OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Predictoren en het vijfjarig sociaal en symptomatisch beloop van recent ontstane schizofrenie: een padanalyse

M.E. LENIOR, P.M.A.J. DINGEMANS, A.H. SCHENE, D.H. LINSZEN

ACHTERGROND *Het heterogene beloop van schizofrenie komt tot uiting in de vroege fase. Dit maakt onderzoek naar predictoren van het beloop bij jonge schizofreniepatiënten zinvol.*
DOEL *Analyse van het effect van 19 mogelijke predictorvariabelen op 4 uitkomstvariabelen bij patiënten met recent ontstane schizofrenie.*
METHODE *Patiënten (n=64) die deelnamen aan een interventieprogramma van 15 maanden werden gerandomiseerd verdeeld over twee groepen: een groep kreeg de standaardinterventie en de andere groep kreeg de standaardinterventie plus gezinsinterventie. Gedurende de interventie werden de baselinevariabelen gemeten. Uitkomstvariabelen werden gemeten over de periode van 5 jaar na ontslag en omvatten: duur van psychotische episoden, wonen in psychiatrische instellingen, structurele activiteiten en hulp door familie.*
RESULTATEN *Van de 19 baselinevariabelen hadden 6 mogelijk een predictieve waarde. Deze variabelen werden opgenomen in een padanalyse. Het resulterende model gaf aan dat de duur van de psychotische episoden is gerelateerd aan wonen in psychiatrische instellingen en aan hulp door familie, maar niet aan structurele activiteiten. De score op de prognostische schaal van Strauss & Carpenter (een gecombineerde schaal) voorspelt de duur van de psychotische episoden, de diagnosegroep (schizofrenie of schizofrenieverwante stoornis) voorspelt hulp door familie, en de leeftijd waarop de eerste psychotische episode zich voordeed, voorspelt wonen in psychiatrische instellingen.*
CONCLUSIE *Baselinevariabelen voorspellen het langetermijnbeloop van schizofrenie slechts gedeeltelijk. Een gecombineerde schaal is een betere voorspeller van psychotische episoden dan afzonderlijke demografische of ziektegerelateerde variabelen.*
[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 10, 597-608]

TREFWOORDEN longitudinaal onderzoek, padanalyse, predictoren, schizofrenie, ziektebeloop

Het beloop van schizofrenie is heterogeen (Ciompi 1980). Volgens Kraepelin (1919) wordt het beloop van 'dementia praecox' gekarakteriseerd door progressieve verslechtering. Bleuler (1950) introduceerde later de term 'schizofrenie', omdat de achteruitgang niet bij alle patiënten plaatsvindt. Langetermijnonderzoek toonde aan dat gedurende het pre-antipsychotica-tijdperk bij 23% (Bleuler 1978) tot 38% (Wing 1966) van patiënten die voor het eerst waren opgenomen sprake was van een gunstig beloop (Birchwood 1999). Onderzoek nà de introductie van antipsychotica liet zien dat 48,5% van de patiënten verbeterde (Hegarty e.a. 1994), al werd dit gunstige effect getemperd door

het ontwikkelen van strikte criteria en door selectiebias door veranderingen in de geestelijke gezondheidszorg.

Het heterogene beloop van schizofrenie impliceert dat het zoeken naar predictoren van het ziektebeloop belangrijk is, vooral aan het begin van de ziekte (Carpenter & Strauss 1991). Wanneer robuuste predictoren worden onderkend, wordt gedifferentieerd behandelen mogelijk. Ook kunnen predictoren bijdragen aan theorieontwikkeling over de pathogenese van schizofrenie.

Het kwetsbaarheid-stressmodel van Zubin & Spring (1977) verschafte een kader voor predictoren en uitkomsten van schizofrenie. In dit model wordt verondersteld dat schizofrenie alleen ontstaat bij een individu dat gevoelig is voor psychosen en dat omgevingsstressoren noodzakelijk zijn om een psychotische episode uit te lokken (Zubin e.a. 1983). Hoewel het kwetsbaarheid-stressmodel werd uitgewerkt door Nuechterlein e.a. (Nuechterlein, Dawson e.a. 1992), bleef het grotendeels hypothetisch van aard, omdat de meeste predictoronderzoeken monocausale hypothesen toetsen. Zo is veel onderzoek gericht op '*expressed emotion*' (EE) van de ouders als enige omgevingsoorzaak van psychoserecidief (Kavanagh 1992; Butzlaff & Hooley 1998). Het kwetsbaarheid-stressmodel werd gedeeltelijk getoetst door Nuechterlein e.a. (Nuechterlein, Snyder e.a. 1992). Analyse van EE van ouders, wonen bij ouders, leeftijd van de eerste episode en psychoserecidief, liet zien dat het verband tussen EE en psychoserecidief wordt gemedieerd door ziektekenmerken van de patiënt.

In het onderhavige onderzoek werden bij jonge patiënten met vroeg ontstane schizofrenie predictieve effecten van 19 variabelen op 4 uitkomstvariabelen geanalyseerd. De uitkomstvariabelen, hun onderlinge verbanden en predictoren werden geanalyseerd op integratieve wijze en opgenomen in één model. De predictorvariabelen omvatten klinische en sociaaldemografische gegevens zoals gemeten gedurende de interventie (Linszen e.a. 1997). De uitkomstvariabelen werden gemeten met betrekking tot een periode van 5 jaar na ontslag uit een 15-maandendurend interventieprogramma en omvatten: duur van psychotische episoden, wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten, structurele activiteiten, en hulp door familie (Lenior e.a. 2001).

METHODE

Patiënten Dit onderzoek richtte zich op het beloop na een 15-maandendurend interventieprogramma in de Adolescentenkliniek van het Psychiatrisch Centrum AMC. Voor de deelnemende patiënten golden de volgende inclusiecriteria: (1) de diagnose schizofrenie of een daaraan verwante stoornis volgens DSM-III-R-criteria (American Psychiatric Association 1987); (2) zowel in de acute fase als in de onderhoudsfase geïndiceerde antipsychotische medicatie; (3) leeftijd tussen 15 en 26 jaar; (4) samenleven, of in nauw contact leven met ouders of verwanten. Patiënten met primaire alcohol- of harddrugafhankelijkheid, of met korte door drugs ontlokte psychosen werden uitgesloten.

Aan het begin van het interventieprogramma werd het EE-niveau van de ouders bepaald. Aan het begin van het gerandomiseerde onderzoek, na drie maanden klinische behandeling, werden de gezinnen gestratificeerd in lage en hoge EE en gerandomiseerd verdeeld over twee groepen: standaardinterventie en standaardinterventie plus gezinsinterventie, deze laatste gebaseerd op de methode van Falloon e.a. (1984). Het interventieprogramma en de twee interventiecondities zijn elders beschreven (Linszen e.a. 1996). Het programma bestond uit een klinische behandeling van 3 maanden en een ambulante fase van 12 maanden. De gezinsinterventie bestond uit ondersteuning van ouders en psychoeducatie, communicatietraining, en probleemoplossende technieken met gezinnen.

Van de 97 patiënten vielen er 21 uit voordat de gerandomiseerde ambulante fase begon. De patiëntengroep en de vergelijkingen tussen deelnemers (n=76) en niet-deelnemers (n=21) werden elders uitgebreid beschreven (Linszen e.a. 1996).

Deze twee groepen verschilden niet significant wat betreft medicatie en demografische en klinische variabelen. De deelnemers hadden echter wel een betere prognose volgens de schaal van Strauss & Carpenter (SCS; Kokes e.a. 1977) dan niet-deelnemers.

Van de 76 aan het interventieprogramma deelnemende gezinnen namen er, na *informed consent*, 64 deel aan het follow-uponderzoek. Redenen voor niet-deelname waren: weigering (4); niet te traceren (2); suïcide (5); dodelijk ongeval (1). In 51 gevallen deden patiënten mee met één of beide ouders. In 11 gevallen deden ouders mee zonder hun kind. Twee patiënten namen deel zonder hun ouders. De interviews vonden gemiddeld 7,9 (6-10) jaar na ontslag plaats.

Bij opname was de gemiddelde leeftijd van de patiënten (44 mannen, 20 vrouwen) 20,7 (16-26) jaar. De gemiddelde duur van de onbehandelde ziekte was 5,3 (mediaan 2,0) maanden (tabel 1). Meer dan de helft van de patiënten (55%) had een eerste psychotische episode bij opname. De 64 patiënten hadden de volgende klinische ontslagdiagnoses (DSM-III-R; American Psychiatric Association 1987): schizofrenie (34, 53%), schizoaffectieve stoornis (14, 22%), schizofreniforme stoornis (9, 14%); andere psychotische stoornissen (waanstoornissen en atypische psychose) (7, 11%).

Predictoren De baselinegegevens werden aan het begin van de interventie bij de ouders gemeten met behulp van de *Psychiatric Symptoms and History Schedule* (University of California 1984). Als predictorvariabelen (zie tabel 1) zijn de 14 mogelijke predictoren van Linszen e.a. (1997) gebruikt. Hieraan werden nog toegevoegd: eerdere opnamen (Lay e.a. 2000), etnische groep (McKenzie e.a. 2001), wonen bij ouders vóór opname (Nuechterlein, Snyder, e.a. 1992), medicatietrouw (Robinson e.a. 1999) gedurende de interventie, en interventieconditie.

Uitkomstvariabelen Gegevens over de 5 jaar na de interventie werden gemeten met de *Life Chart Schedule* (LCS; World Health Organization 1992), waarmee symptomen, (vervolg)behandeling en sociaal functioneren (werken, studie, wonen, enz.) gedurende een periode worden geïnventariseerd. Susser e.a. (2000) toonden aan dat – na training – de LCS betrouwbare gegevens over het langetermijnbeloop van schizofrenie oplevert. Voor details betreffende LCS-interviews, zie Lenior e.a. (2001).

Het vijfjaarsbeloop werd ingedeeld in psychotische en niet-psychotische episoden volgens de criteria van Wiersma e.a. (1998). Een psychotische episode werd gekarakteriseerd door duidelijk gerapporteerde positieve symptomen (wanen, hallucinaties en/of formele denkstoornissen; Nuechterlein e.a. 1986), met of zonder ziekenhuisopname. Een niet-psychotische episode was een periode zonder positieve symptomen, eventueel met of zonder residu-symptomen en/of negatieve symptomen. Een niet-psychotische episode moest ten minste een maand duren. Wanneer een psychotische episode niet werd onderbroken door een periode zonder psychotische symptomen van minstens een maand, werd uitgegaan van chroniciteit (60 maanden psychotische symptomen, zonder remissie). Zie voor betrouwbaarheidsanalyses betreffende psychotische episoden Lenior e.a. (2001).

Wat betreft sociaal functioneren werden drie samengestelde scores berekend op basis van de LCS: (1) wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten (maanden in een psychiatrisch ziekenhuis en/of beschermd/beschut wonen); (2) structurele activiteiten (maanden fulltime werk, parttime werk, vrijwilligerswerk, fulltime studie en/of huishoudelijk werk); (3) hulp door familie (somscore van hulp bij algemeen dagelijkse levensverrichtingen, begeleiden naar ambulante behandeling, controleren medicatie en zorgmanagement). De vier items betreffende hulp door familie werden als volgt gescoord: 1 = nooit; 2 = enige tijd; 3 = merendeel van de tijd.

Analyses Om de effecten van de 19 baselinevariabelen op de 4 uitkomstvariabelen te toetsen werd padanalyse (Amos; Arbuckle & Wothke 1999)

TABEL 1 *Demografische, psychiatrische en therapeutische gegevens van deelnemers (N = 64) aan het onderzoek naar predictoren van het beloop van schizofrenie*

	n (%)	Gemiddelde (SD)
Geslacht		
Vrouw	20 (31)	
Man	44 (69)	
Opleiding		
< Middelbare school	12 (19)	
≥ Middelbare school	52 (81)	
*Sociaal-economische status**		
Laag (III-V)	45 (70)	
Hoog (I-II)	19 (30)	
Etniciteit		
Blank	53 (83)	
Niet-blank	11 (17)	
Wonen bij ouders		
Nee	16 (25)	
Ja	48 (75)	
Eénoudergezin		
Nee	43 (67)	
Ja	21 (33)	
Expressed Emotion ouders		
Laag	23 (36)	
Hoog	41 (64)	
Leeftijd eerste episode		19,3 (2,3)
*Prognostische schaal***		42,4 (11,7)
*Premorbide functioneren****		16,7 (7,2)
Interventieconditie		
Standaard	33 (52)	
Standaard + gezin	31 (48)	
Type ziektebegin		
Acuut	10 (16)	
Subacuut	19 (30)	
Chronisch	35 (55)	
Eerdere episoden		
Geen	35 (55)	
Één of meer	29 (45)	
Eerdere opnamen		
Geen	37 (58)	
Één of meer	27 (42)	
*Schizofreniediagnose*****		
Nee	30 (47)	
Ja	34 (53)	
Maanden onbehandelde ziekte		5,3 (11,7)
*Psychopathologiescore******		14,5 (4,7)
Cannabisgebruik		
Nee	45 (70)	
Ja	19 (30)	
*Medicatietrouw*******		3,8 (0,5)

* Hollingshead & Redlich (1958)
** Strauss & Carpenter (Kokes e.a. 1977)
*** Goldstein (Kokes e.a. 1977)
**** DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987)
***** Somscore van positieve en negatieve symptomen (Breier e.a. 1991)
****** Gemiddelde medicatietrouw tijdens de klinische en ambulante behandeling werd gescoord van 1 (geen) tot 4 (volledig)
SD = standaarddeviatie

toegepast. Op exploratieve wijze werd een model gevormd met gebruikmaking van *maximum likelihood estimation*, met gebruikmaking van de strategie zoals aanbevolen door Jöreskog (1993). Ten eerste werden bivariate verbanden tussen mogelijke predictorvariabelen en uitkomstvariabelen getoetst door middel van Mann-Whitney-toetsen (U) voor dichotome predictorvariabelen en Spearman's rangcorrelaties (ρ) voor continue predictorvariabelen. Ten tweede werden de predictorvariabelen die significant samenhingen met een of meer van de uitkomstvariabelen toegevoegd, zonder pijlen, aan het initiële model. In het initiële model werd verondersteld dat wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten, structurele activiteiten en hulp door familie worden voorspeld door duur van psychotische episoden. Ten derde werden een voor een pijlen toegevoegd zoals aangegeven door de hoogste berekende *modification index* (MI; Sörbom 1989). Correlaties tussen *error*-termen zoals voorgesteld door MI werden niet toegevoegd, omdat dit hier geen zin had (MacCallum e.a. 1992). Ten slotte werden variabelen die met geen van de andere variabelen in het model samenhingen, verwijderd. De *overall fit* van het uiteindelijke model werd vastgesteld door χ^2 en door *Root Mean Square Error of Approximation* (Steiger 1990). De RMSEA werd gebruikt om de invloed van de steekproefgrootte zoveel mogelijk uit te sluiten.

Omdat sommige van de continue variabelen een bimodale verdeling hadden (de duur van de psychotische episoden en het wonen in psychiatrische instellingen), werden de bivariate verbanden getoetst met behulp van non-parametrische toetsen. Voor padanalyse werden deze variabelen genormaliseerd (Crocker & Algina 1986). Sommige verbanden waren niet lineair, dit werd voldoende verholpen door een logtransformatie toe te passen.

RESULTATEN

Er waren geen significante verschillen tussen deelnemende patiënten (n=64) en niet-deelnemende patiënten (n=12) wat betreft medicatie, demografische en klinische variabelen, behalve dat alle niet-deelnemende gezinnen een lage sociaal-economische status hadden. Er werden geen significante verschillen in baselinegegevens gevonden tussen de twee interventiecondities (33 uit de standaardconditie; 31 uit de standaard- plus gezinsconditie).

In tabel 2 staan de scores op de uitkomstvariabelen. Gedurende de vijfjaarsperiode hadden 16 patiënten (25%) geen psychotische episode, hadden 34 een of meer psychotische episoden (53%) en hadden 14 (22%) chronisch positieve symptomen (60 maanden). Achttien patiënten (28%) woonden de gehele vijfjaarsperiode in de maatschappij en 2 patiënten (3%) verbleven de gehele periode in psychiatrische instellingen. Acht patiënten (13%) hadden geen structurele activiteiten in de vijfjaarsperiode, terwijl 5 patiënten (8%) structurele activiteiten gedurende de gehele follow-upperiode hadden.

TABEL 2 *Uitkomstvariabelen bij patiënten met recent ontstane schizofrenie/schizofrenie-verwante stoornis gedurende 5 jaar follow-up na ontslag*

	Gemiddelde (SD)
Duur psychotische episoden (maanden)	17,63 (23,59)
Wonen in psychiatrische instellingen (maanden)	16,19 (19,00)
Structurele activiteiten (maanden)	25,28 (19,48)
Hulp door familie (somscore)	6,47 (2,12)

SD = standaarddeviatie

De verbanden tussen mogelijke predictoren en uitkomstvariabelen zijn weergegeven in tabel 3. Een langere duur van psychotische episoden gedurende follow-up is geassocieerd met de diagnose schizofrenie bij ontslag, met lagere scores op de SCS bij het begin van het interventieprogramma, en met hogere psychopathologiescores gedurende de laatste twee maanden van de klinische behandeling. Patiënten die de toegevoegde gezinsinterventie ontvingen, uit gezinnen met een lagere sociaal-economische status kwamen, en/of ouder waren bij hun eerste episode, verbleven korter in psychiatrische instellingen dan andere patiënten. Structurele activiteiten bleken met geen van de predictoren geassocieerd. Patiënten met de diagnose schizofrenie ontvingen meer hulp van familieleden dan patiënten met een schizofrenieverwante stoornis.

De variabelen uit tabel 3 werden, zonder pijlen, toegevoegd aan het initiële model. Een voor een werden de volgende pijlen toegevoegd: verband tussen diagnose en prognostische schaal (MI 17,43); leeftijd eerste episode naar wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten (MI 6,48); prognostische schaal naar duur van psychotische episoden (MI 5,06); diagnose naar hulp door familie (MI 4,37).

Het resulterende model paste niet goed op de data (χ^2 = 16,83; df 14; p = 0,27; RMSEA 0,06). Daarom werden correlaties tussen de 3 predictoren toegevoegd. Dit model (figuur 1) paste beter (χ^2 = 12,89; df 12; p = 0,38; RMSEA 0,03 (RMSEA ≤ 0,05 geeft aan dat het model goed past).

Figuur 1 laat zien dat de score op de prognostische schaal – zoals bepaald bij intake – verband houdt met de diagnose: patiënten die de diagnose schizofrenie kregen bij ontslag, hadden lagere scores op deze schaal dan patiënten met een schizofrenieverwante stoornis. De score op de prognostische schaal blijkt de duur van psychotische episoden direct te voorspellen: patiënten met een betere prognose hadden kortere psychotische episoden gedurende follow-up. De indirecte effecten van de prognose volgens de SCS zijn niet sterk: op hulp door familie (β = -0,28*0,34 = -0,10); op structurele activiteiten (β = -0,28*-0,21 = 0,06); op wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten (β = -0,28*0,36 = -0,10). De diagnostische groep voorspelt hulp door familie: gedurende follow-up ontvingen patiënten met de diagnose schizofrenie meer hulp van familieleden dan patiënten met een schizofrenieverwante stoornis. De leeftijd van de eerste episode voorspelt wonen in psychiatrische instellingen: patiënten die jonger waren bij hun eerste episode woonden langer in psychiatrische instellingen.

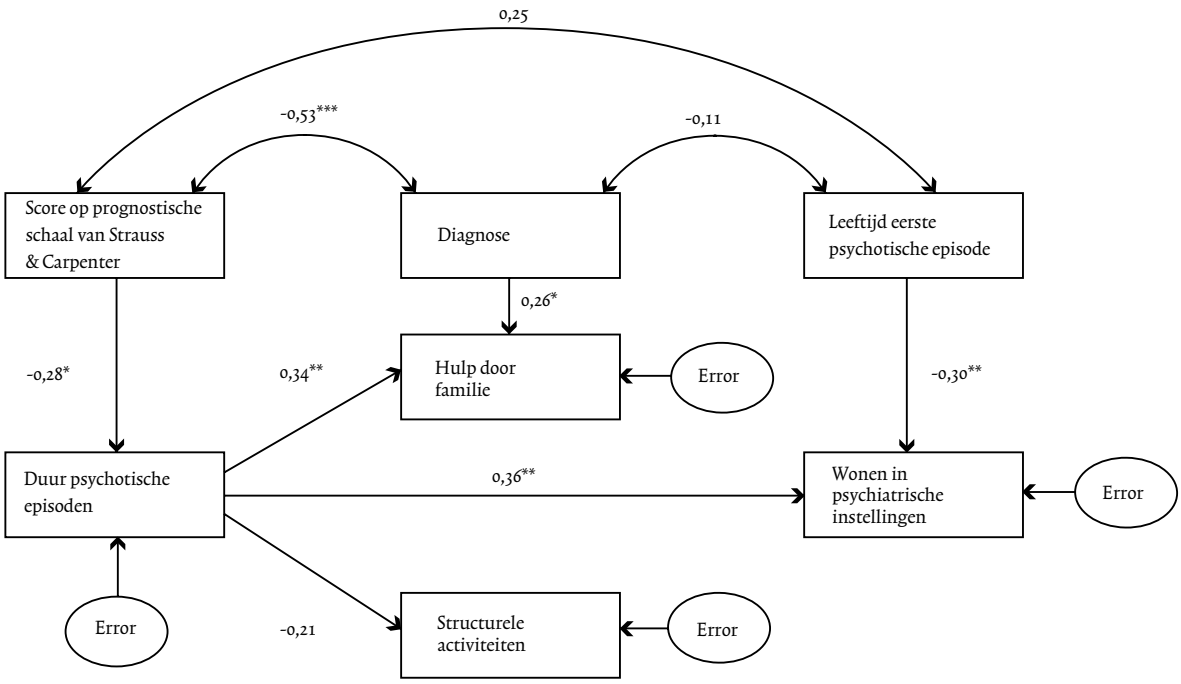
De verklaarde varianties voor de 4 uitkomst-

TABEL 3 *Verband tussen mogelijke predictoren en uitkomstvariabelen bij patiënten (N=64) met recent ontstane schizofrenie/schizofrenieverwante stoornis*

Mogelijke predictoren	*Psychotische episoden (maanden)*	*Wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten (maanden)*	*Structurele activiteiten (maanden)*	*Hulp door familie (somscore)*
*Dichotome variabelen**	U (p)	U (p)	U (p)	U (p)
Interventieconditie	470 (0,57)	363 (0,04)	408 (0,16)	504 (0,92)
Sociaal-economische status	372 (0,41)	265 (0,02)	387 (0,55)	398 (0,65)
Diagnose	356 (0,04)	387 (0,09)	423 (0,24)	317 (0,01)
*Continue variabelen***	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)	ρ (p)
Prognostische schaal	-0,31 (0,01)	-0,08 (0,51)	0,20 (0,11)	-0,23 (0,06)
Leeftijd eerste episode	0,07 (0,57)	-0,28 (0,03)	< 0,01 (0,97)	-0,13 (0,32)
Psychopathologiescore	0,28 (0,02)	0,06 (0,62)	-0,04 (0,78)	0,03 (0,81)

* Mann-Whitney-toets, tweezijdig
** Spearman's Rank correlatie

FIGUUR 1 *Verband tussen mogelijke predictoren van het beloop van schizofrenie en uitkomstvariabelen gedurende 5 jaar follow-up (N = 64)*



* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 (tweezijdige toets)

variabelen zijn laag: duur van psychotische episoden 8%; wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten 24%; structurele activiteiten 4%; hulp door familie 21%. (De error-termen in figuur 1 stellen de onverklaarde variantie voor.)

DISCUSSIE

Voor psychotische episoden gedurende de vijf jaar follow-up blijkt de prognostische schaal van Strauss & Carpenter (SCS, Kokes e.a. 1977) de grootste predictieve waarde te hebben. Deze schaal bevat verschillende gebieden van functioneren: werk, sociale klasse, relaties, psychiatrische opnamen in de familie, leeftijd bij het begin van de ziekte en symptomatologie. Eerder werd beschreven (Möller e.a. 1986; Jonsson & Nyman 1991) dat variabelen apart beperkte prognostische waarde hebben en vaak tegenstrijdige resultaten opleveren, maar dat combinaties van variabelen uitkomsten beter voorspellen. Hoewel de predictieve waarde van de SCS al in de tachtiger jaren werd aangetoond (Gaebel & Pietzcker 1987; Mackert & Flechtner 1989; Möller e.a. 1986; Stephens e.a. 1980), wordt deze schaal tegenwoordig nog maar weinig gebruikt. Wat meer recent vonden Händel e.a. (1996) dat de subschaal 'sociaal functioneren' van de SCS predictief was voor het beloop van de ziekte en voor heropnamen. In de eerder genoemde onderzoeken waren de patiënten aanzienlijk ouder (gemiddelde leeftijd bij opname van 28,8 jaar (Händel e.a. 1996) tot 35,4 jaar (Stephens e.a. 1980)) dan in ons onderzoek (20,7 jaar). De predictieve waarde van de SCS in deze groep jonge pa-

tiënten is vooral belangrijk omdat het beloop in de vroege fase van de ziekte voorspeld kan worden, wat aanleiding zou kunnen zijn voor gedifferentieerde interventies om zo het beloop van de ziekte te kunnen verbeteren.

Hoewel de diagnosegroep zoals bepaald bij ontslag uit het interventieprogramma bij de bivariate analyses is gerelateerd aan psychotische episoden, valt dit verband weg in de multivariate analyse. De diagnosegroep is wel gerelateerd aan de score op de SCS. Dat betekent dat de diagnose en de score op de SCS beide indicaties zijn voor de ernst van de ziekte. Voorts voorspelt de diagnose de hulp door familie gedurende follow-up. Dit kan betekenen dat ouders zich – los van het daadwerkelijke beloop – bewust zijn van de ernst van de diagnose schizofrenie en daarom hulp bieden zowel bij dagelijkse levensverrichtingen, als bij zaken aangaande (vervolg)behandeling.

In eerdere onderzoeken werd een verband gevonden tussen leeftijd bij de eerste episode en heropnamen (Borgå e.a. 1991; Eaton e.a. 1992; Haro e.a. 1994). Borgå e.a. en Haro e.a. concludeerden dat een jonge leeftijd bij het begin van de ziekte een sterke predictor is van chroniciteit en verslechtering in beloop. Wij vonden dat het negatieve verband tussen leeftijd bij de eerste episode en wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten relatief onafhankelijk is van het beloop van de ziekte. De interpretatie van dit effect is lastig. Het kan zijn dat psychiatrische instellingen, wetend dat begin van de ziekte op jonge leeftijd een slechte prognose betekent, eerder bereid zijn deze patiënten op te nemen dan patiënten bij wie de ziekte op latere leeftijd is begonnen. Het is ook mogelijk dat deze instellingen jongere patiënten eenvoudig vaker opnemen dan oudere patiënten. Dit laatste effect werd ook gevonden door Tsoi & Wong (1991). Post hoc analyse van onze gegevens toonde aan dat wonen in instellingen voor psychiatrische patiënten is geassocieerd met leeftijd bij opname (ρ -0,35; $p = 0{,}004$), wat betekent dat patiënten die jonger waren bij opname, en dus jonger gedurende de follow-upperiode, langer verbleven in instellingen voor psychiatrische patiënten dan oudere patiënten. Een andere mogelijkheid is dat ouders van jongere patiënten hun kind meer aansporen hulp bij psychiatrische instellingen te zoeken dan ouders van oudere patiënten. Wij vonden geen verband tussen leeftijd bij de eerste episode en zorgmanagement door ouders ($\rho = -0{,}19$; $p = 0{,}14$). Daarentegen was het verband tussen leeftijd bij opname en zorgmanagement wel significant ($\rho = -0{,}29$; $p = 0{,}02$) en dat impliceert dat jongere patiënten meer hulp bij zaken rond de behandeling ontvingen dan oudere patiënten.

Bij de multivariate analyse werd geen effect voor de interventieconditie gevonden. De toevoeging gezinsinterventie aan de uitgebreide standaardinterventie had eveneens geen effect op recidieven gedurende de twaalf maanden ambulante behandeling (Linszen e.a. 1996). Redenen voor het uitblijven van dit effect werd gezocht in het feit dat in de klinische fase van de behandeling voor beide interventiecondities gezinssessies plaatsvonden en in het feit dat de gezinsinterventie begon nadat patiënten in remissie of gestabiliseerd waren. Gegeven het lage aantal recidieven gedurende de ambulante fase werd tevens verondersteld dat de uitgebreide standaardinterventie op zich al effectief was. Pitschel-Walz e.a. (2001) bevestigden deze veronderstelling in een overzicht. Bij de bivariate analyses van het onderhavige onderzoek bleek de toegevoegde gezinsinterventie effectief in het terugbrengen van verblijf in psychiatrische instellingen. Dit effect kwam niet terug bij de multivariate analyse. Dit betekent dat de leeftijd bij de eerste episode een betere predictor is voor wonen in psychiatrische instellingen dan interventieconditie.

De EE van de ouders, zoals gemeten aan het begin van de interventie, was temidden van 6 mogelijke predictoren geassocieerd met recidieven gedurende de 12 maanden ambulante behandeling indien een conservatief recidiefcriterium werd gebruikt (Linszen e.a. 1997). In de vijfjarige follow-upperiode bleek de EE slechts zwak gerelateerd aan de duur van de psychotische episoden ($U = 356$; $p = 0{,}10$), welk verband wegviel bij de mul-

tivariate analyse. De meeste EE-onderzoeken bestudeerden de predictieve waarde van EE over relatief korte perioden, meestal van 9 tot 24 maanden (Kavanagh 1992). Slechts in 2 onderzoeken werd het verband tussen EE en recidieven over een langere periode, te weten 5 jaar, bestudeerd. McCreadie e.a. (1993) vonden geen significant verschil in recidieven tussen patiënten uit consistent hoge, fluctuerende, en consistent lage EE-gezinnen. Voor de gezinnen met fluctuerende EE werden de recidieven voor patiënten van initieel hoge en lage EE-gezinnen niet vermeld. Wanneer we de recidieven van patiënten uit consistent hoge (4/7) en consistent lage EE-gezinnen (5/11) vergelijken, wordt geen significant verschil gevonden ($\chi^2 = 0{,}23$; df 1; $p = 0{,}63$). Huguelet e.a. (1995) vergeleken jaarlijkse recidiefpercentages bij patiënten uit initieel hoge en lage EE-gezinnen en vonden alleen een verband tussen EE en recidieven gedurende het derde jaar. Het is dus onduidelijk of EE predictief was voor het 5-jaarsbeloop. Gegeven de voornoemde resultaten en de resultaten van ons onderzoek, kunnen we concluderen dat op de lange termijn EE van familieleden psychotische episoden bij patiënten niet voorspelt.

Omdat niet alle factoren van het kwetsbaarheid-stressmodel (Nuechterlein, Dawson e.a. 1992) in het onderhavige onderzoek zijn opgenomen, kon het model slechts gedeeltelijke worden ingevuld. Zo ontbreken onder meer biologische factoren en persoonlijke kwetsbaarheidfactoren in ons onderzoek. De persoonlijke beschermende factoren, 'coping en zelfredzaamheid', antipsychotische medicatie (gedurende follow-up), en ook sommige omgevingsfactoren, zowel beschermende factoren als stressoren, ontbreken. Hoewel ons model dus verre van compleet is, zijn toch enkele opmerkelijke verschillen met het originele kwetsbaarheid-stressmodel zichtbaar. Ten eerste hebben de variabelen diagnose en leeftijd bij de eerste episode een effect op de uitkomstvariabelen dat relatief los staat van het beloop van de ziekte (duur van psychotische episoden). Ten tweede zijn structurele activiteiten niet significant gerelateerd aan duur van psychotische episoden. Bij bivariate analyses was de correlatie tussen deze twee variabelen significant. Dit effect kwam niet naar voren in de multivariate analyse. Een zwak verband tussen symptomatisch beloop en werk werd reeds eerder gevonden (Nuechterlein & Dawson 1984).

In het onderhavige model zijn de verbanden tussen duur van psychotische episoden en de andere uitkomstvariabelen (Carpenter & Strauss 1991; Gaebel & Pietzcker 1987; Kokes e.a. 1977; Nuechterlein & Dawson 1984), en tussen predictoren en uitkomstvariabelen (Jonsson & Nyman 1991; Kokes e.a. 1977; Lay e.a. 2000; Wiersma e.a. 1998) niet erg sterk en dat resulteert in lage percentages verklaarde variantie. Dit impliceert dat er meer variabelen – mogelijk persoonlijke kwetsbaarheidfactoren en omgevingsstressoren en beschermende factoren – nodig zijn om uitkomsten bij schizofrenie te verklaren.

Wij wilden de predictoren in relatie tot de uitkomstvariabelen op een integratieve manier analyseren. Daartoe werd voor padanalyse gekozen. Het proces van toevoegen van parameters aan het model werd geheel door de data zelf gestuurd, dus bestaat het risico van kanskapitalisatie (MacCallum e.a. 1992). Dit, en het feit dat de onderzoekspopulatie relatief klein is, betekent dat het model niet zonder meer generaliseerbaar is naar andere onderzoekspopulaties of naar de totale populatie van schizofreniepatiënten.

De auteurs danken L. de Haan, psychiater, voor het herbeoordelen van recidieven ten behoeve van betrouwbaarheidsanalyses.

LITERATUUR

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.

Arbuckle, J.L., & Wothke, W. (1999). *Amos 4.0 User's Guide*. Chicago: SmallWaters Corporation.

Birchwood, M. (1999). Early intervention in psychosis: the critical period. In P.D. McGorry & H.J. Jackson (Red.), *The Recognition and Management of Early Psychosis. A Preventive Approach* (pp. 226-264). Cambridge: Cambridge University Press.

Bleuler, E. (1950). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* J. Zinkin, Vert.). New York: International Universities Press.

Bleuler, M. (1978). *The Schizophrenic Disorders. Long-Term Patient and Family Studies* (S.M. Clemens, Vert.). New Haven: Yale University Press.

Borgå, P., Widerlöv, B., Cullberg, J., e.a. (1991). Patterns of care among people with long-term functional psychosis in three different areas of Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 83*, 223-233.

Breier, A., Schreiber, J.L., Dyer, J., e.a. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry, 48*, 239-246.

Butzlaff, R.L., & Hooley, J.M. (1998). Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry, 55*, 547-552.

Carpenter, W.T., Jr., & Strauss, J.S. (1991). The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *Journal of Nervous and Mental Disease, 179*, 517-525.

Ciompi, L. (1980). Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin, 6*, 606-618.

Crocker, L.M., & Algina, J. (1986). *Introduction to Classical and Modern Test Theory*. New York: Holt, Rinehart & Winston.

Eaton, W.W., Mortensen, P.B., Herrman, H., e.a. (1992). Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophrenia Bulletin, 18*, 217-228.

Falloon, I.R.H., Boyd, J.L., & McGill, C.W. (1984). *Family Care of Schizophrenia*. New York: The Guilford Press.

Gaebel, W., & Pietzcker, A. (1987). Prospective study of course of illness in schizophrenia: Part III. Treatment and outcome. *Schizophrenia Bulletin, 13*, 307-316.

Händel, M., Bailer, J., Bräuer, W., e.a. (1996). The Prognostic Scale by Strauss and Carpenter and its validity. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 246*, 203-208.

Haro, J.M., Eaton, W.W., Bilker, W.B., e.a. (1994). Predictability of rehospitalization for schizophrenia. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 244*, 241-246.

Hegarty, J.D., Baldessarini, R.J., Tohen, M., e.a. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry, 151*, 1409-1416.

Hollingshead, A.B., & Redlich, F.C. (1958). *Social Class and Mental Illness: a Community Study*. New York: John Wiley & Sons.

Huguelet, P., Favre, S., Binyet, S., e.a. (1995). Stabilité et rôle pronostique de l'émotion exprimée des familles dans l'évolution d'une cohorte de patients schizophrènes suivis durant cinq ans. *Annales Médico-Psychologiques, 153*, 687-695.

Jonsson, H., & Nyman, A.K. (1991). Predicting long-term outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 83*, 342-346.

Jöreskog, K. (1993). Testing structural equation models. In K.A. Bollen & J.S. Long (Red.), *Testing Structural Equation Models* (pp. 294-316). Newbury Park: Sage.

Kavanagh, D.J. (1992). Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 160*, 601-620.

Kokes, R.F., Strauss, J.S., & Klorman, R. (1977). Premorbid adjustment in schizophrenia. Part II. Measuring premorbid adjustment: the instruments and their development. *Schizophrenia Bulletin, 3*, 186-213.

Kraepelin, E. (1971). *Dementia Praecox and Paraphrenia* (R.M. Barclay, Vert.). Huntington: Krieger Publishing). (Originele publicatie 1919)

Lay, B., Blanz, B., Hartmann, M., e.a. (2000). The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophrenia Bulletin, 26*, 801-816.

Lenior, M.E., Dingemans, P.M.A.J., Linszen, D.H., e.a. (2001). Sociaal functioneren en het beloop van recent ontstane schizofrenie. Een vervolgstudie over de eerste vijf jaar. *Tijdschrift voor Psychiatrie, 43*, 219-231.

Linszen, D., Dingemans, P., Van der Does, J.W., e.a. (1996). Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychological Medicine, 26*, 333-342.

Linszen, D.H., Dingemans, P.M., & Lenior, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry, 51*, 273-279.

Linszen, D.H., Dingemans, P.M., Nugter, M.A., e.a. (1997). Patient attributes and expressed emotion as risk factors for psychotic relapse. *Schizophrenia Bulletin, 23*, 119-130.

MacCallum, R.C., Roznowski, M., & Necowitz, L.B. (1992). Model modifications in covariance structure analysis: the problem of capitalization of chance. *Psychological Bulletin, 111*, 490-504.

Mackert, A., & Flechtner, M. (1989). Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics. *European Archives of Psychiatry & Neurological Sciences, 239*, 33-38.

McCreadie, R.G., Robertson, L.J., Hall, D.J., e.a. (1993). The Nithsdale schizophrenia surveys. XI: Relatives' expressed emotion. Stability over five years and its relation to relapse. *British Journal of Psychiatry, 162*, 393-397.

McKenzie, K., Samele, C., Van Horn, E., e.a. (2001). Comparison of the outcome and treatment of psychosis in people of Caribbean origin living in the UK and British Whites. *British Journal of Psychiatry, 178*, 160-165.

Möller, H.J., Schmid-Bode, W., & von Zerssen, D. (1986). Prediction of long-term outcome in schizophrenia by prognostic scales. *Schizophrenia Bulletin, 12*, 225-234.

Nuechterlein, K.H., & Dawson, M.E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin, 10*, 300-312.

Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Gitlin, M., e.a. (1992). Developmental processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin, 18*, 387-425.

Nuechterlein, K.H., Snyder, K.S., Dawson, M.E., e.a. (1986). Expressed emotion, fixed-dose fluphenazine decanoate maintenance, and relapse in recent-onset schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin, 22*, 633-639.

Nuechterlein, K.H., Snyder, K.S., & Mintz, J. (1992). Paths to relapse: possible transactional processes connecting patient illness onset, expressed emotion, and psychotic relapse. *British Journal of Psychiatry, 161* (Suppl. 18), 88-96.

Pitschel-Walz, G., Leucht, S., Bäuml, J., e.a. (2001). The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin, 27*, 73-92.

Robinson, D., Woerner, M.G., Alvir, J.M., e.a. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry, 56*, 241-247.

Sörbom, D. (1989). Model modification. *Psychometrika, 54*, 371-384.

Steiger, J.H. (1990). Structural model evaluation and modification: an interval estimation approach. *Multivariate Behavioral Research, 25*, 173-180.

Stephens, J.H., Ota, K.Y., Carpenter, W.T. jr., e.a. (1980). Diagnostic criteria for schizophrenia: prognostic implications and diagnostic overlap. *Psychiatry Research, 2*, 1-12.

Susser, E., Finnerty, M., Mojtabai, R., e.a. (2000). Reliability of the life chart schedule for assessment of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Research, 42*, 67-77.

Tsoi, W.F., & Wong, K.E. (1991). A 15-year follow-up study of Chinese schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 84*, 217-220.

University of California. (1984). *Psychiatric Symptoms and History Schedule. PSHS revision 6/26/1984*. Los Angeles: University of California.

Vaughn, C., & Leff, J. (1976). The measurement of expressed emotion in the families of psychiatric patients. *British Journal of Social and Clinical Psychology, 15*, 157-165.

Wiersma, D., Nienhuis, F.J., Slooff, C.J., e.a. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin, 24*, 75-85.

Wing, J.K. (1966). Five-year outcome in early schizophrenia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine, 59*, 17-18.

World Health Organization. (1992). WHO Coordinated Multi-Center Study on the Course and Outcome of Schizophrenia. Genève: World Health Organization.

Zubin, J., Magaziner, J., & Steinhauer, S.R. (1983). The metamorphosis of schizophrenia: from chronicity to vulnerability. *Psychological Medicine, 13*, 551-571.

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability – a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 86*, 103-126.

AUTEURS

M.E. LENIOR is psycholoog.
P.M.A.J. DINGEMANS is psycholoog.
A.H. SCHENE is psychiater.
D.H. LINSZEN is psychiater.
Alle auteurs zijn verbonden aan Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, MFO Psychiatrie AMC/de Meren, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam.
Correspondentieadres: mevr.dr. M.E. Lenior, Psychiatrisch Centrum AMC, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam. Telefoon:.(020) 5662240.
E-mail: m.e.lenior@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Dit onderzoek werd ondersteund door ZorgOnderzoek Nederland (subsidies 28-1241-1 en 28-1241-2) en door het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur (Project 90-120; CRO 504581).
Dit onderzoek werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het AMC.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-5-2003.

SUMMARY

Predictors and the five-year course of early-onset schizophrenia. A path analysis – M.E. Lenior, P.M.A.J. Dingemans, A.H. Schene, D.H. Linszen –

BACKGROUND *The heterogeneous course of schizophrenia is already signalled in the early phase. This means that it is worthwhile doing research into the predictors of the course of the illness in young patients.*

aAIM *To analyse the effect of 19 possible predictor variables on 4 outcome variables in patients with recent-onset schizophrenia.*

METHOD *Patients who participated in a 15-month intervention programme (n = 64), were randomised over two conditions: standard intervention and standard intervention plus family intervention. Baseline variables were measured during the intervention. Outcome variables were measured over 5 years after discharge, and comprised: duration of psychotic episodes, living in institutions for psychiatric patients, structural activities and help from the family.*

RESULTS *Of the 19 baseline variables, 6 had a possible predictive value and were entered into a path analysis. The resulting model indicated that the duration of psychotic episodes is associated with living in institutions for psychiatric patients and with help from the family, but not with structural activities. The score on the Strauss & Carpenter prognostic scale predicts the duration of psychotic episodes. Diagnosis (schizophrenia v. schizophrenia-related disorder) predicts help from the family. The age at which the first psychotic episode occurred, predicts living in institutions for psychiatric patients.*

CONCLUSION *Baseline variables only partially predict the long-term course of schizophrenia. A composite scale predicts psychotic episodes more accurately than do separate demographic or illness-related variables.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 10, 597-608]

KEY WORDS course of illness, longitudinal study, path analysis, predictors, schizophrenia