

Rivista semestrale -

Associazione fra comportamento tabagico e schizofrenia in utenti di un centro di salute mentale

2009-12-31 11:12:44 admin

A. Ferrari

Dirigente Medico Responsabile S.O.S.

"Salute Mentale Guastalla", Az. U.S.L. di R.E.

L. Passoli

dottore in Scienze del Comportamento

tirocinante

ASSOCIATION BETWEEN SMOKING BEHAVIORS AND SCHIZOPHRENIA IN USERS OF A MENTAL HEALTH CENTRE

Abstract

Object: the present study is an assessment of the rate and severity of tobacco consumption (smoking behaviors) in outpatients with schizophrenia who attend a mental health day service in Guastalla (RE), using the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), and compare these data with the general population.

Methods: the sample is composed of 16 subjects suffering from schizophrenic spectrum disorders. The FTND has been administered them individually, and for each one it has been filled in a protocol.

Results: The 62,5% within subjects is a current smoker, and the half of them has a severe nicotine dependence.

Conclusions: the association between schizophrenia and smoking is strong and significant compared to the general population, even if the sample numerosness could invalidate the data's validity. Further studies are required, with deeper methodologies to strengthen the data.

Riassunto

Scopo: nel presente studio si è cercato di valutare il tasso di prevalenza e della severità del fumo di sigaretta (comportamento tabagico) in pazienti schizofrenici che frequentano un laboratorio protetto all'interno del Centro di Salute Mentale di Guastalla (RE) e mettere a confronto i dati con la popolazione generale.

Materiali e metodi: tramite la somministrazione del Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), è stato testato un campione formato da 16 soggetti con disturbi dello spettro schizofrenico. Il FTND è stato etero-somministrato individualmente ed è stato steso un protocollo per ciascuno di loro.

Risultati Il 62,5% dei soggetti è un fumatore, e la metà di questi presenta una grave

dipendenza da nicotina.

Conclusioni: l'associazione tra schizofrenia e fumo è forte e significativa nei confronti della popolazione generale, anche se la numerosità del campione potrebbe inficiare il valore dei dati. Ulteriori studi sono richiesti e con metodologie più approfondite per rafforzare i risultati.

Introduzione

I clinici hanno osservato per lungo tempo che i pazienti schizofrenici tendono maggiormente a essere fumatori (1). Ora è ben riconosciuta tale relazione, il cui tasso di prevalenza si situa tra il 62% e l'88% (2,3). Questi dati provengono da una meta-analisi di 42 studi condotti in 20 nazioni, e dimostrano la forte associazione tra fumo di sigaretta e schizofrenia in tutto il mondo (3). Il tasso di fumatori rimane relativamente alto non solo nei confronti della popolazione generale, che è il 27% nella popolazione italiana (4), ma anche nei confronti di altre malattie psichiatriche (2,3,5-7). Le conseguenze del fumo da sigaretta per la salute sono ben conosciute. Inoltre il fumo di tabacco ha diverse implicazioni sotto l'aspetto biochimico: la nicotina aumenta l'attività colinergica, aumenta la biodisponibilità di serotonina e dopamina ed esercita altre attività neuroendocrine (8). Tutti questi effetti possono contribuire alla psicopatologia e alla risposta al trattamento. Sono stati trovati diversi fattori legati al comportamento tabagico nella schizofrenia: i fumatori con schizofrenia tendono ad avere una età d'insorgenza precoce della malattia mentale, un maggior numero di ospedalizzazioni, e richiedono una dose maggiore di neurolettici rispetto ai non-fumatori (9-11). Queste e altre variabili hanno condotto a diverse ipotesi sull'alto consumo di nicotina da parte di questi pazienti: tra queste la più accreditata è quella dell'auto-medicazione, di entrambi i sintomi positivi e negativi (1,9). Ziedonis. (1994) scoprì che i fumatori gravi hanno un maggior numero di sintomi positivi rispetto ai fumatori "leggeri", mentre non trovò differenze nel numero di sintomi negativi tra fumatori e non fumatori. Altre ragioni di questo consumo frequente, spesso riportate dagli stessi pazienti, sono la noia, il basso controllo degli impulsi, il tentativo di diminuire il parkinsonismo, la possibilità di indurre un effetto ansiolitico o antidepressivo (5,12,13). Inoltre, l'osservazione che l'astinenza da fumo possa esacerbare i sintomi psichiatrici rende certamente più significativa la questione dell'efficacia del fumo come auto-medicazione nella schizofrenia (5,14,15).

Neurobiologia della schizofrenia e effetti fisiologici del fumo

La nostra conoscenza della neuroanatomia funzionale della schizofrenia ci permette di evidenziare alcuni legami neurobiologici tra questa grave malattia mentale ed il comportamento tabagico. Gli studi dimostrano che l'azione della nicotina si esplica a livello mesencefalico modulando l'attività dei neuroni dopaminergici. La nicotina attiva il sistema delle vie di rinforzo in maniera simile a quella delle altre sostanze d'abuso. Gli impulsi eccitatori dalla corteccia prefrontale incrementano la trasmissione mesolimbica della dopamina; in modo contrario, dall'inattivazione della corteccia prefrontale risulta una minor quantità di dopamina rilasciata dai neuroni mesolimbici (8,16). La disfunzione della corticale prefrontale e la sua associazione

con i sintomi negativi sono fenomeni largamente riconosciuti nella schizofrenia (8,17). Il fumo di sigaretta produce effetti sia a livello biochimico che comportamentale: Benowitz (1988) ha studiato il suo effetto attivante (arousal), specialmente se si fuma nelle prime ore della mattina, e quello rilassante nelle situazioni stressanti. Un altro studio ha dimostrato il transitorio ma significativo miglioramento nei sistemi di input uditivo dei pazienti schizofrenici (19), questo ha condotto a ipotizzare che i pazienti schizofrenici fumino per rimediare parzialmente ai deficit nei processi sensoriali e attentivi. Inoltre il fumo di sigaretta è associato ad una diminuita incidenza di Parkinson idiopatico nella popolazione generale, suggerendo che il fumo abbia un effetto protettivo sul sistema dopaminergico (20). Gli studi sulla popolazione schizofrenica sono però poco chiari riguardo alla presenza di parkinsonismo indotto da neurolettici (10,21). Gli effetti del fumo di sigaretta sui trattamenti farmacologici della schizofrenia si manifestano nella modulazione degli effetti collaterali e nell'accelerazione del metabolismo dei neurolettici. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che fumare generalmente innalza la clearance dei farmaci antipsicotici (22): questo richiede ai fumatori maggiori dosi di antipsicotico per raggiungere gli stessi livelli nel plasma dei non-fumatori. E' stato ipotizzato che il comportamento tabagico potrebbe essere un indicatore di severità del disturbo schizofrenico (6) ma questo dato è difficile da interpretare, poiché le alte dosi di neurolettico potrebbero riflettere un effetto metabolico piuttosto che una reale differenza nella gravità della malattia. Un'altra difficoltà nel comprendere la relazione tra fumo e i sintomi della schizofrenia riguarda la differenza che ha una somministrazione acuta di nicotina rispetto ad una consumazione cronica. Partendo dallo studio di modelli animali (23,24), gli effetti acuti della nicotina porterebbero ad una diminuzione dei sintomi negativi e un aumento di quelli positivi. Dall'altra parte, il consumo cronico di nicotina causerebbe una desensibilizzazione dei recettori nicotinici, e i pazienti schizofrenici utilizzerebbero il fumo di sigaretta per alleviare i sintomi positivi (1,25). L'obiettivo dello studio è indagare la relazione tra schizofrenia e comportamento tabagico in utenti del C.S.M. di Guastalla (Modulo Psichiatrico Nord della A.U.S.L. di Reggio Emilia), valutando il tasso di fumatori e la severità di assunzione di tabacco. Confrontando il campione con la popolazione generale e i dati così ottenuti con la letteratura esistente.

Materiale e Metodi

Campionamento

Abbiamo incluso tutti i pazienti schizofrenici che frequentano la struttura nelle attività programmate di Laboratorio Protetto (n=15) e un paziente ricoverato. Il campione è composto da 16 pazienti (5 donne; 11 maschi) e soddisfa i criteri per le diagnosi ICD-9 di Schizofrenia (n=14) e disturbo schizoide (n=2). A tutti i soggetti è stato richiesto il consenso (firma del consenso informato) per la somministrazione del test e a tutti sono stati esplicitati il significato e gli scopi della ricerca (obiettivi non diagnostici). E' stato garantito l'anonimato.

Definizione di comportamento tabagico

In questo studio quando parliamo di consumo di tabacco ci riferiamo al fumo di sigaretta. Non è stata fatta un'analisi della marca di sigarette fumate dai pazienti ma siamo consapevoli che in larga misura si tratta di un "tipo economico", date le scarse possibilità economiche di questi pazienti. Qui proponiamo una definizione di comportamento tabagico (smoking behaviors) già presente in letteratura (3) secondo tre livelli descrittivi: fumatore, fumatore grave, dipendenza da nicotina. Nelle inchieste epidemiologiche psichiatriche si parla di fumatore quando l'uso di tabacco è giornaliero. Quando il numero di sigarette giornaliere è ≥ 30 la maggior parte degli studi si riferisce a tale situazione come fumatore grave. I fumatori tendono a mantenere lo stesso numero di sigarette giornaliere, quindi il numero di sigarette per giorno è considerato una misura relativamente stabile della dipendenza da nicotina (18). Vi sono però differenze individuali nel metabolismo della nicotina e queste possono influenzare le quantità della sostanza nel cervello (26). Non esiste una definizione univoca per la dipendenza da nicotina, l'ICD-10 e il DSM-IV° TR propongono le loro. In questo studio è stata utilizzata la definizione di dipendenza misurabile attraverso il Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)(27), che nonostante alcuni problemi psicometrici (28) è il test maggiormente utilizzato per la misura della dipendenza da nicotina (29). Il FTND ha sei items e il punteggio totale varia da 0 a 10. La dipendenza da nicotina è definita da un punteggio di 6 o maggiore (30). La ricerca ha individuato in particolare due items, ognuno dei quali varia da 0 a 3, che meglio rappresentano la dipendenza: l'item 1 (il tempo che passa per la prima sigaretta del giorno) e l'item 4 (il numero di sigarette fumate per giorno). La somma dei loro punteggi individua l'indice di gravità HSI (heaviness of smoking index). Un elevato HSI ($HSI \geq 4$) è un buon indicatore di grave dipendenza da nicotina (31). E' stata inoltre studiata l'applicabilità e l'efficacia di questo test per la popolazione schizofrenica (32,33). In questo studio sono stati seguiti i suggerimenti e le correzioni proposte da queste ricerche (Tab 1).

Tabella 1: Il FTND e le correzioni proposte dall'intervista cognitiva di Steinberg e Prochaska

#		Test di Fagerström per la dipendenza da Nicotina Fagerström Test for Nicotine Dependence - FTND	Punteggio
1	Al risveglio fumi una sigaretta dopo	5 minuti	3
		6-30 minuti	2
		31-60 minuti	1
		oltre un'ora	0
2	Trovi difficile non fumare dove è proibito	si	1
		no	0
3	Quale sigaretta troveresti difficile da lasciare?	la prima del mattino	1
		qualsiasi altra	0
4	Quante sigarette fumi al giorno?	da 10 in giù	0
		da 11 a 20	1
		da 21 a 30	2
		oltre 30	3
5	Fumi più nella prima ora dopo il risveglio che nel resto della giornata?	si	1
		no	0
6	Fumi anche se stai male e sei costretto a letto?	si	1
		no	0

Tabella 1

1	a	ti è permesso fumare a casa/in residenza?
	b	ti svegli nella notte per fumare una sigaretta?
	c	ti svegli nella notte col disperato bisogno di fumare una sigaretta?
2	a	hai la possibilità di andare fuori a fumare quando vuoi?
	b	quanto tempo passa tra una sigaretta e l'altra?
4		prendi sigarette da altri e le finisci?

Risultati

I dati raccolti sono stati riportati in una unica tavola (Tab 2). Nel campione preso in esame, il 62,5% dei soggetti è un fumatore (10/16). Secondo i criteri di dipendenza considerati ($FTND \geq 6$), il 50% dei fumatori ha sviluppato una grave dipendenza da nicotina. Solo uno dei soggetti ha dichiarato di fumare più di 30 sigarette al giorno. L'indice HSI è significativo per la maggior parte dei fumatori, ed in due casi (protocolli 3, 11) si presenta elevato anche se il punteggio totale del FTND non raggiunge i criteri per la dipendenza. Come prevedibile dalla letteratura esistente, anche in questo caso il tasso di prevalenza è superiore a quella della popolazione generale: 62,5% contro un 27,1% in Italia (4).

I dati sono stati elaborati con SPSS, seguendo l'analisi delle tabelle di contingenza (Tab. 3). I controlli di riferimento riguardano la popolazione generale italiana (4). Poiché le frequenze attese sono minori di 5, è stato eseguito il test esatto di Fisher (p-value calcolato .003). Questo valore ci conferma che tale differenza non è casuale, quindi statisticamente significativa. Sarà poi compito dei clinici valutare se questa differenza è anche " clinicamente significativa". Come già individuato in altri studi (3) anche nel campione esiste una differenza tra sessi nel comportamento tabagico. In questo caso, anche se la differenza tra le donne fumatrici e non è

praticamente nulla, negli uomini è ben evidente (Tab 4).

Tabella 2 : Caratteristiche del campione e punteggi

Protocolli	Stato	Punteggio totale FTND	Indice HSI
1	non fumatore	/	/
2	fumatore	7	6
3	fumatore	5	4
4	non fumatore	/	/
5	fumatore	6	4
6	fumatore	6	3
7	fumatore	4	3
8	fumatore	4	3
9	non fumatore	/	/
10	fumatore	6	5
11	fumatore	5	4
12	fumatore	7	5
13	non fumatore	/	/
14	fumatore	4	3
15	non fumatore	/	/
16	non fumatore	/	/

Tabella 2

Tabella 3: analisi della tabella di contingenza, correzione di continuità e test esatto Fisher

	Schizofrenici	Controlli	P
fumatori	10 (62,5%)	1837 (27,1%)	0,003
non fumatori	6 (37,5%)	4936 (72,9%)	

Tabella 3

Tabella 4: percentuale di fumatori tra maschi e femmine

	fumatore	non fumatore	P
Maschi	8/10 (80%)	3/6 (50%)	ns
Femmine	2/10 (20%)	3/6 (50%)	

Tabella 4

Discussione

Il principale risultato di questo studio è che conferma, anche in una piccola realtà come quella studiata, che la prevalenza di fumatori tra i pazienti schizofrenici nei

confronti della popolazione generale è più elevata. Undici di 16 pazienti con schizofrenia (62%) sono fumatori. Questo campione presenta una percentuale piuttosto bassa rispetto alla media di altri studi, ma in linea con la variabilità individuata in letteratura (5,6). Anche l'analisi dei sessi segue le stesse distinzioni (3). È interessante notare che a tutti i pazienti è permesso fumare a casa e in residenza, in spazi dedicati (domanda 1.a.). Questo dato ci permette di evitare le possibili influenze di una restrizione sulla rappresentatività del test. Le altre domande proposte dall'intervista cognitiva non sono state significative per il campione, eccezion fatta per il tempo che intercorre tra una sigaretta e la successiva (domanda 2.b.): un più alto grado di dipendenza è accompagnato ad un minor tempo tra una sigaretta e l'altra. Un elemento di curiosità è che solo un soggetto [protocollo 2] ha risposto positivamente all'ultima richiesta (domanda 4). In questo studio non sono state raccolte informazioni riguardanti l'iniziazione al fumare ma un numero di studi crescente sta procurando evidenze a supporto dell'ipotesi che la vulnerabilità alla schizofrenia (piuttosto che la schizofrenia stessa) sia associata al comportamento tabagico cronico. Alcuni studi hanno riportato che l'associazione con il consumo di tabacco compaia prima dell'insorgere della malattia, e non possa essere spiegata dal periodo prodromico (34-37). Tale vulnerabilità è descritta da un'anormalità neurofisiologica a base genetica che può essere temporaneamente corretta da un alto picco di nicotina (38). Questa anomalia è associata ad una disfunzione di uno specifico recettore nicotinico ippocampale ($\alpha 7$) (39,40). Se l'ipotesi biologica è affascinante altri studi ci ricordano che i fattori socioculturali ed economici possono essere determinanti. In uno studio condotto in India i tassi di prevalenza e di gravità, sebbene fossero superiori rispetto alla popolazione psichiatrica, non erano significativi verso la popolazione generale (41). In conclusione, gli studi che osservano l'associazione tra fumo e schizofrenia dovrebbero sempre tenere presente che dove è presente una vulnerabilità genetica agisce sempre un'influenza ambientale particolare.

Limitazioni

Il primo evidente limite dello studio è la numerosità del campione. Ulteriori analisi statistiche non sono possibili perché la stratificazione secondo sesso, età, grado di dipendenza porterebbe a confronti, sebbene possibili da un punto di vista statistico e desiderabili per gli scopi dell'articolo, logicamente scorretti e parziali. La generalizzazione dei dati è limitata. Il campionamento non è stato casuale, hanno partecipato quei soggetti che hanno frequentato nel periodo prescelto le attività del Laboratorio Protetto. Come criterio d'inclusione non è stata utilizzata un'intervista diagnostica semi-strutturata, come alcuni studi in letteratura propongono, ma abbiamo individuato la categoria diagnostica direttamente dalla cartella clinica. Non è stata presa in considerazione la terapia farmacologica individuale, né la presenza in comorbilità di altre patologie mediche. L'utilizzo di uno strumento altamente standardizzato e un setting di somministrazione costante danno buona validità ai dati raccolti. Lo studio svolto è frutto di un'attività di tirocinio di 40 ore e quindi i tempi e le metodologie adottate sono state brevi e semplici.

Conclusioni

L'abitudine tabagica delle persone affette da malattia mentale è un dato di quotidiana osservazione, tanto da essere considerata quasi una loro caratteristica identificativa e diventando elemento di definizione stigmatizzante, con variabili le più disparate a seconda dell'osservatore. Dalla "morfologia recettoriale" del fine ricercatore scientifico, al "si vede che non hanno niente da fare" dell'uomo della strada. Consapevoli di questi aspetti, abbiamo cercato di offrire un contributo alla comprensione di questo comportamento che avesse una pretesa di oggettività, di rigore metodologico, se non di scientificità. Nel piccolo della nostra esperienza clinica abbiamo pertanto verificato e consolidato ciò che la letteratura più autorevole riporta sull'argomento, confermando la correlazione esistente tra fumo di sigarette e Psicosi Schizofrenica e che tale relazione afferisce a motivazioni diverse, applicabili al campo della biochimica, della neuroanatomia, della neurofisiologia, della psicologia, della sociologia. Il ché rende giustizia della nostra idea che la malattia mentale è una patologia complessa, che sfugge ad ogni riduzionismo, che non può essere affrontata, sia a livello diagnostico che terapeutico, se non tenendo conto di un approccio di tipo bio-psico-sociale, che deve guidare l'attenzione degli apparati di cura. La nostra indagine ci ha ribadito in questa prospettiva, ci ha confermato che i nostri pazienti sono un campione clinicamente attendibile e ci ha, forse, fornito lo spirito per un autorevole eventuale contraddittorio sia con il fine ricercatore scientifico che con l'uomo della strada.

Ringraziamenti

Per aver reso possibile questo studio ringraziamo sentitamente il Direttore del Modulo DSM Nord, dr. Raffaele Bertolini, il Direttore S.O.C. Residenze e Semiresidenze Modulo DSM Nord, dr. Stefano Mazzacurati, le coordinatrici infermieristiche, signora Patrizia Ferrari ed Annalisa Zanoni, l'infermiere psichiatrico referente per il laboratorio protetto, sig. Novello Ianelli.

Bibliografia

- 1) Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 8: 93– 102.
- 2) Hughes JF, Hatsukamy DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 993– 7.
- 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) Gallus S, Pacifici R, Colombo P, La Vecchia C, Garattini S, Apolone G, Zuccaro P. Tobacco dependence in the general population in Italy. *Ann Oncol* 2005; 16: 703– 6.
- 5) Glassman AH. Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-53.
- 6) de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla J, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 453–5.
- 7) Llerena A, de la Rubia A, Peñas-Lledo EM, Diaz FJ, de Leon J. Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2003; 60:

313– 7.

- 8) Kaplan HI, Sadock BJ. *Psichiatria: manuale di scienze del comportamento e psichiatria clinica*. 8th ed., Centro Scientifico Internazionale, Torino, 1999: 375-90; 433-5.
- 9) Sandyk R, Kay SR. Tobacco addiction as a marker of age at onset of schizophrenia. *Int J Neurosci* 1991; 57: 259–62.
- 10) Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1189– 94.
- 11) Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Comm Psychiatry* 1994; 45: 204– 6.
- 12) de Leon J. Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1996; 22: 405–9.
- 13) Kosten TR, Ziedonis DM. Substance abuse and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 181–6.
- 14) Fagerstrom K-O, Lunell E, Molander L. Continuous and intermittent transdermal delivery of nicotine: Blockade of withdrawal symptoms and side effects. *J Smoking-Related Dis* 1991; 2: 173-80.
- 15) Dalack GW, Meador-Woodruff JH. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of literature. *Schiz Res* 1996; 22:133-41.
- 16) Carlson NR. *Fisiologia del Comportamento*. Piccin, Padova, 2001: 484-97.
- 17) Pancheri P. *La Schizofrenia. Trattato Italiano di Psichiatria* 3th ed., Elsevier Masson, Milano, 2007: 65-92.
- 18) Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318– 30.
- 19) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1856-61.
- 20) Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross, GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: False association or etiologic clue? *Neurology* 1995; 45: 1041-51.
- 21) Menza MA, Grossman N, Van Horn M, Cody R, Forman N. Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 109-15.
- 22) Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards A L, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 329-32.
- 23) Imperato A, Mulas A, Di Chiara G. Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol.* 1986; 132: 337-8.
- 24) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-86.
- 25) Collins AC, Bhat RV, Pauly JR, Marks MJ. Modulation of nicotine receptors by chronic exposure to nicotinic agonists and antagonists. In G. Bock (Ed.): *The Biology of Nicotine Dependence*. New York, 1990: 68-82.
- 26) de Leon J, Diaz FJ, Beconã E, Gurpegui M, Jurado D, Gonzalez-Pinto A. Exploring brief measures of nicotine dependence. *Addict Behav* 2003; 28: 1481– 6.
- 27) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrfm KO. The Fagerstrfm Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance

Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119–27.

28) Richardson CG, Ratner PA. A confirmatory factor analysis of the Fagerstrom test for nicotine dependence. *Add Behav.* 2005; 30: 697–709.

29) Johnson EO, Morgan-Lopez AA, Breslau N, Hatsukami DK, Bierut LJ. Test of measurement invariance of the FTND across demographic groups: assessment, effect size, and prediction of cessation. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 93:260-70.

30) Fagerstrom, KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR. Nicotine dependence versus smoking prevalence: Comparison among countries and categories of smokers. *Tobacco Control* 1996; 5: 52–6.

31) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes per day. *Br J Addict* 1998; 84: 791– 800.

32) Steinberg ML, Williams JM, Steinberg HR, Krejci JA, Ziedonis DM. Applicability of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in smokers with schizophrenia. *Addict Behav* 2005; 30: 49– 59.

33) Prochaska JJ, Leek DN, Hall SE, Hall SM. Cognitive interviews for measurement evaluation of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) in smokers with schizophrenia spectrum disorders. *Addict Behav* 2007; 32: 793-802.

34) de Leon J, Becon˜a E, Gurpegui M, Gonzalez-Pinto A, Diaz FJ. The association between high nicotine dependence and severe mental illness may be consistent across countries. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 812–6.

35) de Leon J, Tracy J, McCann E, McGrory A, Diaz FJ. Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in another US psychiatric hospital. *Schizophr Res* 2002a; 56: 55–65.

36) de Leon J, Diaz F J, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2002b; 56: 47–54.

37) Gurpegui M, Martinez-Ortega JM, Aguilar MC, Diaz FJ, Quintana H M, de Leon J: Smoking initiation and schizophrenia: a replication study in a Spanish sample. *Schizophr Res* 2005; 76 (1).

38) Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, et al. Association of promoter variants in the $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptor gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085– 96.

39) Stassen HH, Bridler R, Hagele S, Hergesberg M, Mehmanna B, Schinzel A et al. Schizophrenia and smoking: evidence for a common neurobiological basis? *Am. J Medical Genetics* 2000; 96: 173-7.

40) De Luca V, Wong A, Muller DJ, Wong G, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and $\alpha 7$ nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharm* 2004; 29: 1522-6.

41) Srinivasan TN, Thara R. Smoking in schizophrenia—all is not biological. *Schizophr Res* 2002; 56: 67–74.

L'istituzione in cui il lavoro è stato svolto è il Centro di Salute Mentale di Guastalla, Az. U.S.L. di R.E.

Corrispondenza a:

Luca Passoli, tel 3483046142, luca.passoli@studio.unibo.it

Alberto Ferrari, tel (vedi sul foglio stampato), fax (vedi sul foglio stampato), ferrarial@ausl.re.it

