



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia Generale
Dipartimento di Filosofia, Sociologia, Pedagogia e Psicologia Applicata**

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato Finale

**Progetto Genesis: analisi sul consumo di sigarette in
fumatori affetti da Disturbo dello Spettro
Schizofrenico,
a seguito del passaggio alla sigaretta elettronica**

*Genesis Project: Analysis of cigarette consumption in smokers with
Schizophrenia Spectrum Disorder, following the transition to electronic
cigarettes*

***Relatrice:* Prof.ssa Ines Testoni**

***Laureanda:* Matilda Cattaneo**

***Matricola:* 2011167**

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO I Le parole chiave di Genesis: <i>Schizofrenia e fumo</i>	3
1.1 Il disturbo dello Spettro Schizofrenico	3
1.1.1 <i>Sintomi positivi</i>	4
1.1.2 <i>Sintomi Negativi</i>	5
1.1.3 <i>Sintomi disorganizzati</i>	5
1.1.4 <i>Eziologia dei disturbi dello spettro schizofrenico</i>	6
1.1.5 <i>Il ruolo dei neurotrasmettitori</i>	7
1.2 Gli effetti del fumo di sigaretta convenzionale	8
1.2.1 <i>Nella popolazione affetta da disturbo dello spettro schizofrenico</i>	8
1.3 Gli effetti della sigaretta elettronica JUUL	9
CAPITOLO II Il Progetto Genesis.....	11
2.1 Introduzione al Progetto Genesis.....	11
2.2 Gli obiettivi dello studio	11
2.3 Ipotesi sperimentale	12
2.4 Il metodo	12
2.4.1 <i>I criteri di inclusione ed esclusione</i>	12
2.4.2 <i>Gli strumenti</i>	13
2.4.3 <i>La procedura</i>	15
2.4.4 <i>Il campione</i>	17
CAPITOLO III I risultati.....	19
3.1 Introduzione ai risultati.....	19
3.2 I casi singoli	20
3.2.1 <i>Il caso più esteso</i>	20
3.2.2 <i>I casi più eclatanti</i>	22
3.2.3 <i>Il caso di drop-out</i>	24
3.3 Descrizione dei risultati	24
CAPITOLO IV Discussione	27
4.1 Interpretazione dei dati e collegamenti con la letteratura esistente	27

4.2	I punti di forza e le limitazioni dello studio	28
4.3	Possibili suggerimenti per l'analisi dei dati alla fine del Progetto Genesis e per le ricerche future.....	29
CAPITOLO V Conclusioni		31
BIBLIOGRAFIA.....		32

*A mio papà, a mia mamma e a mia sorella, il vostro sostegno
significa tutto*

Alle mie migliori amiche, quelle datate e quelle nuove

*Alla gentile dottoressa Maibrit Arbien, che mi ha seguita e
sostenuta durante tutto questo percorso*

INTRODUZIONE

Il progetto Genesis è uno studio multicentrico internazionale, che mira ad esplorare le abitudini di consumo di sigarette tra gli individui diagnosticati con il Disturbo dello Spettro Schizofrenico. Questo studio si concentra specificatamente sugli effetti dell'introduzione delle sigarette elettroniche come alternativa alle sigarette convenzionali, all'interno di questa popolazione, ambito ancora poco esplorato.

Il Progetto Genesis coinvolge un campione selezionato di fumatori che hanno volontariamente integrato le sigarette elettroniche nelle loro abitudini di consumo di sigarette convenzionali. Osservando e analizzando le loro esperienze nel corso di un anno, il progetto mira ad ottenere spunti su eventuali benefici ed implicazioni di questa transizione.

Per garantire la raccolta di dati affidabili e completi, sono state utilizzate diverse metodologie durante lo studio. Queste includeranno visite, diari clinici, raccolta di dati fisiologici (come la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, eccetera) e il monitoraggio mensile del numero di sigarette convenzionali e di pods (ricariche delle sigarette elettroniche) utilizzati dai soggetti, il tutto nel corso di un anno. Attraverso l'analisi dei dati raccolti, la ricerca si concentra sulla valutazione dei cambiamenti nelle abitudini di consumo di sigarette, nella dipendenza da nicotina, nella modifica dei sintomi del disturbo e nelle esperienze soggettive dopo l'integrazione della sigaretta elettronica.

Il progetto Genesis rappresenta un passo significativo verso una migliore comprensione dei modelli di consumo di sigarette in questa specifica popolazione, con l'obiettivo finale di informare le politiche e le pratiche di salute mirate a migliorare la qualità di vita delle persone affette da Disturbo dello Spettro Schizofrenico.

Il presente elaborato si compone di cinque capitoli, strutturati come segue: il primo capitolo presenta la descrizione del Disturbo dello Spettro Schizofrenico e la descrizione degli effetti del fumo, sia su persone affette da tale disturbo che su persone sane; il secondo capitolo presenta lo scopo della ricerca, quindi l'analisi del progetto Genesis, le ipotesi sperimentali su cui si basa, la sua possibile utilità nel mondo della salute mentale e la descrizione della metodologia applicata dal progetto, pertanto gli strumenti utilizzati, la procedura per la raccolta dei dati e il campione di popolazione scelto; il terzo capitolo presenta la descrizione e l'analisi dei casi dei partecipanti e i risultati che sono emersi da

suddetta analisi; il quarto capitolo riporta la discussione dei risultati, i punti di forza e le limitazioni del progetto, le possibili implicazioni della ricerca per la psicologia e i suggerimenti per le future ricerche in questo campo, il quinto ed ultimo capitolo riporta le conclusioni.

CAPITOLO I

Le parole chiave di Genesis: *Schizofrenia e fumo*

1.1 Il disturbo dello Spettro Schizofrenico

Lo spettro schizofrenico, secondo la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), è un ventaglio di disturbi psicotici che include la schizofrenia, il disturbo schizotipico di personalità, il disturbo delirante, il disturbo psicotico breve, il disturbo schizofreniforme, il disturbo schizoaffettivo, i disturbi psicotici indotti da sostanze, il disturbo psicotico indotto da altre condizioni mediche e altri disturbi (American Psychiatric Association [APA], 2013).

È importante evidenziare che la schizofrenia non può essere considerata come la generalizzazione dei disturbi psicotici, in quanto è solo uno dei molti disturbi che compongono lo spettro schizofrenico, ciascuno dei quali è caratterizzato da attributi distinti ed approfonditamente analizzati e descritti nel DSM-5.

Di seguito andremo ad evidenziare la schizofrenia nello specifico.

La schizofrenia è un disturbo cronico, con un substrato eterogeneo che comprende la sfera genetica, neurobiologica e ambientale.

Questo disturbo influisce sulle prime fasi dello sviluppo del cervello, ed è tipicamente espresso tramite una combinazione di sintomi psicotici – allucinazioni, deliri e disorganizzazione – e disfunzioni cognitive e motivazionali (Kahn et al., 2015).

Solitamente i sintomi della schizofrenia emergono durante l'adolescenza o nei primi anni dell'età adulta (la compromissione delle funzioni cognitive può mostrarsi anche durante l'infanzia) (Kring et al., 2017).

Il primo criterio A diagnostico della schizofrenia, secondo il DSM-5, comprende:

- Deliri
- Allucinazioni
- Pensiero/eloquio disorganizzato
- Comportamento disorganizzato o catatonico
- Sintomi negativi (come, ad esempio, la diminuzione dell'espressione emotiva o l'abulia)

Il secondo criterio B esplicitato dal DSM-5 afferma che il disturbo deve influenzare negativamente il livello del funzionamento dell'individuo in una o più aree della sua vita, tra cui il lavoro, le relazioni interpersonali o la cura di sé, tutti ambiti che devono risultare

significativamente al di sotto della soglia a cui l'individuo arrivava prima dello scatenarsi dei primi sintomi.

Il terzo criterio C del DSM-5 comprende che i segni del disturbo debbano essere presenti per un periodo di almeno sei mesi, arco di tempo nel quale dev'essere incluso almeno un mese di sintomi in fase acuta.

Oltre a ciò, secondo i criteri D ed E del DSM-5 devono essere stati eliminati in diagnosi differenziale i disturbi schizoaffettivo, depressivo e bipolare con caratteristiche psicotiche, e i sintomi psicotici non devono essere conseguenza di abuso di sostanze, farmaci o altre condizioni mediche.

L'ultimo criterio F determina che in caso di persona con diagnosi di disturbo dello spettro autistico/della comunicazione durante l'infanzia, prima dell'affioramento dei sintomi psicotici, è necessario che allucinazioni o deliri, in aggiunta agli altri sintomi elencati nel criterio A, siano presenti per almeno un mese, affinché si possa fare la diagnosi di schizofrenia.

Preso singolarmente, nessuno dei criteri del DSM-5 descritti sopra è sufficiente a poter diagnosticare la schizofrenia ad una persona, dato che questo disturbo rappresenta una costellazione di più segni e sintomi, associati alla compromissione delle sfere sociale e occupazionale della persona.

La prevalenza della schizofrenia, ossia la proporzione della popolazione che ha questo disturbo in un determinato periodo di tempo, è di 5 persone su 1000 (Messiasi et al., 2007).

Nelle seguenti pagine verranno analizzate più approfonditamente le tre principali categorie di sintomi dello spettro schizofrenico.

1.1.1 Sintomi positivi

I sintomi positivi, secondo l'APA (2013), comprendono un cambiamento nel modo di pensare, agire e percepire il mondo della persona, portandola ad elaborare gli stimoli ambientali presenti in maniera distorta, oppure a crearne altri non presenti nella realtà.

I sintomi positivi si compongono di:

- Deliri, ossia convinzioni in contrasto con la realtà dei fatti e accentuate dal singolo, anche a seguito di evidenze che le contraddicono (Kring et al., 2017).

I deliri sono considerati da molti come una delle caratteristiche centrali della schizofrenia e dei disturbi dello spettro schizofrenico più in generale (Harrow et al.,

2004).

- Allucinazioni, ossia esperienze sensoriali in assenza di alcuno stimolo ambientale (Kring et al., 2017); nel 70% dei casi le allucinazioni sono di natura uditiva, e nel 50% di questi casi si presentano almeno una volta anche allucinazioni visive (Sommer et al., 2012).

1.1.2 Sintomi Negativi

I sintomi negativi sono dei deficit comportamentali che riguardano motivazione, interesse, espressione verbale ed espressione emotiva, tendenzialmente rappresentano uno stile di vita molto basso (Kring et al., 2017).

I principali sintomi negativi sono i seguenti:

- Abulia, diminuzione o assenza della motivazione;
- Asocialità, le persone affette da schizofrenia presentano gravi compromissioni nella sfera sociale;
- Anedonia del piacere anticipatorio (Kring et al., 2010), il piacere consumatorio sembra rimanere intatto;
- Appiattimento dell'affettività, che si riferisce alla mancanza di espressione delle emozioni tramite, ad esempio, espressioni facciali o tono della voce (Kring et al., 2017);
- Alogia, che si riferisce a una produzione verbale significativamente ridotta rispetto a individui sani.

Questi sintomi negativi tendono a perdurare a seguito dell'episodio acuto e hanno delle conseguenze importanti sulla qualità di vita del soggetto (Kring et al., 2017).

1.1.3 Sintomi disorganizzati

I sintomi disorganizzati della schizofrenia si sono rivelati cruciali nella compromissione del funzionamento sociale, lavorativo e quotidiano delle persone affette dal disturbo, e anche nel decorso del disturbo.

I sintomi disorganizzati si ramificano in due categorie principali: la prima è quella dell'eloquio disorganizzato, conosciuto anche come disturbo formale del pensiero, denota l'incapacità di organizzare coerentemente le idee e di esprimersi in modo comprensibile all'interlocutore. A volte, tale elocuzione risulta confusa a causa del fenomeno noto come "allentamento dei nessi associativi" o "deragliamento", per il quale la persona riesce in qualche modo a comunicare con gli altri, faticando però a mantenere

una coerenza tematica. Di fatto, l'individuo sembra fluttuare senza un filo conduttore tra una serie di associazioni evocate da idee passate.

L'eloquio disorganizzato non è associato a problemi nella produzione del linguaggio, bensì a problemi delle funzioni esecutive (*problem-solving*, pianificazione e capacità di creare associazioni tra pensieri ed emozioni) (Kring et al., 2017).

La seconda categoria di sintomi disorganizzati è il comportamento disorganizzato: le persone che presentano questo sintomo possono avere improvvisi attacchi di agitazione, adottare uno stile atipico e comportarsi in maniera inconsueta, talvolta infantile. Questi comportamenti possono sfociare in catatonia, un sintomo che si esprime con movimenti e gesticolazioni delle dita, delle mani e delle braccia peculiari e complessi, che, per quanto fuori dal comune, sembrano essere finalizzati a uno scopo. Oltre all'aumento della gesticolazione e della sua complessità, si può riscontrare un aumento generico dell'attività (eccitazione elevata, agitazione degli arti e alto dispendio energetico, simile alla mania) (Kring et al., 2017).

All'estremo opposto vi è la immobilità catatonica, la persona quindi assume una posizione inconsueta per un periodo di tempo molto lungo. Grazie alla nuova generazione di farmaci, la catatonia è ormai un sintomo molto raro (Kring et al., 2017).

1.1.4 Eziologia dei disturbi dello spettro schizofrenico

Tutti i disturbi che fanno parte del ventaglio dello spettro schizofrenico hanno una eziologia particolarmente complessa e difficile da associare ad una singola causa.

Alcuni studi familiari riportano che la componente genetica abbia una importanza determinante nella suscettibilità dei disturbi mentali, ma sembra che agisca in sinergia con i fattori ambientali (Kring et al., 2017).

Risultati di alcuni studi sulla correlazione tra grado di parentela e probabilità di maggiore vulnerabilità allo sviluppo di disturbi psicotici evidenziano che c'è un rischio significativamente maggiore di sviluppare la schizofrenia tra i parenti di primo grado dei probandi (quindi delle persone affette da schizofrenia) con insorgenza recente in età adulta, rispetto ai parenti di primo grado dei casi di controllo. (Subotnik et al., 2017)

Studi con soggetti adottati da genitori affetti da schizofrenia hanno portato forti evidenze del fatto che la schizofrenia venga sviluppata in gran parte tramite ereditarietà genetica (Walker et al., 2003).

Oltre all'ipotesi genetica, è comunque importante considerare anche che un soggetto con

schizofrenia ha in comune con i suoi genitori non solo i geni, ma bensì anche le esperienze di vita, questo a sottolineare il ruolo altrettanto fondamentale dell'ambiente nello sviluppo dei disturbi mentali (Kring et al., 2017).

1.1.5 Il ruolo dei neurotrasmettitori

Negli ultimi 50 anni si è pensato che la teoria dopaminergica fosse l'unica legata allo sviluppo di psicosi; ad oggi, però, oltre a questa teoria (che rimane fondamentale per lo studio dei disturbi dello spettro schizofrenico e che sta alla base dei meccanismi di molti antipsicotici) se ne aggiungono altre due: la teoria serotoninergica e la teoria dei recettori NMDA (Stahl et al., 2018).

Di seguito verranno analizzate brevemente queste tre teorie.

Secondo la teoria dopaminergica, la schizofrenia sarebbe provocata da una iperattivazione data da un eccesso di dopamina. Queste conclusioni sono state tratte dalle analisi sui farmaci antipsicotici, che agiscono da antagonisti della dopamina legandosi ai recettori dopaminergici D2 e diminuendone quindi l'effetto (Kring et al., 2017).

Nonostante le prove scientifiche a suo favore, la teoria dopaminergica non è abbastanza esaustiva da poter coprire tutti i sintomi della schizofrenia (l'iperattivazione del sistema dopaminergico è legato infatti ai sintomi positivi e disorganizzati, non a quelli negativi), inoltre i neuroni dopaminergici modulano e sono modulati dall'attività di altri neurotrasmettitori che possono influenzare lo sviluppo e le caratteristiche del disturbo (Stahl et al., 2018).

Secondo la teoria del glutammato, l'ipoattivazione dei recettori NMDA nella corteccia prefrontale (causata, si pensa, da neurosviluppo anormale) sugli interneuroni GABA porta alla riduzione dell'inibizione del GABA sul sistema glutammaergico, il quale risulta iperattivato.

Questa iperattivazione glutammaergica potrebbe stimolare la sovrapproduzione di dopamina del sistema mesolimbico nell'area tegmentale ventrale, che causa le allucinazioni uditive e i deliri paranoidi (Stahl et al., 2018).

La teoria serotoninergica è stata sviluppata per le psicosi causate da malattie neurodegenerative quali Alzheimer o Parkinson. Queste malattie sono causate da una ipoattivazione dopaminergica, è ovvio che i farmaci che bloccano la produzione di dopamina non sono adatti a combattere le psicosi causate da esse. Vi sono dei farmaci, però, che sono antagonisti dei recettori 5HT2A senza essere antagonisti dei recettori D2

della dopamina. Essi si sono rivelati efficienti nel trattamento dei sintomi psicotici causati dal Parkinson. Questo fatto fa sorgere spontaneo il quesito: se nei disturbi dello spettro schizofrenico vi sia una iperattivazione del sistema serotoninergico, come accade nei casi di psicosi causate da assunzione di allucinogeni psichedelici. L'iperattivazione del sistema serotoninergico porta a un alto rilascio di glutammato, il quale modula il rilascio di dopamina nel sistema mesolimbico nell'area tegmentale ventrale, la quale è legata coi sintomi positivi della schizofrenia (Stahl et al., 2018).

1.2 Gli effetti del fumo di sigaretta convenzionale

È ormai risaputo che il fumo di sigaretta è nocivo alla salute delle persone.

Secondo una stima dell'Organizzazione Mondiale della Salute (World Health Organization [WHO], 2023) ci sono circa 1.3 miliardi di persone al mondo che fanno uso di prodotti del tabacco, l'80% dei quali si trova in paesi con un basso/medio reddito.

L'uso di tabacco ha una mortalità di circa 8 milioni di persone all'anno, il fumo passivo invece di circa 1.2 milioni (Guerra, 2023).

Il fumo di sigaretta è stato collegato a malattie di quasi ogni organo del corpo umano, a tutt'oggi la ricerca continua a identificare nuove malattie causate dal fumo di sigaretta, tra cui malattie molto comuni quali problemi cardiovascolari, diabete, artrite reumatoide e carcinoma del colon-retto (Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2014).

1.2.1 Nella popolazione affetta da disturbo dello spettro schizofrenico

Vi è una profonda e complessa comorbidità tra il disturbo dello spettro schizofrenico e la dipendenza dal fumo di sigaretta. Questo legame ha origini sia neurobiologiche che ambientali e psicologiche.

Dei risultati di uno studio *population-based* negli Stati Uniti hanno evidenziato che la percentuale di persone che fumano tra coloro che hanno un disturbo psichiatrico era del 41%, mentre tra coloro che non avevano una diagnosi di disturbo psichiatrico era del 22.5% (Morisano et al., 2009).

Nello specifico, i tassi di consumo di tabacco nelle persone affette da schizofrenia sono tra il 45 e l'88%, queste persone sperimentano una riduzione di circa 25 anni della loro aspettativa di vita, di cui il 53% è attribuibile a condizioni legate al fumo (Lucatch et al., 2018).

Da un punto di vista neurobiologico: dopamina, norepinefrina, serotonina, glutammato e

GABA sono neurotrasmettitori influenzati dai recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs).

Questi recettori acetilcolinici sono sede di legame con la nicotina, una delle principali sostanze presenti nei prodotti da tabacco.

Dato che questi neurotrasmettitori precedentemente descritti giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo dei disturbi psicotici, è da concludere che la nicotina moduli il loro effetto in maniera diversa nelle persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico rispetto a quelle senza questo particolare disturbo.

Questo legame nasce dall'effetto che la nicotina ha su determinate regioni del cervello: la nicotina potrebbe modulare le interazioni glutammato-GABA e normalizzare la loro influenza (eccitazione ed inibizione) sull'attività dopaminergica all'interno del cervello, tramite il miglioramento della stimolazione dei recettori nicotinici (nAChRs), di base anomala nelle persone con schizofrenia (Lucatch et al., 2018).

Questa influenza sulla trasmissione e sulla circuitazione in generale, all'interno del cervello, è stato provato che allevia alcuni sintomi tipici della schizofrenia, e anche alcuni deficit cognitivi (tra cui i sintomi negativi), per questo la popolazione schizofrenica presenta una particolare vulnerabilità allo sviluppo di dipendenze da sigarette (Lucatch et al., 2018).

1.3 Gli effetti della sigaretta elettronica JUUL

Il vapore generato dal fumo di sigaretta elettronica può contenere elementi tossici per la salute delle persone, ma secondo alcuni studi la quantità di componenti potenzialmente tossici nelle sigarette elettroniche a vapore sono dalle nove alle 450 volte più basse rispetto alle componenti tossiche presenti nel fumo di sigaretta convenzionale (Goniewicz et al., 2014).

Questi dati sono conformi all'idea che la sostituzione delle sigarette convenzionali con le sigarette elettroniche possa ridurre drasticamente l'esposizione dei fumatori alle componenti tossiche legate alla combustione del tabacco; quindi, le sigarette elettroniche potrebbero rappresentare un buon sostituto per aiutare gli adulti fumatori che non hanno intenzione di smettere di fumare (Goniewicz et al., 2014).

I dispositivi JUUL in commercio in Europa, a seguito della Direttiva sui Prodotti del Tabacco 2014/40/EU, contengono un massimo di 20mg/ml di nicotina nei liquidi contenuti nei pods (Phillips-Waller et al., 2020).

La tecnologia brevettata da JUULS Labs (JUUL Labs, 2023) prevede l'utilizzo di *e-liquids* (ossia liquidi specifici per le sigarette elettroniche) che contengono nicotina sotto forma di sale di nicotina, ciò comporta un pH più acido (5.5): queste caratteristiche permettono l'assorbimento di maggiori livelli di nicotina nel flusso sanguigno, con meno irritazione rispetto a quella che può essere scatenata dall'assunzione di nicotina libera utilizzata da altre sigarette elettroniche (Prochaska et al., 2022).

CAPITOLO II

Il Progetto Genesis

2.1 Introduzione al Progetto Genesis

Come descritto nel capitolo precedente, vi è un alto tasso di morbidità e mortalità tra fumatori affetti da disturbo dello spettro schizofrenico e malattie legate al fumo, più alto delle persone senza questo tipo di diagnosi psichiatrica (Caponnetto et al., 2021); per questo è importante cercare un modo per far smettere (o diminuire) di fumare questa popolazione particolarmente vulnerabile.

Il progetto Genesis è uno studio prospettico multicentrico della durata di dodici mesi, applicato a un disegno di ricerca randomizzato, controllato, in doppio cieco e a due bracci paralleli.

Per i primi sei mesi dello studio verranno forniti ai partecipanti sigarette elettroniche e ricariche (pods), i restanti sei mesi sono di follow-up.

Per questo progetto gli sperimentatori hanno seguito il protocollo redatto dal Centro di Ricerca per la Riduzione del Danno da Fumo (Center of Excellence for the Acceleration of Harm Reduction [CoEHAR]), dell'8 maggio 2020.

Tale documento non è di dominio pubblico, da ciò ne deriva che in questo elaborato verranno sintetizzate alcune delle informazioni essenziali contenute nel suddetto protocollo, al fine di illustrare il progetto Genesis nella sua interezza.

Nelle seguenti pagine verranno descritti brevemente il disegno di ricerca utilizzato e gli strumenti che hanno permesso lo sviluppo del progetto Genesis presso la sede dell'Università degli Studi di Padova, seguendo il protocollo steso dal CoEHAR.

2.2 Gli obiettivi dello studio

Questo studio pone come obiettivo quello di valutare la variazione delle abitudini legate al fumo di prodotti del tabacco in persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico, a seguito dell'introduzione della sigaretta elettronica.

Inoltre, grazie ai dati raccolti verranno analizzate anche l'efficacia delle e-cig (*electronic-cigarettes*, sigarette elettroniche) come possibile sostituto alle sigarette convenzionali, il livello di tolleranza, il livello di gradimento e gli schemi di consumo sviluppati dai partecipanti, effettuando una comparazione tra i due bracci della ricerca che comprendono l'utilizzo di pods a concentrazione 5% di nicotina e pods a concentrazione 1.5% di nicotina.

2.3 Ipotesi sperimentale

L'ipotesi sperimentale alla base del progetto Genesis comprende che l'introduzione delle sigarette elettroniche JUULS con concentrazione di nicotina alta o bassa, a seconda del gruppo sperimentale, possa aumentare la possibilità di smettere di fumare o di diminuire le abitudini di consumo di sigarette, in persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico, a lungo termine.

Ci si aspetta un tasso di successo molto più alto nel gruppo di studio assegnato ai prodotti ad alta concentrazione di nicotina rispetto a quelli a bassa concentrazione.

2.4 Il metodo

2.4.1 I criteri di inclusione ed esclusione

È necessario che i partecipanti soddisfino i seguenti criteri di inclusione per poter partecipare al progetto:

- Adulto con più di 21 anni;
- Fuma più di dieci sigarette al giorno, da almeno un anno;
- Livello di monossido di carbonio dell'alito (eCO) maggiore di sette;
- Non sta attualmente cercando di smettere di fumare, non vorrebbe smettere nei successivi 30 giorni;
- Ha una diagnosi di disturbo dello spettro schizofrenico secondo i criteri del DSM-5;
- Comprende e dà il proprio consenso informato;
- È in grado di aderire a tutte le procedure dello studio;

Le persone che soddisfano i seguenti criteri di esclusione non sono idonee a partecipare allo studio:

- Donne incinta o che stanno allattando;
- Persone con recente storia di scompenso acuto del loro disturbo, che ha richiesto un trattamento nelle quattro settimane precedenti la prima visita;
- Persone con una storia importante di alcolismo o abuso di sostanze nei 24 mesi precedenti la visita di screening;
- Persone che stanno attualmente partecipando ad un altro studio clinico o che hanno partecipato a studi clinici che comprendono l'amministrazione di nuovi medicinali nei tre mesi precedenti il primo uso del dispositivo fornito;
- Persone che hanno o hanno avuto problemi neurologici, gastrointestinali, renali, epatici, cardiovascolari, psichiatrici, respiratori, metabolici, endocrini, ematologici

cl clinicamente rilevanti o altri disturbi importanti che, secondo lo sperimentatore, potrebbero mettere a rischio la salute della persona e/o la validità dei risultati;

- Persone che fanno uso regolare di nicotina o di tabacco che non sia tramite le sigarette convenzionali (ad esempio utilizzano e-cigarettes).

2.4.2 *Gli strumenti*

Per il compimento dello studio, vengono utilizzati diversi strumenti per misurare lo stato fisiologico, lo stato psicologico, il livello di dipendenza di sigarette convenzionali ed elettroniche e il grado di piacimento personale delle sigarette elettroniche fornite dagli sperimentatori.

Per la misura dello stato fisiologico vengono utilizzati tre strumenti principali:

- Monitor portatile di monossido di carbonio (CO), strumento di rilevazione del livello di CO nell'alito del partecipante;
- Sfigmomanometro, per individuare la pressione sanguigna (*Blood Pressure*, BP) e la frequenza cardiaca (*Heart Rate*, HR);
- Chester Step Test, in cui il partecipante deve salire e scendere da un gradino seguendo il ritmo dettato da un metronomo, per valutare la capacità aerobica del soggetto;
- Eventi avversi, rilevazione durante la quale lo sperimentatore domanda al paziente se vi sono stati problemi a livello sia fisico che, in parte, psicologico, quali ad esempio palpitazioni, mal di testa, ansia o sogni anormali, e il partecipante risponde su una scala da “*assente*” a “*severo*”.

Per lo stato psicologico del partecipante, vengono utilizzati i seguenti strumenti *self-rating* (QoL e SRMH) e *other-rating* (PANSS):

- *Quality of Life EuroQol Visual Analog Scale* (QoL EQ VAS), un test validato per misurare la percezione personale del soggetto rispetto alla sua qualità di vita in generale, viene chiesto al partecipante di osservare una scala misurata che va da zero a 100, dove 100 rappresenta la migliore salute che può immaginare e zero rappresenta la peggiore salute che può immaginare, poi gli si chiede di segnare una X sul punto della scala che indica, secondo la sua opinione, il livello della sua salute in quel giorno (Rabin et al., 2001);
- *Self Rated Mental Health* (SRMH), una misurazione composta da un solo item, viene chiesto al paziente di valutare il proprio grado di salute mentale su una scala Likert da cinque punti che vanno da “*pessimo*” a “*ottimo*”;

- *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS)*, una scala compilata dagli sperimentatori sulla base dell'osservazione del comportamento del soggetto, dalla sua anamnesi e dai dati della sua cartella clinica, composta da tre macrocategorie per valutare la gravità dei sintomi positivi (sette item), negativi (sette item) e di psicopatologia generale (16 item) delle persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico. A ciascun item si dà un valore su una scala Likert con risposte da uno a sette, alcuni esempi possono essere il livello di deliri, l'appiattimento affettivo o l'ansia mostrati dal paziente (Kay et al., 1987).

Per valutare il livello di dipendenza da sigarette convenzionali ed elettroniche dei partecipanti verranno utilizzati i seguenti test:

- *Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD)*, un questionario composto da sei domande di cui gli item uno e quattro sono impostati su scala Likert, con risposte da uno a quattro, mentre gli item due, tre, cinque e sei sono a risposta binaria. Questo test serve a valutare il livello di dipendenza da sigarette del partecipante, ad esempio "Dopo quanto tempo dal risveglio accende la sigaretta?", oppure "Fuma con maggiore frequenza nelle prime ore del giorno che nel resto della giornata?" (Fagerström, 2011; Ferketich et al., 2008);
- *Modified Cigarette Evaluation Questionnaire (mCEQ)*, un questionario di undici items valutati su una scala Likert con risposte da uno a sette, questo test analizza il livello di apprezzamento della sigaretta elettronica percepito dal partecipante, ad esempio "Quando usi la e-cig ti soddisfa?", oppure "Usare la e-cig ti calma?" (Cappelleri et al., 2007; Morean & Bold, 2022).

Vengono forniti, inoltre, ai partecipanti per i primi sei mesi della ricerca i dispositivi di sigarette elettroniche JUUL.

La sigaretta JUUL è un dispositivo vaporizzante creato dal JUUL Labs, composto da due parti principali: il corpo del dispositivo, simile ad una chiavetta USB, e i pods, ossia le ricariche, che si connettono alla batteria del dispositivo (JUUL Labs, 2023).

La batteria da 200 mAh non è removibile, ed è ricaricabile tramite il *dock* di ricarica USB fornito insieme al dispositivo.

Ciascun JUUL pod contiene 0.7 mL di *e-liquid* e una concentrazione di nicotina che, nel progetto Genesis, può essere del 5% o del 1.5%; il liquido contiene propilenglicole, glicerolo, nicotina, acido benzoico e aromatizzante (Caponnetto et al., 2021).

La sigaretta JUUL è regolata da un dispositivo di regolazione della temperatura che mantiene la temperatura dei componenti al suo interno al di sotto di 300° C (CoEHAR, 2020).

I dati raccolti durante lo svolgimento dello studio vengono registrati sul portale web del Progetto Genesis.

2.4.3 La procedura

Nei dodici mesi dello studio, durante i quali si svolge la fase di raccolta dei dati, vi sono nove visite in presenza, a cui ci si riferisce con l'abbreviazione VX, dove V sta per "Visita" e X sta per il numero della visita, ad esempio V0, V1, eccetera.

Tra la V8 e la V9, la quale avviene dopo circa sei mesi, vi sono due incontri con i pazienti che avvengono tramite rilevazione telefonica (*telephonic contacts*, TC), a distanza di circa sei settimane l'uno dall'altro, durante i quali vengono raccolti dati riguardanti eventuali eventi avversi e il numero di pods e sigarette convenzionali fumate giornalmente.

Durante la fase di intervento, che dura per i primi sei mesi, questo studio comprende l'utilizzo di due tipi di pods, che contengono due diverse concentrazioni di nicotina: alta concentrazione (JUUL 5% nicotina) segnati con la lettera G, e bassa concentrazione (JUUL 1.5% nicotina) segnati con la lettera E, randomizzati e a doppio cieco.

I partecipanti vengono assegnati in modo randomizzato a uno dei due gruppi dello studio, a seguito della visita V0 di screening, durante la quale vengono raccolti i dati anagrafici della persona e vengono verificati i criteri di inclusione ed esclusione.

Essendo fondamentale garantire la protezione dei diritti delle persone e la loro privacy, prima di essere ammessi allo studio, tutti i partecipanti devono firmare un modulo di consenso informato, consegnato durante la V0 e spiegato dagli sperimentatori.

Il consenso informato stata chiaramente che tutti i dati del partecipante, raccolti dagli sperimentatori, verranno trasmessi al Promotore del progetto o alle persone che ne fanno le veci. Esso spiega che i dati verranno conservati per un minimo di circa cinque anni dal termine dello studio, che ad ogni partecipante verrà assegnato un codice per garantire l'anonimato dei suoi dati personali, e che questi dati verranno diffusi rigorosamente in maniera anonima.

Oltre a ciò, nel documento di informativa del consenso al trattamento dei dati personali del partecipante si garantisce che, qualora la persona non voglia più partecipare allo

studio, può ritirarsi in qualsiasi momento, senza fornire alcuna giustificazione.

Questo progetto è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo, con numero di approvazione 219586, in data 6 dicembre 2021.

Il dispositivo di sigaretta elettronica JUUL viene consegnato al partecipante durante la V1, le ricariche vengono dispensate dagli sperimentatori ad ogni visita, e devono essere sufficienti a coprire gli intervalli di tempo che spaziano tra una visita e l'altra. Vengono consegnati quindi un pod per ogni dieci sigarette giornaliere fumate dalla persona, per il numero di giorni che distanziano una visita da quella successiva, con un massimo di tre pods per giorno.

Insieme alla consegna dei pods, alla fine di ciascuna visita, dalla V1 alla V8, viene consegnato un diario clinico cartaceo, che può essere utilizzato come alternativa all'applicazione per smartphone "Genesis Study", entrambi hanno lo scopo di far segnare giornalmente al partecipante numero di sigarette fumate, pods utilizzati ed eventuali eventi avversi.

La V1 e la V2 sono le uniche ad essere a distanza da una settimana l'una dall'altra, le altre visite si intervallano ogni quattro settimane circa.

Nella Tabella 1 vengono mostrati i test somministrati durante ciascuna visita dei primi sei mesi dello studio:

Tabella 1

Test somministrati durante le visite, dalla V1 alla V9

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Settimana	Baseline	1	4	8	12	16	20	24	52
eCO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sigarette/giorno	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pods/giorno		X	X	X	X	X	X	X	
BP-HR	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Chester Step Test	X		X		X			X	
QoL EQ VAS	X		X		X			X	X
PANSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FTCD	X								
mCEQ		X	X		X			X	X

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Settimana	Baseline	1	4	8	12	16	20	24	52
Eventi Avversi	X	X	X	X	X	X	X	X	X

eCO - Levels of carbon monoxide in exhaled breath

BP – Blood Pressure, HR – Heart Rate

QoL EQ VAS – Quality of Life EuroQol Visual Analog Scale

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia

FTCD - Fagerström Test for Cigarette Dependence

mCEQ – modified Cigarette Evaluation Questionnaire

Durante la V8 verrà cessata la dispensazione di prodotti JUULS e sue eventuali ricariche, segnando la fine della fase di raccolta dati e l’inizio della fase di *follow-up*.

Le due TC tra la V8 e la V9 non sono inserite nella Tabella 1, dato che la natura telefonica impedisce la somministrazione dei test elencati nel paragrafo sugli strumenti utilizzati in questo studio; durante questi incontri telefonici vengono rilevati il numero di sigarette e di pods fumati giornalmente dal partecipante ed eventuali eventi avversi.

La V9 segna la fine della partecipazione al Progetto Genesis.

Le visite avvengono o all’Ospedale San Bonifacio a Verona o al Centro Psichiatrico Diurno “La Filanda” a Cologna Veneta, in stanze gentilmente predisposte dallo staff della struttura.

I dati vengono in seguito registrati nel portale del Progetto Genesis.

2.4.4 Il campione

Il numero di partecipanti ad oggi è di sei persone, ma essendo il progetto tuttora in corso d’opera, è provvisorio.

I partecipanti allo studio sono adulti di più di 21 anni, non ricoverati, che fumano almeno dieci sigarette giornalmente (almeno nell’ultimo anno), con una diagnosi di disturbo dello spettro schizofrenico secondo i criteri del DSM-5, senza evidenze di recenti esacerbazioni della malattia (non devono essere stati ricoverati negli ultimi tre mesi e non devono aver subito un cambio nella terapia antipsicotica nell’ultimo mese).

Di seguito (Tabella 2) si fornisce una analisi che comprende statistiche descrittive dei dati anagrafici dei partecipanti al progetto Genesis ad oggi, è da sottolineare che i nomi utilizzati in questo elaborato sono fittizi e non rispecchiano la realtà, per tutelare la privacy dei partecipanti e delle partecipanti di questo studio:

Tabella 2*Dati Anagrafici dei Partecipanti al Progetto Genesis*

	Partecipanti						Media	Deviazione Standard
	Giovanni	Carlo	Martina	Lorena	Miriam	Silvia		
Genere	M	M	F	F	F	F		
Età	43	55	55	42	50	54	<i>M</i> =49.8	<i>SD</i> =6
Anni di istruzione	12	8	12	10	8	13	<i>M</i> =10.5	<i>SD</i> =2.2
Baseline sigarette/giorno	12	25	30	20	40	40	<i>M</i> =27.8	<i>SD</i> =11.1
Anni di tabagismo	20	40	19	29	35	35	<i>M</i> =29.7	<i>SD</i> =8.6

Da aprile ad agosto 2023 sono stati reclutati sei partecipanti con un'età media di 49.8 anni, di cui quattro femmine e due maschi, principalmente tramite il reparto psichiatrico dell'Ospedale di San Bonifacio (Verona) e il Centro Diurno Psichiatrico "La Filanda" di Cologna Veneta (Verona).

CAPITOLO III

I risultati

3.1 Introduzione ai risultati

Il Progetto Genesis presso la sede dell'Università di Padova ha avuto inizio attorno al mese di aprile 2023, e ha portato avanti continuativamente da allora un solo partecipante, Giovanni, fino alla data attuale.

Da luglio e agosto 2023 vi è stato un importante aumento del numero di partecipanti che hanno scelto di aderire al progetto.

Ad oggi, Genesis conta cinque partecipanti attivi, due partecipanti in fase di screening, altrettanti in attesa dello screening e un partecipante *drop-out*.

Attualmente, vi è una maggioranza di partecipanti femmine, quattro in totale, in confronto ai due soggetti maschi, di cui uno ha abbandonato il progetto.

Essendo uno studio ancora in corso, non vi sono abbastanza dati da poter elaborare per fornire una analisi completa e affidabile, è quindi ancora troppo presto per svolgere analisi statistiche inferenziali con i dati raccolti finora.

Come detto in precedenza, questo studio è diviso in due bracci: G, che comprende l'utilizzo di pods ad alta concentrazione di nicotina (5%), ed E, che invece comprende l'utilizzo di pods a bassa concentrazione di nicotina (1.5%), questo dato è fondamentale per comprendere appieno il significato dei risultati, ancora acerbi, che sono stati ottenuti ad oggi.

Detto ciò, in questo capitolo verranno presentati alcuni tra i sei casi singoli, attivi e non, all'interno del progetto, suddivisi in macrocategorie:

1. Verrà descritto il caso di Giovanni, uno dei primi partecipanti che ha affrontato il percorso più lungo, iniziato ad aprile e giunto, ad oggi, alla V5;
2. Verranno trattati poi i casi di Martina, Lorena e Silvia, che sono state ammesse allo studio nel mese di luglio 2023 e che nell'ultima visita (V2) a cui hanno partecipato, hanno dimostrato un cambio importante nelle loro abitudini di fumo di sigarette convenzionali ed elettroniche;
3. Verrà infine descritto il caso di Carlo, che alla V2 ha deciso di abbandonare il progetto.

Verrà poi riportato un breve riassunto dei dati ottenuti fino ad oggi, saranno poi presentate le interpretazioni dei risultati nel capitolo successivo.

3.2 I casi singoli

3.2.1 Il caso più esteso

Giovanni si è arruolato nel progetto Genesis nell'aprile 2023, e da allora ha svolto, oltre alla visita di screening, cinque visite totali, ed è stato assegnato al braccio E della ricerca, ossia il braccio che testa l'utilizzo di pods a concentrazione bassa di nicotina.

Questa persona è stata diagnosticata con un disturbo psicotico breve, e di baseline ha affermato di fumare 12 sigarette al giorno.

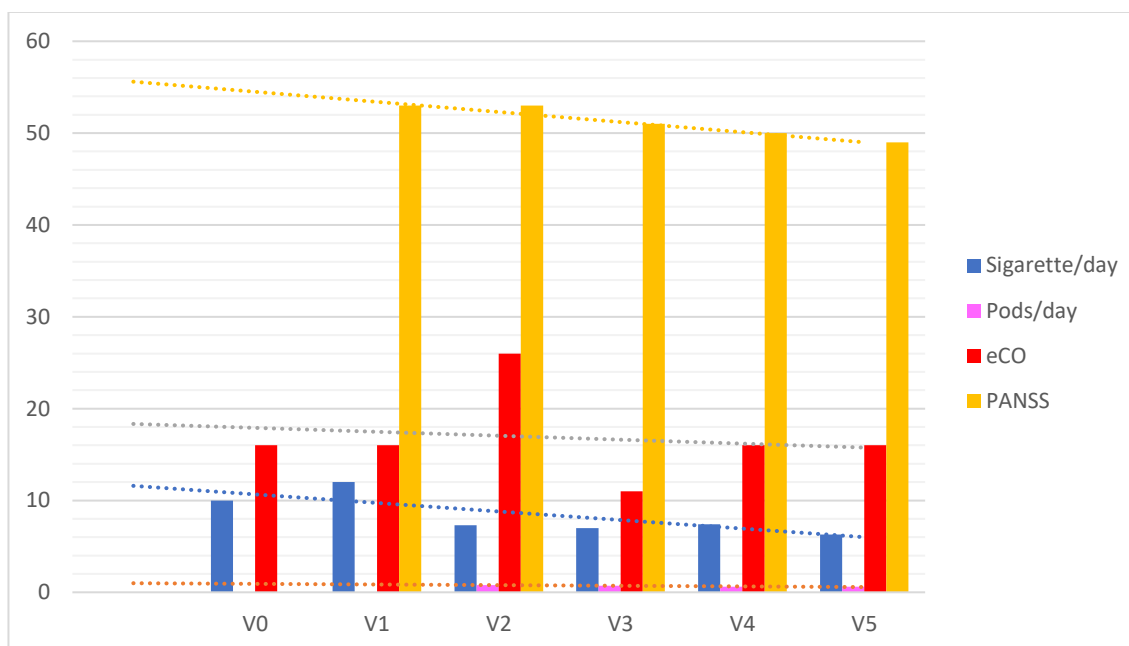
Giovanni si è sempre mostrato piuttosto stabile e composto, con un punteggio nel PANSS durante la V1 pari a 53 su 210.

È da considerare che Giovanni, alla domanda “Pensi che le sigarette elettroniche facciano meno male, ugualmente male o più male delle sigarette tradizionali?” ha risposto di sostenere che le sigarette elettroniche facessero più male di quelle convenzionali, ha affermato inoltre di essere molto preoccupato per il danno che le sigarette convenzionali potrebbero apportare alla sua salute in futuro.

Giovanni non ha riportato importanti eventi avversi dal momento in cui ha iniziato ad usare la e-cig.

Figura 1

Analisi dei Dati di Giovanni



eCO - Levels of carbon monoxide in exhal

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia

Nel grafico in Figura 1 sono stati inseriti:

- La media di sigarette fumate al giorno tra una visita e l'altra;
- La media di pods usati al giorno tra una visita e l'altra;
- Il livello di eCO misurato ad ogni visita;
- Il punteggio nel PANSS.

Questi sono i dati che sono stati raccolti consistentemente durante tutte le visite, e permettono di mostrare al meglio l'andamento dei risultati finora ottenuti.

Si può notare una piccola diminuzione del consumo di sigarette giornaliere fumate dal partecipante, da una media di 10 sigarette durante la V0 a una media di 6.3 durante la V5, dall'introduzione della sigaretta elettronica alla fine della V1, nello specifico si ha un calo del 37% dalla V0 alla V5.

Inoltre, si nota anche una leggera variazione del punteggio PANSS che, dalla V1 alla V5, diminuisce del 7.5%, indicando una leggera diminuzione della gravità dei sintomi del disturbo psicotico.

Di seguito, nella Tabella 3, vengono illustrati, invece, i punteggi a tutti i test sostenuti da Giovanni nel corso delle cinque visite che ha affrontato:

Tabella 3

Analisi descrittiva dei dati di Giovanni raccolti nelle cinque visite svolte

	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Settimana	Screening	Baseline	1	4	8	12
Sigarette/giorno	10	12	7.3	7	7.4	6.3
Pods/giorno	-	-	0.8	0.7	0.6	0.6
eCO	16	16	26	11	16	16
QoL EQ VAS	-	50	-	50	-	100
PANSS	-	53	53	51	50	49
FTCD	-	6	-	-	-	-
mCEQ	-	-	52	63	-	55

eCO - Levels of carbon monoxide in exhal

QoL EQ VAS – Quality of Life EuroQol Visual Analog Scale

PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia

FTCD - Fagerström Test for Cigarette Dependence

mCEQ – modified Cigarette Evaluation Questionnaire

Tutto sommato, oltre ad un aumento nel punteggio del QoL, che da una media di 50

rilevata nelle visite V1 e V3 passa ad un punteggio di 100 durante la V5, i dati di Giovanni tendono a rimanere all'incirca costanti, da aprile ad agosto non sono stati registrati particolari cambiamenti che possano suscitare ipotesi di correlazioni tra alcune delle variabili che vengono misurate in ciascuna delle visite predisposte dal progetto.

3.2.2 I casi più eclatanti

Di seguito viene presentata la descrizione dei casi di Martina, Lorena e Silvia.

Queste persone hanno iniziato il loro percorso nel progetto Genesis nel luglio 2023, e nell'arco di un mese hanno portato a termine la visita di screening, la V1 e la V2.

È importante sottolineare che tutte e tre le partecipanti sono state assegnate, al contrario di Giovanni, al gruppo sperimentale G, che comprende l'utilizzo di ricariche per la sigaretta elettronica ad alta concentrazione di nicotina.

Di baseline, le tre partecipanti fumavano di media rispettivamente 30 (Martina), 20 (Lorena) e 35 (Silvia) sigarette al giorno.

Martina presenta una diagnosi di disturbo schizoaffettivo, il punteggio del PANSS durante la V1 è di 74 su 210, con una maggiore gravità dei sintomi negativi (21 su 49), rispetto a quelli positivi (nove su 49) e di psicopatologia generale (42 su 112).

Nella V1, Silvia presenta una diagnosi di disturbo bipolare, racconta anche di avere pensieri intrusivi che si trasmutano in compulsioni. Il suo PANSS mostra livelli molto più alti nella scala di psicopatologia generale (59 su 112) rispetto alle scale positiva (sette su 49) e negativa (nove su 49), con un totale di 75 su 210.

Nel caso di Lorena, non è stata riportata una diagnosi precisa, la partecipante riporta di aver subito un episodio traumatico di abuso sessuale e di soffrire di amnesia. Il suo PANSS mostra livelli più alti nelle scale negativa (37 su 49) e di psicopatologia generale (60 su 112), rispetto a quella positiva (10 su 49), con un livello totale di 107 su 210.

Durante le V2, tutte e tre le pazienti mostrano dei miglioramenti evidenti nel modo di comportarsi, nello specifico, Martina si presenta più attiva rispetto alla V1 e Lorena riporta un livello di eloquio ed autonomia molto aumentati rispetto alla volta precedente, tutte e tre si mostrano entusiaste dei risultati ottenuti.

Durante la misurazione dei PANSS, e come si può notare nella Tabella 4 sottostante, si nota un calo importante dei livelli della gravità dei sintomi dei loro disturbi.

Nella Tabella 4 di seguito vengono presentati i dati della V1 e della V2.

Tabella 4*Descrizione dei dati di Martina, Lorena e Silvia*

	Martina		Lorena		Silvia	
	V1	V2	V1	V2	V1	V2
Sigarette/giorno	30	0.5	20	1	35	8
Pods/giorno	0	3.5	0	1.7	0	1
eCO	38	2	32	14	28	4
PANSS	74	49	107	55	75	54

*eCO - Levels of carbon monoxide in exhal**PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*

Nella Tabella 4 vengono riportati solo i dati tra la V1 e la V2, escludendo la V0, lo scopo è quello di concentrarsi sul cambiamento avvenuto dal momento in cui è stato inserito nella quotidianità delle partecipanti il dispositivo JUUL con ricariche con concentrazione di nicotina al 5%.

La media di sigarette fumate giornalmente è calata in maniera importante, rispettivamente del 98.3% per Martina, del 95% per Lorena e del 77.1% per Silvia, con una media totale del 90.1% di calo del consumo di sigarette convenzionali riportate nell'arco di tempo tra la V1 e la V2, ossia di circa sette giorni.

Da ciò, ne consegue che anche i livelli di eCO siano calati: del 94.7% per Martina, del 56.3% per Lorena e dell'85.7% per Silvia, con una media del 78.9%.

Anche il PANSS ha un calo importante da una visita all'altra: del 33.8% per Martina, del 48.6% per Lorena e del 28% per Silvia.

È importante specificare che tutte e tre le partecipanti a questo studio, alla domanda "Pensi che le sigarette elettroniche facciano meno male, ugualmente male o più male delle sigarette tradizionali?" abbiano risposto che sostenevano che le sigarette elettroniche facessero meno male delle sigarette convenzionali.

Martina è stata l'unica ad aver affermato, inoltre, che non era affatto preoccupata per il danno che le sigarette potrebbero causarle in futuro, mentre Lorena e Silvia si dichiarano molto preoccupate di ciò.

Nessuna delle tre partecipanti ha riportato importanti eventi avversi dall'introduzione della e-cig.

3.2.3 Il caso di drop-out

Carlo è un partecipante di 55 anni, con diagnosi di schizofrenia e una baseline di circa 25 sigarette fumate al giorno, egli è stato assegnato al braccio E della ricerca.

Durante la V1 Carlo registra un punteggio nel PANSS di 75, con una maggioranza nella scala dei sintomi negativi (31 su 49) rispetto a quella dei sintomi positivi (10 su 49) e di psicopatologia generale (34 su 112), presentando alcuni sintomi evidenti nonostante sia in fase remissiva.

Oltre a ciò, il partecipante, alla domanda “Pensi che le sigarette elettroniche facciano meno male, ugualmente male o più male delle sigarette tradizionali?” ha risposto che pensava che le sigarette elettroniche fossero dannose tanto quanto le sigarette convenzionali, e si dichiarava molto preoccupato delle ripercussioni che il fumo di sigaretta convenzionale avrà in futuro sulla sua salute.

Durante la V2, Carlo afferma di voler abbandonare la ricerca dopo aver fumato un solo pod nell’arco di un paio di giorni, riportando che, dopo aver utilizzato la e-cig, aveva riscontrato eventi avversi importanti, tra cui: fatica ad addormentarsi la sera, risveglio anticipato la mattina, risvegli notturni, irritabilità, gola secca, aumento della fame e nausea.

Il partecipante ha riferito di aver smesso subito di fumare la sigaretta elettronica, l’interruzione fortemente motivata a seguito dell’insurrezione degli eventi avversi che riguardavano il sonno.

La sua eCO è rimasta pressoché immutata, passando da 15 durante la V1 a 16 durante la V2.

3.3 Descrizione dei risultati

I risultati tratti dai partecipanti analizzati in questo elaborato seguono due filoni principali: le persone assegnate al braccio E della ricerca riscontrano molti meno miglioramenti rispetto alle persone assegnate al braccio G.

Quindi, la sigaretta elettronica con pods ad alta concentrazione di nicotina sembrerebbe portare maggiore beneficio ai partecipanti affetti da disturbo dello spettro schizofrenico, e sembra permettere loro di diminuire drasticamente il consumo di sigarette giornaliere; mentre la sigaretta elettronica a bassa concentrazione di nicotina sembra non variare di molto le abitudini di consumo di tabacco dei partecipanti.

Da considerare è il caso di *drop-out*: nessuno degli altri partecipanti ha riportato

particolari eventi avversi a seguito dell'introduzione della sigaretta elettronica nella loro quotidianità, ma sembra invece che abbia avuto un effetto importante su Carlo, che ha riportato di aver avuto molti eventi avversi dopo aver provato la e-cig per qualche giorno, consumando un singolo pod.

Sembra avere anche valore la convinzione che le e-cig facciano meno male delle sigarette convenzionali, rispetto al pensiero che facciano più male o che siano allo stesso livello.

CAPITOLO IV

Discussione

4.1 Interpretazione dei dati e collegamenti con la letteratura esistente

Essendo lo studio nemmeno a metà del suo compimento, non sono ancora stati raccolti sufficienti dati per poter presentare una analisi statistica inferenziale approfondita ed accurata dei risultati ottenuti.

Per questo, si possono fare solo delle ipotesi sulle informazioni raccolte fino ad ora.

Il caso di Giovanni, appartenente al ramo E del progetto, quindi a cui sono stati forniti i pods a bassa concentrazione di nicotina (1.5%), non mostra particolari cambiamenti di qualità della vita del partecipante né di abitudini di consumo di sigarette convenzionali/elettroniche.

Sia il punteggio al PANSS che il consumo di sigarette convenzionali diminuiscono leggermente nel tempo, il che potrebbe suggerire una possibile correlazione tra le due.

I risultati ottenuti da Martina, Lorena e Silvia, invece, sono molto più drastici rispetto a quelli di Giovanni: da una visita all'altra tutte e tre le partecipanti mostrano una riduzione del 90.1% del loro consumo di sigarette convenzionali, e anche il punteggio del PANSS diminuisce di media del 36.8%.

Anche dal comportamento delle tre partecipanti risulta ovvio agli occhi degli sperimentatori un miglioramento dei sintomi presenti nelle visite precedenti.

Tutte e tre le partecipanti appartengono al ramo G dello studio, ciò significa che gli sono stati forniti i pods ad alta concentrazione di nicotina (5%).

Questi dati sembrano rafforzare fortemente l'ipotesi che vi sia una correlazione tra numero di pods, sigarette fumate giornalmente e punteggio del PANSS; essi sottolineano inoltre che vi sia una differenza significativa tra i due gruppi sperimentali, che testano l'efficacia di pods con concentrazione di nicotina alta e bassa.

In generale, data l'evidenza dei casi di Martina, Lorena e Silvia sorge anche l'ipotesi che l'introduzione della sigaretta elettronica possa effettivamente aiutare gli adulti fumatori con disturbi mentali a interrompere o diminuire il consumo di sigarette convenzionali, e ciò potrebbe apportare miglioramenti al benessere generale, sia fisico che psicologico, delle persone affette da questo tipo di disturbi, limitando la loro esposizione ai componenti tossici provocati dalla combustione del tabacco.

Queste ipotesi sarebbero in linea con i risultati evidenziati dallo studio pilota del Progetto

Genesis, condotto a braccio singolo con dispositivi di sigarette elettroniche JUUL e pods con concentrazione di nicotina al 5%: questi risultati riportano che 16 partecipanti su 40 hanno smesso di fumare sigarette convenzionali, con 14 dei suddetti 16 partecipanti che hanno continuato a fumare il dispositivo JUUL (Caponnetto et al., 2021).

Questi risultati indicano inoltre una diminuzione significativa del numero di sigarette fumate giornalmente indicate nella baseline e il resoconto di sigarette fumate giornalmente nella dodicesima e ventiquattresima visita di *follow-up*.

Alla fine dello studio è stato evidenziato che il 57.5% dei partecipanti (23 su 40) sono stati in grado di mantenere nel tempo una riduzione del numero di sigarette fumate al giorno di più del 50%.

Questi dati dimostrano che le sigarette elettroniche ad alta concentrazione di nicotina possono essere utilizzate per far cessare o diminuire di fumare le persone affette da disturbi psicotici, quali i disturbi dello spettro schizofrenico (Caponnetto et al., 2021).

Dev'essere presa anche in considerazione la convinzione delle tre partecipanti che le sigarette elettroniche siano meno dannose rispetto alle sigarette convenzionali, radicalmente diversa dai casi di Giovanni e Carlo che, invece, sostenevano che le sigarette elettroniche fossero più nocive o alla pari delle sigarette convenzionali.

Questa idea potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella motivazione ad usare maggiormente la e-cig e a diminuire drasticamente il consumo di sigarette tradizionali.

4.2 I punti di forza e le limitazioni dello studio

Come già detto nei capitoli precedenti, le persone affette dal disturbo dello spettro schizofrenico tendono ad avere tassi di fumo più alti rispetto alle persone sane (Caponnetto et al., 2021).

Uno dei punti di forza principali del Progetto Genesis è l'utilizzo di metodi rigorosi e approfonditi, scanditi in un arco di tempo molto lungo, per approfondire la conoscenza in materia di comorbidità tra disturbo mentale e tabagismo che, ad oggi, non è molto vasta.

I risultati di questo studio potrebbero avere un importante riscontro sulla salute delle persone fumatrici affette da disturbo dello spettro schizofrenico.

Inoltre, grazie ai numerosi test, questionari e diari clinici che vengono utilizzati, questo progetto permette di raccogliere un'ampia gamma di dati che consente una migliore comprensione dell'esperienza generale dei partecipanti, in particolare per quanto

riguarda le variazioni delle abitudini di consumo di prodotti del tabacco una volta inserita nella quotidianità la sigaretta elettronica.

Anche il ristretto numero di partecipanti potrebbe riportare un problema, ma, dato l'aumento di persone interessate a partecipare che si è sviluppato nell'ultimo mese, si può avere fiducia nel fatto che, a fine progetto, si avranno abbastanza partecipanti per raccogliere sufficienti dati per poter fare inferenze statistiche affidabili.

Una ulteriore limitazione del progetto è il fatto che le sigarette JUUL, essendo state introdotte da pochi anni sul commercio, non hanno ancora alle spalle una letteratura approfondita che permetta di conoscere con certezza gli sviluppi a lungo andare che questi prodotti portano alla salute delle persone.

Nonostante ciò, dai risultati emersi durante i pochi mesi di sviluppo del progetto, si possono chiaramente notare dei miglioramenti in alcuni dei partecipanti che sono stati assegnati al braccio G dello studio, il che fa pensare che la diminuzione del numero di sigarette convenzionali fumate, grazie alla introduzione della sigaretta JUUL, sia un cambiamento positivo nella vita di queste persone.

4.3 Possibili suggerimenti per l'analisi dei dati alla fine del Progetto Genesis e per le ricerche future

Una volta completato il Progetto Genesis, sarebbe opportuno fare delle inferenze statistiche sui dati ottenuti tramite l'utilizzo del t-test a campioni indipendenti, per valutare le differenze quantitative tra i due bracci dello studio, quindi per valutare la differenza apportata dall'introduzione della sigaretta elettronica con concentrazione di nicotina pari al 1.5% rispetto a quella con concentrazione di nicotina pari al 5%, che, ad ora, sembra più efficace nel soddisfare i partecipanti e nel ridurre il loro consumo di sigarette tradizionali.

Oltre al t-test, si propone una analisi di regressione lineare per valutare la relazione tra le variabili e per ottenere previsioni (basate sul modello) sull'andamento dei dati.

Il Progetto Genesis potrebbe essere preso come spunto per iniziare un percorso più approfondito sullo studio di prodotti che possano alleviare la comorbidità che le persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico riportano tra lo sviluppo del disturbo e il tabagismo (Morisano et al., 2009).

Un aspetto interessante da approfondire per le ricerche future sarebbe quello degli effetti a lungo termine che comporta la sostituzione delle sigarette convenzionali con i

dispositivi JUUL.

Oltre a quello sarebbe utile valutare strategie alternative di prevenzione per proteggere la popolazione dai rischi del fumo e fare un confronto tra i risultati ottenuti dal Progetto Genesis con quelli ottenuti con altri tipi di campioni, senza disturbi mentali o con disturbi mentali diversi da quelli analizzati in questo studio.

CAPITOLO V

Conclusioni

L'obiettivo principale del Progetto Genesis è quello di valutare come variano le abitudini di consumo di prodotti del tabacco nel momento in cui si inserisce nella vita di una persona affetta da disturbo dello spettro schizofrenico un dispositivo di sigaretta elettronica.

Dai dati emersi fino ad ora, si nota che le persone che sono state assegnate al gruppo sperimentale che utilizza ricariche per la sigaretta elettronica con alta concentrazione di nicotina (5%) hanno riportato molti più benefici rispetto alle persone assegnate al braccio della ricerca che comprende l'utilizzo dei pods a bassa concentrazione di nicotina (1.5%). Queste persone hanno notato miglioramenti sia nel benessere fisico che in quello psicologico nel giro di pochi giorni, il che rafforza l'ipotesi sperimentale di questo studio: le sigarette elettroniche JUUL a concentrazione di nicotina al 5% potrebbero essere utili per far cessare o diminuire la quantità di sigarette giornaliere fumate da persone affette da disturbo dello spettro schizofrenico.

Il ristretto numero di partecipanti a questo studio può rappresentare una limitazione, insieme alla poca conoscenza che si ha sugli effetti a lungo termine delle sigarette elettroniche sulla salute delle persone, ma, nonostante ciò, questo studio può avere un impatto importante sulla vita di molti all'interno della popolazione affetta dal disturbo di spettro schizofrenico.

Queste persone spesso trovano rifugio nel fumo di sigaretta, la ricerca su questo particolare ambito può aiutarle ad alleviare non solo i sintomi fisici causati dal fumo, ma anche quelli psicologici, permettendo loro di migliorare la qualità di vita e dimostrando loro che hanno abbastanza forza di volontà per scegliere un percorso di vita lungo e salutare, che può coesistere senza problemi con il loro disturbo.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - Quinta edizione. DSM-5-Tr.* Milano: Raffaello Cortina.
- Caponnetto, P., DiPiazza, J., Kim, J., Maglia, M., & Polosa, R. (2021). A Single-Arm, Open-Label, Pilot, and Feasibility Study of a High Nicotine Strength E-Cigarette Intervention for Smoking Cessation or Reduction for People With Schizophrenia Spectrum Disorders Who Smoke Cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, 1-10. doi:doi:10.1093/ntr/ntab005
- Cappelleri, J. C., Bushmakina, A. G., Baker, C. L., Merikle, E., Olufade, A. O., & Gilbert, D. G. (2007). Confirmatory factor analyses and reliability of the modified cigarette evaluation questionnaire. *Addictive Behaviours*, 32(5), 912-923. doi:https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.06.028
- Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion . (2014). *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General.* U.S. Department of Health and Human Services.
- Center of Excellence for the Acceleration of Harm Reduction [CoEHAR]. (2020, Maggio 8). Personal Communication.
- Fagerström, K. (2011). Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, 14(1), 75-78. doi:https://doi.org/10.1093/ntr/ntr137
- Ferketich, A. K., Fossati, R., & Apolone, G. (2008). An Evaluation of the Italian Version of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *Psychological Reports*, 102, 687-694. doi:https://doi.org/10.2466/pr0.102.3.687-694
- Goniewicz, M. L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., . . . Benowitz, N. (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 23(2), 133-139. doi:https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859
- Guerra, L. (2023). *Tobacco*. Tratto da World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Harrow, M., Herbener, E. S., Shanklin, A., Jobe, T. H., Rattenbury, F., & Kaplan, K. J. (2004). Followup of Psychotic Outpatients: Dimensions of Delusions and Work Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(1), 147-161. doi:https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007059
- JUUL Labs. (2023). *Il dispositivo*. Tratto da JUUL: <https://www.juulabs.it/learn/device>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., & Meyer-Lindenberg, A. (2015). Schizophrenia. *Nature reviews. Disease primers*, 1(15067). doi:https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. doi:https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
- Kring, A. M., & Capongiro, J. M. (2010). Emotion in Schizophrenia: Where Feeling Meets Thinking. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 255-259. doi:https://doi.org/10.1177/0963721410377599
- Kring, A. M., Davison, G., & Neale, J. (2017). *Schizophrenia*. In *Psicologia Clinica, 5th edizione*. Bologna: Zanichelli.
- Lucatch, A. M., Lowe, D. J., Clark, R. C., Kozak, K., & George, T. P. (2018, December 6). Neurobiological Determinants of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 9. doi:https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00672
- Messias, E. L., Chen, C.-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(3), 323-338. doi:https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007
- Morean, M. E., & Bold, W. K. (2022). The Modified E-Cigarette Evaluation Questionnaire: Psychometric Evaluation of an Adapted Version of the Modified Cigarette Evaluation

- Questionnaire for Use With Adults Who Use Electronic Nicotine Delivery Systems. *Nicotine and Tobacco Research*, 29(9), 1396–1404. doi:<https://doi.org/10.1093/ntr/ntac062>
- Morisano, D., Bacher, I., Audrian-McGovern, J., & George, T. P. (2009). Mechanisms Underlying the Comorbidity of Tobacco Use in Mental Health and Addictive Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(6), 351-426. doi:<https://doi.org/10.1177/070674370905400603>
- Phillips-Waller, A., Przulj, D., Myers Smith, K., Pesola, F., & Hajek, P. (2020). Nicotine delivery and user reactions to Juul EU (20mg/ml) compared with Juul (59 mg/ml), cigarettes and other e-cigarette products. *Psychopharmacology*, 238, 825-831. doi:<https://doi.org/10.1007/s00213-020-05734-2>
- Prochaska, J. J., A Vogel, E., & Benowitz, N. (2022). Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *BMJ Journals*, 31(e1), e88-e93. doi:[10.1136/tobaccocontrol-2020-056367](https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-056367)
- Rabin, R., & de Charro, F. (2001). EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*, 33(5), 337-343. doi:<https://doi.org/10.3109/07853890109002087>
- Sommer, I. E., Slotema, C. W., Daskalakis, Z. J., Derks, E. M., Blom, J. D., & van der Gaag, M. (2012). The Treatment of Hallucinations in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 704-714. doi:[10.1093/schbul/sbs034](https://doi.org/10.1093/schbul/sbs034)
- Stahl, S. M. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectrums*, 23, 187-191. doi:<https://doi.org/10.1017/S1092852918001013>
- Subotnik, K.; Asarnow, R.; Fogelson, D.; Kenlender, K.; Heidi, K.; Woo, S.; Bayles, B.; Nuechterlein, K. (2017). Schizophrenia and Schizophrenia - Spectrum Disorders in the First-Degree Relatives of Children and Adults With Schizophrenia: The UCLA Family Study. *Schizophrenia Bulletin*, 43(suppl_1), S147. doi:<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx023.094>
- Walker, E., Kestler, L., Bollini, A., & Hochman, K. M. (2003). Schizophrenia. *Annual Review of Psychology*, 55, 401-430. doi:[10.1146/annurev.psych.55.090902.141950](https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141950)