

Editorials
Urbanicity and schizophrenia.
From statistical association to causality?

Editoriali
Ambiente urbano e schizofrenia.
Dall'associazione statistica alla relazione causale?

FRANCESCO AMADDEO, Guest Editor
and MICHELE TANSELLA, Editor

Schizophrenia is a severe form of mental illness affecting about 7 per thousand (12-month prevalence rate) of the adult population in the age group 15-35 years (Wittchen *et al.*, 1992). A Dutch survey reported a lifetime prevalence of 4 per thousand and a 12-month prevalence of 2 per thousand in all age groups (Bijl *et al.*, 1998). A recent review (Saha *et al.*, 2005) analysed 188 studies from 46 countries and reported a point prevalence rate of 4.6 per thousand and a lifetime risk of 7.2.

It is estimated that schizophrenia accounts for 2.6% of the global burden of diseases (Murray & Lopez, 1996). The WHO World Health Report (2001) indicated that schizophrenia is the 8th leading cause of disability-adjusted life years worldwide in the age group 15-44. Active psychosis was ranked in the highest class of disability in another study (Harwood *et al.*, 2004) that assessed the degree of dependency, i.e. the need for daily assistance from another person.

Epidemiological studies conducted with comparable methodology in different parts of the world showed that prevalence rates of schizophrenia may vary, being lower in developing countries compared with well developed ones (probably because of less demanding social pressure in the former that facilitates recovery) (Jablensky *et al.*, 1992; Hopper & Wanderling, 2000). On the other hand the incidence of schizophrenia for a long time has been considered to be distributed more uniformly in various regions and settings. New insight in this topic has been provided recently by studies comparing incidence rates of schizophrenia in urban and rural areas.

Despite an enormous amount of published studies, the aetiology of schizophrenia remains unclear, with several models proposed to explain the aetiological mechanisms involved. *It is now generally accepted that schizophrenia*

La schizofrenia è una forma grave di disturbo mentale che colpisce circa 7 persone su 1000 (tasso di prevalenza per 12 mesi) della popolazione adulta in età compresa tra 15 e 35 anni (Wittchen *et al.*, 1992). Una ricerca danese ha riportato una prevalenza *lifetime* di 4 per 1000 e una prevalenza per 12 mesi di 2 per 1000 (Bijl *et al.*, 1998). Una recente review (Saha *et al.*, 2005) ha analizzato 188 studi realizzati in 46 diverse nazioni ed ha riportato un tasso di prevalenza di 4.6 per 1000 e un rischio *lifetime* di 7.2.

È stimato che la schizofrenia è responsabile del 2.6% del peso totale (misurato mediante i *disability-adjusted life years* o DALY, che tengono conto di mortalità e disabilità) che deriva alla società dalle malattie (Murray & Lopez, 1996). Nel *World Health Report* 2001, l'OMS (World Health Organization, 2001) ha valutato che, nel mondo, la schizofrenia è all'ottavo posto tra le principali malattie, ordinate in ordine decrescente di DALY, nel gruppo d'età 15-44 anni. La psicosi attiva era stata classificata nella classe di disabilità più alta anche in uno studio (Harwood *et al.*, 2004) che valutava il grado di dipendenza, cioè il bisogno di assistenza giornaliera da parte di un'altra persona.

Studi epidemiologici condotti con una metodologia confrontabile in diverse parti del mondo mostrano che i tassi di prevalenza possono variare, essendo bassi nei Paesi in via di sviluppo se confrontati con quelli ben sviluppati (probabilmente a causa di una minore pressione delle richieste sociali nei primi, che facilita una evoluzione favorevole della schizofrenia) (Jablensky *et al.*, 1992; Hopper & Wanderling, 2000). D'altra parte, l'incidenza della schizofrenia è stata considerata per molto tempo distribuita abbastanza uniformemente in varie regioni e setting. Un nuovo punto di vista su questo argomento è stato recentemente proposto da studi che hanno confrontato i tassi di incidenza per schizofrenia in aree urbane e aree rurali.

is a complex disorder with a major genetic contribution to its aetiology, probably involving multiple genes and locus heterogeneity (Riley *et al.*, 2003). Environmental factors may interact with genetic factors to produce considerable variation in its phenotypic expression, which includes a proportion of transmitted genotypes that remain unexpressed as clinical disorders (Gottesman & Bertelsen, 1989). Again comparative studies conducted in urban and rural settings may bring a new light to help clarify the role of biological and environmental factors in the incidence of this disorder.

In the current issue of *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* we publish three Editorials that summarise current knowledge of the relationship between urbanicity and the risk of developing schizophrenia.

The first Editorial, written by McGrath and Scott (2006), reports the results of studies and reviews on this topic. The Authors show that robust and consistent evidence from epidemiological studies exists to explain the incidence of schizophrenia, whilst prevalence does not seem to be linked with an urban-rural gradient. Urban birth hides the real risk-factors and McGrath and Scott hope to see in the near future studies focused on candidate exposures instead of replications studies. What the Authors make clear is the urgency to gain a better understanding of the urban birth risk factors. In fact, whereas the relative risk for people who live in urban sites is modest (about two fold compared with rural birth), the attributable risk is high: 30% of the variance in the incidence of schizophrenia is explained by urbanicity. The number of people exposed to this risk is high and it will increase rapidly as urban populations are increasing in both developed and developing countries.

The second Editorial, by Pedersen and Mortensen (2006), discusses the potential pitfall of *temporality* as, to be considered causal, "urbanicity" has to be measured at birth and during upbringing. The Authors demonstrated in a previous study (Pedersen & Mortensen, 2001) that urbanicity is a risk factor when the exposure is from birth to at least the 15th birthday. In fact, only in these conditions, it is possible to disentangle the finding of a migration toward the city due to the illness from a causal-effect. Finally, the Editorial hypothesises that the urban-rural differences in the risk of schizophrenia are rooted entirely in the family; all the published studies potentially comply with this hypothesis.

In the third Editorial, Spauwen and van Os (2006) explore all the possible mechanisms and pathways that could be hidden beneath the concept of urbanicity. Apart from the well-known, already cited, factors that could be

Nonostante l'enorme quantità di studi pubblicati, l'eziologia della malattia rimane poco chiara e diversi modelli sono stati proposti per spiegare i meccanismi eziologici. È oggi generalmente accettato che la schizofrenia è un disturbo complesso con una importante componente genetica, che probabilmente coinvolge diversi geni e con una eterogeneità di loci (Riley *et al.*, 2003). I fattori ambientali possono interagire con quelli genetici per produrre una notevole variazione nella sua espressione fenotipica. Questo fa supporre che una proporzione di genotipi trasmessi rimanga inespressa come disturbo clinico (Gottesman & Bertelsen, 1989). Di nuovo, gli studi comparativi, condotti in *setting* urbani e rurali, possono portare nuova luce, per chiarire il ruolo dei fattori biologici e sociali sull'incidenza di questo disturbo.

In questo numero di *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, pubblichiamo tre Editoriali che riassumono le conoscenze attuali sulla relazione tra urbanizzazione e rischio di sviluppare la schizofrenia.

Il primo Editoriale, scritto da McGrath e Scott (2006), riporta i risultati di studi e revisioni della letteratura su questo argomento. Gli Autori mostrano come esistano evidenze forti e replicabili, derivanti da studi epidemiologici, per l'incidenza, mentre per la prevalenza non ci sono dati a favore di un gradiente urbano-rurale. La nascita in ambiente urbano nasconde il reale fattore di rischio e McGrath e Scott si augurano di vedere, nel prossimo futuro, studi che si focalizzino su possibili fattori di rischio, invece che studi di replicazione. Ciò che gli Autori rendono chiaro è l'urgenza di comprendere i fattori legati alla nascita in ambiente urbano. Infatti, anche se il rischio relativo per le persone che vivono in siti urbani è modesto (circa due volte rispetto all'ambiente rurale), il rischio attribuibile è alto: il 30% della varianza nell'incidenza della schizofrenia è spiegato infatti dall'urbanizzazione. Il numero di persone esposte al rischio è alto ed è destinato a crescere molto rapidamente, dato che la popolazione urbana sta crescendo sia nei Paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo.

Il secondo Editoriale, di Pedersen e Mortensen (2006), discute il potenziale ruolo "tranello" giocato dal fattore tempo, dato che, per essere considerata causale, l'urbanizzazione deve essere misurata alla nascita e durante la crescita. Gli Autori avevano dimostrato, in un loro precedente studio (Pedersen & Mortensen, 2001), che l'urbanizzazione è un fattore di rischio quando l'esposizione avviene nel periodo che intercorre dalla nascita al compimento del 15esimo compleanno. Infatti solo in queste condizioni, è possibile distinguere una migrazione verso la città dovuta alla malattia (la schizofrenia determina la migrazione) da un effetto causale (l'ambiente urbano

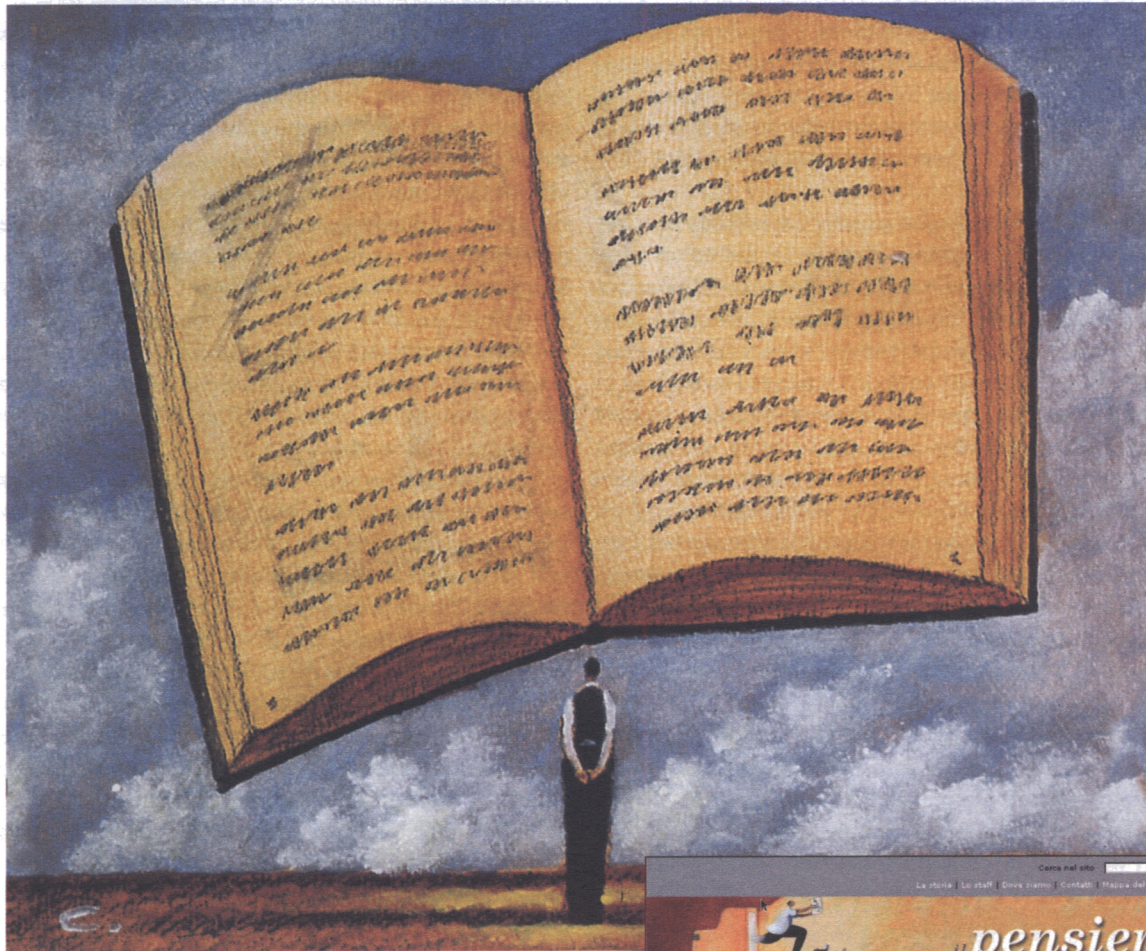
linked with urbanicity, this Editorial focuses on aspects of the wider social environment, such as social fragmentation at the community level, social isolation, social inequality and cognitive social capital. An interesting model, called psychosis proneness - psychosis persistence, is well explained in the Editorial; and it could provide an explanation of the interaction between genes and environment. The Authors review the most recent evidence on the role of genes in the expression of psychosis.

Since urbanization is consistently increasing in many areas of the planet, to clarify the role of the urban environment in influencing the number of new cases of schizophrenia that we will see in the future in different areas and regions is a particularly interesting and important topic. New, well focused studies are needed to attempt to identify the mechanisms that may explain the possible causal link between urbanicity and onset of schizophrenia. To be born and brought up in an urban environment is one of the most significant, and at the same time most mysterious, risk factor for developing schizophrenia later in life. We need to do our best to resolve this mystery, hoping that this will improve our understanding of this severe mental disorder.

REFERENCES

- Bijl R.V., Ravelli A. & van Zessen G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33, 587-595.
- Gottesman I.I. & Bertelsen A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry* 46, 867-872.
- Harwood R.H., Sayer A.A. & Hirschfeld M. (2004). Current and future worldwide prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. *Bulletin of the World Health Organization* 82, 251-258.
- Hopper K. & Wanderling J. (2000). Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISOs, the WHO collaborative follow-up project. *International Study of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin* 26, 835-846.
- 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 No. 20*, 1-97.
- McGrath J. & Scott J. (2006). Urban birth and risk of schizophrenia: a worrying example of epidemiology where the data are stronger than the hypotheses. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 15, 243-246.
- Murray C.J. & Lopez A.D. (1996). Evidence-based health policy lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274, 740-743.
- Pedersen C.B. & Mortensen P.B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry* 58, 1039-1046.
- determina la schizofrenia). In conclusione, l'Editoriale ipotizza che le differenze urbano-rurale nel rischio della schizofrenia siano radicate nella famiglia: tutti gli studi pubblicati potenzialmente supportano questa ipotesi.
- Nel terzo Editoriale Spauwen e van Os (2006) esplorano tutti i possibili meccanismi e percorsi che possono nascondersi sotto l'urbanizzazione. Oltre ai fattori ben conosciuti, già citati prima, che potrebbero essere legati all'urbanizzazione, l'Editoriale sottolinea aspetti legati all'ambiente sociale in generale, come il livello di frammentazione sociale nel territorio, l'isolamento sociale, le disuguaglianze ed il capitale sociale *cognitivo*. Un modello interessante, chiamato *psychosis proneness - psychosis persistence*, è ben spiegato in questo Editoriale; esso potrebbe fornire una spiegazione dell'interazione tra geni e ambiente. Gli Autori revisionano infine le conoscenze più aggiornate sul ruolo dei geni nell'espressione della psicosi.
- Dato che l'urbanizzazione sta aumentando in maniera consistente in molte aree del pianeta, chiarire il ruolo dell'ambiente urbano nell'influenzare la comparsa di nuovi casi di schizofrenia, vale a dire i casi che vedremo nel futuro in diverse aree e regioni, è un filone di ricerca particolarmente interessante. Sono necessari studi nuovi e ben pianificati per cercare di identificare i meccanismi che possono spiegare il possibile legame causale tra urbanizzazione ed esordio della schizofrenia. Essere nati e cresciuti in un ambiente urbano è dunque uno dei fattori di rischio di sviluppare la schizofrenia più tardi, nel corso della vita, più significativi ed allo stesso tempo più misteriosi. Abbiamo bisogno di risolvere questo mistero, sperando che questa soluzione renda possibile migliorare le nostre conoscenze su questo grave disturbo mentale.

Leggere *nel* pensiero



SEGUI VA' PENSIERO

www.vapensiero.info

La newsletter
di informazioni orientate
alla pratica clinica, ogni
mercoledì nella tua e-mail.

Cerca nel sito OK

La storia | Lo staff | Dove siamo | Contatti | Mappa del sito | [No Flash](#)

il pensiero
scientifico editore

Home | Catalogo | Medicina e internet | Strumenti | Attualità e confronti | Evidenze-based medicine | **Va' Pensiero**

Libro del mese
17 Ottobre 2006
Dalla vegetazione, esercizio fisico e salute
Creare un ambiente lavorativo basato sull'apprendimento continuo è la condizione sine qua non per raggiungere l'eccellenza operativa e clinica. Così afferma la rivista *Hospital & Health Network*. **continua »**

16 Ottobre 2006
Pazienti frustranti... e medici frustrati
Problemi tra medico e paziente? Non è sempre colpa del paziente: gli intoppi nel rapporto spesso dipendono dall'atteggiamento dell'operatore sanitario. Ne parla la rivista *DMC Health Services Research*. **continua »**

16 Ottobre 2006
Attenzione alle meta-analisi sponsorizzate sui farmaci
Le meta-analisi riguardanti farmaci sponsorizzate dalle aziende farmaceutiche devono essere valutate con cautela perché sono meno trasparenti, impongono limiti metodologici meno rigorosi agli studi presi in esame. **continua »**

Tutte le notizie »

In vetrina

Dalla newsletter...
Brindare alla salute
I vini della Lombardia
Etica, salute, equità
Una sanità più vicina ai cittadini

VINCITORE
CATEGORIA INFORMAZIONE EDITORIA
PWI2005
ITALIANWEBAWARDS

Appuntamenti
25/09 Ottobre, Montecatini (RM)
10.00 Conferenza della Società

La giusta informazione,
la conoscenza necessaria.
www.pensiero.it
web basato sulle prove.



Il Pensiero Scientifico Editore