

Epidemiologia della schizofrenia: lo stato dell'arte

GIOVANNI de GIROLAMO

INTRODUZIONE

L'epidemiologia della schizofrenia rappresenta, da molti anni, un'area di particolare pregnanza euristica per l'intera epidemiologia psichiatrica. La prossima pubblicazione, da parte della Organizzazione Mondiale della Sanità, di una monografia su questo tema (Warner & de Girolamo, 1993), che appare in una nuova serie di pubblicazioni relative all'epidemiologia dei maggiori disturbi psichiatrici e psicosociali, fornisce lo spunto per sintetizzare i principali risultati emersi dalle numerose ricerche condotte in questo campo.

Va subito sottolineato che la ricerca epidemiologica sulla schizofrenia ha dovuto, da sempre, fare i conti con numerosi ed importanti problemi di carattere metodologico: essi riguardano innanzitutto la variabilità degli approcci diagnostici e classificatori riscontrabili, soprattutto nel passato, tra ricercatori appartenenti a differenti scuole e tradizioni psichiatriche, differenze evidenziate molto chiaramente nello studio USA/UK (Cooper *et al.*, 1972) e nell'ormai famoso studio dell'OMS *International Pilot Study of Schizophrenia* (IPPS) (WHO, 1979). Entrambe queste ricerche misero infatti in luce la tendenza, da parte degli psichiatri statunitensi in era pre DSM-III, ad un approccio iperinclusivo nella diagnosi di questo disturbo, in confronto all'approccio europeo tradizionalmente più restrittivo, con la conseguenza che

i tassi riscontrati in numerosi studi epidemiologici condotti nel passato in Nord America potrebbero, nel caso della schizofrenia, essere risultati artificialmente elevati. Tra gli altri problemi metodologici di rilievo vanno poi ricordati quelli relativi agli strumenti di valutazione diagnostica impiegati, alle strategie di campionamento ed individuazione dei casi prescelti, ai diversi periodi impiegati per lo studio dei tassi di prevalenza, ecc. Tutti questi problemi hanno reso talora ardua una reale comparabilità dei risultati emersi in ricerche diverse. Nonostante ciò, grazie ad importanti sforzi collaborativi realizzati spesso su scala transnazionale ed ai progressi realizzati sia in campo diagnostico-classificatorio, che nei metodi propri della ricerca epidemiologica, è possibile giungere oggi a delle sintesi unificanti.

INCIDENZA DELLA SCHIZOFRENIA

Non si discuteranno in dettaglio gli studi relativi all'incidenza della schizofrenia in quanto la ricerca di gran lunga più importante in questo campo, vale a dire lo studio dell'OMS su «Determinants of Outcome of Severe Mental Disorder» (DOSMED) (Jablensky *et al.*, 1992) — i cui risultati, a giudizio di Häfner (1987), «rappresentano il maggiore progresso realizzato nel campo dell'epidemiologia della schizofrenia nell'arco degli ultimi 50 anni» — sono discussi in dettaglio da Sartorius in questo stesso numero di EPS.

Un aspetto invece importante da sottolineare, correlato all'incidenza di questo disturbo, ha a che fare

Indirizzo per la corrispondenza: Dr. G. de Girolamo, Division of Mental Health, World Health Organization, 1211 Geneva 27 (Switzerland).

Fax (+41) 22-791.0746.

con la differente età media di esordio tra i due sessi. Vi è infatti unanime accordo sul fatto che questo disturbo si manifesta ad un'età più precoce nei maschi rispetto alle femmine, il che si riflette in una differenza nell'età media di prima ospedalizzazione; in una rassegna relativa ad oltre 50 studi su questo tema, Angermeyer e Kuhn (1988) hanno riscontrato una differenza media, nell'età di primo ricovero psichiatrico tra i due sessi, oscillante da 1 a 10 anni. Häfner *et al.* (in stampa), da parte loro, hanno trovato, in un campione di pazienti tedeschi al primo ricovero, che i primi segni di scempenso psichico si erano evidenziati, in media, con un anticipo di 4,5 anni rispetto al momento della prima ospedalizzazione psichiatrica, e ad un'età significativamente più precoce negli uomini rispetto alle donne. Il fatto che questo dato si riscontri in setting socioculturali anche molto differenziati fa propendere, almeno in parte, per una spiegazione in termini biologici, piuttosto che psicosociali, centrata sull'effetto protettivo che gli estrogeni potrebbero esercitare nel sesso femminile rispetto alla comparsa del disturbo (Häfner *et al.*, in stampa).

PREVALENZA DELLA SCHIZOFRENIA

Nella monografia sull'epidemiologia della schizofrenia sopra citata (Warner & de Girolamo, 1993) sono stati analizzati 106 studi di prevalenza della schizofrenia realizzati in 27 paesi, condotti in un totale di 132 differenti campioni di popolazione.

Nel complesso quanto emerge da questa rassegna, che è in accordo con le conclusioni raggiunte da altri autori (Eaton, 1985; Häfner, 1989; Torrey, 1987), è una marcata variabilità nei tassi di prevalenza, visibile anche nel confronto tra ricerche che hanno impiegato strumenti e metodologie simili.

Negli studi che hanno valutato la prevalenza di punto, o la prevalenza sino ad un anno, i tassi, corretti per età, variano tra un minimo di 0,9 casi per 1000, riscontrato nelle isole Tonga, sino ad un massimo di 17,4 casi per 1000, con un tasso medio di 5,8 casi per 1000 ($ds = 3,60$) (Warner & de Girolamo, 1993). Nel Terzo Mondo la prevalenza dei tassi di schizofrenia, corretti per età, sembra essere minore rispetto ai paesi industrializzati, o comunque pare cadere nella parte più bassa dello spettro di prevalenza riscontrato nel mondo industrializzato: negli studi esaminati la prevalenza di punto o ad un anno, corretta

per età, relativa ai paesi del Terzo Mondo era in media pari a 3,4 casi per 1000 (con un *range* da 0,9 a 8,0; $ds = 2,09$) di contro ad un valore medio pari a 6,3 casi per 1000 (con un *range* da 1,3 a 17,4; $ds = 4,32$) riscontrato negli studi effettuati in Europa e Nord America. La differenza tra le due medie è altamente significativa ($t = 4,10$; $p < 0,001$). Data la similarità tra i tassi di incidenza riscontrati nei paesi sviluppati ed in quelli in via di sviluppo, come è stato chiaramente messo in luce dallo studio DOSMED, è poco verosimile che la differenza nei tassi di prevalenza possa essere attribuita ad una differenza nel tasso *vero* di comparsa del disturbo, mentre è fondato supporre che sia ascrivibile ad un insieme di fattori specifici dei paesi in via di sviluppo, quali una maggiore difficoltà a localizzare i casi, più elevati tassi di mortalità e (nel caso dei tassi di prevalenza di punto e di periodo) maggiori tassi di guarigione (cosa chiaramente dimostrata dallo studio DOSMED).

Come accennato sopra, vi è un sostanziale consenso su tale variabilità nei tassi di prevalenza: significativamente sia Eaton (1985) che Torrey (1987) hanno sostenuto che il range della prevalenza di punto della malattia ha una variabilità da 1 a 10. Inoltre il secondo di questi due autori ha opportunamente sottolineato che tale ampia variabilità nei tassi di prevalenza non è eccezionale, ma rappresenta bensì la regola per quelle condizioni morbose nel cui determinismo sia i fattori genetici che quelli non-genetici sono ritenuti importanti, come ad esempio i disturbi cardiaci (variabilità da 1 a 6), l'artrite reumatoide (da 1 a 10), il diabete di tipo I (da 1 a 30) ed infine la sclerosi multipla (da 1 a più di 50). In generale, le aree in cui la schizofrenia mostra una minore prevalenza sono quelle tropicali, e questo dato, insieme ad altre evidenze epidemiologiche, fa emergere un possibile gradiente nord-sud nella distribuzione della malattia, che ricalca un gradiente già riscontrato per i disturbi cardiaci e per la sclerosi multipla (Torrey, 1987).

Da parte loro, altri due autori, Jablensky (1989) ed Häfner (1991), hanno sostenuto che il pattern esibito dai tassi di prevalenza nel tempo e nello spazio per la schizofrenia ricalca quello mostrato da un altro disturbo psichiatrico, ossia il ritardo mentale. In tal senso la vulnerabilità alla schizofrenia potrebbe essere distribuita secondo un *continuum* nella popolazione, al pari dei valori di QI, ed a seconda dei criteri diagnostici impiegati gli studi di prevalenza potrebbero identificare un numero maggiore o minore di casi, corrispondenti a criteri diagnostici più o meno ampi o più o meno restrittivi.

Dati interessanti relativi alla prevalenza ed alle caratteristiche sociodemografiche delle persone affette da schizofrenia provengono dallo studio *Epidemiologic Catchment Area Program* (ECA), condotto in 5 centri statunitensi su un campione complessivo di oltre 18000 persone in età superiore a 18 anni (Keith *et al.*, 1991). In questo studio il tasso di prevalenza nella vita per la schizofrenia, diagnosticata secondo i criteri propri del DSM-III, è risultato essere di 14 per 1000 persone in età superiore a 18 anni; questo tasso di prevalenze nella vita, nonostante la restrittività dei criteri propri del DSM-III per la schizofrenia, è sostanzialmente superiore a quello medio (pari a 5,5 per 1000) riscontrato negli studi epidemiologici anche il tasso di prevalenza nella vita e che sono stati rivisti nella monografia succitata (Warner & de Girolamo, 1993). Con questo tasso di prevalenza ed una popolazione adulta negli Stati Uniti pari a 165 milioni di persone, si ricava che 2.400.000 persone hanno sofferto, in un qualche momento della loro vita, di un disturbo schizofrenico; in tal modo la schizofrenia è 5 volte più frequente della sclerosi multipla, 6 volte del diabete insulino-dipendente e 60 volte della distrofia muscolare. Calcolando che la prevalenza ad un anno del disturbo nella popolazione istituzionalizzata (case di riposo, ospedali psichiatrici, carceri) è risultata del 45 per 1000, se ne ricava che meno del 6% di coloro che hanno un disturbo schizofrenico in fase attiva si trova in una istituzione nel periodo in cui la malattia è in atto. Considerando invece solo la quota di popolazione istituzionalizzata in ospedali psichiatrici, che rappresenta negli Stati Uniti solo lo 0,1% del totale della popolazione, solo l'1,3% di coloro che avevano una diagnosi *lifetime* di schizofrenia si trovavano, al momento di effettuazione della ricerca, in ospedale psichiatrico. L'età media di comparsa del disturbo è risultata essere 19,9 anni, con le donne che presentavano l'esordio del disturbo in media 3-4 anni più tardi degli uomini; tuttavia i tassi di prevalenza nella vita erano sostanzialmente simili nei due sessi. Il disturbo era più frequente nel gruppo di età 30-44 anni, tra le persone mai coniugate o divorziate/separate e senza un titolo di studio universitario. Tuttavia la differenza più vistosa nei tassi di prevalenza era riscontrabile tra persone appartenenti a differenti gruppi socioeconomici: il tasso di prevalenza nella vita per le persone appartenenti alla classe 5 (la più bassa) era di 25 per 1000, di contro ad un tasso di 5 per 1000 tra le persone appartenenti alla classe 1, la più elevata. Allo stesso modo il rischio relativo, tra le persone con il più basso status socioeconomico comparate a coloro con lo status più elevato, era addirittura

pari a 7,85! Un dato sorprendente, che contraddice anche i risultati di precedenti studi, è rappresentato dalla percentuale di persone con una diagnosi di schizofrenia che avevano ricevuto un qualche tipo di assistenza psichiatrica: così, tra coloro che avevano esibito sintomi in fase attiva nei 6 mesi precedenti alla valutazione diagnostica, solo il 57% aveva ricevuto un qualche tipo di trattamento psichiatrico ambulatoriale o era stato ospedalizzato nell'anno precedente. In aggiunta, solo il 40% di coloro che avevano una diagnosi *lifetime* di schizofrenia riferirono di essere stati ospedalizzati in qualche momento.

Questi dati devono indurre a ripensare attentamente quanto, sino a pochissimi decenni o addirittura anni or sono veniva dato per scontato, ossia l'ineluttabile cammino istituzionale delle persone affette dal disturbo. Quel che emerge è che una elevata proporzione di coloro che sono stati ammalati, o sono attivamente sofferenti del disturbo, non sono mai stati, o non sono, anche durante una fase attiva della malattia, in trattamento presso strutture psichiatriche. Le implicazioni che da ciò derivano, soprattutto in termini di *unmet needs* (bisogni inespressi) da parte delle persone affette e dei loro familiari, sono molteplici e di rilievo e dovranno essere oggetto di attenta riflessione.

RISCHIO DI MALATTIA NEI FAMILIARI E STUDI DI GEMELLI

Gottesman (1991) ha analizzato circa 40 studi condotti in Europa tra il 1920 ed il 1987 ed ha quindi calcolato il differente gradiente di rischio per la schizofrenia a seconda del grado di consanguineità con la persona affetta dal disturbo. Così, rispetto ad un rischio di ammalarsi di schizofrenia pari all'1% nella popolazione generale, il rischio aumenta al 2% per i cugini, al 17% per i figli con un genitore schizofrenico o per i gemelli dizigoti, sino ad un massimo del 48% per i gemelli monozigoti. Questi dati confermano che perché si manifesti la schizofrenia, è necessario che si producano circostanze ambientali in grado di rendere fenotipicamente visibile quello che altrimenti rimarrebbe solo un inespresso genotipo: così, nel caso dei gemelli monozigoti, solo in circa metà dei casi essi sono anche concordanti per la schizofrenia: in questo senso, ciò che verrebbe ereditato non è il disturbo in sé, quanto piuttosto una vulnerabilità allo scompensamento di tipo psicotico, innescata da speci-

fici stressori ambientali. Al contrario, l'89% dei pazienti affetti da schizofrenia non hanno alcun genitore schizofrenico ed il 63% non hanno alcun congiunto, di alcun grado, sofferente del disturbo in questione.

Per quanto riguarda gli studi sulle adozioni, le evidenze accumulate, a cominciare dal famoso studio danese (Kety, 1988), sembrano dimostrare che, nel complesso, l'essere allevato da un genitore schizofrenico non accresce in maniera significativa il rischio di malattia nei figli adottati.

SCHIZOFRENIA E STAGIONE DI NASCITA

Più di 40 ricerche hanno consistentemente dimostrato che una proporzione significativamente maggiore di schizofrenici sono nati nella tarda stagione invernale o in quella primaverile, rispetto a coloro la cui data di nascita si colloca in altre stagioni; l'eccesso è pari a circa il 10%. Le spiegazioni per tale eccesso sono molteplici, e nessuna tra esse è in grado, da sola, di spiegare interamente il fenomeno. Come ha suggerito Eaton (1991), vi sono due possibili tipi di evidenza che, se accertati, potrebbero conferire a tale stagionalità nelle nascite un possibile significato eziologico: (1) l'esistenza di un grado di associazione molto più forte in uno specifico sottogruppo di pazienti schizofrenici; (2) l'esistenza di risultati connessi ad una precisa ipotesi eziologica. Ad esempio, un'ipotesi virale permette di congetturare che l'associazione della stagione di nascita con la schizofrenia sarebbe più forte in forme del disturbo non-familiari rispetto a quelle con elevato grado di familiarità; tuttavia l'evidenza su questo punto è equivoca.

Nel complesso, lo studio di questo specifico aspetto del problema rappresenta una feconda area di ricerca e potrebbe, in futuro, consentire di mettere in luce un significativo fattore di rischio per il disturbo in questione che sia rilevante in una significativa proporzione di casi.

PREVALENZA DELLA SCHIZOFRENIA IN DIFFERENTI CLASSI E GRUPPI SOCIALI

Non vi è alcun dubbio sul fatto che la schizofrenia ed altri disturbi psichiatrici gravi sono più frequenti tra le persone appartenenti alle classi sociali

più basse nel mondo sviluppato. I dati dell'ECA al riguardo sono già stati citati; Eaton (1985), da parte sua, in una esaustiva review delle ricerche sulla epidemiologia della schizofrenia, ha sostenuto che, suddividendo la popolazione in tre classi fondamentali, la differenza nel rischio relativo per la schizofrenia tra la classe sociale più bassa e quella più elevata è di tre ad uno. Due tradizionali ipotesi sono state quindi avanzate per spiegare tutto ciò: la causalità sociale (*social causation*) o, viceversa, la deriva sociale (*social drift*). Più di recente è stata suggerita una terza ipotesi esplicativa, definita del «neurosviluppo», per spiegare l'elevato tasso di incidenza della schizofrenia riscontrata tra gli immigrati in Inghilterra: le persone appartenenti alle classi sociali più basse potrebbero andare incontro a maggiori rischi nelle fasi cruciali dello sviluppo delle strutture nervose, rischi ascrivibili ad una maggiore frequenza di complicazioni ostetriche, di infezioni perinatali e di altri fattori. L'ipotesi del neurosviluppo è pertanto una variante del modello della causalità sociale.

Una monumentale ricerca su questo specifico problema, da poco pubblicata, condotta in Israele da Dohrenwend *et al.* (1992), ha confermato, nel caso della schizofrenia l'importanza della deriva sociale per spiegare l'eccesso di prevalenza nelle classi più povere, mentre, al contrario ha messo in evidenza l'importanza della causalità sociale nello sviluppo della depressione tra le donne e dei disturbi antisociali di personalità e dell'abuso di sostanze tra gli uomini.

Tuttavia, l'ipotesi della deriva sociale incontra delle difficoltà allorché si cerchi di spiegare perché tale gradiente di classe sociale non si osserva di solito nelle aree rurali, mentre appare addirittura *invertito* nel Terzo Mondo, con un eccesso relativo di persone affette da schizofrenia tra coloro che appartengono alle classi sociali più elevate (Warner, 1991). Mentre non è questa la sede per discutere in dettaglio tale complessa tematica, si può concludere che la deriva sociale è certamente un fattore di grande importanza tra le popolazioni del mondo industrializzato, mentre la causalità sociale e fattori correlati al neurosviluppo potrebbero avere un ruolo più generale in altri contesti socioeconomici.

CONCLUSIONI

Si può concludere questa breve discussione dei principali risultati emersi nella ricerca relativa alla epi-

demologia della schizofrenia enumerando alcuni problemi ancora aperti. Come si è detto all'inizio, problemi metodologici, legati soprattutto alla mancanza di standardizzazione dei criteri diagnostici, hanno limitato la possibilità di comparare i risultati ottenuti da differenti ricercatori ed osservati in differenti culture. In assenza di criteri di validazione esterni, la schizofrenia rimane un concetto di natura essenzialmente clinica: in tal senso si può legittimamente sperare che la prossima introduzione dell'ICD-10 rappresenti un decisivo progresso per i ricercatori impegnati in quest'area. Allo stesso modo, la messa a punto di strumenti di valutazione standardizzata, disponibili in diverse lingue e validati in differenti popolazioni, quali lo SCAN e la CIDI (Pull & Wittchen, 1991), rappresenta un altro passo in avanti di grande rilevanza per il futuro della ricerca epidemiologica in quest'area.

Per quanto attiene ai problemi di campionamento, il fatto che tale disturbo abbia una relativamente bassa incidenza rende la strategia degli studi multicentrici particolarmente utile e vantaggiosa al fine di mettere insieme campioni di pazienti di sufficiente numerosità, e di studiare anche le variazioni o le uniformità nella distribuzione di numerosi fattori di rischio.

La sostanziale uniformità dei tassi di incidenza del disturbo tra paesi e culture differenti, dimostrata dallo studio DOSMED, non deve essere riduttivamente interpretata nei termini di una causalità biologica omogeneamente manifestantesi: infatti, come ha sottolineato Jablensky (1989), «Se la schizofrenia non è una malattia singola con una uniforme eziologia e patofisiologia ma piuttosto una sorta di "passaggio comune" per una varietà di processi patologici ed anomalie dello sviluppo — alcuni con una forte componente genetica, altri risultanti in primo luogo da fattori di carattere ambientale — allora il tasso relativamente stabile della sua comparsa potrebbe essere l'espressione di una predisposizione distribuita in maniera simile per un certo tipo schizofrenico di risposta a cause differenti piuttosto che il riflesso della distribuzione simile di una identica causa primaria». In tal senso, lo stesso autore ha sottolineato che altre due condizioni presentano un'analogia eterogeneità eziologica e purtuttavia si manifestano con simile frequenza in popolazioni differenti: l'epilessia ed il ritardo mentale.

Un importante problema, lungamente dibattuto sul piano teorico e denso di implicazioni anche per la ricerca epidemiologica, è relativo poi alla visione della schizofrenia quale entità diagnosticamente au-

tonoma (modello discreto/categoriale della malattia) o invece da interpretare come estremo di un *continuum* che può esprimersi, sul piano della fenomenologia psicopatologica, attraverso una molteplicità di gradienti (concetto dello "spettro schizofrenico", o anche modello continuo/dimensionale del disturbo). Le evidenze epidemiologiche, genetiche e neurofisiologiche sembrano chiaramente supportare questo modello dimensionale e smentiscono ancora una volta l'originaria ipotesi kraepeliniana di un'entità diagnostica reificata e dai confini rigidamente delimitati.

Per finire, bisogna sottolineare che l'attuale stato delle conoscenze epidemiologiche non supporta modelli socioculturali di eziologia del disturbo schizofrenico. Tuttavia, essi sono di grande valore euristico al fine di spiegare la variabilità nel decorso della malattia — e quindi di spiegare i tassi di prevalenza — che dipendono da fattori ambientali molto più del rischio di ammalarsi di schizofrenia, e rappresentano, per il futuro, una delle strategie di ricerca più feconde per l'intera epidemiologia psichiatrica.

BIBLIOGRAFIA

- Angermeyer M. C. & Kuhn L. (1988). Gender differences in age at onset of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Neurological Science* 237, 351-364.
- Cooper J. E., Kendell J. E., Gurland B. J., Sharpe L., Copeland J. R. M. & Simon R. (1972). *Psychiatric Diagnosis in New York and London*. Maudsley Monograph Number 20. Oxford University Press: London.
- Dohrenwend B. P., Levav I., Shrout P. E., Schwartz S., Naveh G., Link B. G., Skodol A. E. & Stueve A. (1992). Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255, 946-952.
- Eaton W. W. (1985). Epidemiology of schizophrenia. *Epidemiological Reviews* 7, 105-126.
- Eaton W. W. (1991). Update on the epidemiology of schizophrenia. *Epidemiologic Reviews* 13, 320-328.
- Gottesman I. I. (1991). *Schizophrenia Genesis: the Origins of Madness*. Freeman: New York.
- Häfner H. (1987). Epidemiology of schizophrenia. In *Search for the Causes of Schizophrenia* (ed. H. Häfner and W. F. Gattaz), pp. 47-74. Springer-Verlag: Berlin.
- Häfner H. (1989). Application of epidemiological research toward a model for the aetiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2, 357-383.
- Häfner H. (1991). New perspectives in the epidemiology of schizophrenia. In *Search for the Causes of Schizophrenia*, Vol. 2 (ed. H. Häfner and W. F. Gattaz), pp. 408-431. Springer-Verlag: Berlin.
- Häfner H., Maurer K., Löffler W. & Riecher-Rössler A. (in stampa). The influence of age and sex on onset and early course in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*.

- Jablensky A. (1989). An overview of the World Health Organization multi-centre studies of schizophrenia. In *The Scope of Epidemiological Psychiatry* (ed. P. Williams, G. Wilkinson and K. Rawnsley), pp. 455-471. Routledge: London.
- Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M., Korten A., Cooper J.E., Day R. & Bertelsen A. (1992). *Schizophrenia: Manifestations, Incidence and Course in Different Cultures. A World Health Organization Ten Country Study*. Psychological Medicine Monograph Supplement 20, Cambridge University Press: Cambridge.
- Keith S. J., Regier D. A. & Rae D. S. (1991). Schizophrenic disorders in America. In *Psychiatric Disorders in America* (ed. L. Robins and D. A. Regier), pp. 33-51. Free Press: New York.
- Kety S. S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophrenia Bulletin* 14, 217-222.
- Pull C. B. & Wittchen H. U. (1991). CIDI, SCAN and IPDE: structured diagnostic interviews for ICD-10 AND DSM-III-R. *European Psychiatry* 6, 277-285.
- Torrey E. F. (1987). Prevalence studies in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 150, 598-608.
- Warner R. (1991). *Guarigione e Schizofrenia*. Feltrinelli: Milano.
- Warner R. & de Girolamo G. (1993). *Epidemiology of Schizophrenia. Epidemiology of Mental Disorders and Psychosocial Problems n. 3*. WHO: Geneva.
- World Health Organization (1979). *Schizophrenia: an International Follow-up Study*. Wiley: Chichester.