

# Perché i fumatori affetti da schizofrenia sono dei fumatori "hard-core": meccanismi psicopatologici

## *Why the smokers suffering from schizophrenia are "Hard-core smokers": physiopathological mechanisms*

Michel Underner, Jean Perriot

### Riassunto

Il fumo di tabacco è molto più elevato tra i pazienti che soffrono di schizofrenia rispetto alla popolazione generale. Questi pazienti tendono a inalare il fumo in modo più profondo e quindi a estrarre una quantità significativa di nicotina dalla sigaretta. Hanno una severa dipendenza dal tabacco e i tentativi di cessazione esitano frequentemente in fallimenti. La continuità del consumo li espone particolarmente al rischio di malattie e morte correlate al fumo di tabacco. Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare l'associazione tra schizofrenia e fumo di tabacco. Il fumo di tabacco e/o la nicotina sembrano essere compensativi per alcuni deficit cognitivi dovuti alla malattia e/o per correggere eventi avversi dei farmaci antipsicotici. Fattori genetici, tratti di personalità e fattori socio-culturali sembrano essere congiuntamente implicati nelle malattie mentali e nel consumo di tabacco. La cessazione dal fumo di tabacco, che non aggrava la malattia, si integra con approcci psico-sociali e trattamenti farmacologici; in questi pazienti può essere coadiuvata dall'uso di sigarette elettroniche e la pratica di esercizio fisico. Gli operatori sanitari devono garantire un *follow-up* personalizzato a lungo termine.

**Parole chiave:** Schizofrenia, fumo di tabacco, consumo di nicotina, fumatori di grado severo.

### Abstract

*Smoking is much higher among patients suffering from schizophrenia compared to the general population. These patients inhale the smoke more deeply and extract a significant amount of nicotine from the cigarette. They are highly addicted to tobacco and their attempts to stop smoking are more frequently marked by failures. The continuation of consumption exposes them particularly to the risk of diseases and mortality related to smoking. Various hypotheses are advanced to explain the association between schizophrenia and tobacco smoking. Tobacco smoke and/or nicotine appear to compensate for certain cognitive deficits due to the disease or to correct adverse events of anti-psychotics, genetic factors, personality traits and socio-cultural factors appear to be jointly implicated in mental illness and smoking. Smoking cessation, which does not aggravate the illness, combines psycho-social approaches and medication treatments; it can be helped by the use of the electronic cigarette and the practice of physical exercise. Professionals must ensure long-term personalized follow-up.*

**Keywords:** Schizophrenia, tobacco smoking, nicotine use, smoking cessation, hard-core smokers.

### Introduzione

La prevalenza del tabagismo nei pazienti schizofrenici (SZ) varia dal 64-79% [1], valore che è nettamente più elevato rispetto a quello della popolazione generale o anche

di pazienti con altre patologie psichiatriche [2]. La metanalisi di De Leon e coll. [3] ha dimostrato una prevalenza media di tabagismo, per tutto l'arco della vita, del 62% (da 52-95% a seconda degli studi), più elevata per gli uomini (71%)

che per le donne (44%). Tuttavia, la prevalenza di tabagismo nei pazienti SZ è minore in certi Paesi come Giappone, Cina, India, Turchia, Colombia e vicina a quella della popolazione generale di quei Paesi [3]. I fumatori SZ sono dei "fuma-

tori difficili" (*hard-core smokers*); sono dei forti fumatori dipendenti, poco motivati alla cessazione e spesso falliscono nei loro ripetuti tentativi di cessazione dal tabagismo [4].

Il consumo quotidiano medio di tabacco è elevato nei pazienti SZ e varia da 20 a 30 sigarette al giorno (sig/die) [5]. Nella metanalisi di De Leon e coll. [3], il 29-46% dei fumatori SZ consumavano più di 30 sig/die (rispetto al 6-29% nelle popolazioni di controllo); facevano aspirate più profonde per ogni sigaretta inalando il fumo in modo più intenso e profondo, in modo da aumentare l'estrazione di nicotina da ogni sigaretta, il che si traduceva in livelli ematici e urinari maggiori di cotinina (metabolita principale della nicotina). Uno studio [6] ha evidenziato che i livelli ematici di nicotina e di cotinina dei fumatori con SZ, a parità di sigarette quotidianamente consumate con i controlli, raggiungevano livelli di 28 rispetto ai 21 ng/ml ( $p < 0,001$ ) per la nicotina e 291 rispetto a 227 ng/ml ( $p = 0,0115$ ) per la cotinina. La dipendenza tabagica è più importante nei pazienti SZ rispetto alla popolazione generale, con test di Fagerström che ha dato valori medie elevati (variabili da 6 a 10, a seconda degli studi) [3]. Fra questi fumatori, dal 20 al 40% dichiarano di voler smettere di fumare [1]; tuttavia, il livello di fallimento dell'astinenza tabagica è due volte maggiore rispetto alla popolazione generale dei fumatori [7]. Questi pazienti sono particolarmente esposti alle conseguenze delle patologie indotte dal loro consumo tabagico: patologie cardiovascolari (tipicamente coronaropatie), ma anche respiratorie (broncopneumopatie croniche ostruttive) e tumorali (cancro al polmone e delle vie aeree e digestive superiori) [8], responsabili di una elevata mortalità prematura. In uno studio recente condotto in U.S.A., i pazienti SZ morivano mediamente 28 anni prima degli adulti della popolazione generale [1]. I fumatori schizofrenici spesso si ritrovano in una situazione di stallo

riguardo l'astinenza e dovrebbero rappresentare una popolazione a rischio prioritaria per i tabaccologi e "addittologi" che in questi pazienti, soprattutto, devono ottimizzare e diversificare i loro interventi di sostegno alla cessazione [9].

## Meccanismi fisiopatologici

### A. Ipotesi dell'automedicazione

#### *Effetti del tabagismo sui sintomi della SZ*

Il tabacco rappresenterebbe, nel paziente affetto da SZ, una forma di automedicazione, in ragione del miglioramento di alcuni sintomi della malattia. Uno studio di Patkar e coll. [10] ha evidenziato una correlazione positiva tra lo score della dipendenza tabagica al test di Fagerström e lo score totale dei sintomi negativi della scala PANSS (*positive and negative syndrome scale*). La nicotina migliorava i disturbi dell'attenzione, della memoria di lavoro visuo-spaziale [11] e il *deficit* dei movimenti di rincorsa oculare lenta [10]. Dall'altra parte, l'applicazione di un cerotto alla nicotina normalizzava questo *deficit* nei fumatori SZ in astinenza dal fumo da 10 ore [12]. Nei pazienti affetti da SZ, l'attività agonista della nicotina del recettore nicotinico  $\alpha-7$  migliora i disturbi del trattamento dell'informazione uditiva in rapporto a un *deficit* del filtraggio delle sensazioni uditive, in particolare, i *deficit* dell'onda P50 osservati sui potenziali uditivi evocati [13]. Eppure a lungo termine, il tabagismo è associato a un deterioramento cognitivo aumentato sulle *performance* mnesiche e il trattamento dell'informazione e si accompagna a un aumento del processo demenziale [14]. Sul piano neurologico, la nicotina stimola i recettori nicotinici presinaptici dei neuroni glutammatergici e dopaminergici della corteccia prefrontale, inducendo un aumento della liberazione della dopamina che correggerebbe i sintomi negativi della SZ legati a uno stato ipo-dopaminergico [8].

### *Effetto degli antipsicotici sul tabagismo degli schizofrenici*

McEvoy e coll. [15] hanno notato che dopo l'instaurazione di un trattamento con aloperidolo, i pazienti psicotici fumavano di più (aumento dei livelli di monossido di carbonio nell'aria espirata, dei livelli plasmatici di nicotina e di cotinina) rispetto a prima della prescrizione del farmaco. Invece, i fumatori SZ trattati con clozapina (molecola che aumenta la trasmissione dopaminergica in alcune regioni del sistema mesolimbico: sistema della gratificazione) fumavano meno di coloro che erano trattati con antipsicotici classici o altri antipsicotici atipici [16].

### *Il tabagismo e gli effetti indesiderati degli antipsicotici*

I trattamenti con neurolettici, prescritti ai pazienti schizofrenici, possono provocare degli effetti indesiderati, notoriamente sintomi extrapiramidali e disturbi cognitivi. La nicotina riduce alcuni di questi disturbi, in particolare i disturbi cognitivi indotti dall'alooperidolo. Aumentando il metabolismo epatico degli antipsicotici attraverso la via del citocromo P450 CYP2A2, il tabagismo sarebbe all'origine della diminuzione del loro livello plasmatico e di alcuni degli effetti indesiderati (sintomi extrapiramidali: bradicinesia, rigidità e tremori) [17].

### B. Fattori genetici

La prevalenza del tabagismo è più elevata (83%) fra i soggetti imparentati con pazienti schizofrenici e fra i gemelli sani di pazienti schizofrenici (87%), invocando l'implicazione dei fattori genetici comuni alla schizofrenia e alla dipendenza dal tabacco [18]. Una correlazione tra il *deficit* di filtraggio delle sensazioni uditive e le anomalie del gene che codifica per il recettore colinergico nicotinico  $\alpha-7$  è stata messa in evidenza; questo *deficit* è presente nel 50% dei membri della famiglia dei pazienti affetti da SZ. Delle anomalie del gene che codifica il recettore  $\alpha-7$  (regione 15q13-q14 del cromosoma 15) sono associate al

deficit della regolazione delle risposte ai fenomeni uditivi e alla riduzione dell'onda P50 osservati nei pazienti schizofrenici e nei membri della loro famiglia. Esse sono situate a livello dell'ippocampo, regione ricca di recettori  $\alpha$ -7, e questo deficit è corretto dalla nicotina [19]. Un recente studio genetico [20] ha dimostrato che i pazienti che soffrono di SZ e che hanno un genotipo A118G per il recettore oppioide  $\mu$  (OPRM: *opioid receptor* Mu) fumavano una quantità giornaliera maggiore rispetto a coloro che avevano l'allele AA. D'altra parte, le anomalie del gene che codifica per il recettore DRD2 (*dopamine receptor* D2) erano associate a un consumo di tabacco più importante, ma solo per le donne. Un altro studio genetico recente [21] suggerisce l'esistenza di un'anomalia genetica comune al comportamento tabagico (consumo quotidiano e dipendenza alla nicotina) e alla SZ.

### C. Tratti di personalità

Nella popolazione generale Dervaux e coll. [22] hanno dimostrato che alcuni tratti di personalità, in particolare la ricerca della sensazione e delle novità, come pure l'impulsività favorivano il tabagismo. Un altro studio degli stessi autori [5] condotto fra pazienti schizofrenici, ha di-

mostrato che la ricerca delle sensazioni era più frequente nei fumatori rispetto ai non fumatori. Questo fatto sembra essere una delle cause delle frequenti comorbilità di dipendenza dei pazienti con SZ che incidono sulla diagnosi della malattia mentale, sulla sua prognosi e sull'esito della cessazione del fumo [23].

### D. Fattori culturali

La scarsa prevalenza del tabagismo fra i pazienti schizofrenici in certi Paesi (Giappone, Cina, India, Turchia e Colombia) [3], rispetto a quella della popolazione generale, suggerisce che i fattori culturali ed etnici (iniziazione al fumo di tabacco, scarsa prevalenza di fumatrici donne, usanze del Paese, fattori economici e legislativi) propri di ciascun Paese, potrebbero giocare anch'essi un ruolo.

### Conclusione

I pazienti fumatori che soffrono di schizofrenia sono dei fumatori difficili (*hard-core smokers*), che hanno un consumo medio di sigarette elevato e una forte dipendenza per il tabacco. Molti vogliono smettere di fumare, ma spesso falliscono durante i loro tentativi di cessazione. In questa *brief review* sono sta-

ti descritti i principali meccanismi psicopatologici che possano spiegare il profilo dei fumatori difficili (*hard-core smokers*) fra i pazienti schizofrenici. Gli operatori sanitari, pertanto, si devono mobilitare intorno alla presa in carico per la cessazione del tabacco dei fumatori affetti da schizofrenia per facilitare loro la cessazione e il mantenimento dell'astinenza.

[*Tabaccologia* 2019; 3:35-38]

---

#### Michel Underner

Unité de Recherche Clinique  
Pierre Deniker, Centre Hospitalier  
Henri Laborit, Université de Poitiers,  
France

#### Jean Perriot

Dispensaire Emile Roux, Centre  
de Tabacologie Clermont-Ferrand,  
France

---

#### Corresponding author

#### Michel Underner

Unité de Recherche Clinique  
Pierre Deniker, Centre Hospitalier  
Laborit, Université de Poitiers,  
370 Av. Jacques Cœur,  
CS 10587 - 86021 Poitiers cedex, France  
✉ mike.underner@orange.fr

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

### Bibliografia

1. Cather C, Pachas GN, Cieslak KM, Evins AE. Achieving smoking cessation in individuals with schizophrenia: special considerations. *CNS Drugs* 2017;31:471-81.
2. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002;56:47-54.
3. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135-57.
4. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, et al. Le sevrage tabagique des "fumeurs difficiles". *Rev Mal Respir* 2012;29:448-61.
5. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, et al. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. *Psychiatry Res* 2004;128:229-34.
6. Williams JM, Ziedonis DM, Abanyie F, Steinberg ML, Foulds J, Benowitz NL. Increased nicotine and cotinine levels in smokers with schizophrenia and schizoaffective disorder is not a metabolic effect. *Schizophr Res* 2005;79:323-35.
7. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions: les liaisons dangereuses. *L'Encéphale* 2016;42:S18-S22.
8. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie: aspects épidémiologiques et cliniques. *L'encéphale* 2008;34:299-305.
9. Perriot J, Mathern G, André A, Schmitt A, Merson F, Brousse G, et al. Le sevrage tabagique des fumeurs fortement dépendants. *Rev Med Liege* 2013;68:256-61.
10. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A, Leone FT, Certa KM, Weinstein SP. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:604-10.

11. Olincy A, Johnson LL, Ross RG. Differential effects of cigarette smoking on performance of a smooth pursuit and a saccadic eye movement task in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;117:223-36.
12. Dépatie L, O'Driscoll GA, Holahan AL, Atkinson V, Thavundayil JX, Kin NN, et al. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1056-70.
13. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 1998;24:189-202.
14. Lecacheux M, Karila L, Aubin HJ, Dupont P, Benyamina A, Maman J, et al. Altérations cognitives liées au tabac. *Presse Med* 2009;38:1241-52.
15. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119:124-6.
16. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:125-9.
17. Dervaux A, Laqueille X. Tabagisme et comorbidités psychiatriques. *Presse Med* 2016;45:1133-40.
18. Lyons MJ, Bar JL, Kremen WS, Toomey R, Eisen SA, Goldberg J, et al. Nicotine and familial vulnerability to schizophrenia: a discordant twin study. *J Abnorm Psychol* 2002;111:687-93.
19. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1085-96.
20. Hirasawa-Fujita M, Bly MJ, Ellingrod VL, Dalack GW, Domino EF. Genetic variation of the Mu Opioid Receptor (OPRM1) and Dopamine D2 Receptor (DRD2) is related to smoking differences in patients with schizophrenia but not bipolar disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2017;11:39-48.
21. Hartz SM, Horton AC, Hancock DB, Baker TB, Caporaso NE, Chen LS, et al. Genetic correlation between smoking behaviors and schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;194:86-90.
22. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *Am J Psychiatry* 2001;158:492-4.
23. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie: aspects thérapeutiques. *L'Encephale* 2007;33:629-33.

**ACQUISTA  
UNA COPIA**



**FORMATO:** 15x21 cm  
**EDITORE:** Sintex Editoria  
**PAGINE:** 104  
**ISBN:** 978-88-943312-0-2  
**RILEGATURA:** broccatura  
**PREZZO:** € 24,00

Piccolo testo, di facile consultazione ma saturo di tutto il percorso del paziente con dispnea acuta, dal momento del triage alla "porta", dall'entrata in sala visita, alla valutazione clinico-anamnestica, dalla diagnostica di laboratorio ed emogasanalisi all'esecuzione dell'ecografia toracica fino all'utilizzo della metodica della Ventilazione Non Invasiva.

**ANDREA BELLONE**  
 PS-MURG, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

**PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:**  
[editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)



Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano  
 ☎ +39 02 66703640 - ✉ editoria@sintexservizi.it  
 🌐 www.sintexservizi.it

REGOLAZIONE 1 2 3 4