trastorno depresivo mayor tienen menos probabilidad de abandonar el hábito de fumar (Breslau, et al, 1992; Jamner et al, 1999). Por otro lado, los efectos de la administración de nicotina transdérmica sobre el sueño se ha explorado recientemente. Se han utilizado parches de nicotina en concentraciones de 7 y 14 Mg en voluntarios sanos y han demostrado un efecto dosis dependiente en la duración del sueño MOR y aumento de la vigilia particularmente en los despertares matutinos (Gillin et al, 1994). Se ha propuesto que la nicotina tiene propiedades antidepresivas. La administración a corto plazo (24 horas durante 4 días) de parches transdérmicos de nicotina mejoraron el estado de ánimo en pacientes deprimidos no fumadores a partir de las primeras 24 horas de administración (Salín-Pascual et al, 1995). Aunque esto podría estar relacionado al efecto productor de euforia de la nicotina, lo cual puede contribuir a sus efectos antidepresivos (Pomerleau y Pomerleau, 1992). De esta manera es necesario determinar la eficacia terapéutica de la nicotina administrada a largo plazo.

Relación entre los mecanismos fisiológicos del sueño y la depresión.

Esta relación es conocida desde hace varias décadas. Los pacientes deprimidos presentan un sueño alterado, principalmente por fragmentación en

la continuidad del sueño, disminución del sueño profundo y de la eficiencia de sueño (Díaz Guerrero y col., 1946). El desarrollo posterior de la polisomnografía permitió conocer con mayor detalle las características polisomnográficas de los pacientes deprimidos. Se confirmaron los hallazgos iniciales y además se describió que en la depresión había mayor tiempo de vigilia y en consecuencia menor tiempo total de sueño (Oswald y col, 1963). Posteriormente se describe menor cantidad de sueño de ondas lentas (Hawkins y Mendels, 1966) y por último se describe una disminución importante en la latencia a sueño MOR en pacientes deprimidos (Hartman y col., 1966); esta disminución también se observa en pacientes deprimidos con somnolencia diurna, situación que ha sido confirmada mediante un estudio en el que se incluyó la medición de la somnolencia mediante la prueba de latencias múltiples de sueño (Reynolds y col, 1982). A partir de entonces diversos estudios han confirmado los hallazgos anteriores mediante comparación con el patrón de sueño de sujetos sanos o bien mediante el estudio de la eficacia terapéutica de distintos fármacos antidepresivos tanto en los síntomas asociados a la depresión misma como en los parámetros de sueño. La mayor parte de los pacientes deprimidos se quejan de un sueño insuficiente o insomnio, algunos pacientes también presentan una queja de hipersomnia

(Garvey y col , 1984; Mendelson, et al., 1986). Aunque la hipersomnia normalmente la presentan pacientes con trastorno bipolar (Detre y col, 1972).

El insomnio parece ser entonces la queja principal en pacientes con depresión mayor. La presencia de este trastorno se ha demostrado mediante polisomnografía y se conocen como causas asociadas al insomnio, el aumento en la latencia de sueño, en el número de despertares; situaciones que contribuyen a una menor eficiencia de sueño y despertar prematuro (Gresham y cols, 1965).

De igual manera se han descrito persistentemente cambios en la duración de las distintas etapas de sueño en pacientes deprimidos. Los hallazgos más consistentes han sido aumento en la duración del sueño ligero, particularmente a la etapa 1, así como disminución del sueño de ondas lentas compuesto por las etapas 3 y 4 (Lange, 1976).

Sin embargo, dentro de todas las alteraciones en el patrón de sueño de los pacientes deprimidos, los cambios en la duración del sueño MOR han recibido mayor atención a través del tiempo. En este caso el hallazgo más consistente ha sido la disminución en la latencia a la etapa de sueño MOR.

De acuerdo a un meta análisis que consiste en una técnica estadística que combina los datos de diferentes estudios, se analizaron por separado estudios que incluyeron grupos control y aquellos en los que únicamente se

estudiaron grupos de pacientes sin comparación con grupos control, se planteó que de los estudios de sueño en pacientes psiquiátricos publicados hasta 1990, (Benca y col., 1992) el patrón de sueño mas afectado de acuerdo a estudios realizados en un período de 20 años en diferentes laboratorios, fue el de los pacientes con alteración en el estado de ánimo y los hallazgos son consistentes en algunos aspectos como son: interrupción en la continuidad del sueño, disminución del tiempo total de sueño, con disminución significativa del sueño de ondas lentas y del sueño ligero. Otro hallazgo no tan consistente indica que la duración del sueño MOR se encuentra aumentada de acuerdo a algunos estudios incluidos en el meta análisis. En cuanto a otros parámetros del sueño MOR, la disminución en la latencia a esta etapa de sueño, continuó siendo el hallazgo más consistente.

Factores subyacentes a los cambios en el patrón de sueño en pacientes deprimidos.

A pesar de los cambios consistentes de acuerdo a los estudios polisomnográficos en pacientes deprimidos realizados hasta la fecha, existen algunos factores que se han descrito, influyen tanto en la consistencia de los cambios reportados, como en las discrepancias existentes entre algunos reportes.

De acuerdo a lo anterior, la edad es un factor fundamental a considerar en cualquier estudio de sueño, puesto que los patrones de sueño varían de manera muy importante a lo largo del desarrollo del individuo. No sólo la cantidad de sueño varía en función del tiempo, sino que la latencia a las distintas etapas de sueño y la duración para cada una de ellas también se modifican.

Por otro lado, se conoce que la mayoría de las alteraciones de sueño son más frecuentes y sus manifestaciones sintomáticas más claras después de los cuarenta años de edad. De manera que incluir población mayor a este rango, aumentaría la probabilidad de alteraciones del sueño y con ello, empeorarían los síntomas asociados al sueño en pacientes deprimidos. Algunos autores han analizado la influencia de la edad en distintos estudios de sueño en pacientes deprimidos y han reportado que la tendencia a los cambios en los parámetros de sueño en deprimidos son más acentuados en pacientes mayores de 40 años. Otro meta análisis reporta la misma tendencia de cambio a través del tiempo en las características del sueño en pacientes deprimidos que los de las personas sanas (Knowles y MacLean, 1990).

Factores relacionados a la depresión.

La severidad y la evolución del padecimiento son factores que también influyen los cambios en el patrón de sueño en pacientes deprimidos. De esta manera se ha postulado que algunas mediciones, como la latencia a sueño MOR y la eficiencia de sueño se ven más afectadas en el caso de pacientes deprimidos con mayor grado de severidad (Kupfer y Frank, 1988). En el caso de pacientes con depresión leve, no se encuentran asociados cambios importantes en la continuidad del sueño (Cohen, 1979). Otra posibilidad es que diferentes tipos de depresión afecten de manera distinta el sueño de los pacientes. Los pacientes con distimia o depresión exógena muestran parámetros de sueño poco alterados en comparación con sujetos sanos, mientras que los pacientes deprimidos con rasgos sicóticos muestran parámetros de sueño más alterados que otros tipos de depresión (Cohen, 1979). Tomando en cuenta el análisis de la disminución en la latencia a sueño MOR, éste es el hallazgo más frecuentemente reportado en el caso de la depresión mayor que en otras formas de depresión; de igual manera, los síntomas de insomnio terminal, disminución del apetito y anhedonia correlacionan positivamente con la reducción en la latencia a sueño MOR (Giles y col, 1986). Es así como se ha considerado a este parámetro de sueño

como un marcador biológico, que a su vez ha sido considerado un signo patognomónico de depresión mayor.

Otros marcadores biológicos

Considerando la consistencia del hallazgo anterior, se han realizado varios intentos por descubrir otros marcadores biológicos que refuercen la relación conocida entre los mecanismos fisiológicos del sueño y aquellos mecanismos fisiopatológicos de la depresión. Otro marcador importante estudiado en los trastornos afectivos es la prueba de supresión a la dexametasona (PSD) (Caroll y cols, 1981). Los pacientes deprimidos no muestran supresión de la secreción de cortisol en respuesta a la administración de dexametasona, a diferencia de los parámetros de sueño alterados, esta anomalía neuroendocrina no se observa en todos los pacientes deprimidos (Akiskal y Lemmi, 1983). Varios autores han intentado correlacionar la ocurrencia de los cambios en la continuidad del sueño con la ausencia de respuesta en la PSD. En general los pacientes deprimidos no supresores muestran mayor disminución en la latencia a sueño MOR y más cambios en la arquitectura de sueño que los supresores en la PSD (Thase, 1989).

Trastornos afectivos y ritmos circadianos

Se sabe que el ciclo sueño-vigilia, al igual que la secreción de algunas hormonas y el control de la temperatura se encuentran regulados por control circadiano. De esta manera una aproximación para tratar de entender los cambios que ocurren durante el sueño y otros parámetros biológicos en la depresión es conocer los cambios en los ritmos circadianos. Se han demostrado cambios significativos en los patrones circadianos de la secreción de cortisol. Los pacientes deprimidos alcanzan el pico máximo de secreción de cortisol en la primera mitad de la noche, además de tener mayor secreción total del mismo en comparación con sujetos sanos; estos hallazgos han correlacionado positivamente con la disminución en la latencia a sueño MOR reportada en deprimidos (Asnis y col., 1983). De esta manera se ha demostrado que la regulación del cortisol en deprimidos muestra anomalías en el patrón circadiano de secreción. También se han descrito otras alteraciones neuroendocrinas en pacientes deprimidos. La excreción urinaria del metabolito de la noradrenalina 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) exhibe un patrón similar al del cortisol (Wehr y cols., 1980). La secreción de prolactina muestra un patrón variable en pacientes deprimidos (Halbreich y cols., 1979). La hormona de crecimiento y la hormona estimulante de la tiroides están disminuidas (Sack, 1988b). Con relación a la

temperatura corporal se sabe que existe una relación inversa entre ésta y la propensión al sueño MOR en sujetos sanos, Los ritmos de temperatura corporal también se han investigado en la depresión. En este sentido se ha reportado que los pacientes deprimidos tienen elevada la temperatura media nocturna. De igual manera se han hecho intentos por correlacionar la temperatura corporal con los parámetros del sueño MOR, se ha encontrado que los pacientes deprimidos con latencia corta a MOR tienen menor amplitud en la curva de temperatura que aquellos sin disminución en la latencia a MOR (Avery y col., 1986).

Inducción de sueño MOR

Otra línea de investigación con relación a los marcadores biológicos de la depresión ha consistido en estudiar la respuesta de los pacientes deprimidos a los agentes colinérgicos y la privación de sueño MOR. Se ha sugerido que la depresión puede ser resultado de un aumento en la actividad central colinérgica y un decremento en la actividad adrenérgica (Janowsky y cols., 1972; Datta y Siwek, 1997). La hipótesis explicaría los cambios en los parámetros de sueño de los pacientes deprimidos, puesto que los mecanismos colinérgicos participan en la inducción del sueño MOR, mientras que las catecolaminas pueden inhibirlo. La administración de agentes

colinomiméticos ha mostrado inducir más rápido sueño MOR en pacientes deprimidos que en sujetos sanos. En algunos estudios se ha utilizado la administración de inhibidores de la colinesterasa como la fisiostigmina, así como de agonistas muscarínicos como la arecolina y el RS-86 y se ha mostrado que la administración intravenosa de fisiostigmina o arecolina durante el primer o segundo período de sueño NoMOR produjo mayor acortamiento en la latencia a los subsecuentes períodos MOR en pacientes deprimidos comparados con controles sanos (Berger y cols., 1989). La administración oral de RS-86 a la hora de dormir tuvo efectos similares con relación a la latencia al primer período MOR (Jones y cols., 1985; Riemann y Berger, 1989); también encontraron que la presencia de los síntomas de depresión endógena correlacionan mas con la inducción colinérgica del sueño MOR. Además, algunos estudios en sujetos sanos demostraron que la administración matutina de escopolamina indujo supersensibilidad muscarínica y trastornos de sueño típicos de la depresión tales como disminución de la latencia a sueño MOR y reducción del tiempo total de sueño (Gillin y cols., 1979).

La mayor propensión al sueño MOR en pacientes deprimidos por medio de los estudios con privación de sueño es otra evidencia adicional que apoya la relación entre el sueño y la depresión. Similar a la inducción

colinérgica del sueño MOR, los deprimidos mostraron un rebote mas corto a MOR después de la privación de sueño (Buysse, 1990). Aunque aún no ha sido posible determinar directamente los niveles de la actividad de los receptores centrales muscarínicos o aminérgicos, la evidencia apoya un desbalance general que resulta en hiperactividad colinérgica en los pacientes deprimidos.

Otro hallazgo importante a este respecto ha sido la demostración de que la privación de sueño produce cambios en los niveles de serotonina en animales de experimentación (Blanco-Centurion y Salin-Pascual, 2001) y mejora el estado de ánimo en pacientes deprimidos. Tanto la privación total, como la parcial y la selectiva de sueño MOR han mostrado tener efectos antidepresivos (Wu y Bunney, 1990). Se demostró que la privación parcial de sueño despertando al sujeto durante la segunda mitad de la noche es tan efectivo para mejorar el estado anímico como lo es la privación total de sueño (Sack y cols., 1988a). La privación selectiva de sueño MOR también ha demostrado ser un tratamiento efectivo, sin embargo la mejoría no es inmediata sino que ocurre después de tres semanas de tratamiento, siendo esta forma de privación la que más semeja en función del tiempo a los tratamientos farmacológicos antidepresivos. La mejoría en el estado de ánimo es mas

sostenida después de la privación selectiva de sueño MOR que las otras dos formas de privación de sueño.

La eficacia terapéutica de los tratamientos antidepresivos puede estar muy relacionada con su capacidad para inhibir el sueño MOR (Vogel, 1990). La gran mayoría de los tratamientos antidepresivos producen supresión del sueño MOR sin causar tolerancia al efecto. La supresión es seguida por un efecto de rebote de sueño MOR después de la suspensión del tratamiento. Mas aún, se ha sugerido que la capacidad de respuesta a un tratamiento antidepresivo puede ser determinada por la habilidad del compuesto a suprimir el sueño MOR; varios estudios han demostrado que los pacientes que presentan mayor supresión de sueño MOR después de la dosis inicial de antidepresivos, son más susceptibles a presentar mejor respuesta clínica al agente (Kupfer, 1981). Si embargo, hasta el momento no está claro si la los antidepresivos trabajan principalmente a través de su habilidad de suprimir el sueño MOR, o si esta supresión está simplemente relacionada con otro efecto más directo sobre los síntomas de la depresión.

Tomando en cuenta los antecedentes descritos el presente estudio tuvo como objetivo conocer los efectos de la administración crónica de nicotina transdérmica (8 meses) sobre el sueño y el estado de ánimo en pacientes deprimidos, incluyendo un período de abstinencia y seguimiento de 16 meses,

siendo el primer estudio a largo plazo que intenta determinar la eficacia de la nicotina a largo plazo. El presente estudio además de explorar lo anterior compara los efectos de la nicotina y fluoxetina durante un período prolongado de tratamiento (8 meses) y otro más de abstinencia en pacientes con depresión mayor (6 meses).

MÉTODO

En esta sección se incluyen los artículos que se elaboraron como parte de esta investigación en su formato y presentación original de acuerdo a los lineamientos de las revistas especializadas a las que fueron sometidos para su publicación. Los hallazgos principales del estudio y el método empleado se presentan en el resumen inicial de esta tesis.

A TWO-YEAR STUDY ON THE EFFECTS OF NICOTINE AND ITS WITHDRAWAL ON MOOD AND SLEEP

Reyes Haro ¹ and René Drucker-Colín ^{1,2}

¹Clínica de Trastornos de Sueño, Facultad de Medicina, ²Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México

Please send all correspondence regarding this manuscript to:

Dr. René Drucker-Colín
Depto. de Neurociencias,
Instituto de Fisiología Celular
Apdo. Postal 70-600
Universidad Nacional Autónoma de México,
04510 México, D.F., México
Telephone: (52-55) 5550-6662
Fax: (52-55) 5550-0904
E-mail: drucker@servidor.unam.mx

SUMMARY

Acute administration of nicotine has beneficial effects on a variety of neurological and psychiatric disorders. The purpose of this study was to determine the long-term effects of transdermal nicotine on sleep and major depression. Under a single blind protocol study where patients initially received nicotine and then switched to placebo. Fourteen non-smoking patients with major depression (Hamilton Rating ≥ 18) served as subjects. Transdermal nicotine (17.5 mg), was administered five days weekly for six months, three days weekly on month 7 and one day per week on month 8. From the 9th to the 24th month, once a week a patch without nicotine substituted the nicotine patch. Sleep and depression was assessed throughout. REM sleep latency changed from 32.6 min. to 78.2 min. at the end of the study, wakefulness decreased, slow wave sleep increased throughout the study and a transient decrease of REM sleep duration upon nicotine withdrawal was observed. Hamilton scores went from an initial mean score of 29.7 to a final score of 10.8. The results support the possible therapeutical effects of long-term transdermal nicotine on sleep and mood, with a carryover effect into the withdrawal period, even though, the conclusions should be taken with caution due to the design applied.

Key words: Nicotine, Depression, Sleep disorders, REM-latency

INTRODUCTION

Depression is the most prevalent psychiatric disorder. It is generally an under-treated disorder in primary care and remains a substantial public health concern (1). Prognosis is good mainly due to modern antidepressant pharmacotherapy, however, a major depressive disorder has a high likelihood of recurrence (7,8,9,10,32). Some behavioral techniques such as total and partial sleep deprivation, phase shifting of the sleep-wake cycle, REM sleep deprivation, and application of bright light have been employed. These interventions have taken into account the neurotransmitter mechanisms common to sleep and depression and have shown to have some antidepressant effects, however, they imply modifications of the timing of sleep and wakefulness, making it difficult to implement them as useful strategies for treatment of depression (15,18,31).

Sleep disturbance is a prominent feature of depressed patients, being insomnia the main complaint (26). Sleep studies in such patients have mainly shown disrupted sleep continuity, decreased amounts of total sleeping time, and significant reductions in slow wave sleep and REM sleep latency, (12,27). Reduction of REM sleep latency has been considered a pathognomonic sign of depression, though this has been disputed (1). In any case, it has been

suggested that this pattern may be related to a hypersensitivity of cholinergic receptors in the brain (3,36).

In recent years a strong relationship between depression and nicotine has been demonstrated (11,16,37). Depression has been frequently associated with smoking, since studies have shown that individuals with a history of major depressive disorders are less likely to quit smoking and more likely to fail at smoking cessation (6). Thus, it has been proposed that nicotine may have antidepressant properties. Short-term administration of nicotine patches improved mood in non-smoking depressed patients (28), though this may be related to nicotine's effects on euphoria, which may contribute to its antidepressant effects (24). It is thus necessary to determine the long-term efficacy of nicotine.

The present study reports the effects of chronic transdermal nicotine administration (8 months) on sleep and mood in major depressed patients, including a 16-month withdrawal period and is thus the first long term study determining the efficacy of nicotine on sleep and depression.

METHODS

Fourteen major nonsmoking depressed patients diagnosed for the first time (ten females and four males) took part in the study. The mean age of patients was 38.1 ± 6.3 years. All subjects were patients who attended the University Sleep Disorders Clinic with a complaint of insomnia and a recent history of depression. All patients met the criteria for major severe depressive episodes without psychotic features and no risk of suicide. A score of ≥ 18 in the Hamilton Rating Scale for Depression of 21 items was used as inclusion criteria. The whole evaluation procedure included: medical and psychiatric histories with application of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Patients with a history of any other psychiatric disorder were excluded. None of the patients had a history of obesity or sleep induced respiratory disorders. Other symptoms related to sleep disorders such as periodic movements of extremities, narcolepsy or parasomnias were absent in all patients. None of the subjects were under any kind of pharmacological treatment for at least three months prior to the study and all of them were non-smokers. Patients were asked to avoid drinking stimulant or depressant substances during the whole study period. The same Psychiatrist assessed the evolution of all patients who was attentive during his evaluations of the clinical response to treatment as well as the side effects, if any, during the

monthly scheduled visits. The Psychiatrist was available when necessary for urgent visits and the patients had 24-h telephone access to him if anything was needed. Efficacy of the antidepressant treatment was measured with the HRSD.

The institutional committee on human research approved the protocol study and all patients received an explanation of the procedures and signed an informed consent before being accepted.

Under a single blind protocol study where patients initially received nicotine and then switched to placebo, nicotine patches of 17.5 mg (Nicotinell Ciba Geigy Mexico) were applied on one upper outer extremity at 21:00 h and were renewed daily and interchanged to the other extremity at the same time for five days weekly during six months. On the seventh month, nicotine was administered three days weekly, whereas on the eighth month it was administered only once a week. From the 9th to the 24th month a patch free of nicotine was attached to all patients once a week.

Polysomnographic recordings were performed using 32 channel Biologic Polygraphs under standard techniques and sleep scoring methods by two technicians trained to have better than 90 % agreement on 30 seconds epoch by epoch analysis (25). Technicians had no knowledge of the experimental procedure. Sleep continuity indexes as well as sleep architecture were

measured as follows: sleep latency (time from lights out to the first two minutes of stage 2 sleep), REM sleep latency (the interval between sleep onset and the time to the first continuous two minutes of REM sleep) and time during total sleep spent in each sleep stage (1, 2, 3, 4 and REM). Special care was taken to identify EEG awakenings, defined as brief 1-2 second muscle activity and heart rate, accompanied by EEG desynchronization, usually followed by a short 3-4 second run of alpha activity but without changes in sleep stage nor full awakening. For comparison purposes of sleep parameter values, 35 healthy male (14) and female (21) subjects in the same age range as the patients, were used. These subjects are part of a standardization procedure by age of sleep values carried out in our Clinic. Such data has not been published, or used in any form, since we have yet to complete all age groups. The applied technique included continuous video recording and monitoring of electromyogram at chin and anterior tibialis, electroencephalogram with bilateral monopolar derivations at frontopolar, frontal, central and occipital areas according to the international 10-20 system; electrooculogram, electrocardiogram, breathing activity by means of oronasal thermistors, tension bands, pulse oximetry and microphone to detect snoring. Polysomnographic studies were carried out monthly according to the following schedule. After one adaptation night at the beginning of the study,

thereafter patients arrived every month at Sleep Disorders Clinic at 21:00 h to be prepared for the study, sleep recordings began at 23:00 h and concluded next morning at 7:00 h.

Statistical analysis was made by means of one-way ANOVA to detect differences in parameters of sleep architecture and mood before and during the follow up of nicotine administration. When significant differences were detected a Tukey test was used to identify the conditions in which such differences occurred. A value of $p < 0.05$ was established as minimal level of statistical significance. Analysis included the means of repeated measures of the same subjects during 14 months. The final analysis included both comparisons between groups and within groups.

RESULTS

The two ANOVA analyses brought forth the same results. Table 1 describes sleep variables of depressed patients under administration of transdermal nicotine during the basal condition and on 5th, 10th, 15th, 20th and 24th months. The sleep parameter values of the 35 healthy subjects obtained from other studies from our Clinic were used only for comparative purposes. From this Table it can be observed that the sleep parameters of depressed patients were quite different from those of healthy controls. The basal sleeping time was shorter in patients as indicated in total sleeping time ($p < 0.01$) and less efficient according to sleep efficiency index ($p < 0.01$) than controls. Sleep latency is significantly increased in depressed patients ($p < 0.001$). Regarding sleep stage duration, significant decrements in stages 1, 3 and 4 ($p < 0.01$) were observed in patients at basal condition. Total REM sleep duration was greater in depressed patients compared to healthy subjects ($p < 0.01$). Sleep 2 stage duration was the only parameter which did not differ from the normal controls.

Nicotine was immediately administered after the basal recording 5 days a week during sixth months. Under this procedure by nicotine month 5, some sleep parameters showed the following changes compared to the basal condition. Total sleeping time ($p < 0.01$) as well as sleep efficiency index ($p <$

0.01) were increased in patients under nicotine administration, and wakefulness ($p < 0.001$) and stage 1 duration ($p < 0.01$), was diminished. Duration of stages 3 and 4 was also increased during nicotine administration ($p < 0.01$) as shown in Table I. With regards to REM sleep latency, a significant increment ($p < 0.001$) was observed under nicotine administration (Table 1).

Nicotine administration was diminished to 3 days a week during the 7th month, once a week during the 8th month and no nicotine was administered from month 9 on. The results by month 10 showed the following characteristics: Total sleeping time ($p < 0.01$) as well as sleep efficiency index ($p < 0.01$) was maintained at similar values, and wakefulness ($p < 0.001$) and stage 1 duration ($p < 0.01$), remained with diminution when compared to basal condition. Duration of sleep stages 3 and 4 also remained with increments after nicotine administration ($p < 0.01$), while REM sleep latency, continued with the same significant increment ($p < 0.001$) REM sleep duration was transiently but significantly reduced during the withdrawal period between months 10-18 ($p < 0.01$).

Table 1 shows that changes in some of the above parameters were sustained throughout the whole withdrawal period until the end of the study.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

The month by month evolution of wakefulness and sleep stages is shown in Figure 1. Depressed patients showed diminution of wakefulness and sleep stage 1 duration under administration of nicotine and during the withdrawal period ($p < 0.01$). Stage 2 sleep was the only parameter which did not differ from the basal values. Slow wave sleep shows a sustained increment during both the nicotine administration and the withdrawal periods ($p < 0.01$). REM sleep time was the only parameter showing an impact of nicotine withdrawal ($p < 0.01$), but this effect disappeared by the month 18.

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

Figure 2 represents Hamilton Rating Scale for Depression before and during administration of nicotine. Here also a gradual but persistent score reduction was observed beginning the first month of nicotine administration ($p < 0.01$). These changes end up with a reduction of 63.6 % in the Hamilton Scale evaluation by the end of the study. A drop of the HRSD $> 50\%$ under nicotine administration was observed in 78.6 % of the depressed patients.

Intolerance to the nicotine patch was determined during the first week by complaints of excessive salivation, nausea and vomiting. Four patients decided to abandon at this early stage of the study and thus no data of any kind was obtained from them. The remaining 14 patients showed no signs of being affected except slight salivation in 2 of them early on, but this disappeared.

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

Figure 3 shows changes in number of EEG awakenings in depressed patients along the study. This parameter was significantly reduced beginning on the first month of nicotine administration ($p < 0.02$) compared to basal condition, and was sustained throughout the study and normal values were observed by the 6th month, similarly a gradual but sustained increment of REM sleep latency was observed, beginning the first month of nicotine administration, reaching its maximum by month 6 and was maintained so till month 24. Thus, REM latency began at 32.6 and ended with 78.2 ($p < 0.001$).

INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE

DISCUSSION

It is clear that major depressed patients, show sleep patterns which are different from the normal population of subjects as reported by others (5). However, the main finding of this study was that mood and sleep alterations observed in the patients herein studied, improve after chronic administration of transdermal nicotine and that this seems to carry over throughout the nicotine withdrawal period.

Perhaps the most important observation of this study is the gradual almost complete regularization of REM latency accompanied by a highly significant decrease in the score of the Hamilton rating scale for depression. In the present study, chronic transdermal nicotine administration produced an increment in REM sleep latency which attained almost normal values at about month five (see figure 3). These findings support similar results observed with acute administration of nicotine (28).

Similarly slow wave sleep which is clearly diminished in depressed patients during basal recordings, increased with nicotine administration during the study. These results at least partly support the notion of a normalization of non-REM sleep variables in remitted depressives and could be explained by the action of nicotine over other neurotransmitter systems such as dopamine

and serotonin (4,17,22). Such changes would be responsible not only for the improvement in mood but also of those changes in non-REM sleep parameters.

Experimental studies have shown that transdermal administration of nicotine in cats possesses selective effects on REM sleep, since it suppresses the pontogeniculo-occipital (PGO) spikes typical of this sleep stage (34). It has been proposed that this effect may be mediated by activation of serotonergic neurons from the dorsal raphe nucleus, and its corresponding release of 5-HT, which is simultaneously accompanied by inhibition of the activity of pedunculopontine, and laterodorsal tegmental cholinergic neurons considered as the main generators of PGO spikes (23). It is known that inhibitors of serotonin re-uptake have antidepressant actions (33), whereas the electrical stimulation of the dorsal raphe nuclei, largest pool of serotonergic neurons in the brain, suppresses the PGO waves of REM sleep (21).

Serotonin plays a modulatory role not only in mood, but also in non-REM sleep mechanisms. Tryptophan markedly increases slow wave sleep, reduces REM sleep and the time awake during the night, and patients with major depression have a significant lower tryptophan/Competing Amino Acids ratio than healthy volunteers (31). So it appears that major depression and related sleep disorders are associated with serotonin synthesis in the brain. It is thus

conceivable that nicotine's action on sleep and mood is indirectly exerted through the serotonin system.

Shortened REM sleep latency was a characteristic of all the depressed patients included in this study. This diminution as an expression of REM sleep disinhibition at the beginning of the night, is one of the most frequently described biologic features of depressive disorders (12,33) . As REM sleep in animals and humans seems to be facilitated by cholinergic neuronal activity, it has been postulated that REM sleep disinhibition in depression is a consequence of cholinergic neuronal overactivity (3,30), or what has been termed as hypersensitivity of cholinergic receptors (19). In humans, cholinergic agonists such as physostigmine, arecoline, RS86 and pilocarpine induce REM sleep, whereas scopolamine a non-selective muscarinic antagonist and biperiden an antagonist of the M₁ muscarinic receptor, has the opposite effect (2,13). Other studies suggest that M₂ muscarinic receptors in the mPRF mediate the generation of REM sleep (35) and that nicotine applied in the mPRF induces REM sleep in the cat (36). It has also been shown that administration of cholinomimetic drugs induce REM sleep more rapidly in depressed patients compared to normal controls (2). If this were considered to be the main reason for the shortening of REM sleep latency in depressive patients, it would seem contradictory that nicotine, being a cholinomimetic

drug would do the opposite and that is prolong REM sleep latency. This may be explained by the finding that prolonged administration of nicotine dampens (downregulates) nicotinic responses, thus abolishing or reducing the effects of nicotine (20). Therefore, it could be suggested that nicotine's effect on REM latency is due to this dampening effect of chronic nicotine administration, while the mood improvement is the result of nicotine's action on the dorsal raphe which results in a robust release of serotonin (14), neurotransmitter strongly linked to antidepressive actions. The fact that during withdrawal of nicotine the patients maintained REM latency values close to normal and showed significant mood improvement, may be related to an equilibrium between cholinergic and serotonergic activities. On the other hand, it is conceivable that the observed improvement in mood and sleep in our depressed patients under chronic transdermal administration of nicotine, may be more related to its interaction with the neurotransmitter systems involved in the pathogenesis of depression, than on the generating mechanisms of sleep. In fully remitted depressive patients free of symptomatology and medication for a long period, sleep is almost completely normalized (27). In our study, the improvement observed during the treatment with nicotine might also reflect to some extent the natural self-limiting course of major depression. It would be of interest to determine if administration of transdermal nicotine modifies the

actions of antidepressants. It may be also helpful to study the effects of transdermal nicotine in treatment-resistant depression. This possibility is currently being investigated in our laboratory.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank to Dr. Rafael Castro Román for the Psychiatric evaluation of patients and to Lourdes Galicia Polo and Ulises Jiménez Correa for their technical support in this work and Mrs. Ma. Teresa Torres-Peralta for typing the manuscript. This work was supported by Fideicomiso UNAM to RDC.

REFERENCES

1. Benca R-M, Obermeyer W-H, Thisted R-A, Gillin J-C. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 651-668.
2. Berger M, Lund R, Bronisch T, von Zerssen D. REM latency in neurotic and endogenous depression and the cholinergic REM induction test. *Psychiatry Res* 1983; 10:113-23.
3. Berger M, Riemann D, Höchli D, Spiegel R. The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46: 421-428.
4. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharm* 1987; 7: 24S.
5. Borbély A, Tobler I, Loepfe M, Kupfer D-J, Ulrich R-F, Grochocinski V, et al. All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiat Res* 1984; 12: 27-33.
6. Breslau N, Kilbey M-M, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiological study of young adults. *Am J Psychiat* 1992; 149: 464-469.
7. Brunello N, Armitage R, Feinberg I, Holsboer-Trachsler E, Léger D, Linkowski P, et al. Depression and sleep disorders: Clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 107-119.
8. Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 101-108.
9. Buysse D-J, Hall M, Begley A, Cherry C-R, Houck P-R, Land S, et al. Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis. *Psychiat Res* 2001; 103: 51-67.

10. Frieboes R-M, Sonntag A, Yassouridis A, Eap C-B, Baumann P, Steiger A. Clinical outcome after Trimipramine in patients with delusional depression – a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 12-17.
11. Gilbert D-J, Meliska C-J, Welser R, Estes S-L. Depression, personality, and gender influence EEG, cortisol, beta-endorphin, heart rate, and subjective responses to smoking multiple cigarettes. *Personal Ind Differ* 1994;16:247-264.
12. Giles D-E, Jarrett R-B, Roffwarg H-P, Rush A-J. Reduced rapid eye movement latency. A predictor of recurrence in depression. *Neuropsychopharmacol* 1987; 1: 51-59.
13. Gillin JC, Sutton L, Ruiz C. The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group. *Biol Psychiatry* 1991; 30:157-69
14. Guzmán-Marín R, Alam N, Mihailescu S, Szymusiak R, McGinty D, Drucker-Colin R. Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. *Brain Res* 2001; 888: 321-325.
15. Hasler G, Schnyder U, Klaghofer R, Angst J. Treatment of depressive disorders with and without medication – A naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 235-238.
16. Jamner L-D, Shapiro D, Jarvik M-E. Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999; 7: 454-463.
17. Janson A-M, Fuxe K, Agnati L-F, Jansson A, Bjelke B, Sundstrom E, et al. Protective effects of chronic nicotine treatment on lesioned nigrostriatal dopamine neurons in the male rat. *Prog Brain Res* 1989; 79: 257-265.
18. Leibenluft E, Wehr T-A. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psych* 1992; 149: 159-168.

19. Marks M-J, Burch J-B, Collins A-C. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 806-816.
20. Marks M-J, Pauly J-R, Gross S-D, Deneris E-S, Hermans-Borgmeyer I, Heinemann F, et al. Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci* 1992; 12: 2765-2784.
21. McGinty D-J, Harper R-M. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res* 1976; 101: 569-575.
22. Mihailescu S, Drucker-Colín R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res* 2000; 31: 131-144.
23. Mihailescu S, Guzmán-Marín R, Drucker-Colín R. Nicotine stimulation of dorsal raphe neurons: effects on laterodorsal and pedunculo-pontine neurons. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2001; 11: 359-366.
24. Pormeleanu C-S, Pormeleanu O-F. Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacol* 1992; 108: 460-465.
25. Rechtschaffen A, Kales A-A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington: Public Health Service. 1968.
26. Riemann D, Voderholzer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Hajak G, Rüther E, et al. Trimipramine in primary insomnia: Results of a polysomnographic double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 : 165-174.
27. Rush A-J, Erman M-K, Giles D-E, Schlessler M-A, Carpenter G, Vasavada N, et al. Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43: 878-884.
28. Salín-Pascual R-J, de la Fuente J-R, Galicia-Polo L, Drucker-Colín R. Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacol* 1995; 121: 476-479.

29. Salín-Pascual R-J, Drucker-Colín R. A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *NeuroReport* 1998; 9: 57-60.
30. Schwartz R, Kellar K. In vivo regulation of [3H] acetylcholine recognition sites in brain by nicotinic cholinergic drugs. *J Neurochem.* 1985; 45: 211-219.
31. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disorders* 1998; 49: 211-219.
32. Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, Nakamura J. Plasma levels of catecholamine metabolites predict the response to sulpride or fluvoxamine in major depression. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 175-181.
33. Van den Hoofdakker R-H, Beersma D-G-M. On the contribution of sleep wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiat Scand* 1988; S341: 53-71.
34. Vázquez J, Guzmán-Marín R, Salín-Pascual R-J, Drucker-Colín R. Transdermal nicotine on sleep and PGO spikes. *Brain Res* 1996; 737: 317-320.
35. Velázquez-Moctezuma J, Gillin J-C, Shiromani P-J. The effects of specific M₁ and M₂ receptor agonists on REM sleep generation. *Brain Res* 1989; 503:128-131.
36. Velázquez-Moctezuma J, Shalauta M-D, Gillin J-C, Shiromani P-J. Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. *Neurosci Lett* 1990; 115: 265-268.
37. Warburton D-M. Smoking within reason. *J Smoking Rel Disorders* 1992; 3: 55-59.

Figure legends.

Figure 1. Wakefulness and sleep stages duration in depressed patients before (B) and during nicotine transdermal administration. Patches (17.5 mg) were administered five days weekly for six months, on the 7th month nicotine was administered only during three days and on the 8th month only one day per week. From the 9th to the 24th month, nicotine was withdrawn. Values are expressed in minutes \pm SD and presented monthly in the x axis in pairs of 2.

Figure 2. REM sleep latency expressed in minutes \pm SD and Hamilton Scale for Depression expressed in score values \pm SD in depressed patients before (B) during nicotine transdermal administration and throughout the withdrawal period (months 9 to 24). We include REM latency values of 35 normal subjects (O) for comparison purposes.

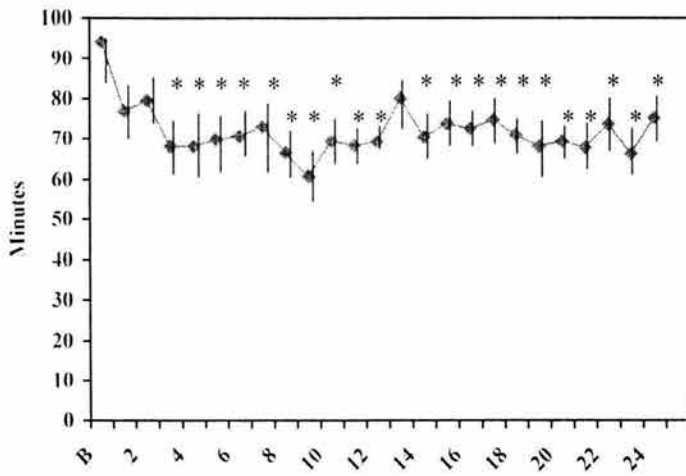
Figure 3. REM sleep latency expressed in minutes and number of EEG awakenings \pm SD in depressed patients before (B) during nicotine transdermal administration and throughout the withdrawal period (months 9 to 24). Again REM latency values of 35 normal subjects (O) is included.

Table 1. Sleep parameters of depressed patients (N=14) before and after nicotine over the two-year study period.

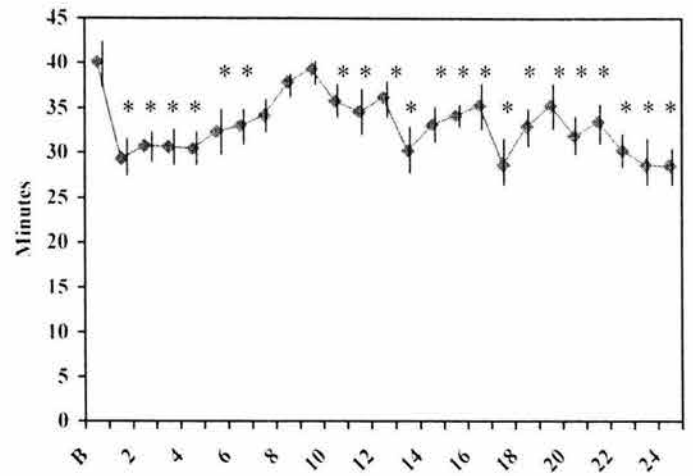
	Control	Depressed (B)	Depressed 5 mo	Depressed 10 mo	Depressed 15 mo	Depressed 20 mo	Depressed 24 mo
TRT	485.6 (22.8)	472.3 (12.1)	468.1 (16.1)	473.6 (16.3)	468.4 (12.1)	469.6 (9.4)	476.2 (12.4)
TST	439.3 (23.6)	378.2 (32.8) *	398.3 (25.1)	404.2 (23.1)	394.3 (22.8)	400.2 (19.2)	400.9 (15.6)
SEI	90.5 (6.9)	80.1 (16.1) *	85.1 (15.8)	85.3 (9.3)	84.2 (12.1)	85.2 (8.6)	84.2 (5.9)
SL	11.2 (3.1)	34.3 (8.1) **	28.6 (7.2) **	29.6 (8.3) **	30.7 (7.8) **	28.4 (6.3) **	27.8 (6.3) **
Wak.	46.3 (10.2)	94.2 (16.2)**	69.8 (13.1) *	69.4 (11.8) *	74.1 (9.5) *	69.4 (7.2) *	75.3 (11.3)*
S1	49.8 (8.9)	40.1 (12.3) *	32.3 (13.2) *	35.8 (4.9) *	34.2 (6.2) *	31.8 (6.7) *	28.5 (5.8)*
S2	225.3 (15.2)	201.3 (15.8)	201.5 (14.7)	220.6 (14.2)	214.6 (17.2)	209.6 (15.6)	216.8 (9.6)
S3	38.8 (6.3)	17.3 (8.1) *	33.1 (7.8)	31.8 (4.6)	28.3 (5.2)	28.2 (6.3)	28.9 (4.1)
S4	40.2 (7.1)	22.9 (8.2) *	33.8 (6.9)	29.8 (4.1)	32.1 (4.6)	35.8 (6.2)	32.9 (5.6)
REM	85.2 (19.8)	96.4 (8.3) *	97.3 (8.7) *	86.2 (8.1)	84.8 (10.9)	97.8 (9.6) *	96.8* (10.3)
REML	92.2 (10.3)	32.6 (8.6) **	79.6 (7.8)	81.2 (7.6)	80.8 (6.8)	79.6 (9.2)	78.2 (7.7)

Polysomnographic findings in healthy control subjects and depressed patients before and during 5th month of transdermal administration of 17.5 mg of nicotine: 5 days per week, and free of nicotine since 9th month. Values are expressed in minutes \pm sd, except sleep efficiency index which is expressed in percentage \pm sd. Wak. = wakefulness S1- S4 sleep stages 1 to 4, REM = REM sleep. TST = total sleeping time. TRT = total recording time. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

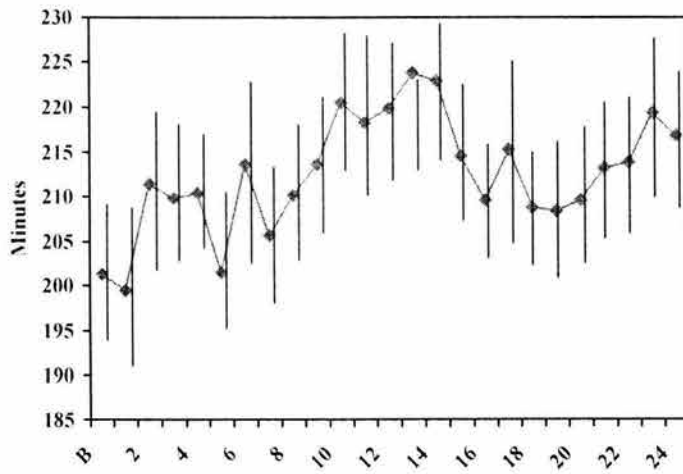
Wakefulness



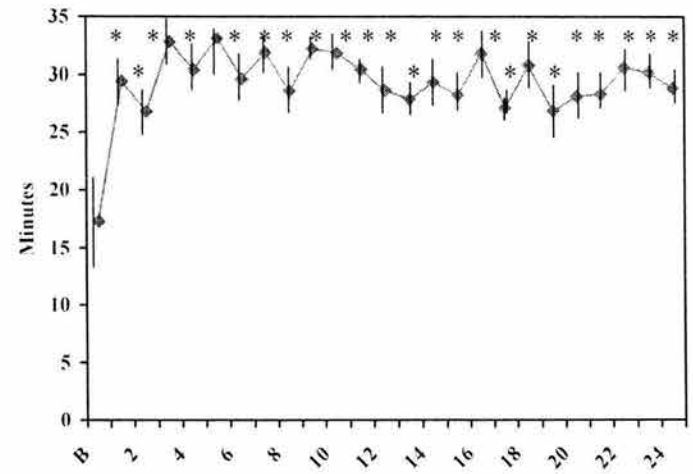
Stage 1



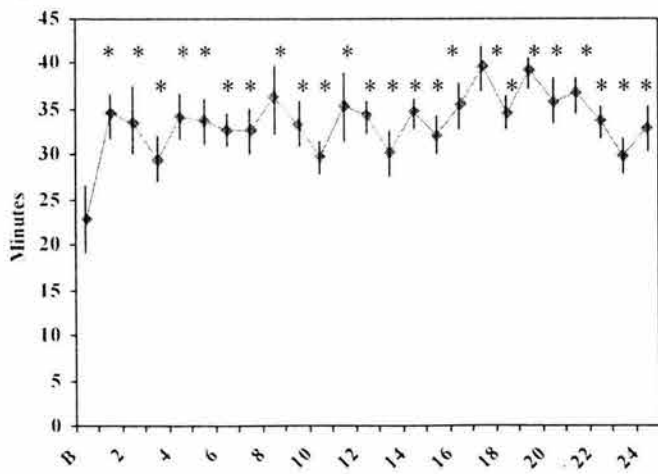
Stage 2



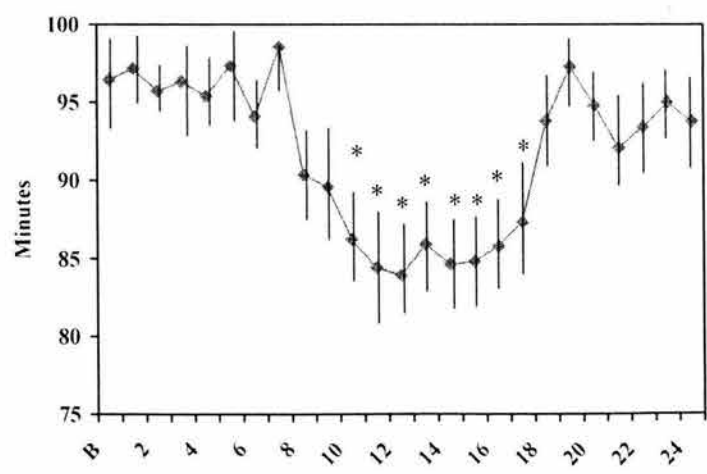
Stage 3

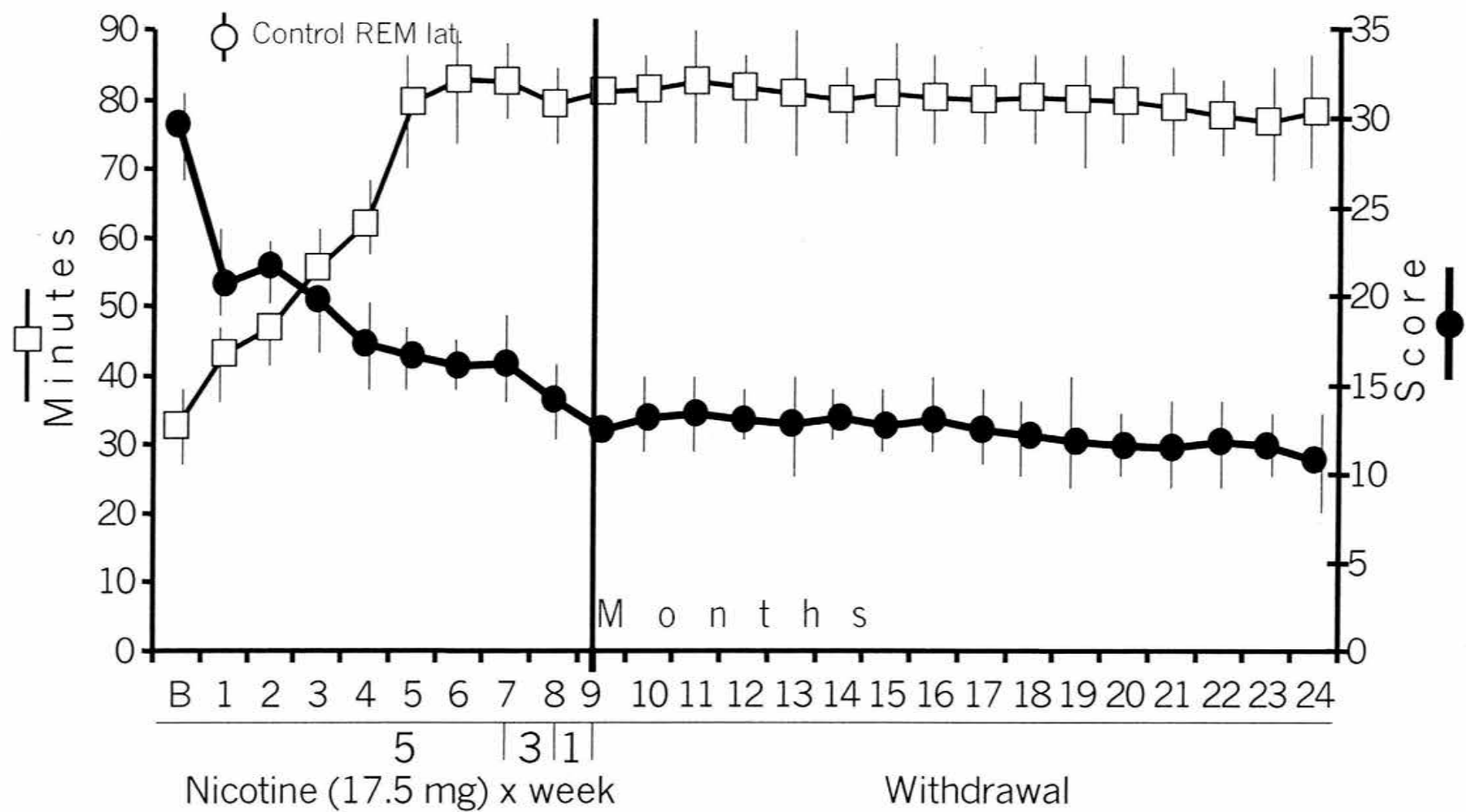


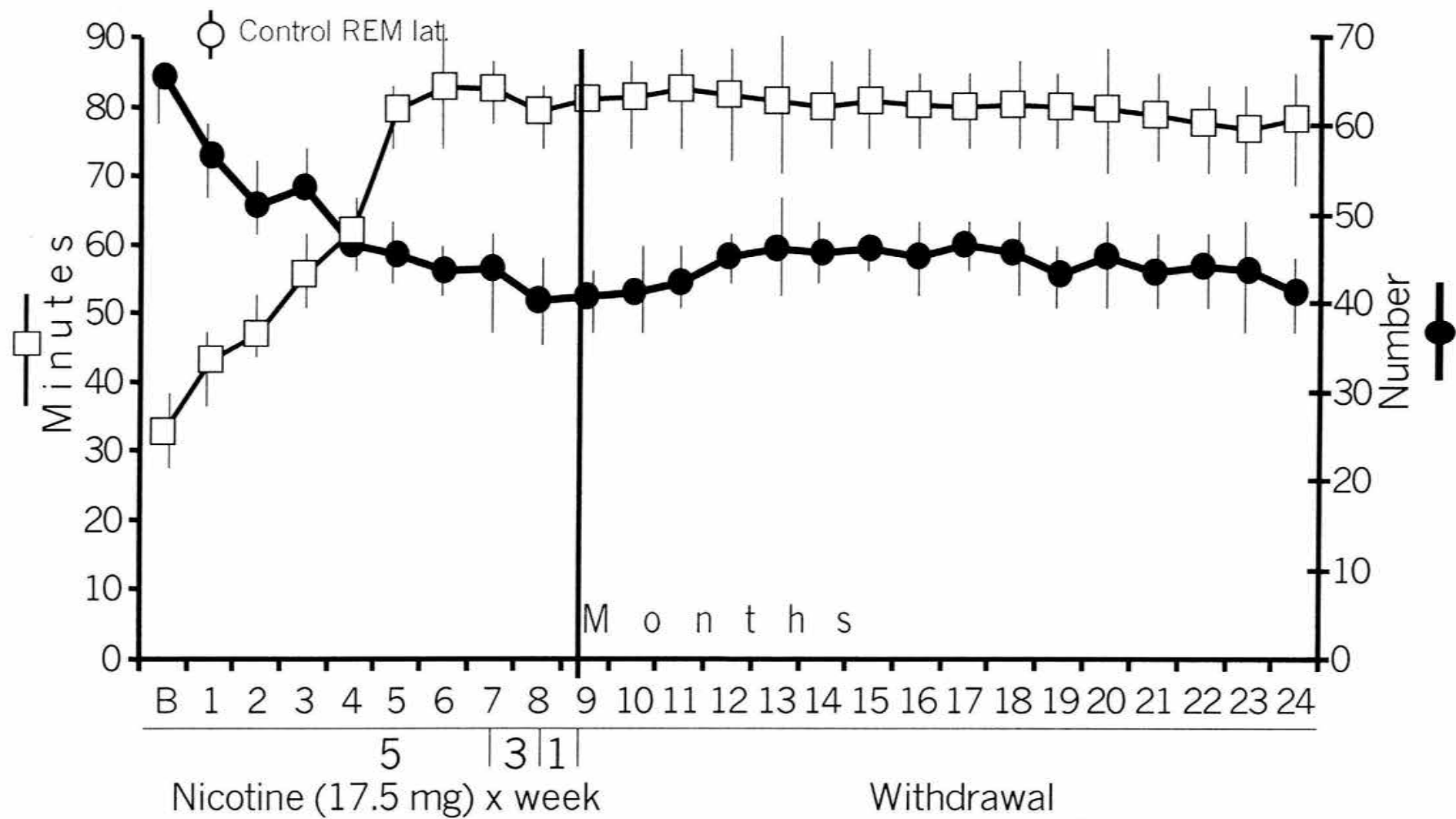
Stage 4



REM Sleep







EFFECTS OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF NICOTINE AND FLUOXETINE ON SLEEP IN DEPRESSED PATIENTS

Reyes Haro ¹ and René Drucker-Colín ^{1,2}

¹Clínica de Trastornos de Sueño, Facultad de Medicina, ²Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México

Please send all correspondence regarding this manuscript to:

Dr. René Drucker-Colín
Depto. de Neurociencias,
Instituto de Fisiología Celular
Apdo. Postal 70-600
Universidad Nacional Autónoma de México,
04510 México, D.F., México
Telephone: (52-55) 5550-6662
Fax: (52-55) 5550-0904
E-mail: drucker@servidor.unam.mx

Key words: nicotine, fluoxetine, sleep disorders, major depression.

SUMMARY

The long-term effects of transdermal nicotine and fluoxetine on sleep and major depression were investigated. Two independent groups of twelve non-smoking patients with major depression (Hamilton Rating ≥ 18) served as subjects. The first group received transdermal nicotine (17.5 mg), while the second group received an oral dose of 20 mg/d of fluoxetine, five days weekly for six months, three days weekly on month 7 and one day per week on month 8. From the 9th to the 14th month, once a week a patch without nicotine and an oral placebo substituted nicotine and fluoxetine. Polysomnographic recordings were conducted and depressive symptoms evaluated at baseline and on a monthly basis during medication and during withdrawal. Nicotine diminished wakefulness and stage 1, and increased REM sleep latency and slow wave sleep throughout the study. An important though small decrease of REM sleep duration was observed upon nicotine withdrawal. Fluoxetine increased wakefulness, stage 1 duration and REM latency and decreased the sleep efficiency index. Both nicotine and fluoxetine improved mood according to HRS-D scores. Nicotine and fluoxetine showed equivalent antidepressant efficacy, however important differences in sleep parameters were observed between nicotine and fluoxetine, both during their administration and following withdrawal.

INTRODUCTION

Major depressive disorder is associated to several polysomnographical alterations. Sleep disturbances are a common feature and represent for many authors a key diagnostic criteria for major depression, in such a way that they are included in all the commonly used symptom-based rating scales for depression (Benca et al 1992, Rush et al 1986). Insomnia is most frequently reported in depression. Changes in sleep initiation and continuity indexes such as prolonged sleep latency, increased awakenings and reduced sleep efficiency have been reported in major depressed patients (Armitage 1996, Buysse et al 2001). Variations in sleep stages duration has also been reported; decreased slow wave sleep (SWS), and increased stage 1 and REM sleep are also common in major depression (Brunello et al 2000, Thase 1999). Another frequent finding in the sleep of depressed patients is a reduction in REM sleep latency (Giles et al 1987, Heiligenstein et al 1994, Van den Hoofdakker et al 1988).

It is known that serotonergic neurons play a key role in pathophysiological mechanisms of depression (Blier et al 1987, Nicholson et al 1988, Yatham et al

2000). They are also involved in the regulation of the sleep-wake-cycle, the induction and maintenance of sleep and the structure of sleep stage organization. REM sleep expression has been suggested to be promoted in part by cholinergic neurons, which interact with serotonergic and noradrenergic neurons in the brain stem. In view of this, it has been suggested that the relationship between depression and sleep altered patterns may be related to a hypersensitivity of cholinergic receptors in the brain (Gillin et al 1997, Velázquez-Moctezuma et al., 1990).

Antidepressant medications produce characteristic changes in the polysomnogram of depressed patients (Armitage et al 1997, Vogel et al 1990). Fluoxetine is a highly selective serotonin reuptake blocker and is an effective drug commonly used as an antidepressant agent (Armitage et al 1995, Ciapparelli et al 1992, Dorsey et al 1996). When administered to depressed patients it appears to prolong sleep REM latency, reduce REM sleep duration and increase stage 1 sleep (Hendrickse et al 1994, Kerkhofs et al 1990). Most effects are apparent by the first week and has been shown to persist throughout 10 weeks of acute treatment (Gillin et al 1997, Trivedi et al 1999). In recent years a strong relationship between depression and nicotine has been demonstrated (Gillin et al 1994, Salín-Pascual and Drucker-Colín, 1995, Thorsteinsson et al 2001). Depression is frequently associated with smoking,

since studies have shown that individuals with a history of major depressive disorders are less likely to quit smoking and more likely to fail at smoking cessation (Breslau et al 1992). Thus, it has been proposed that nicotine may have antidepressant properties. Short-term administration of nicotine patches improved mood in non-smoking depressed patients (Salin-Pascual et al 1995), though this may be related to nicotine's effects on euphoria, which may contribute to its antidepressant effects (Pormeleau & Pormeleau 1992). The present study compares the efficacy of nicotine and fluoxetine during a relatively long period of 8 months and a 6 month withdrawal period on sleep and mood in major depressed patients.

METHODS

Two groups of twelve major nonsmoking depressed patients diagnosed for the first time took part in the study. Nine females and three males with a mean age of $37.3 \pm \text{SD } 6.1$ years formed group one. Ten females and two males with a mean age of $38.4 \pm \text{SD } 5.8$ years composed the second group. All subjects were patients who attended the University Sleep Disorders Clinic with a complaint of insomnia and a recent history of depression. All patients met the criteria for major severe depressive episodes without psychotic features and no risk of suicide. A score of ≥ 18 in the Hamilton Rating Scale for Depression of 21 items was used as inclusion criteria. The whole evaluation procedure included: medical and psychiatric histories with application of the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). None of the patients had a history of obesity or sleep induced respiratory disorders. Other symptoms related to sleep disorders such as periodic movements of extremities, narcolepsy or parasomnias were absent in all patients. None of the subjects were under any kind of pharmacological treatment for at least three months prior to the study and all of them were non-smokers. Patients were asked to avoid drinking stimulant or depressant substances during the whole study period. The same Psychiatrist assessed the evolution of all patients.

The institutional committee on human research approved the protocol study and all patients received an explanation of the procedures and signed an informed consent before being accepted.

Nicotine patches of 17.5 mg (Nicotinell Ciba Geigy, Mexico) were applied to patients of the first group on one upper outer extremity at 21:00 h and were renewed daily and interchanged to the other extremity for five days weekly during six months. On the seventh month, nicotine was administered three days weekly, whereas on the eighth month it was administered only once a week. From the 9th to the 14th month a patch free of nicotine was attached to all patients once a week.

Under the same protocol patients received fluoxetine 20 mg (20 mg capsule) was administered orally each morning. This dose was maintained and administered at the same frequency and time length as nicotine to the first group. During the withdrawal period patients received weekly a placebo capsule identical in appearance to fluoxetine 20 mg capsules.

Polysomnographic recordings were performed using 32 channel Biologic Polygraphs under standard techniques and sleep scoring methods by two technicians who had no knowledge of the experimental procedure. Sleep continuity indexes as well as sleep architecture were measured. The applied technique included continuous video recording and monitoring of

electromyogram at chin and anterior tibialis, electroencephalogram with bilateral monopolar derivations at frontopolar, frontal, central and occipital areas according to the international 10-20 system; electrooculogram, electrocardiogram, breathing activity by means of oronasal thermistors, tension bands, pulse oximetry and microphone to detect snoring. Special care was taken to identify EEG awakenings, defined as brief 1-2 second muscle activity and heart rate, accompanied by EEG desynchronization, usually followed by a short 3-4 second run of alpha activity but without changes in sleep stage nor full awakening. Polysomnographic studies were carried out monthly according to the following schedule. After one adaptation night at the beginning of the study, thereafter patients arrived every month at Sleep Disorders Clinic at 21:00 h to be prepared for the study, sleep recordings began at 23:00 h and concluded next morning at 7:00 h.

Statistical analysis was made for each group by means of one-way ANOVA to detect differences in parameters of sleep architecture and mood before and during the follow up of nicotine and fluoxetine administration. When significant differences were detected Tukey test was used to identify the conditions in which such differences occurred. A value of $p < 0.05$ was established as minimal level of statistical significance.

RESULTS

Table 1 illustrates sleep variables of depressed patients under administration of transdermal nicotine and Table 2 shows sleep variables under administration of fluoxetine during the basal condition and on the 1st, 3rd, 5th, 7th, 9th, 11th, and 13th months. The sleep parameters of 35 healthy subjects obtained from other studies from our Clinic were included only for comparative purposes. From Tables 1 and 2 it can be observed that the sleep parameters of depressed patients were quite different from those of healthy controls. The basal sleeping time was shorter in patients as indicated in the total sleeping time ($p < 0.01$) and less efficient according to the sleep efficiency index ($p < 0.01$) than controls. Sleep latency is significantly increased in depressed patients ($p < 0.001$). Regarding sleep stages duration, significant decrements in 1, 3 and 4 stages ($p < 0.01$) were observed in patients at basal condition. Total REM sleep duration was greater in depressed patients compared to healthy subjects ($p < 0.01$). Sleep 2 stage duration was the only parameter, which did not differ in both groups of patients from the normal controls (Figure 1).

INSERT FIGURE 1 ABOUT HERE

Nicotine and fluoxetine were immediately administered after the basal recording 5 days a week during sixth months. Under this procedure by nicotine month 1, some sleep parameters showed the following changes compared to the basal condition. Wakefulness and stage 1 duration ($p < 0.01$) were diminished in patients under nicotine administration, while stages 3 and 4 duration was increased ($p < 0.01$). REM latency was also increased during nicotine administration ($p < 0.01$) as shown in Table I. On the other hand, fluoxetine administration at first month produced significant increments in stage 1 duration ($p < 0.01$), REM sleep duration ($p < 0.001$) and in REM latency ($p < 0.01$). Stage 2 duration was decreased ($p < 0.01$) compared to base line condition in depressed patients as shown in Table 2.

From the second to sixth months both nicotine and fluoxetine induced changes similar to those observed on the first month. Nicotine significantly reduced wakefulness ($p < 0.01$ on the 2nd month, $p < 0.001$ from 3rd to 6th month) and stage 1 duration ($p < 0.01$ from 2nd to 6th month). It also increased stages 3 and 4 duration since the second month ($p < 0.01$) as well as total sleeping time ($p < 0.01$), sleep efficiency index ($p < 0.01$) and REM sleep latency ($p < 0.01$ on the 2nd and 3rd months, $p < 0.001$ from the 4th to the 6th month). Total sleeping time ($p < 0.01$) and sleep efficiency index ($p < 0.01$) were also significantly incremented under nicotine administration in this period. On the other hand,

fluoxetine effects were also sustained as in the first month, although from second month it increased wakefulness ($p < 0.01$ on the 2nd and 3rd month, $p < 0.001$ from 4th to 6th month) and stage 1 duration ($p < 0.001$ from 2nd to 6th month), while stages 2 ($p < 0.001$ from 2nd to 6th month), 3 ($p < 0.01$ from 2nd to 4th month), 4 ($p < 0.01$ from 2nd to 4th and on 6th month) and REM sleep were significantly reduced till the sixth month ($p < 0.001$). Total sleeping time ($p < 0.01$ on 3rd and 4th month, $p < 0.001$ from 4th to 6th month) and sleep efficiency index ($p < 0.01$ from 2nd to 6th month) were reduced under fluoxetine ingestion. In contrast to nicotine, REM sleep latency was significantly augmented ($p < 0.001$) by fluoxetine during this period.

INSERT TABLE 1 ABOUT HERE

Nicotine and fluoxetine administration was diminished to 3 days a week during the 7th month, once a week during the 8th month. The results in this period of the study under nicotine administration showed the following characteristics: Total sleeping time ($p < 0.01$) as well as the sleep efficiency index ($p < 0.01$) were increased in patients compared to basal condition; Wakefulness ($p < 0.001$ the 2 month period) and stage 1 duration ($p < 0.01$,

7th month), was diminished when compared to basal condition. Stages 3 and 4 duration ($p < 0.01$ both stages for the whole period) was also increased during nicotine administration. REM sleep duration was not modified during this period as shown in Table 1. Under fluoxetine administration the total sleeping time ($p < 0.01$) as well as the sleep efficiency index ($p < 0.01$) were decreased in patients compared to basal condition; Wakefulness ($p < 0.01$ on the 7th month and $p < 0.001$ on the 8 month) and stage 1 duration ($p < 0.01$, for the two month period), was diminished when compared to basal condition. Stage 3 duration was not modified on this period under fluoxetine ingestion, however stage 4 duration was diminished by the 7th month ($p < 0.01$). REM sleep duration remained diminished ($p < 0.001$) during this period under fluoxetine as shown in Table 2.

INSERT TABLE 2 ABOUT HERE

Neither nicotine nor fluoxetine was administered from month 9 on. Under this withdrawal period groups showed the following characteristics: Total sleeping time remained high ($p < 0.01$ during the withdrawal period) as well as the sleep efficiency index ($p < 0.01$) in the nicotine group compared to basal condition of this group. Wakefulness ($p < 0.001$ from the 9th to the 12th

month, $p < 0.01$ for 13 and 14 months) and stage 1 duration ($p < 0.01$, from 10th to 14th month), were decreased when compared to basal condition. Stages 3 and 4 duration ($p < 0.01$ both stages for the withdrawal period) was also increased during nicotine administration. REM sleep duration was diminished ($p < 0.01$) during this period as shown in Figure 1. After fluoxetine administration wakefulness duration showed significant increments on the 11th month ($p < 0.01$). Stage 1 duration was not changed during the withdrawal period compared to basal condition. Sleep stage 2 duration was diminished ($p < 0.01$) on the 9th month. Stages 3 and 4 duration was not changed in fluoxetine group during this period. REM sleep duration remained diminished ($p < 0.01$ from 9th to 12th month, $p < 0.001$ on 13 and 14 months). With regards to REM sleep latency a significant and sustained increment was observed from month 9 on, till the end of the study ($p < 0.001$).

A gradual but sustained increment of REM sleep latency was observed under both treatments and was sustained during the withdrawal period (Figure 2). This increment begun since the first month with nicotine administration ($p < 0.01$ from 1st to 3rd month), reaching its maximum by month 6 and was maintained so till month 14 ($p < 0.001$ from the 4th to the 14th month). Thus, REM latency began at 33.2 ± 7.5 and ended with 81.2 ± 7.1 ($p < 0.001$). Fluoxetine administration produced a greater effect ($p < 0.01$ for the 1st and

the 2nd months, $p < 0.001$ from the 3rd month to the end of the study) reaching its maximum by month 8. Under fluoxetine REM latency was incremented from an initial value of 39.2 ± 4.8 to a final one of 117.3 ± 9.2 ($p < 0.001$).

INSERT FIGURE 2 ABOUT HERE

Figure 3 shows changes in number of EEG awakenings under nicotine and fluoxetine administration in depressed patients along the study. This parameter was significantly reduced beginning on the first month in patients under nicotine administration ($p < 0.01$ till the 4th month and on months 12 and 14, $p < 0.001$ from the 5th to the 11th month and on month 13th) compared to basal condition. On the contrary patients treated with fluoxetine showed increment in the quantity of EEG awakenings. These changes were significant ($p < 0.01$) from the 1st to the 5th month and from the 8th to the 11th month; and $p < 0.001$ on months 6 and 7.

INSERT FIGURE 3 ABOUT HERE

Figure 4 represents Hamilton Rating Scale for Depression before and during administration of nicotine and fluoxetine, as well as during the withdrawal period. Both treatment groups showed similar improvement in depressive symptoms as shown by the change from baseline on the HAM-D total score. Here also a gradual but persistent score reduction was observed beginning the first month of nicotine administration ($p < 0.01$ until the 3rd month and $p < 0.001$ the following months). These changes end up with a reduction of 52.8 % in the Hamilton Scale evaluation by the end of the study under nicotine and a reduction of 53.7 % under fluoxetine administration. Fluoxetine produced a decrement in HAM-D total score ($p < 0.01$ until the 4th month and $p < 0.001$ from 5th month to the end of the study).

INSERT FIGURE 4 ABOUT HERE

DISCUSSION

Major depressed patients show sleep patterns quite different from the normal population of subjects as previously reported (Rioux et al 1996, Rush et al 1998). However, the main finding of this study was that mood and sleep alterations observed in the patients herein studied, improve after chronic administration of transdermal nicotine and that this seems to carry over throughout the nicotine withdrawal period. In contrast fluoxetine while also improved mood it induced sleep patterns quite different from those observed with nicotine.

Another important observation of this study is the gradual almost complete increase of REM latency accompanied by a highly significant decrease in the Hamilton Rating Scale score for depression with both substances. In the present study, chronic transdermal nicotine administration produced an increment in REM sleep latency, which attained almost normal values at about month five (see figure 2). These findings support the tendency towards normalization of REM sleep latency observed with acute administration of transdermal nicotine (Salín-Pascual and Drucker-Colín 1998). Fluoxetine produced a greater increment in REM sleep latency, exceeding the sleep

latency of healthy subjects from the 5th month on. These findings support the relationship between REM sleep latency and depression previously reported (Buysse et al., 2001, Giles et al., 1987, Heiligenstein, et al., 1994).

Besides regularization of REM latency we observed improvement in total sleeping time, sleep efficiency index and slow wave sleep duration compared to basal recordings under nicotine administration. These results at least partly support the notion of a normalization of non-REM sleep variables in remitted depressives and could be explained by the action of nicotine over other neurotransmitter systems such as serotonin (Blier et al 1987, Gillin et al., 1994, Mihailescu & Drucker-Colín, 2000, Thorsteinsson et al., 2001). Such changes would be responsible not only for the improvement in mood but also for those changes in non-REM sleep parameters. Serotonin has been suggested to play a modulatory role not only in mood, but also in non-REM sleep mechanisms. For example tryptophan markedly increases slow wave sleep, reduces REM sleep and the time awake during the night, and patients with major depression have a significant lower tryptophan/Competing Amino Acids ratio than healthy volunteers (Song et al., 1998). Thus major depression and related sleep disorders seem to be associated with serotonin synthesis in the brain. It is thus conceivable that nicotine's action on sleep and mood is indirectly exerted through the serotonin system, since nicotine

administered directly into dorsal raphe neurons, releases serotonin in a dose dependent manner (Mihailescu et al. 1998).

Other studies have shown that transdermal administration of nicotine in cats possesses selective effects on REM sleep, by suppressing the ponto-geniculo-occipital (PGO) spikes typical of this sleep stage (Vázquez et al., 1996). It has been proposed that this effect may be mediated by activation of serotonergic neurons from the dorsal raphe nucleus, and its corresponding release of 5-HT, which is simultaneously accompanied by inhibition of the activity of pedunculopontine, and laterodorsal tegmental cholinergic neurons considered as the main generators of PGO spikes (Guzmán-Marín et al 2001, Mihailescu et al., 2001). It is known that inhibitors of serotonin re-uptake have antidepressant actions (Winkler et al., 2002, Saletu et al., 1991, Van den Hoofdakker & Beersma 1988), whereas the electrical stimulation of the dorsal raphe nuclei, largest pool of serotonergic neurons in the brain, suppresses the PGO waves of REM sleep (McGinty & Harper, 1976).

Shortened REM sleep latency was a characteristic of all the depressed patients included in this study. This diminution as an expression of REM sleep disinhibition at the beginning of the night, is one of the most frequently described biologic features of depressive disorders (Giles et al 1987, Van den Hoofdakker & Beersma 1988). Both nicotine and fluoxetine increase REM

latency, with fluoxetine increasing it more. As REM sleep in animals and humans seems to be facilitated by cholinergic neuronal activity, it has been postulated that REM sleep disinhibition in depression is a consequence of cholinergic neuronal overactivity (Gillin et al,1994, Velazquez-Moctezuma et al 1996), or what has been termed as hypersensitivity of cholinergic receptors (Marks et al., 1983). If this were considered to be the main reason for the shortening of REM sleep latency in depressive patients, it would seem contradictory that nicotine, being a cholinomimetic drug would do the opposite and that is prolong REM sleep latency. This may be explained by the suggestion that prolonged administration of nicotine dampens (downregulates) nicotinic responses, thus abolishing or reducing the effects of nicotine (Marks et al., 1992). Therefore, it could be suggested that nicotine's effect on REM latency is due to this dampening effect of chronic nicotine administration, while the mood improvement is the result of this drugs on the dorsal raphé which results in a robust release of serotonin (Mihailescu et al., 1998), neurotransmitter having strong antidepressant actions as mentioned above. The fact that during withdrawal of nicotine the patients maintained REM latency values close to normal and showed significant mood improvement, may be related to an equilibrium between cholinergic and serotonergic activities. On the other hand, it is conceivable that the observed improvement

in mood and sleep in our depressed patients under chronic transdermal administration of nicotine, may be more related to its interaction with the neurotransmitter systems involved in the pathogenesis of depression, than on the generating mechanisms of sleep. In fully remitted depressive patients free of symptomatology and medication for a long period, sleep is almost completely normalized (Rush et al., 1986). It would be of interest to determine if administration of transdermal nicotine enhances the therapeutical actions of antidepressants and thus may represent a better treatment option in the short-term management of depression, perhaps generating lower levels of unfavorable side effects.

On the contrary fluoxetine tended to lighten sleep in depressed patients, since it actually increased the number of EEG awakenings. This could explain the increase in stage 1 duration and REM sleep latency. Stage 2 duration is decreased from the first to the 10th month of the study. Slow wave sleep and total REM sleep duration were diminished, although SWS was not decreased in a sustained way. All these effects may reflect an overall elevated level of arousal after treatment with fluoxetine in view of the fact that wakefulness duration was also increased. Most effects were apparent by the first month on fluoxetine and largely persisted throughout the 8 months of treatment and except for stages 3 and 4 duration, changes persisted during the withdrawal

period. Since fluoxetine is a potent, specific, serotonin reuptake inhibitor, it affects both sleep architecture and sleep initiation and continuity indexes differently than nicotine and some other antidepressant drugs (Keck et al 1991, Saletu & Grünberger 1985, von Bardeleben et al 1989). The pharmacokinetic properties of fluoxetine probably influences its effects on sleep and explains the sustained long-term effects observed in this study. Following an oral dose of fluoxetine, peak serum concentrations are reached within 6 to 8 hours. Fluoxetine half-life is of approximately 70 hours which insures a large accumulation, so after multiple doses serum concentrations and ratios of fluoxetine remain quite high (Lemberger, et al., 1985, Stark et al., 1985).

The increase in REM latency, coupled with a decrease in total REM sleep, confirms previous findings and it is similar to other reports for most antidepressant medications, including tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors (Armitage, 1996, Trivedi et al., 1999). The serotonin reuptake inhibition of fluoxetine is clearly expected to increase 5-HT availability at all post-synaptic 5-HT receptors (Meyer et al., 2001). This may explain the increment in REM sleep latency and the decrease in REM sleep duration. This mechanism also would explain the overall lightening of sleep secondary to fluoxetine.

In conclusion both nicotine and fluoxetine have positive effects on mood, even though the sleep effects seem to be quite different. These differences are suggested to be due to the differential effect of the two drugs on serotonin activity.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank to Dr. Rafael Castro Román for the Psychiatric evaluation of patients and to Lourdes Galicia Polo and Ulises Jiménez Correa for their technical support in this work and Mrs. Ma. Teresa Torres-Peralta for typing the manuscript. Fideicomiso UNAM to RDC supported this work.

REFERENCES

Armitage R (1996): Effects of antidepressant treatment on sleep EEG in depression. *J. Psychopharmacol* 1(S10):22-25.

Armitage R, Trivedi M, Rush AJ (1995): Fluoxetine and oculomotor activity during sleep in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 12(2):159-165.

Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush AJ (1997): A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 17(3):161-168.

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992): Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:651-668.

Blier P, de Montigny C, Chaput Y (1987): Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 7: 24S.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P (1992): Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiological study of young adults. *Am J Psychiatry* 149: 464-469.

Brunello N, Armitage R, Feinberg I, Holsboer-Trachsler E, Léger D, Linkowski P, et al (2000): Depression and sleep disorders: Clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology* 42:107-119.

Buysse DJ, Hall M, Begley A, Cherry CR, Houck PR, Land S, et al (2001): Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis. *Psychiatry Res* 103:51-67.

Ciapparelli A, Dani A, Figura A, Gemignani A, Guazzelli M (1992): The effects of fluoxetine on sleep pattern: A clinical and all-night EEG study in patients with major depression. *J Sleep Res* 1:41.

Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL (1996): Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 14:437-442.

Giles DE, Jarrett RB, Roffwarg HP, Rush AJ (1987): Reduced rapid eye movement latency. A predictor of recurrence in depression. *Neuropsychopharmacology* 1:51-59.

Gillin, JC, Lardon M, Ruiz C, Golshan S, Salín-Pascual RJ (1994) Dose-dependent effects of transdermal nicotine on early morning awakening and rapid eye movement sleep time in nonsmoking normal volunteers. *J Psychopharmacol* 14:264-267.

Gillin JC, Rapaport M, Erman MK, Winokur A, Albala BJ (1997) A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and Clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 58(5):185-192.

Guzmán-Marín R, Alam N, Mihailescu S, Szymusiak R, McGinty D, Drucker-Colin R (2001): Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. *Brain Res* 888:321-325.

Heiligenstein JH, Faries DE, Rush AJ, Andersen JS, Pande AC, Roffwarg HP, et al. (1994): Latency to rapid eye movement sleep as a predictor of treatment response to fluoxetine and placebo in nonpsychotic depressed outpatients. *Psychiatry Res* 10:85-91.

Hendrickse WA, Roffwarg HP, Grannemann BD, Orsulak PJ, Armitage R, Cain JW, et al. (1994): The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: A pilot study. *Neuropsychopharmacology* 10(2):85-91.

Keck PE, Hudson JI, Dorsey DM, Campbell PI (1991): Effects of fluoxetine on sleep. *Biol Psychiatry* 29:618-619.

Kerkhofs M, Rielart C, de Maertelaer V, Linkowski P, Czarka M, Mendlewicz J (1990): Fluoxetine in major depression: Efficacy, safety and effects on sleep polygraphic variables. *Int Clin Psychopharmacol* 5:252-260.

Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, Farid NA, Enas GG, Aronoff GR (1985): Fluoxetine: Clinical pharmacology and physiological disposition. *J Clin Psychiatry* 46:14-19.

Marks, MJ, Burch JB, Collins AC (1983): Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and cholinergic receptors. *J Pharmacol Excerpt Therap* 226:806-816.

Marks MJ, Pauly JR, Gross SD, Deneris ES, Hermans-Borgmeyer I, Heinemann F, et al. (1992) Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment *J Neuroscience* 12 (7): 2765-2784.

McGinty, DJ & Harper, RM. (1976). Dorsal raphé neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Research*, 101, 569-575.

Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. (2001). Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression; A [¹¹C] DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 158:1843-1849.

Mihailescu S, Drucker-Colín R. (2000) Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Research* 31:131-144.

Mihailescu S, Guzmán-Marín R, Drucker-Colín R (2001) Nicotine stimulation of dorsal raphe neurons: effects on laterodorsal and pedunculopontine neurons. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:359-366.

Mihailescu S, Palomero et al (1998) Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 360:31-36.

Nicholson AN, Pascoe PA (1988): Studies on the modulation on the sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, a 5-HT uptake inhibitor. *Neuropharmacology* 27(6):597-602.

Pomerleau CS, Pomerleau OF (1992): Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacology* 108:460-465.

Rioux P, Kibleur Y, Frachon O, von Frenckell R, Zariflan R (1996): A double-blind comparison of nefazodone and fluoxetine in depressed patients. *Am J Psychiatry* 153:164.

Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, et al. (1998): Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 44:3-14.

Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessler MA, Carpenter G, Vasavada N, et al. (1986): Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 43:878-884.

Saletu B, Frey R, Krupka M, Anderer P, Grünberger J, See WR (1991): Sleep laboratory studies on the single-dose effects of serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities. *Sleep* 14(5):439-447.

Saletu B, Grünberger J (1985): Classification and determination of cerebral bioavailability of fluoxetine: Pharmacokinetics, pharmaco-EEG and psychometric analyses. *J Clin Psychiatry* 46:45-52.

Salín-Pascual RJ, de la Fuente JR, Galicia-Polo L, Drucker-Colín R, (1995): Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology*, 121, 476-479.

Salín-Pascual RJ, Drucker-Colín R (1998): A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport* 9:57-60.

Sandor P, Shapiro CM (1994): Sleep patterns in depression and anxiety: Theory and pharmacological effects. *J Psychosom Res* 38(S1):125-139.

Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, et al. (1998): The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affective Disord* 49:211-219.

Stark P, Fuller RW, Wong DT (1985): The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 46: 7-13.

Thase ME (1999): Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 60(S17):28-31.

Thorsteinsson HS, Gillin JC, Patten CA, Golshan S, Sutton LD, Drummond S, et al. (2001): The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 24:350-358.

Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CD, Grannemann BD, Orsulak PJ, et al. (1999): Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 20(5):447-459.

Van den Hoofdakker RH, Beersma DGM (1988): On the contribution of sleep wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiat Scand* S341:53-71.

Vázquez J, Guzmán-Marín R, Salín-Pascual RJ, Drucker-Colín R (1996): Transdermal nicotine on sleep and PGO spikes. *Brain Res* 737: 317-320.

Velázquez-Moctezuma J, Shalauta MD, Gillin JC, Shiromani PJ (1990): Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. *Neurosci Lett* 115: 265-268.

Vogel G.W, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A (1990): Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 14:49-63.

von Bardeleben U, Steiger A, Gerken A, Holsboer F (1989): Effects of fluoxetine upon pharmacoenocrine and sleep-EEG parameters in normal controls. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 4(S1):1-5.

Winkler D, Tauscher J, Kasper S (2002): Maintenance treatment in depression: the role of pharmacological and psychological treatment. *Curr Opin Psychiatry* 15:63-68.

Yaham LN, Leddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, et al. (2000): Brain serotonin₂ receptors in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 57:850-858.

Figure legends.

Figure 1. Wakefulness and sleep stages duration in depressed patients before (B), during nicotine transdermal and fluoxetine administration, and throughout the withdrawal period (months 9 to 14). Nicotine patches (17.5 mg) or fluoxetine capsules (20 mg.) were administered five days weekly for six months, on the 7th month nicotine and fluoxetine were administered only during three days and on the 8th month only one day per week. From the 9th to the 14th months, nicotine and fluoxetine were withdrawn. Values are expressed in minutes and presented monthly * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Figure 2. REM sleep latency expressed in minutes in depressed patients before (B), during nicotine transdermal and fluoxetine administration, and throughout the withdrawal period (months 9 to 14). We include REM latency values of 35 normal subjects (O) for comparison purposes * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Figure 3. Number of EEG awakenings in depressed patients before (B), during nicotine transdermal and fluoxetine administration, and throughout the withdrawal period * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Figure 4. Hamilton Scale for Depression expressed in score values in depressed patients before (B), during nicotine transdermal and fluoxetine administration, and throughout the withdrawal period * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Table 1. Sleep parameters of depressed patients (N=12) before, during nicotine, and withdrawal over the thirteen-month study period

	Control N=35	Depressed B N=12	Dep. 1 mo. N	Dep. 3 mo. N	Dep. 5 mo. N	Dep. 7 mo. N	Dep. 9 mo. N	Dep. 11 mo. N	Dep. 13 mo. N
TRT	485.6 (22.8)	471.3 (11.8)	468.2 (12.8)	467.6 (13.9)	469.2 (15.3)	474.1 (9.3)	471.3 (8.3)	469.2 (14.1)	476.8 (16.9)
TST	439.3 (23.6)	375.2 (29.2)*	392.6 (24.3)	397.2 (26.2)*	400.3 (22.3)*	403.2 (20.2)*	409.7 (18.6)*	402.6 (13.9)*	398.3 (17.2)*
SEI	90.5 (6.9)	79.6 (14.8)*	83.8 (10.9)	84.9 (12.8)*	85.3 (14.2)*	85 (12.4)*	86.9 (9.2)*	85.8 (10.8)*	83.5 (8.3)
SL	11.2 (3.1)	33.8 (7.9)**	31.9 (4.8)	32.6 (7.9)	30.3 (7.1)	33.2 (4.6)	28.8 (6.3)	29.2 (9.3)	31.8 (6.2)
Wak.	46.3 (10.2)	96.1 (15.3)**	75.6 (10.8)*	70.4 (11.2)**	68.9 (12.8)**	70.9 (8.2)**	61.6 (9.3)**	66.6 (14.6)**	78.5 (11.8)*
S1	49.8 (8.9)	39.4 (11.8)*	30.1 (5.2)*	31.7 (7.6)*	33.9 (10.8)*	32.1 (5.9)*	34.8 (5.3)	35.2 (7.8)*	32.3 (7.9)*
S2	225.3 (15.2)	201.6 (15.6)	202.1 (16.8)	205.9 (14.8)	202.2 (13.2)	209.8 (18.4)	214.5 (17.2)	216.7 (18.9)	217.9 (14.8)
S3	38.8 (6.3)	16.9 (7.9)*	30.4 (4.8)*	32.1 (5.9)*	32.8 (7.4)*	30.9 (4.8)*	32.7 (4.1)*	30.6 (3.1)*	29.8 (3.9)*
S4	40.2 (7.1)	21.7 (6.8)*	33.8 (7.1)*	30.8 (4.2)*	34.2 (6.2)*	32.6 (5.9)*	34.9 (6.2)*	34.7 (7.8)*	33.1 (5.8)*
REM	85.2 (19.8)	95.6 (7.6)*	96.2 (6.8)	96.7 (9.8)	97.2 (7.9)	97.8 (6.9)	92.8 (11.8)	85.4 (12.8)*	85.2 (10.7)*
REML	92.2 (10.3)	33.2 (7.5)**	44.6 (6.1)*	54.9 (5.2)*	78.7 (6.4)**	81.2 (6.9)**	79.8 (7.2)**	81.8 (6.2)**	81.4 (6.1)**

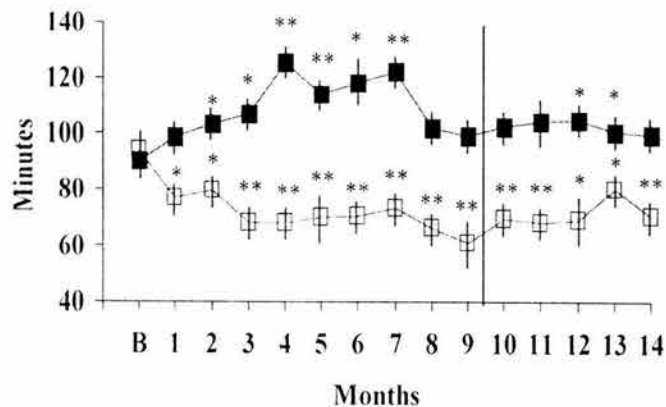
Table 1. Polysomnographic findings in healthy control subjects and 12 depressed patients before (Basal), during transdermal administration of 17.5 mg of nicotine (N): 5 days per week from 1st to 6th month, 3 days a week during 7th month, once a week during 8th month and free of nicotine since 9th to 13th months. Values are expressed in minutes (sd), except sleep efficiency index which is expressed in percentage (sd). Wak. = wakefulness S1- S4 sleep stages 1 to 4, REM = REM sleep. TST = total sleeping time, TRT = total recording time. * p < 0.01, ** p < 0.001. Basal condition was compared to a control group, whereas data at 1, 3, 5, 7, 9, 11 and 13 months (mo.) in depressed patients were compared to their basal condition.

Table 2. Sleep parameters of depressed patients (N=12) before, during fluoxetine, and withdrawal over the thirteen-month study period

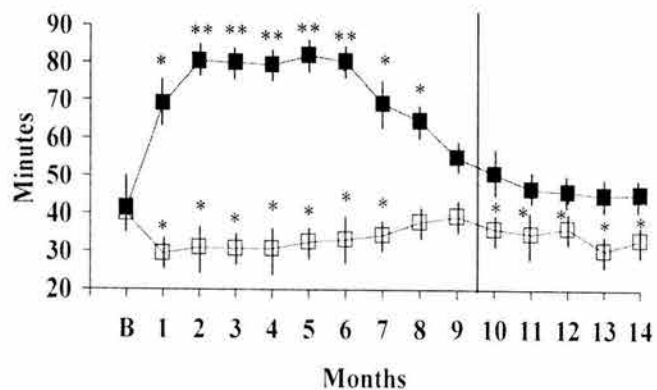
	Control N=35	Depressed B N = 12	Dep. 1 mo. F	Dep. 3 mo. F	Dep. 5 mo. F	Dep. 7 mo. F	Dep. 9 mo. F	Dep. 11 mo. F	Dep. 13 mo. F
TRT	485.6 (22.8)	471.68 (13.8)	472.3 (9.8)	470.6 (12.2)	470.1 (10.8)	471.7 (9.2)	470.4 (9.2)	472.7 (12.1)	468.4 (12.3)
TST	439.3 (23.6)	380.1 (24.2)*	373.3 (20.6)	364.1 (16.8)*	346.3 (26.8)**	349.1 (20.2)*	373.1 (20.2)	369.9 (19.3)*	367.3 (17.2)
SEI	90.5 (6.9)	80.6 (11.8)*	79 (9.2)	77.4 (13.2)*	73.7 (13.2)*	74.1 (15.1)*	79.3 (12.1)	78.2 (12.2)*	78.4 (10.8)
SL	11.2 (3.1)	30.9 (7.8)**	39.3 (5.8)	39.7 (8.6)	45.2 (8.9)*	40.1 (7.2)	38.6 (8.7)	37.5 (7.5)	36.8 (6.6)
Wak.	46.3 (10.2)	91.5 (13.2)**	99 (10.2)	106.5 (10.3)*	123.8 (13.8)**	122.6 (11.8)**	97.3 (11.8)	102.8 (8.9)*	101.1 (10.8)
S1	49.8 (8.9)	41.1 (9.8)*	67.8 (9.6)*	83.1 (8.6)**	79.8 (10.6)**	70.2 (8.1)*	54.2 (5.3)	47.8 (6.9)	46.6 (6.1)
S2	225.3 (15.2)	202.6 (13.9)	187.8 (13.8)*	171.3 (12.3)**	156.1 (8.3)**	164.2 (10.8)**	189.4 (15.1)*	196.1 (15.2)	201.9 (11.9)
S3	38.8 (6.3)	18.2 (3.9)*	17.8 (5.9)	13.2 (4.1)*	15.6 (3.2)	17.6 (5.1)	19.3 (4.1)	19.2 (4.1)	18.5 (5.8)
S4	40.2 (7.1)	24.9 (6.8)*	25.3 (5.4)	19.8 (5.3)*	24.2 (4.3)	22.8 (4.8)*	25.6 (4.6)	26.2 (5.3)	25.7 (5.6)
REM	85.2 (19.8)	93.3 (9.1)*	74.6 (6.2)*	76.7 (8.6)*	70.6 (7.2)*	74.3 (6.1)*	81.6 (8.5)*	80.6 (9.8)*	74.6 (7.9)*
REML	92.2 (10.3)	39.2 (4.8)**	56.8 (6.3)*	79.8 (8.3)**	106.9 (8.6)**	128.9 (10.8)**	130.2 (9.6)**	119.8 (8.6)**	116.3 (8.9)**

Table 2. Polysomnographic findings in healthy control subjects and 12 depressed patients before (Basal), during oral administration of 20 mg/day of fluoxetine (F): 5 days per week from 1st to 6th month, 3 days a week during 7th month, once a week during 8th month and free of fluoxetine since 9th to 13th months. Values are expressed in minutes (sd), except sleep efficiency index which is expressed in percentage (sd). Wak. = wakefulness S1- S4 sleep stages 1 to 4, REM = REM sleep. TST = total sleeping time, TRT = total recording time. * p < 0.01, ** p < 0.001. Basal condition was compared to a control group, whereas data at 1, 3, 5, 7, 9, 11 and 13 months (mo.) in depressed patients were compared to their basal condition.

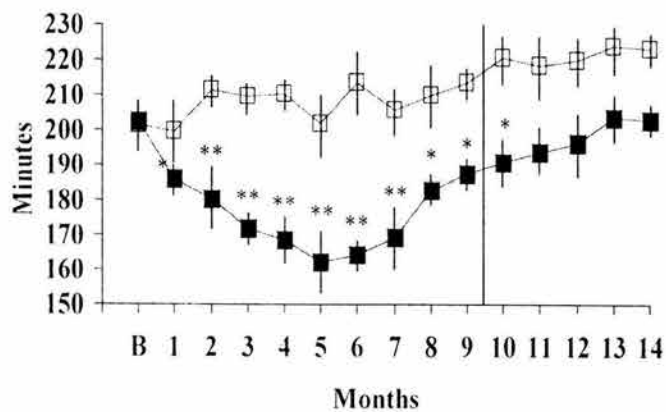
Wakefulness



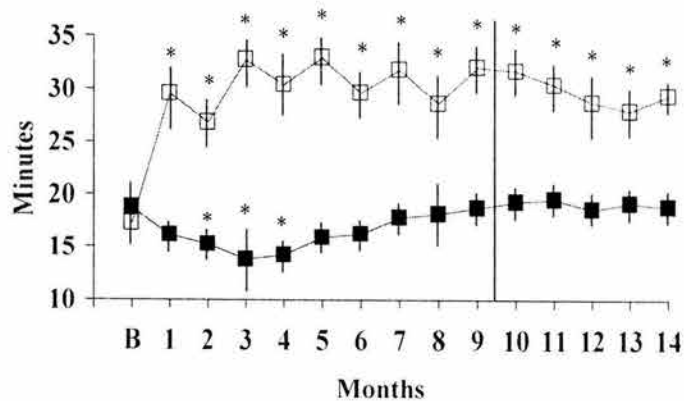
Stage 1



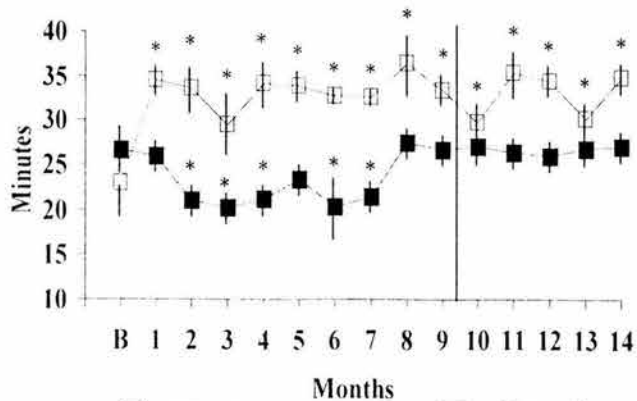
Stage 2



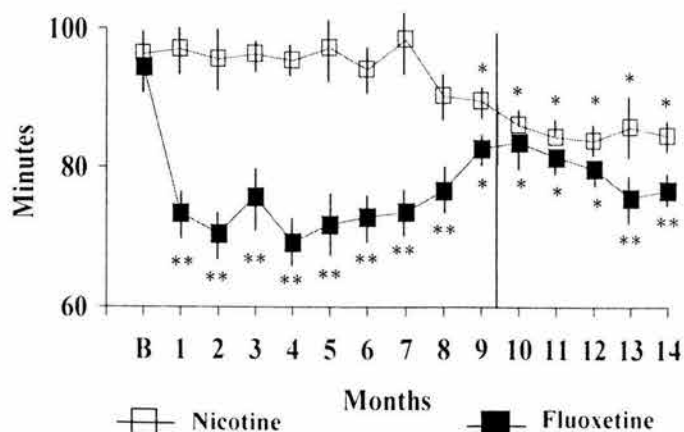
Stage 3



Stage 4



REM Sleep

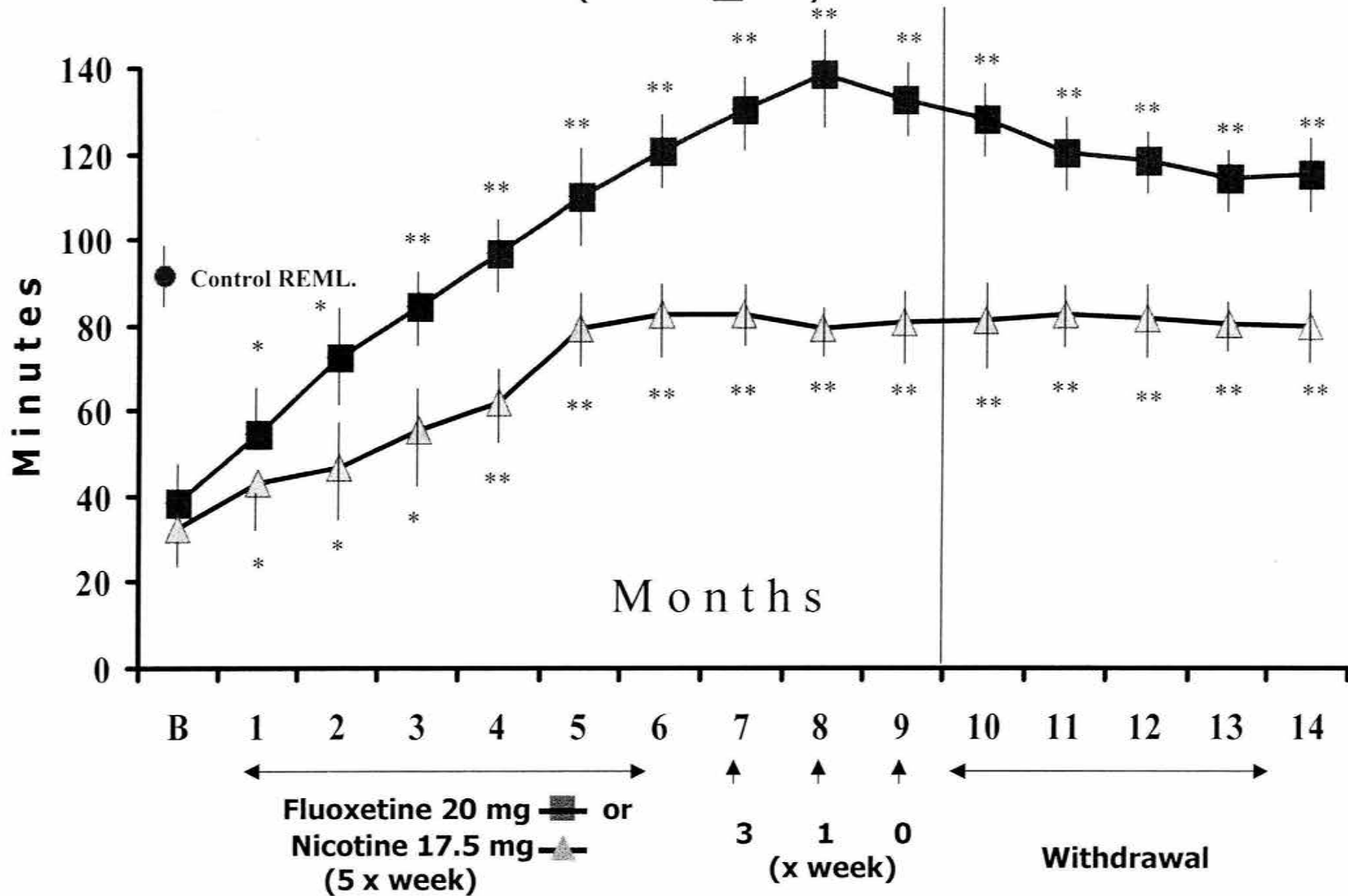


□ Nicotine ■ Fluoxetine

□ Nicotine ■ Fluoxetine

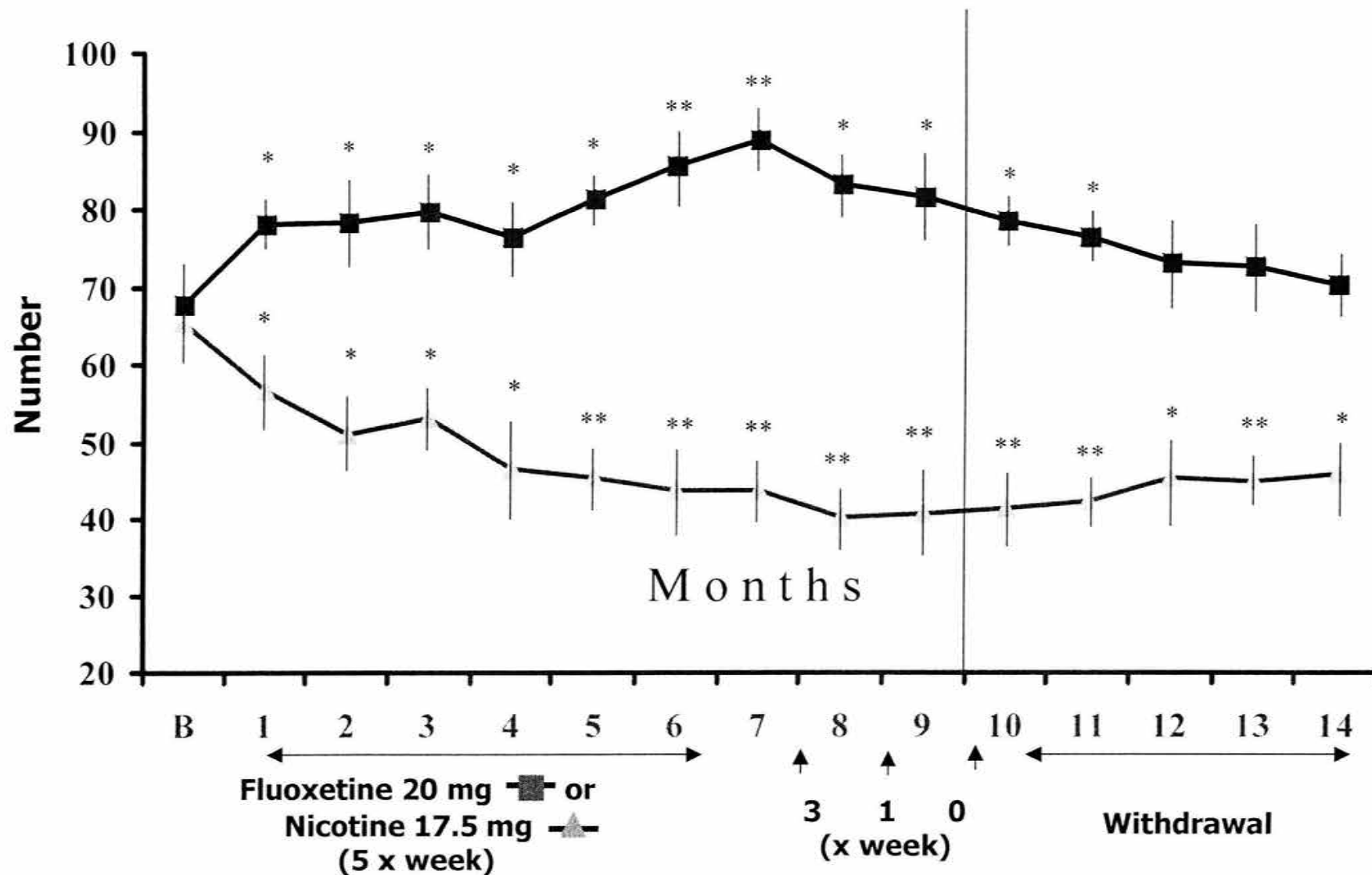
REM Sleep Latency

(Mean \pm sd)



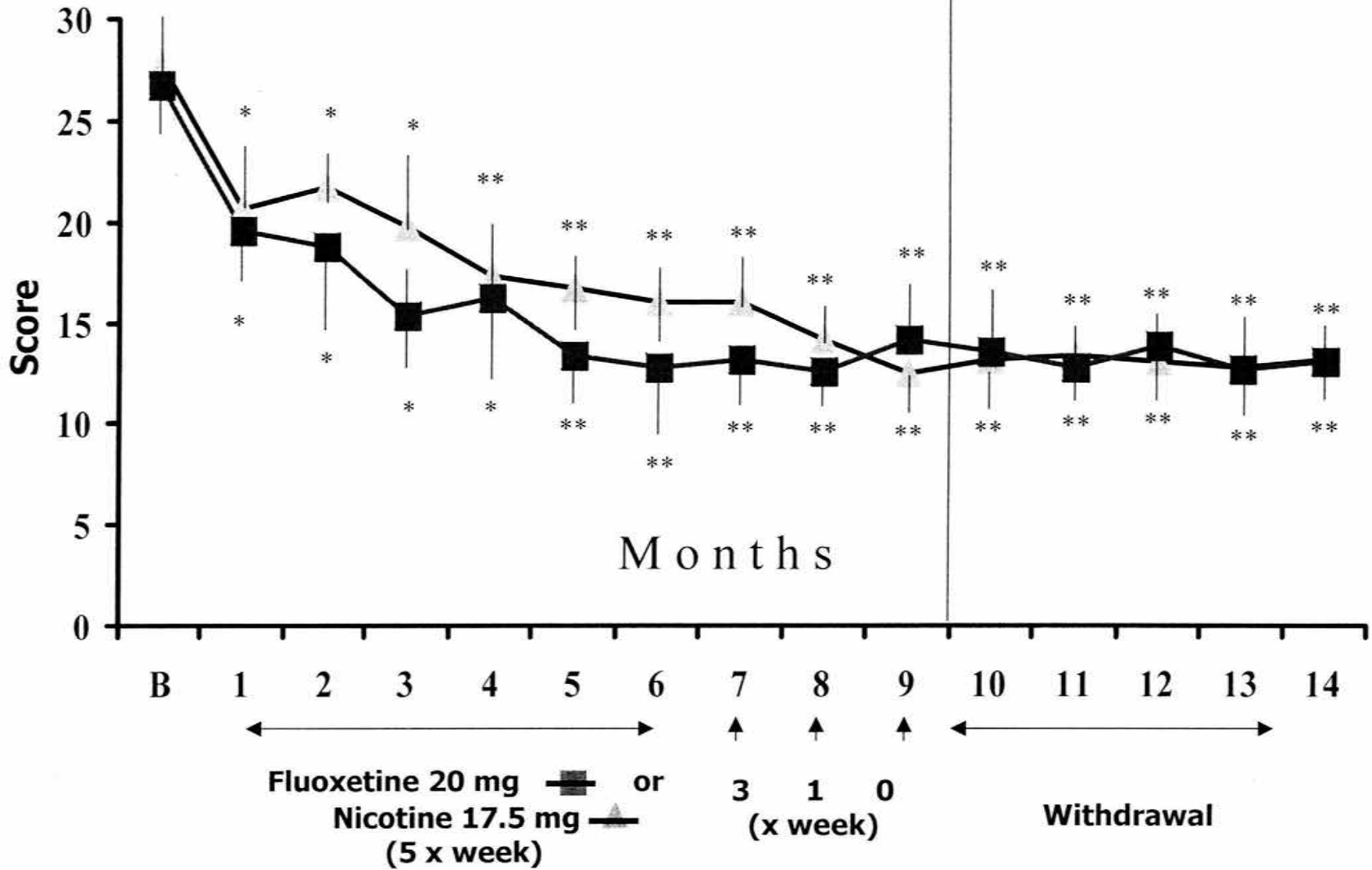
EEG Awakenings

(Mean \pm sd)



Hamilton Scale

(Mean \pm sd)



Discusión

De acuerdo a reportes previos, es claro que los pacientes con depresión mayor, muestran parámetros de sueño muy diferentes de la población normal de sujetos sanos (Borbély et al., 1984). Lo anterior fue confirmado en el presente estudio, sin embargo, el principal hallazgo es que el estado de ánimo y los trastornos de sueño observados en los pacientes estudiados mejoran después de la administración crónica de nicotina transdérmica y que este efecto parece permanecer durante el periodo de abstinencia. En contraste, la fluoxetina a pesar de haber mejorado el estado de ánimo, indujo un patrón de sueño muy diferente al producido por la nicotina.

Quizás la observación más importante de este estudio es la regularización gradual y casi total de la latencia a sueño MOR acompañada de una disminución muy significativa en el puntaje de la Escala de Hamilton para la Depresión. Dichos cambios fueron ocasionados tanto por la nicotina como por la fluoxetina. En este estudio, la administración crónica de nicotina transdérmica produjo un incremento en la latencia a sueño MOR, la cual alcanzó casi los valores normales alrededor del quinto mes de administración (ver figura 12). Estos hallazgos apoyan resultados similares obtenidos mediante la administración aguda de nicotina (Salín-Pascual et al, 1995; Salín-Pascual y Drucker-Colín, 1998). La fluoxetina produjo un incremento

mayor en la latencia a sueño MOR, excediendo la latencia normal a esta etapa de sueño a partir del 5° mes en sujetos sanos. Estos hallazgos apoyan la relación entre la latencia a sueño MOR y la depresión reportada previamente (Buysse et al., 2001, Giles et al., 1987, Heiligenstein, et al., 1994).

De igual manera, el sueño de ondas lentas que se encuentra claramente disminuido en los pacientes deprimidos en los registros basales comparados con sujetos sanos, aumentó con la administración de nicotina durante el estudio. Estos resultados apoyan al menos parcialmente la noción de normalización de las variables de sueño no-MOR en pacientes deprimidos en remisión y podría explicarse por la acción que la nicotina ejerce sobre otros sistemas de neurotransmisión tales como la dopamina y serotonina (Blier et al., 1987; Janson et al., 1989; Mihailescu y Drucker-Colín, 2000). Tales cambios serían responsables no solo de la mejoría en el estado de ánimo, sino también de aquellos cambios en los parámetros de sueño no-MOR, explicando con ello la mejoría en la continuidad del sueño en los pacientes estudiados.

Estudios experimentales han mostrado que la administración transdérmica de nicotina en gatos tiene efectos selectivos sobre la fase de sueño MOR puesto que suprime las ondas ponto-genículo-occipitales (PGO), grafoelementos típicos de esta fase de sueño (Vázquez et al. 1996). Se ha propuesto que este efecto puede ser mediado por la activación de neuronas

serotonérgicas del núcleo del raphe dorsal y su liberación correspondiente de serotonina, la cual se acompaña simultáneamente de inhibición de la actividad de las neuronas colinérgicas pedunculopontinas y tegmento-laterodorsales, consideradas como los principales generadores de espigas PGO (Mihailescu, 2001). Se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina tienen propiedades antidepresivas (Van den Hoofdakker, 1988), mientras que la estimulación eléctrica de los núcleos del raphe dorsal, los más grandes reservorios de neuronas serotonérgicas en el cerebro, suprime las ondas PGO del sueño MOR (McGinty y Harper, 1976). Entonces los cambios observados en el estado de ánimo y en la continuidad del sueño pueden ser resultado de los cambios en los niveles de serotonina y acetilcolina producidos por la administración crónica de nicotina mediada por los mecanismos aquí expuestos.

La serotonina juega un rol modulador no sólo en el estado de ánimo, sino también en los mecanismos de sueño no-MOR. El triptofano aumenta de manera significativa el sueño de ondas lentas, reduce el sueño MOR y la duración de la vigilia durante la noche, y los pacientes con depresión mayor tienen un menor radio de aminoácidos competidores de triptofano que los voluntarios sanos (Song, 1998). De este modo parece que la depresión mayor y los trastornos de sueño relacionados se encuentran asociados con la síntesis

de serotonina cerebral. Es entonces concebible que la acción de la nicotina sobre el sueño y el estado de ánimo se ejerce indirectamente a través del sistema serotoninérgico, puesto que se ha demostrado que la nicotina administrada directamente en las neuronas de los núcleos del raphe dorsal liberan serotonina de manera dosis-dependiente (Mihailescu et al., 1998).

La disminución de la latencia a sueño MOR fue característica de todos los pacientes incluidos en el presente estudio. Esta disminución como expresión de la desinhibición del sueño MOR, es una de las características biológicas mas frecuentemente asociadas de los trastornos depresivos (Giles et al., 19879, Van den Hoofdakker y Beersma, 1988). Tanto la nicotina como la fluoxetina aumentaron la latencia a sueño MOR, siendo el aumento mas pronunciado con la administración de fluoxetina. Puesto que el sueño MOR parece ser facilitado por la actividad neuronal colinérgica tanto en animales como en humanos, se ha postulado que la desinhibición del sueño MOR en la depresión es resultado de una hiperactividad neuronal colinérgica (Berger et al, 1989; Schwartz y Kellar, 1985), o lo que ha sido llamado hipersensibilidad de los receptores colinérgicos (Marks et al, 1983). Si esta fuera considerada la principal razón de la disminución en la latencia a sueño MOR en pacientes deprimidos, parecería contradictorio que la nicotina, al ser una droga colinomimética, hiciera lo opuesto, es decir prolongar la latencia a sueño

MOR. Esto podría explicarse por el hallazgo de que la administración prolongada de nicotina modula las respuestas nicotínicas, reduciendo o aboliendo de esta manera los efectos de la nicotina (Marks et al, 1992). Por lo tanto podría sugerirse que el efecto de la nicotina sobre la latencia al sueño MOR es consecuencia de este efecto modulador de la administración crónica de nicotina, mientras que la mejoría en el estado de ánimo es el resultado de la acción de la nicotina en los núcleos del raphe dorsal, lo cual da como resultado un aumento en la liberación de serotonina (Guzmán-Marín et al., 2001), neurotransmisor fuertemente relacionado con acciones antidepresivas.

El hecho de que durante la abstinencia a la nicotina los pacientes mantuvieran valores de la latencia a sueño MOR cercanos a los valores para sujetos sanos y que mostraran mejoría significativa en el estado de ánimo, podría estar relacionado con un equilibrio entre las actividades colinérgicas y serotónérgicas. Por otro lado, es concebible que la mejoría observada en el estado de ánimo y de los parámetros de sueño en nuestros pacientes deprimidos bajo la administración crónica de nicotina transdérmica, podría estar mas relacionada con su interacción con los sistemas de neurotransmisión involucrados en la patogénesis de la depresión que con los mecanismos generadores del sueño. Los pacientes deprimidos en remisión que han estado libres de sintomatología o tratamiento farmacológico por tiempo prolongado,

el sueño es casi por completa normalizado (Rush et al, 1986). Sería interesante determinar si la administración de nicotina transdérmica aumenta las acciones terapéuticas de los antidepresivos y esto podría representar una mejor opción de tratamiento en el manejo a corto plazo de la depresión, quizás generando menor cantidad de efectos secundarios indeseables. Resultaría útil estudiar las formas de depresión resistentes al tratamiento farmacológico con el fin de determinar si el manejo combinado de drogas pudiera facilitar con mayor efectividad los efectos terapéuticos.

Contrario a la nicotina, la fluoxetina produjo una tendencia a aumentar el sueño ligero en los pacientes deprimidos. La exposición al tratamiento crónico con fluoxetina produjo particularmente un aumento en la duración de la vigilia, y en el número de activaciones EEG durante las etapas de sueño en comparación con la condición basal. También produjo incremento en la duración de la fase 1 de sueño y en la latencia a sueño MOR. La duración de la fase 2 disminuyó desde el primero al décimo mes del estudio. El sueño de ondas lentas y el sueño MOR también disminuyeron, aunque, el sueño de ondas lentas no disminuyó de manera sostenida a lo largo del estudio. Todos estos cambios pueden estar reflejando un nivel elevado de activación del sistema nervioso central después del tratamiento con fluoxetina (Armitage et al., 1997). La mayoría de los efectos surgieron desde el primer mes de

tratamiento y persistieron durante el período de 8 meses de tratamiento y con excepción de la duración de las etapas 3 y 4, los cambios persistieron durante el periodo de abstinencia. Puesto que la fluoxetina es un potente inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, afecta tanto la arquitectura de sueño como los índices de inicio y continuidad del sueño de una manera distinta a la nicotina y algunas otras drogas antidepresivas (Keck et al 1991, Saletu & Grünberger 1985, von Bardeleben et al 1989). Las propiedades farmacocinéticas de la fluoxetina probablemente ejerzan influencia sobre el sueño y expliquen los cambios sostenidos a largo plazo observados in este estudio. Después de una la administración de una dosis oral de fluoxetina, sus niveles máximos de concentración se alcanzan en un intervalo de 6 a 8 horas. La vida media de la fluoxetina es de aproximadamente 70 horas, situación que asegura una importante acumulación del fármaco, de esta manera, después de múltiples dosis, los niveles séricos de la fluoxetina permanecen elevados (Lemberger, et al., 1985, Stark et al., 1985).

El aumento en la latencia a sueño MOR, junto con la disminución en el tiempo total de esta fase de sueño, confirman hallazgos previos y es similar a lo reportado para la mayoría de fármacos antidepresivos, incluyendo los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Armitage, 1996, Trivedi et al., 1999). Es de esperar que la inhibición de la recaptura de

serotonina producida por la fluoxetina aumentaría la disponibilidad de los receptores postsinápticos al neurotransmisor (Meyer et al., 2001). Esto podría explicar el aumento en la latencia a sueño MOR y la disminución en la duración de esta fase de sueño. Este mismo mecanismo también explicaría el efecto de aumento en la duración del sueño ligero y del estado de alerta causado por la fluoxetina.

En conclusión tanto la nicotina como la fluoxetina tienen efectos positivos sobre el estado de ánimo, aún cuando los efectos sobre los parámetros de sueño son muy diferentes. Estas diferencias pueden ser el resultado de un efecto diferencial de las dos drogas sobre la actividad serotoninérgica.

Aplicaciones clínicas

Aunque algunas alteraciones específicas de sueño se encuentran muy relacionadas con los trastornos del estado de ánimo, la utilidad clínica de los datos de sueño, está relacionada con el grado de especificidad de los cambios del sueño con la enfermedad. Sin embargo los especialistas en trastornos del dormir reconocen la validez diagnóstica de la depresión con apoyo de la polisomnografía. La mayoría de los estudios coinciden en considerar la disminución en la latencia a sueño MOR para considerar la probabilidad de un

trastorno afectivo. A este respecto, uno de los principales problemas analizados por Benca en su meta análisis es el empleo de diferentes criterios para definir la latencia a sueño MOR con el fin de identificar a los pacientes deprimidos. Mientras que algunos autores han considerado la definición clásica del manual de polisomnografía de Rechtschaffen y Kales (1968), el cual indica que la latencia a esta fase de sueño debe calcularse como el periodo comprendido entre el primer minuto en etapa uno de sueño y el primer minuto en fase MOR, sin tomar en cuenta la vigilia inicial; algunos otros calculan la latencia a MOR a partir del inicio de la etapa 2 de sueño. Benca explica que la controversia en los resultados de algunos estudios se deben a esta diferencia en el cálculo de la latencia a sueño MOR. Tomando en cuenta lo anterior, en este estudio se analizó la latencia a MOR con base en la descripción clásica, no obstante se realizó un segundo análisis con el segundo criterio y en este caso los cambios fueron consistentes por lo que los dos tipos de análisis, al menos en el presente estudio confirman los cambios observados en la latencia a MOR.

Aunado a su valor diagnóstico, los datos de sueño también pueden tener aplicación en el tratamiento de la depresión. Por ejemplo sería interesante estudiar las formas depresivas resistentes a tratamiento a fin de conocer si el régimen terapéutico puede ser modificado mas rápidamente; podría no ser

necesario esperar el ensayo clínico de 3 a 6 semanas de algún antidepresivo que no muestre evidencia de supresión del sueño MOR en el curso temprano del tratamiento. En este sentido, es necesario comparar los efectos de la administración de nicotina contra otros fármacos antidepresivos, y con otras formas de depresión. Otra aplicación clínica potencial sería la identificación de individuos con riesgo de padecer episodios de depresión. Se ha reportado que individuos con historias previas de depresión y latencia reducida a sueño MOR tienen un mayor riesgo de recurrencia. (Giles y cols, 1987). Los familiares de pacientes deprimidos pueden tener mayor riesgo de desarrollar depresión si presentan reducción en la latencia a sueño MOR. De esta manera, los cambios en el patrón de sueño pueden ser utilizados como marcadores para identificar pacientes que podrían verse beneficiados de una mayor vigilancia o de una intervención farmacológica temprana o más prolongada. Se requerirá de estudios adicionales prospectivos acerca de estas y otras aplicaciones de los estudios de sueño en los trastornos afectivos para apoyar estas hipótesis y por supuesto mejorar el tratamiento de la depresión.

Referencias

1. Ague, C. (1973). Nicotine and smoke: effects upon subjective changes in mood. *Psychopharmacologia* 30:323-328.
2. Akiskal, H.S. y Lemmi, H. (1983). Clinical, neuroendocrine, and sleep EEG diagnosis of "Unusual" affective presentations: A practical review. *Psychiatr Clin North Am* 6:69-82.
3. Allen, S.S., Hatsukami, D.K., y Christianson D. (2003). Nicotine withdrawal and depressive symptomatology during short-term smoking abstinence: a comparison of postmenopausal women using and not using hormone replacement therapy. *Nicot Tobac Res* 5:49-59.
4. American Psychiatric Association. (1995). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition). Barcelona: Mason.
5. American Sleep Disorders Association. (1990). *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. Kansas: Allen Press Inc.
6. Anand, R., y Lindstrom, J. (1990). Nucleotide sequence of the human nicotinic acetylcholine receptor in $\alpha 2$ subunit gene. *Nucleic Acid Res* 18: 4272-4279.
7. Armitage, R. (1996). Effects of antidepressant treatment on sleep EEG in depression. *J. Psychopharmacol.*1(S10):22-25.
8. Armitage, R., Trivedi, M., y Rush, A.J. (1995) Fluoxetine and oculomotor activity during sleep in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 12 (2):159-165.
9. Armitage, R., Yonkers, K., Cole, D., y Rush, A.J. (1997) A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 17(3):161-168.

10. Ashley, W.H. y Craig, A. (2001) Acute effect of nicotine on non-smokers: III. LLRs and EEGs. *Hearing Res* 160: 99-110.
11. Asnis, G.M., Haldbreich, U., Sachar E.J., et al. (1983). Plasma cortisol secretion and REM period latency in adult endogenous depression. *Am J Psychiatr* 140: 750-753.
12. Avery, D.H., Wildschiódtz, G., y Smallwood, R.G. (1986). REM latency and core temperature relationships in primary depression. *Acta Psychiatr Scand* 74:269-280.
13. Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A. y Gillin C. (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 49: 651-668.
14. Benowitz, N.L. (1996). Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 36: 597-613.
15. Benwell, M.E., Balfour, D.J., y Anderson, J.M. (1990). Smoking-associated changes in serotonergic system of discrete regions of human brain. *Psychopharmacology*, 102: 68-72.
16. Berger, M., Lund, R., Bronisch, T. y von Zerssen, D. (1983) REM latency in neurotic and endogenous depression and the cholinergic REM induction test. *Psychiatry Res*. 10: 113-123.
17. Berger, M., Riemann, D., Höchli, D., y Spiegel, R. (1989) The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. *Arch Gen Psychiatry*. 46: 421-428.
18. Blanco-Centurion, C.A. y Salin-Pascual, R.J. (2001). Extracellular serotonin levels in the medullary reticular formation during normal sleep and after REM sleep deprivation. *Brain Res*, 923: 128-136.
19. Blier, P., de Montigny, C., y Chaput, Y. (1987) Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol.*; 7: 24S.

20. Borbély, A., Tobler, I., Loepfe, M., et al. (1984) All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiatry Res.* 12: 27-33.
21. Breslau, N., Kilbey, M.M. y Andreski, P. (1992) Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: findings from an epidemiological study of young adults. *Am J Psychiatry* 149: 464.
22. Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., y Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*, 39: 411-418.
23. Breslau, N., y Jonson, E.O. (2000). Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. *Am J Pub Health*, 90: 1122-1127.
24. Brunello, N., Armitage, R., Feinberg, I., et al (2000) Depression and sleep disorders: Clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychobiology*; 42: 107-119.
25. Buysse, D.J., Hall, M., Begley, A., et al. (2001) Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis. *Psychiatry Res.* 103: 51-67.
26. Buysse, D.J., y Kupfer, D.J. (1990) Diagnostic and research applications of electroencephalographic sleep studies in depression. Conceptual and methodological issues. *J Nerv Ment Dis* 178: 405-414.
27. Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden J.F., et al. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatr* 38: 15-22.
28. Catley, D., Ahluwalia, J.S., Resnicow, K., Nazir, N. (2003). Depressive symptoms and smoking cessation among inner-city African American using the nicotine patch. *Nicot Tobac Res* 5: 61-68.
29. Ciapparelli, A., Dani, A., Figura, A., et al. (1992). The effects of fluoxetine on sleep pattern: A clinical and all-night EEG study in patients with major depression. *J. Sleep Res* 1:41.

30. Cohen, D.B. (1979). Dysphoric affect and REM sleep (1979) *J Abn Psychol* 88: 73-77.
31. Covey, L.S., Glassman, A.H., y Stetner, F. (1997) Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 154: 263.
32. Cheeta, S., Kenny, P.J., y File, S.E. (2000). The role of 5HT1A receptors in mediating the anxiogenic effects of nicotine following lateral septal administration. *Eur J Neurosci* 12: 3797-3892.
33. Datta, S. y Siwek, D. (1997). Excitation of the brainstem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *J Neurophysiol* 77: 2975-2988.
34. Davila, D.G., Hurt, R.D., Offord, K.P., et al. (1994). Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Resp Crit Care Med* 150 (2): 469-74.
35. Detre, T., Himmelhoch, J., Swartzburg, M., et al. (1972). Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiat* 128:1303-1305.
36. Díaz-Guerrero, R., Gottlieb, J. y Knott J. (1946) The sleep of patients with manic-depressive psychoses, depressed type: An electroencephalographic study. *Psychosom Med* 8:399-404.
37. Domino, E.F., Minoshima, S., Guthrie, S.K., et al (2000). Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience*, 101: 277-282.
38. Domino, E.F., y Yamamoto, K. (1965). Nicotine effect on the sleep cycle of the cat. *Science*; 150: 637-638.
39. Dorsey, C.M., Lukas, S.E., y Cunningham, S.L. (1996). Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 14:437-442.

40. Eles, C., Somes, C., Thomas, J. y Riley, E. (1997). Effects of neonatal exposure to nicotine on electrophysiological parameters in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 58:713-720.
41. Ferger, B., y Kuschinsky, K. (1994). Activation of dopamine D1 receptors or alpha 1 adrenoceptors is not involved in the EEG effect of nicotine in rats. *Arch Pharmacol*, 350: (issue 4) 346-51.
42. Fiore, M.C., Jorenby, D.E., Baker, T.B., y Kenford, S.L. (1992) Tobacco dependence and the nicotine patch: clinical guidelines for effective use. *J Am Med Assoc*. 268: 2687-2694.
43. Fowler J.S., Volkow, N.D., Wang G.J., et al. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature* 379: 733.
44. Fuxe, K., Janson, A.M., Jansson, A., et al. (1990). Chronic nicotine treatment increases dopamine levels and reduces dopamine utilization in substantia nigra and in surviving forebrain dopamine nerve terminal systems after a partial di-mesencephalic hemitransection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 341:171-178.
45. Garvey, M.J., Mungas, D., y Tollefson, G.D. (1984). Hypersomnia in major depressive disorders. *J Affect Disord* 6:283-286.
46. Gilbert, D.G. (1979) Paradoxical tranquilizing and emotion-reducing effects of nicotine. *Psychol Bull* 86:643-661.
47. Gilbert, D.G., Dibb W.D., Plath, L.C., y Hiyane S.G. (2000). Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 37:583-595.
48. Gilbert, D.G., Hagen, R.L. (1980). The effects of nicotine and extraversion on self-report, skin conductance, electromyographic, and heart responses to emotional stimuli. *Addict Behav* 5:247-257.
49. Gilbert, D.G., Meliska, C.J., Williams, C.L., y Jensen, R.A. (1992). Subjective correlates of cigarette-smoking-induced elevations of peripheral beta-endorphin and cortisol. *Psychopharmacology* 106:275-281.

50. Gilbert, D.G., Meliska, C.J., Welser, R., y Estes S.L. (1994). Depression, personality, and gender influence EEG, cortisol, beta-endorphin, heart rate, and subjective responses to smoking multiple cigarettes. *Personal Ind Diff* 16:247-264.
51. Giles, D.E., Etzel, B.A., Reynolds III, C.F, y Kupfer, D.J. (1989). Stability of polysomnographic parameters in unipolar depression: a cross-sectional report. 25: 807-810.
52. Giles, D.E., Jarrett, R.B., Roffwarg, H.P., y Rush, A.J. (1987). Reduced rapid eye movement latency. A predictor of recurrence in depression. *Neuropsychopharmacology* 1: 33-39.
53. Giles, D.E., Roffwarg, H.P., Schlessler, M.A. y Rush, J. (1986). Which endogenous depressive symptoms relate to REM latency reduction? *Biol. Psychiatry* 21: 473-482.
54. Gillin, J.C., Lardon, M., Ruiz, C., y Golshan, S.,. (1994). Dose-dependent effects of transdermal nicotine on early morning awakening and rapid eye movement sleep time in nonsmoking normal volunteers. *J Psychopharmacol.* 14: 264-267.
55. Gillin, J.C., Rapaport, M., Erman M.K., et al. (1997). A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and Clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry* 58:5 185-192.
56. Gillin, J.C., Sitaram, N. y Duncan, W.C. (1979) Muscarinic supersensitivity: A possible model for the sleep disturbance of primary depression. *Psychiatr Res* 1: 17-22.
57. Gresham, S.C., Agnew, H.W., Jr. y Williams, R.L. (1965). The sleep of depressed patients: An EEG and eye movement study. *Arch Gen Psychiat* 13:503-507.
58. Grobe, J.E., Perkins, K. A., Goettler-Good, J., Wilson, A. (1998). Importance of environmental distractors in the effects of nicotine on short-term memory. *Exp Clin Psychopharmacol* 6:209-216.

59. Gross, J. y Stitzer, M. (1989). Nicotine replacement: ten week effects on tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*, 98: 334-341.
60. Guzmán-Marín, R., Alam, N., Mihailescu S, Szymusiak R, McGinty D y Drucker-Colín R (2001). Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. *Brain Res.* 888: 321-325.
61. Halbreich, U., Grunhaus, L. y Ben-David, M. (1979). Twenty-four-hour rhythm of prolactin in depressive patients. *Arch Gen Psychiat* 36: 1183-1186.
62. Hall, S., Muñoz, R.F., Reus, V.I, et al. (1996). Mood management and nicotine gum in smoking treatment: A therapeutic contact and placebo-controlled study. *J Cons Clin Psychol* 64: 1003-1009.
63. Hartman, E., Verdone, P. y Snyder, F. (1966). Longitudinal studies of sleep and dreaming patterns in psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis* 142: 117-126.
64. Hatsukami, D.K., Dahlgren, L., Zimmerman, R. y Huges, J.R. (1988). Symptoms of tobacco withdrawal from total cessation versus partial cigarette reduction. *Psychopharmacology*, 94: 242-247.
65. Hawkins, D.R y Mendels, J. (1966) Sleep disturbance in depressive syndromes. *Am J Psychiatry* 123:682-690.
66. Heiligenstein, J.H., Faries, D.E., Rush, A.J., et al. (1994). Latency to rapid eye movement sleep as a predictor of treatment response to fluoxetine and placebo in nonpsychotic depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 10:85-91.
67. Hendrickse, W.A., Roffwarg, H.P., Grannemann, B.D, et al. (1994). The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: A pilot study. *Neuropsychopharmacology* 10(2):85-91.
68. Heishman., S.J., Snyder, F.R., Henningfield, J.E. (1993). Performance, subjective, and physiological effects of nicotine in non-smokers. *Drug Alco Dep* 34:11-18.

69. Hughes, J.R. (1989a). Environmental determinants of the reinforcing effects of nicotine in humans. *J Subst Abuse* 1:319-329.
70. Hughes, J.R., Higgins, S.T., y Bickel, W.K. (1994). Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction* 89: 1461-1470.
71. Hughes, J.R., Rose, G.L., y Callas, P.W. (2000). Do former smokers respond to nicotine differently than never smokers? A pilot study. *Nicot Tobac Res* 2:255-262.
72. Hughes, J.R., Strickler, G., King, D., et al. (1989b). Smoking history, instructions and the effects of nicotine: two pilot studies. *Pharmacol Biochem Behav* 34:149-155.
73. Idzikowsky, C. (1994). Insomnia and depression – Sleep EEG changes. *J Psychosom Res* 38: (Sup. 1) pp 27-40.
74. Jackson, W.J., Jonnala, R.R. y Terry AV (1999) Differential improvement in memory-related task performance with nicotine by aged male and female rhesus monkeys. *Behav Pharmacol*, 10: (Issue 6-7) 681-90.
75. Jamner, L.D., Shapiro D., Jarvik, M.E. (1999). Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study. *Exp Clin Psychopharmacol* 7: 454-463.
76. Janowsky, D.S., Davis, J.M., El-Yousef, M.K. y Sekerke, H.J. (1972) A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* ii: 632-635.
77. Jarvik, M. E. (1991). Beneficial effects of nicotine. *Brit J Addiction*, 86: 571-575.
78. Jhonson, E. y Breslau, N. (2001). Sleep problems and substance use in adolescents. *Drug Alc Dep*, 64: 1-7.

79. Irwin, M. (2001). Neuroimmunology of disordered sleep in depression and alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 25: S45-S49.
80. Jones, D.A., Kelwala, S., Bell J., et al (1985). Cholinergic REM sleep induction response correlation with endogenous major depressive subtype. *Psychiatr Res* 14: 99-110.
81. Keck, P.E., Hudson J.I., Dorsey D.M. y Campbell P.I. (1991). Effects of fluoxetine on sleep. *Biol Psychiatry* 29:618-619.
82. Kerkhofs, M., Rielaert, C., de Maertelaer, V., et al. (1990). Fluoxetine in major depression: Efficacy, safety and effects on sep polygraphic variables. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 5:253-260.
83. Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H, et al. (1997). Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol*; 42: 159.
84. Knott, V.J. (1989) Effects of low-yield cigarettes on electroencephalographic dynamics. *Neuropsychobiology* 21:216-222.
85. Knott, V.J., Bosman, M., Mahoney, C., et al. (1999). Transdermal nicotine: single dose effects on mood, EEG, performance and event-related potentials. *Pharmacol Biochem Behav* 63:253-261.
86. Knott, V.J. y Venables, P.H. (1977). EEG alpha correlates of non-smokers, smokers, smoking and smoking deprivation. *Psychophysiology* 14: 150-156.
87. Knowles, J.B., y Maclean, A.W. (1990). Age-related changes in sleep in depressed and healthy subjects. A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 3:1-9.
88. Kupfer, D.J., Frank, E., y Grochocinski, V.J., et al. (1988). Electroencephalographic sleep profiles in recurrent depression. *Arch Gen Psychiat* 45:678-681.
89. Kupfer, D.J., Spiker, D.G., y Coble, P.A. (1981). Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatr* 138: 429-434.

90. Lange, H., Burr, W., y von Aswege, J. (1976). Sleep-stage shifts in depressive illness. *Biol Psychiat* 11:239-243.
91. Levine, M.D., Marcus, M.D., Perkins, K.A. (2003). A history of depression and smoking cessation outcomes among women concerned about post-cessation weight gain. *Nicot Tobac Res* 5:69-76.
92. Leibenluft, E. y Wehr T.A. (1992) Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 149: 159-168.
93. Maes, M., Meltzer, H.Y., Suy, E., et al. (1993). Sleep disorders and anxiety as symptom profiles of sympathoadrenal system hyperactivity in major depression. *J Affect Disord* 27: 197-207.
94. Marks, M.J., Burch, J.B. y Collins, A.C. (1983). Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and cholinergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 259: 392.
95. Mendelson, W.B., Sack, D.A., James, S.P., et al. (1986). Frequency analysis of the sleep EEG in depression. *Psychiatry Res.* 21: 89-94.
96. Mihailescu, S., y Drucker-Colín, R. (2000). Nicotine and brain disorders. *Acta Pharmacol. Sin.* 21: 97-104.
97. Mihailescu, S., y Drucker-Colín, R. (2000). Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arc. Med. Res.* 31: 131-144.
98. Mitchell, S.N. (1993). Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. *Neuropharmacology*, 32: 937-949.
99. Netter, P., Henning, J., Huwe, S., y Olbrich, R. (1998). Personality related effects of nicotine, mode of application, and expectancies on performance, emotional states, and desire for smoking. *Psychopharmacology* 135: 52-62.
100. Nicholson, A.N. y Pascoe, P.A. (1988). Studies on the modulation on the sleep-wakefulness continuum in man by fluoxetine, a 5-HT uptake inhibitor. *Neuropharmacology* 27(6):597-602.

101. Nordberg, A. (2001). Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: Therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 49 200-210.
102. Oswald, I., Berger, R., Jovamillo, R., et al. (1963) Melancholia and barbiturates: A controlled EEG, body and eye movements study of sleep. *Br J Psychiatry* 109:66-78.
103. Parrott, A.C. (1996). Cigarette smoking and mood: The psychological processes which underlie nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 6: Supp. 3: 2-3.
104. Perkins, K.A. (1996). Sex differences in nicotine versus nonnicotine reinforcement as determinants of tobacco smoking. *Exp Clin Psychopharmacol* 4:166-177.
105. Perkins, K.A., Grobe, J.E., Epstein, L.H. Stiller R.L., et al. (1993). Chronic and acute tolerance to subjective effects of nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 375-381.
106. Phillips, B.A. y Danner, F.J. (1995). Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arc Int Med* 155: 734-737.
107. Picciotto, M. R. (1998). Common aspects of action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcoh Dep* 51: 165-172.
108. Picciotto, M., Caldarone, B., King, S. y Zachariou, V. (2000). Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 22: 451-465.
109. Pomerleau, O.F, Turk, D.C., Fertig, J.B. (1984). The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav* 9:265-271.
110. Pomerleau, C.S., y Pomerleau O.F. (1992). Euphoriant effects of nicotine in smokers. *Psychopharmacology* 108, 460-465.
111. Prosser, G., Bonnet, M., Berry R. y Dickel, M. (1994). Effects of abstinence from smoking on sleep and daytime sleepiness. *Chest*, 105: 1136-1141.

112. Rechtschaffen, A., y Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology: techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Los Angeles, Calif: UCLA brain information service/brain research institute.
113. Riemann, D. y Berger, M. (1989). EEG sleep in depression and in remission and the REM sleep response to the cholinergic agonist RS86. *Neuropsychopharmacology* 2: 145-152.
114. Rohde, P., Lewinsohn, P.M., Brown, R.A., et al. (2003). Psychiatric disorders, familial factors and cigarette smoking: I. Associations with smoking initiation. *Nicot Tobac Res* 5:85-98.
115. Rush, A.J., Erman, M.K., Giles, D.E, et al. (1986). Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 43: 878-884.
116. Sack, D.A., Duncan, W., Rosenthal, N.E., et al (1988a). The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatr Scand* 77: 219-24.
117. Sack, D.A., James, S.P., Rosenthal, N.E., y Wehr, T.A. (1988b). Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness. *Psychiatr Res* 23:179-191.
118. Saletu, B., Frey, R., Krupka, M., et al. (1991). Sleep laboratory studies on the single-dose effects of serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities. *Sleep* 14(5):439-447.
119. Saletu, B., y Grünberger, J. (1985). Classification and determination of cerebral bioavailability of fluoxetine: Pharmacokinetics, pharmaco-EEG and psychometric analyses. *J. Clin Psychiatry*. 46:45-52.
120. Salín-Pascual, R.J., de la Fuente, J.R., Drucker-Colín, R. (1995). Effects of transdermal nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients. *Psychopharmacology* 121: 476-479.

121. Salín-Pascual, R.J., y Drucker-Colín, R. (1998). A novel effect of nicotine on mood and sleep in major depression. *Neuroreport* 9:57-60.
122. Salín-Pascual, R.J., Rosas, M., Jiménez-Genchi, A., et al. (1996). Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 57: 387-389.
123. Sandor, P. y Shapiro, C. (1994). Sleep patterns in depression and anxiety: Theory and pharmacological effects. *J Psychosom Res* 38: (suppl. 1) 125-139.
124. Sargent, P.B. (1993). The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Ann Rev Neurosci* 16: 403-43.
125. Skaer, T., Robinson, L., Sclar, D. y Galin R. (1999). Psychiatric comorbidity and pharmacological treatment patterns among patients presenting with insomnia. *Clin Drug Inv* 18: 161-167.
126. Slawecki, C., Thomas, D., Riley, E. y Eles, C. (2000). Neonatal nicotine exposure alters hippocampal EEG and event related potentials (ERPs) in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65:711-718.
127. Smith., S.S., Jorenby, D.E., y Leischow, S.J. (2003). Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. *Nicot Tobac Res* 5: 99-109.
128. Soldatos, C.R., Kales, J.D., y Scharf, M.B. Cigarette smoking associated with sleep difficulty. *Science* 1980; 207: 551-553.
129. Song, C., Lin, A., Bonaccorso, S., et al. (1998). The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *J Affect Disord.* 49: 211-219.
130. Soria., R., Stapleton, J.M., Gilson S.F., et al. (1996). Subjective and cardiovascular effects of intravenous nicotine in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* 128:221-226.
131. Thase, M.E. (1999) Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 60[s17]:28-31.

132. Thase, M.E., Himmelhoch, J.M., Mallinger, A.G., et al. (1989). Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression. *Am J Psychiat* 146: 329-333.
133. Thorsteinsson, H.S., Gillin, C., Patten, C.A., et al (2001). The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 24: 350-358.
134. Tomkins, D.M. y Sellers, E.M. (2001). Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *CMAJ* 164: 817-21.
135. Trivedi, M.H., Rush, A.J., Armitage R., et al. (1999). Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 20(5):447-459.
136. Vázquez, J., Guzmán-Marín, R., Salín-Pascual, R.J., y Drucker-Colín, R. (1996). Transdermal nicotine on sleep and PGO spikes. *Brain Res.* 737: 317-320.
137. Velázquez-Moctezuma, J., Shalauta, M.D., Gillin, J.C. y Shiromani, P.J. (1990). Microinjections of nicotine in the medial pontine reticular formation elicits REM sleep. *Neurosci Lett.* 115: 265-268.
138. Van den Hoofdakker, R.H. y Beersma, D.G.M. (1988). On the contribution of sleep wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* S341: 53-71.
139. Vogel, G.W., Buffenstein, A., Minter, K. y Hennessey, A. (1990) Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14:49-63.
140. von Bardeleben, U., Steiger, A., Gerken, A., y Holsboer, F. (1989). Effects of fluoxetine upon pharmacoendocrine and sleep-EEG parameters in normal controls. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 4(S1):1-5.

141. Warburton, D.M. (1992). Smoking within reason. *J Smoking Rel Dis* 3: 55-59.
142. Watkins, S.S., Koob, G.F., y Markou, A. (2000). Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nic Tob Res* 2: 19-37.
143. Wehr, T.A., Muscettola, G. y Goodwin, F.K. (1980). Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol circadian rhythm : Early timing (phase advance), in manic-depressives compared with normal subjects. *Arch Gen Psychiat* 37:257-263.
144. Wetter, D.W., Fiore, M.C., Baker, T.B. y Young, T.B. (1995). Tobacco withdrawal and nicotine replacement influence objective measures of sleep. *J Cons Clin Psychol* 63: 658-67.
145. Wiegand, M., Riemann, D., Schreiber, W., Lauer, C.J., y Berger, M. (1993) Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biol. Psychiatry* 33: 467-476.
146. Williams, J.A., Comisarow, J., Day, J., Fibiger, H.C., y Reiner, P.H. (1994). State dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *J Neurosci* 14: 5236-5242.
147. Wilner, P. (1983). Dopamine and depression: a review of recent evidence. III. The effects of antidepressant treatments. *Brain Res Rev.*, 6: 237-247.
148. Wilson, A.L, Langley, L.K., Monley, J., et al. (1995). Nicotine patches in Alzheimer's disease: pilot study on learning, memory, and safety. *Pharmacol Biochem Behav* 51: (Issue 2-3) 509-14.
149. Winkler, D., Tauscher, J., y Kasper, S. (2002). Maintenance treatment in depression: the role of pharmacological and psychological treatment. *Curr Opin Psychiatry* 15: 63-68.
150. Wolter, T.D., Hauri, P.J., Schroeder, D.R., et al. (1996). Effects of 24-hr nicotine replacement on sleep and daytime activity during smoking cessation. *Prevent Med* 25(5): 601-10.

151. Wonnacott, S (1997). Presynaptic nicotinic ach receptors. *T Neurosci* 20: 92-8.
152. Wu, J.C., y Bunney, W.E. (1990). The biological basis of antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *Am J Psychiatr* 147:14-21.
153. Xu, X., y Domino, E.F. (2000). Effects of tobacco smoking on topographic EEG and stoop test in smoking deprived smokers. *Progress in Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 24: 535-546.
154. Yatham, L.N., Liddle, P.F., Shiah, I.S., et al. (2000). Brain serotonin₂ receptors in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 57:850-858.
155. Zubieta, J., Lombardi, U., Minoshima, S., et al. (2001). Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. *Biol Psychiatry* 49: 906-913.