

‘Expressed emotion (EE)’ en patiëntgebonden kenmerken als risicofactoren voor psychoserecidief bij schizofrene stoornissen

door D.H. Linszen, P.M.A.J. Dingemans, W.F. Scholte, M.E. Lenior, A.J.W. Van der Does en M.A. Nugter

Gepubliceerd in 1994, no. 7

Samenvatting

In het kader van een prospectief experimenonderzoek, waarin een standaard individuele behandeling werd gecontrasteerd met gezinsinterventies, werd de rol van ‘expressed emotion (EE)’ als predictor van psychoserecidief onderzocht. Het onderzoek vond plaats bij jonge patiënten met recent ontstane schizofrene stoornissen (n = 97). EE werd vergeleken met 13 voorspellende variabelen. Deze variabelen waren ontleend aan EE en gezinsinterventieonderzoeken en betroffen demografische kenmerken, het premorbide functioneren, de ziektegeschiedenis en co-morbide druggebruik. Het criterium voor psychoserecidief bestond uit maandelijks scores gebaseerd op de Brief Psychiatric Rating Scale en het klinisch psychiatrisch oordeel tijdens de 12 maanden durende, ambulante behandeling. Van de 14 voorspellende variabelen die met een stapsgewijze regressie werden geanalyseerd, kwamen 6 variabelen als predictor in aanmerking. Deze variabelen werden in een Cox regressiemodel ingevoerd. EE bleek de beste predictor van recidief in de totale onderzoeksgroep (OR 4.90; CI 1.05-22.92) te zijn. Deze bevinding bleef gelden bij de subgroep van patiënten met een eerste psychotische episode ($p = 0.02$) en bij patiënten in de standaardbehandelconditie ($p = 0.001$).

Inleiding

In een groot aantal onderzoeken is aangetoond dat schizofrene patiënten die gezinsleden hebben met een hoge ‘expressed emotion (EE)’-score, een aanzienlijk hoger risico lopen om een psychoserecidief te krijgen dan degenen met gezinsleden die een lage EE-score hebben (Kavanagh 1992). De EE gold als een indicator van de gezinsomgeving, waarnaar een patiënt met een schizofrene stoornis na opname terugkeert. In deze EE-onderzoeken werd de EE-index als predictor van een psychoserecidief vergeleken met patiëntgebonden kenmerken die van belangrijke prognostische waarde zijn voor het beloop van schizofrenie. In tabel 1 staan deze onderzoeken weergegeven; in alle onderzoeken werd de voorspellende waarde van de EE gecontroleerd voor antipsychotische medicatie en/of therapietrouw.

In geen van deze studies werd een compleet scala van prognostische variabelen in combinatie met de EE-index onderzocht om de robuustheid van deze predictor te bepalen. Tot op heden (zie tabel 1) was de bevinding van de meeste onderzoeken, dat EE voorspelt wanneer voor patiëntgebonden factoren statistisch wordt gecontroleerd. De relatieve betekenis van de EE ten opzichte van deze variabelen werd niet onderzocht. In deze studie onderzoeken wij een uitgebreide reeks prognostische kenmerken om zo het relatieve risico van de afzonderlijke patiëntgebonden variabelen voor een psychoserecidief te bepalen (zie tabel 1).

Tabel 1: Demografische, premorbide functioneren-, familie-, ziekte- en drugsgebruik variabelen van EE-onderzoeken en dit onderzoek

Variabelen (EE-onderzoeken met index variabele)	Dit onderzoek (n = 97)		
	Categorie	N (%); gem. (sd)	
Geslacht (1,2,3,5,6,7,8,9,10,11)	vrouwelijk	26	(27)
	mannelijk	71	(73)
Opleiding (3,5,8)	<middelbare sch.	21	(22)
	≥middelbare sch.	76	(78)
Prognostische Schaal ^a (12)	gem. (sd)	61.6	(10.9)
Premorbide functioneren ^b (4,9)	gem. (sd)	15.5	(6.5)
Expressed Emotion (1-12)	laag	32	(38)
	hoog	53	(62)
Hollingshead Index (8,9)	hoog (1-2)	24	(25)
	laag (3-5)	73	(75)
Eénouder- (11) gezin	nee	62	(64)
	ja	35	(36)
Leeftijd eerste (3,5,7) psychotische episode	gem. (sd)	19.1	(2.6)
Type begin (7,9)	acuut	12	(12)
	subacuut	28	(29)
	chronisch	57	(59)
Eerdere psychot. (1,3,8,9,11) episoden/opnames	een	55	(57)
	meer dan één	42	(43)
Diagnose (1,7,10)	Schizofrenie (DSM-III-R), nee	41	(42)
	ja	56	(58)
Psychopathologie-score (4,6,8,11)	Somscore van BPRS positieve en negatieve symptomen aan het einde klinische behandeling ^c		
	gem. (sd)	15.1	(4.7)
Druggebruik (6,9)	cannabisgebruik		
	ja	24	(25)
	nee	73	(75)
Duur van onbehandelde psychotische ziekte (7,13,14)	≤1 jaar	82	(88)
	>1 jaar	11	(12)

^a) Strauss en Carpenter (1974, 1977)

^b) Kokes e.a. (1977)

^c) Breier e.a. (1991). Deze BPRS-items werden gescoord van 1 (niet aanwezig) tot 7 (zeer ernstig); de gemiddelde itemscores van de laatste twee maanden van de klinische behandeling werden genomen.

1) Brown e.a., 1972; 2) Vaughn en Leff, 1976a; 3) Leff e.a., 1981; 4) Miklowitz e.a., 1983; 5) Falloon e.a., 1982; 6) Vaughn e.a., 1984; 7) McMillan e.a., 1986; 8) Nuechterlein e.a., 1986; 9) Karno e.a., 1987; 10) Leff e.a., 1987; 11) Parker e.a., 1988; 12) Ventura e.a., 1992; 13) Barrelet e.a., 1990; 14) Stirling e.a., 1991.

Behalve met de samenstelling van het huishouden werd de EE vergeleken met 12 patiëntgebonden, prognostische variabelen in een onderzoeksgroep van jonge patiënten met recent ontstane schizofrenie en verwante stoornissen, die konden worden onderzocht tijdens een periode van 12 maanden dagklinische en ambulante behandeling. De keuze voor deze jonge patiënten berustte op de overweging, dat zo een goede indruk van de EE-index als risicofactor gekregen kon worden. Een al sinds lang bestaande ziekte die gepaard is gegaan met vele opnames, kan van aanzienlijke invloed zijn op de attitude van gezinsleden wat de opvatting over de EE als weerspiegeling van chroniciteit aannemelijk maakt.

Ook ontstond onlangs meningsverschil over de voorspellende waarde van de EE bij patiënten met een eerste schizofrene episode. Nuechterlein e.a. (1986) vonden een duidelijke, MacMillan e.a. (1986) en Barrelet e.a. (1990) vonden een zwakke en Stirling e.a. (1991) vonden geen relatie tussen EE en het ontstaan van een psychoserecidief. Om die reden wilden wij onze analyses bij een subgroep van schizofrene patiënten met een eerste psychotische episode herhalen.

Methoden

Proefpersonen - Alleen die patiënten kwamen in aanmerking voor het onderzoek bij wie de diagnose schizofrenie of een aan schizofrenie gerelateerde stoornis volgens de DSM-III-R-criteria (APA 1987) kon worden vastgesteld. Voorwaarde was dat ze voortdurend antipsychotische medicatie nodig hadden. Andere selectiecriteria waren: een leeftijd tussen 15 en 26 jaar en samenwonen of in nauw contact staan met ouders of andere familieleden. Patiënten met primaire alcoholafhankelijkheid, afhankelijkheid van 'hard drugs' of met korte, door drugs ontlokte psychosen werden van het onderzoek uitgesloten.

Na opname in de kliniek werd aan de patiënten en hun ouders om toestemming tot deelname aan het onderzoek gevraagd. De 97 opgenomen patiënten hadden als DSM-III-R-diagnoses op as 1: schizofrenie (n = 56; 58%), schizoaffectieve stoornissen (n = 19; 20%), schizofreniforme stoornissen (n = 11; 11%) en andere psychotische stoornissen (waanstoornis en atypische psychose (n = 11; 11%)). De meeste patiënten waren van het mannelijk geslacht (71; 73%). Patiënten waren voornamelijk blank (80%) en ongehuwd (98%); 58% maakte een opleiding af of zat nog op school. De meeste patiënten hadden onlangs hun eerste psychotische episode doorgemaakt (57%). De gemiddelde leeftijd waarop de eerste psychotische symptomen zich manifesteerden, was 19,1 jaar (s.d. 2,6). De totale ziekteduur inclusief behandeling voor de huidige opname was 10,1 maanden (s.d. 10,4).

Behandelprogramma - Na binnenkomst in de kliniek volgde een intensief behandelprogramma, uitgevoerd in twee fasen, nl. een klinische fase van drie maanden gevolgd door een ambulante fase van twaalf maanden. De ambulante fase omvatte een dagklinische behandeling van 3 maanden en een poliklinische behandeling van 9 maanden. Er bestond een indicatie voor antipsychotica als acute en onderhoudsmedicatie. Alle patiënten kregen een op het individu gerichte therapie gedurende alle fasen van het behandelingsprogramma. Bij de helft van de patiënten in de ambulante fase werd aan individuele behandeling, gezinstherapie toegevoegd (voor een volledige beschrijving van elk behandelingsprogramma verwijzen we naar Linszen e.a. 1993).

Metingen

Gezinsleden - Tijdens de intake werden gezinsleden, voornamelijk ouders, geïnterviewd met het Psychiatric and Social History Schedule (PSHS; Nuechterlein e.a. 1986; Ventura e.a. 1992). In dit één à twee uur durende interview werden demografische gegevens, gegevens over de huidige ziekte en de ziekte in het verleden, over de medicamenteuze behandeling en de psychiatrische ziekten in de familie verzameld. Verder werd een schaal over het premorbid functioneren (Goldstein in Kokes e.a. 1977) en een schaal met prognostische factoren (Strauss en Carpenter 1974, 1977) ingevuld. Tijdens de

klinische behandelfase werden de PSHS-gegevens van de ouders geverifieerd aan de hand van gegevens verstrekt door de patiënt en door vorige behandelaars.

Met behulp van het Camberwell Family Interview (CFI; Vaughn en Leff 1976b) werd de EE-index bepaald. Eén onderzoeker (PD) was door dr. R. Berkowitz in Londen (Social Psychiatric Institute, Maudsley Hospital) getraind in het afnemen en scoren van de CFI. Hij trainde twee andere onderzoekspsychologen (JD, AN) in het afnemen van het interview en het beoordelen van de CFI. Er was een hoge onderlinge beoordelaarsbetrouwbaarheid tussen de twee onderzoekspsychologen wat betreft de scoring van de EE (kappa 0.82) op een random steekproef van 25 CFI's. Dit semi-gestructureerde interview van ± 1 uur werd kort na opname (na gemiddeld 30 dagen) bij de ouders of belangrijke familieleden afzonderlijk afgenomen. De interviews werden op band opgenomen door twee leden van het onderzoeksteam (JD, AN).

De volgende scoringscriteria werden gebruikt: 6 of meer kritische opmerkingen, vijandigheid (een score van 1 tot 3) of een score van 4 of 5 op emotionele overbetrokkenheid (Kavanagh 1992). Een gezin kreeg een hoge EE-score wanneer één of beide ouders dan wel naaste familieleden een hoge EE-score hadden. Van 85 gezinnen kon de EE-index worden bepaald. Redenen voor de ontbrekende CFI's waren: geen informed consent ($n = 5$) en niet voldoen aan de inclusiecriteria ($n = 4$). Twee patiënten (met persisterende psychotische symptomen) stopten met de behandeling kort na de opname. Eén patiënt pleegde zelfmoord voordat het gezin was geïnterviewd.

Van de 85 gezinnen bleken 53 patiënten uit een gezin met een hoge, en 32 uit een gezin met een lage EE te komen. Een hoge mate van kritiek in combinatie met vijandigheid kwam het vaakst voor, dit in tegenstelling tot de bevindingen van Stirling e.a. (1991). In hun groep patiënten met een recent ontstane schizofrenie werd een aanzienlijke bijdrage van emotionele overbetrokkenheid aan de hoge EE-index gevonden.

Patiënten

Medicatierouw - Tijdens de reguliere contacten in de twaalf maanden durende onderzoeksperiode legden de behandelende psychiater en een sociaal-psychiatrische verpleegkundige de medicatierouw vast. De sociaal-psychiatrische verpleegkundige telde daarnaast regelmatig het aantal pillen in de aan patiënten verstrekte cassettes. Een onderzoeksassistent die blind was voor de behandelconditie van patiënt en de EE-status van de verwanten, beoordeelde deze gegevens voor elke maand van het onderzoek op een vierpuntsschaal: 1 (0-24% therapietrouw: geen of onregelmatig), 2 (25-49% tamelijk onregelmatig), 3 (50-74% nogal regelmatig), 4 (75-100%: regelmatig, inclusief depotmedicatie).

BPRS-scores - Een researchpsycholoog (PD) nam elke maand de 24- item-versie van de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E; Lukoff e.a. 1986) bij de patiënten af. Hij werd hiervoor getraind door de staf van de Diagnosis and Psychopathology Unit van de UCLA Clinical Research Center for Adult Schizophrenia van de Universiteit van Californië in Los Angeles. Hij scoorde een kappa van 0.79 op de BPRS-standaardbanden die gebruikt worden om betrouwbaarheid vast te stellen. Halverwege het onderzoek werd de betrouwbaarheid in Los Angeles opnieuw onderzocht; de test werd wederom op hetzelfde betrouwbaarheidsniveau gescoord. De BPRS is een semi-gestructureerd interview over de aard en ernst van 24 symptomen, dat betrekking heeft op de voorafgaande 30 dagen. De psycholoog diende als een onafhankelijke evaluator en had geen informatie over de EE-status van het gezin, noch over de behandelcondities of over het verloop van de behandeling.

Klinische psychiatrische beoordelingen - De behandelend psychiater (WS) beoordeelde de psychopathologische status van patiënten tijdens de contacten in de individuele behandeling gedurende de onderzoeksperiode van twaalf maanden. Het vóórkomen en de ernst van wanen, hallucinaties, formele denkstoornissen en van prodromale en restverschijnselen werden vastgelegd, evenals de remissie en stabilisatie van psychotische symptomen. Ook de medicatieveranderingen en de redenen daarvan werden genoteerd. De behandelend psychiater had geen informatie over de EE-status van het gezin.

Cannabisgebruik - Cannabisgebruik werd gedefinieerd volgens de DSM-III-R-criteria voor cannabisafhankelijkheid (APA 1987) en als aanwezig beschouwd wanneer het vermeld was door: a) de patiënt en de ouders of wanneer het bleek uit eerdere behandelingsgegevens en b) wanneer tijdens de ambulante behandelperiode cannabisgebruik werd gemeld door zowel de patiënt als door de behandelstaf. Wanneer niet aan deze criteria werd voldaan, werd cannabisgebruik als niet aanwezig beoordeeld. Harddruggebruik was zeldzaam (1 patiënt cocaïne en 'ecstasy'; 1 patiënt cocaïne); slechts een minderheid van de patiënten gebruikte alcohol (8). Cannabis was de drug die bij voorkeur door patiënten van onze onderzoeksgroep werd gebruikt: 25% van de patiënten gebruikte cannabis. Zeer waarschijnlijk kwam dit door de gemakkelijke verkrijgbaarheid in Nederland.

Recidiefcriteria - Tijdens de 12 maanden van de ambulante fase werden van 84 patiënten recidiefgegevens verkregen (1 patiënt weigerde BPRS-beoordelingen). In dit onderzoek zijn twee verschillende longitudinaal verzamelde recidiefindicatoren gebruikt. De eerste indicator is gebaseerd op de BPRS-scores, de tweede op de klinisch-psychiatrische aantekeningen in het dossier. Het achterliggende idee is dat elke indicator een unieke invalshoek biedt op de toestand waarin de patiënt verkeert. Het recidiefcriterium volgens de BPRS vereist een significante toename van psychotische symptomen gedurende de voorgaande maand. Psychoserecidieven zijn gebaseerd op de items hallucinaties, conceptuele desorganisatie en ongewone gedachteninhoud. In navolging van Nuechterlein e.a. (1986) maken we een onderscheid naar drie soorten recidieven en exacerbaties: a) remissie gevolgd door recidief, b) partiële remissie gevolgd door significante exacerbatie en c) persisterende symptomen gevolgd door een significante exacerbatie.

Een tweede recidiefindicator is gebaseerd op de gedetailleerde klinische behandelverslagen en op het psychiatrische onderzoek zoals vastgelegd door de psychiater en de sociaal-psychiatrische verpleegkundige. Deze gegevens werden verzameld door een onafhankelijke onderzoeksassistent die noch van de EE, noch van de behandelingsstatus op de hoogte was. De criteria voor het klinisch-psychiatrisch recidief houden, al of niet in combinatie met heropname, in:

- a. de terugkeer of een exacerbatie van psychotische symptomen (wanen, hallucinaties en/of formele denkstoornissen) gebaseerd op een duidelijke uitspraak over een terugval in, of een verergering van psychotische symptomen in de medische status;
- b. een significante toename van antipsychotische medicatie en
- c. een duur van minstens één week van psychotische symptomen.

De onderzoeksassistent registreerde vanuit de dossiers de psychoserecidieven die voldeden aan de criteria (a-c). De tweede recidiefindicator biedt een ander perspectief op het symptomatisch beloop van de patiënt. Deze indicator is gebaseerd op meldingen en observaties die berusten op een nauwe werkrelatie tussen de patiënt, de psychiater en de verpleegkundige. De behandelaars waren alert op fluctuaties in de symptomen van de patiënten en overtuigd van de noodzaak om de farmacotherapie aan te passen. Volgens de BPRS-criteria kregen 22 van de 84 patiënten een recidief (26%), terwijl er volgens de klinisch-psychiatrische criteria 23 een recidief kregen (27%).

Het vermoeden bestond dat de onderzoekspsycholoog psychotische verschijnselen gemist kon hebben die tijdens de periode van 30 dagen voorkwamen en succesvol door de psychiater waren behandeld. Aan de andere kant kon de behandelend psychiater overgevoelig zijn geweest voor normale variaties in de klinische status van de patiënt en enige kleine variaties in gedrag als recidief hebben behandeld. Ook was de aard van de contacten van de patiënt met de BPRS-interviewer en de behandelende psychiater in die mate anders, dat de patiënten belangrijke informatie soms wel aan de één en niet aan de ander verschaften. Sommige patiënten vertelden over duidelijke psychotische exacerbaties aan de interviewer, maar niet aan de psychiater. In andere gevallen bleek het omgekeerde. Daar elk criterium dus fout-positief en fout-negatief beoordeelde recidieven in zich kon bergen, werd besloten tot een conservatief criterium. Dit criterium vereiste dat volgens beide bronnen, de onafhankelijke BPRS en de klinisch-psychiatrische evaluaties zich een psychoserecidief had voorgedaan. Volgens dit conservatieve criterium recidiveerden of exacerbeerden 13 van de 84 patiënten (15%).

Data-analyse - De gegevens werden genalyseerd met SPSS (Norusis 1990) en BMDP (Dixon e.a. 1990). Eerst werd een stapsgewijze regressie-analyse uitgevoerd om mogelijke voorspellende variabelen in deze onderzoeksgroep te selecteren. De variabelen voor de stapsgewijze analyse waren: geslacht, opleiding, de score op een schaal met prognostische factoren (Strauss en Carpenter 1974, 1977), de score op een schaal over het premorbid functioneren (Kokes e.a. 1977), de EE-index van de ouders, sociale klasse, éénoudergezin versus tweeoudergezin, de duur van de onbehandelde psychotische ziekte 1 jaar; 1 jaar), de leeftijd waarop de eerste psychotische episode plaatsvond, het type begin, de eerste versus niet-eerste psychotische episode, schizofrenie versus aan schizofrenie gerelateerde stoornis, de totaalscore van BPRS-positieve en -negatieve symptomen aan het eind van de klinische fase en het cannabisgebruik. Vervolgens werd een 'Cox regressieanalyse' uitgevoerd om de odds ratios (OR) vast te stellen voor de variabelen die voortkwamen uit de stapsgewijze analyse. Aangezien zoals eerder gemeld (Linszen e.a. 1993) geen verschillen werden gevonden in recidiefscore tussen de standaard individuele en de gezinstherapiegroepen, werden deze twee therapiegroepen gecombineerd tot één onderzoeksgroep (n = 84). Significantie werd getest door middel van 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

Resultaten

De therapietrouw ten aanzien van antipsychotische medicatie bleek tijdens de hele studie hoog: de gemiddelde score tijdens dagbehandeling was 3.8 (s.d. 0.58) en tijdens de poliklinische behandeling 3.8 (s.d. 0.57). Daarom werd in de hierna volgende analyse therapietrouw niet bij de voorspellende variabelen gevoegd. Verder waren er geen verschillen in therapietrouw tussen patiënten van de hoge EE- en de lage EE-groep (therapietrouw tijdens de dagbehandeling: Chi 3.20; d.f. 3; p = 0.36; gemiddelde therapietrouw tijdens de ambulante behandeling: Chi 1.68; d.f. 3; p = 0.64).

Wij besloten om stapsgewijze regressie-analyses uit te voeren op zowel het gecombineerde recidiefcriterium als op de twee componenten (BPRS en klinisch oordeel) afzonderlijk. De variabelen werden geselecteerd volgens de Maximum Partial Likelihood Test (MLPR) methode met een significantielimiet van 0.10. De variabelen die naar voren kwamen uit de analyses als mogelijke predictors voor het gecombineerde recidiefcriterium waren: EE, cannabisgebruik en eerste versus niet-eerste psychotische episode. Uitgesplitst naar de componenten waren mogelijke predictors voor het klinisch-recidiefcriterium: leeftijd tijdens de eerste psychotische episode, EE en geslacht. Predictors voor het op BPRS gebaseerde recidiefcriterium waren: schizofrenie versus aan schizofrenie gerelateerde stoornis, cannabisgebruik en eerste versus niet-eerste psychotische episode. Voor het conservatieve recidiefcriterium besloten we alle zes variabelen als mogelijke predictor in te voeren in een model voor Cox regressieanalyse. Voor de berekening van de odds ratios was het noodzakelijk de enige continue variabele te splitsen, namelijk de leeftijd van de eerste psychotische episode (50% percentiel). De overblijvende variabelen waren tweeledig en konden zonder verdere aanpassingen in

de analyse worden gebruikt. De odds ratios en hun betrouwbaarheidsintervallen werden vervolgens berekend. De odds ratio is gedefinieerd als e

. Om de significantie te testen werden 95%-betrouwbaarheidsintervallen als volgt berekend: e

odds ratio e

(Dixon e.a. 1990). Wanneer een betrouwbaarheidsinterval voor een odds ratio voor een variabele niet 1 in zich bergt, is het effect van die variabele op de hazard function van recidiefsignificant. In tabel 3 betekent een odds ratio van 1 dat de recidiefkans hoger is in de tweede groep van de beschouwde variabele dan in de eerste. Een odds ratio 1 betekent dat de recidiefkans hoger is in de eerste groep dan in de tweede.

Tabel 2: Odds Ratios en betrouwbaarheidsintervallen voor predictor variabelen en recidief

Variabale	β	S.E.	Odds Ratio	Betrouwbaarheidsinterval
Geslacht 0: mannelijk 1: vrouwelijk	-0.26	0.71	0.77	(0.19-3.14)
Schizofrenie 0: nee 1: ja	0.06	0.61	1.06	(0.32-3.52)
Eerste episode 0: nee 1: meerdere	0.91	0.58	2.49	(0.79-7.82)
Leeftijd bij begin eerste psychotische episode 0: ≤18 jaar 1: >18 jaar	-0.58	0.60	0.56	(0.17-1.80)
'Expressed Emotion' 0: laag 1: hoog	1.59	0.79	4.90	(1.05-22.92)
Cannabisgebruik 0: nee 1: ja	1.02	0.63	2.78	(0.81-9.57)

Het recidiefrisico in de hoge EE-groep (odds ratio: 4.90) bleek bijna 5 keer hoger dan het risico in de lage EE-groep. Dit was een significant verschil. Daarnaast bleek dat het recidiefrisico meer dan tweeëneenhalf keer hoger was in de cannabisgebruikende groep dan in de groep die geen cannabis gebruikte. Patiënten met meer dan één psychotische episode hadden een bijna tweeëneenhalf keer hoger risico op een recidief. Deze laatste twee bevindingen waren echter niet significant.

In de voorafgaande analyse werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met een eerste psychotische episode en degenen die reeds meer dan één episode door hadden gemaakt. Daarom onderzochten we de relatie tussen dezelfde set predictors (behalve eerste versus niet-eerste episode) en het recidiefcriterium van alleen de subgroep patiënten met een eerste psychotische episode ($n = 46$). De EE-profielscore van de groep met een eerste psychotische episode kon echter niet in deze analyse worden betrokken, omdat er geen recidieven werden geconstateerd in de lage EE-groep van patiënten met een eerste psychotische episode. Om dit probleem op te lossen voerden we voor twee modellen Cox-regressies uit. Het eerste model bevatte EE. In het tweede model werd EE eruit gelaten. Een significantietest werd uitgevoerd door aan te nemen dat Chi twee keer het verschil in log likelihood is tussen de twee modellen met een vrijheidsgraad (cf. Hays 1980). Chi bleek voor de gecombineerde modellen (EE en recidief) 5.026, d.f. 1, $p = 0.02$ te zijn. Dit geeft aan dat er een significante relatie bestond tussen EE en het recidiefcriterium.

Als aanvullende test hebben wij het effect van onbehandelde psychotische ziekte (univariaat) geanalyseerd voor eerste episodepatiënten. Deze test leverde geen significant effect op (Mantel Cox 0.772, d.f. 1, $p = 0.38$; Breslow 0.771, d.f. 1, $p = 0.38$). Voor de overblijvende patiënten met één of meer vroegere psychotische episodes werd eveneens geen effect gevonden van de duur van de onbehandelde psychotische ziekte (Mantel Cox 3.556, d.f. 1, $p = 0.06$; Breslow 2.939, d.f. 1, $p = 0.09$). We onderzochten ook de relatie tussen EE en de totale duur van de ziekte: lage EE 11.4 maanden (s.d. 11.3); hoge EE 8.3 maanden (s.d. 8.1), wat geen effect opleverde: U (Mann-Whitney) 647, $p = 0.09$.

De helft van de onderzochte groep onderging een gezinsinterventie die erop gericht was het emotionele klimaat in het gezin te veranderen. Het opnemen van deze subgroep in de vergelijking kan van invloed zijn op de voorspellende waarde van de EE-variabele. Daarom werd een analyse gedaan bij patiënten in de standaard behandelgroep met individuele behandeling ($n = 43$). Bij deze patiënten werd geen systematische poging gedaan om het gezinsklimaat te veranderen. De leeftijd van de patiënt bij het begin der psychotische symptomen kwam naar voren als een mogelijke predictor van recidief, maar de likelihood ratiotest liet geen significant effect zien op recidief (Chi 0.59; d.f. 1; $p = 0.44$). Wederom moest de EE-index van de analyse worden uitgesloten, omdat er geen recidieven waren in de groep met individuele behandeling. Het EE-effect werd getest door Cox-regressies uit te voeren voor twee modellen. Het eerste model bevatte EE met de andere 13 predictors, terwijl in het tweede model EE eruit werd gelaten. Het verschil tussen de twee modellen liet een sterk effect zien van EE op recidief (Chi 12.54; d.f. 1, $p = 0.001$).

Discussie

Wij selecteerden een breed scala van 12 patiëntgebonden variabelen en 2 omgevingsvariabelen (EE en gezinssamenstelling) om hun betekenis als risicofactor voor een psychoserecidief te onderzoeken. Na de analyses bleek EE een sterke voorspellende waarde te hebben en de belangrijkste significante risicofactor voor een recidief te zijn in deze onderzoeksgroep van jonge patiënten met een recent ontstane schizofrene stoornis. Uit ons onderzoek bleek eveneens, dat de EE van de gezinsleden een krachtige voorspellende factor was bij patiënten met een eerste psychotische episode. In een onderzoeksgroep van patiënten met een eerste psychotische episode die erg trouw hun antipsychotische medicatie namen, was de affectieve houding van het gezin ten aanzien van de patiënten de belangrijkste voorspellende factor voor het beloop op korte termijn van de stoornis van de patiënt. Deze bevindingen sluiten aan bij de bevindingen van Nuechterlein e.a. (1986) bij een vergelijkbare onderzoeksgroep. Interessant is dat dezelfde trends naar voren komen in dit onderzoek en in dat van Nuechterlein e.a., ook al zijn er opvallende verschillen in het soort en de intensiteit van de psychosociale behandelingen van de patiënten.

Onze bevindingen zijn echter in tegenspraak met andere studies van eerste psychotische episodes, waarin een zwak (MacMillan e.a. 1986) of geen effect (Stirling e.a. 1991) werd geconstateerd. In het onderzoek van MacMillan e.a. is de leeftijd van de onderzochte groep veel hoger en is de onbehandelde ziekteduur van de schizofrene patiënten langer dan van de groep die door ons is onderzocht. Het verschil in resultaat met het laatste onderzoek zou op het conto van het aantal hoge EE's door kritiek in onze studie kunnen worden geschreven. Onze positieve resultaten suggereren dat hoge EE een risicofactor is voor zowel patiënten met een eerste psychotische episode als voor meer chronisch schizofrene patiënten.

De bevinding in deze studie dat EE de belangrijkste risicofactor is voor een psychoserecidief bij patiënten met een (eerste) psychotische episode, onderstreept het belang van het kwetsbaarheid-stressmodel (Zubin en Spring 1977; Nuechterlein e.a. 1984; Kavanagh 1992). In dit model gaat men ervan uit dat een interactie tussen biologische kwetsbaarheid en stressoren uit de omgeving, het recidiveren van een psychose bespoedigt tijdens het korte-termijnbeloop van de ziekte. Een alternatieve verklaring, nl. dat EE-attitudes een recidief voorspellen omdat attitudes van het gezin een reactie zijn op enkele ziektekenmerken van bekende prognostische betekenis, lijkt onwaarschijnlijk. Een aantal van deze patiëntgebonden ziektekenmerken bleken geen significante risicofactoren te zijn; in elk geval bleken ze de voorspellende waarde van de EE niet te beïnvloeden.

Het feit dat we geen significante voorspellende waarde hebben gevonden voor de patiëntkenmerken (demografische gegevens, ziektegeschiedenis, premorbid functioneren, geslacht etc.) in deze onderzoeksgroep betekent niet dat deze factoren irrelevant hoeven te zijn voor een langere tijd dan de periode van één jaar van deze studie. Ze kunnen predictieve waarde hebben op langere termijn. Ook zou de EE zijn predictieve waarde bij het lange-termijnbeloop van de ziekte kunnen verliezen. De consequenties van een opnieuw optredende psychotische episode en de verhoogde en onderhoudsmedicatie kunnen significantere determinanten zijn van het lange-termijnbeloop van schizofrenie en verwante stoornissen dan de EE.

Tot slot, in deze studie is de EE-index onderzocht als een risicofactor in epidemiologische zin en moet worden beschouwd als gerelateerd aan psychoserecidief. Een causaal verband tussen EE en recidief is niet aangetoond.

Literatuur

American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised (DSM-III-R)*

. American Psychiatric Association, Washington DC.

Barrelet, L., F. Ferrero, L. Szigethy, C. Giddey en G. Pellizer (1990), Expressed emotion and first-admission schizophrenia, nine-month follow-up in a French cultural environment. *British Journal of Psychiatry* 156, 357-362.

Breier, A., J.L. Schreiber, J. Dyer en D. Pickar (1991), National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Archives of General Psychiatry* 48, 239-246.

Brown, G.W., J.L.T. Birley en J.K. Wing (1972), Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *British Journal of Psychiatry* 121, 241- 258.

Dixon, M.J., M.B. Brown, L. Engelman en R.I. Jennrich (red.; 1990), *BMDP Statistical Software Manual Vol. I, II*. University of California Press, Berkeley.

Falloon, I.R.H., J.L. Boyd, C.W. McGill, J. Razani, H.B. Moss en A.M. Gilderman (1982), Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia: a controlled study. *New England Journal of Medicine* 306, 1437-1440.

Hays, W.L., *Statistics for the Social Sciences*. London: Holt, Rinehardt & Wilson Inc., 2e editie; 1980.

Hogarty, G.E., J.P. MacEvoy, M. Munetz, A.L. DiBarry, P. Bartone, R. Cather, S.J. Cooley, R.F. Ulrich, M. Carter en M.J. Madonia (1988), Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia, results of a two-year controlled study. *Archives of General Psychiatry* 45, 797-805.

Kavanagh, D.J. (1992), Recent Developments in Expressed Emotion and Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 160, 601-620.

Karno, M., J.H. Jenkins, A. de la Selva, F. Santana, C. Telles, S. Lopez en J. Mintz (1987), Expressed emotion and schizophrenic outcome among Mexican-american families. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 175, 143-151.

Kokes, R.F., J.S. Strauss en R. Klorman (1977), Part II, measuring premorbid adjustment: the instruments and their development. *Schizophrenia Bulletin* 2, 212-213.

Leff, J.P., en C.E. Vaughn (1981), The role of maintenance therapy and relatives' expressed emotion in relapse of schizophrenia: a 2 year follow-up. *British Journal of Psychiatry* 139, 102-104.

Leff, J.P., N.N. Wig, A. Ghosh, H. Bedi, D.K. Menon, L. Kuipers, A. Korten, G. Ernberg, R. Day, N. Sartorius en A. Jablensky (1987), Expressed emotion and schizophrenia in North India: III. Influence of relatives' expressed emotion on the course of schizophrenia in Chandigarh. *British Journal of Psychiatry* 151, 166- 173.

Linszen, D.H., P.M. Dingemans, W.F. Scholte, J.W. van der Does, M.A. Nugter en M.E. Lenior (1993), Behandeling, 'Expressed Emotion' en psychoserecidief bij recent ontstane schizofrene stoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 35, 625-640.

Lukoff, D., K.H. Nuechterlein en J. Ventura (1986), Manual for the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Schizophrenia Bulletin* 12, 594-602.

MacMillan, J.F., T.J. Crow, A.L. Johnson en E.C. Johnstone (1986), Expressed emotion and relapse. *British Journal of Psychiatry* 148, 133-143.

Miklowitz, D.J., M.J. Goldstein en I.R.H. Falloon (1983), Premorbid and symptomatic characteristics of schizophrenics from families with high and low levels of expressed emotion. *Journal of Abnormal Psychology* 92, 359-367.

Norusis, M.J. (1990), *SPSSPC + 4.0 Base Manual for the IBM PC/XT/AT and PS/2*. SPSS Inc., Chicago.

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

Parker, G., P. Johnston en L. Hayward (1988), Parental 'Expressed Emotion' as a Predictor of Schizophrenic Relapse. *Archives of General Psychiatry* 45, 806-814.

Stirling, J., D. Tantam, P. Thomas, D. Newby, L. Montague, N. Ring en S. Rowe (1991), Expressed emotion and early onset schizophrenia: a one year follow-up. *Psychological Medicine* 21, 675-685.

Strauss, J.S., en W.T. Carpenter Jr. (1974), The prediction of outcome in schizophrenia: II Relationships between predictor and outcome variables. *Archives of General Psychiatry* 31, 37-42.

Strauss, J.S., en W.T. Carpenter Jr. (1977), Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five year outcome and its predictors. *Archives of General Psychiatry* 34, 159- 163.

Vaughn , C.E., en J.P. Leff (1976a), The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness, a comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *British Journal of Psychiatry* 129, 125-137.

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

Vaughn, C.E., K.S. Snyder, S. Jones, W.B. Freeman en I.R.H. Falloon (1984), Family factors in schizophrenic relapse, replication in California of British research on expressed emotion. *Archives of General Psychiatry* 41, 1169-1177.

Ventura, J., K.H. Nuechterlein, J. Pederson-Hardesty en M. Gitlin (1992), Life events and schizophrenic relapse after withdrawal of medication. *British Journal of Psychiatry* 161, 615-620.

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

Summary: 'Expressed Emotion (EE)' and patient attributes as risk factors for psychotic relapse in schizophrenic disorders

In the context of a prospective, controlled treatment study, contrasting family intervention with individual treatment, the role of Expressed Emotion as a predictor of relapse was examined in patients with recent onset schizophrenic disorders (n = 97). Expressed Emotion was compared with 12 predictor variables. The variables were taken from EE and family intervention studies and related to demography, premorbid functioning, present and past illness history and co-morbid substance abuse. Psychotic relapse was operationalized with a conservatively measured relapse criterion, composed of ratings based on the Brief Psychiatric Rating Scale and on clinical psychiatric judgment. Of the thirteen predictor variables entered in stepwise regression analyses, six variables had a probable predictive power on the conservative relapse criterion and its components. These variables were entered in a Cox regressionmodel. EE turned out to be the strongest significant predictor of relapse in the overall sample (OR 4.90;c.i. 1.05-22.92). This finding remained, when only patients with a first psychotic episode (p = 0.01) and patients in the individual treatment condition (p = 0.001) were examined.

Dr. D.H. Linszen is chef de clinique Adolescentenkliniek AMC en was projectleider/hoofdonderzoeker van het Praeventiefondsproject. Dr. P.M.A.J. Dingemans is universitair hoofdonderzoeker van de vakgroep Psychiatrie van de Universiteit van Amsterdam en was tevens hoofdonderzoeker van het Praeventiefondsproject. Drs. W.F. Scholte is als psychiater werkzaam in de adolescentenkliniek; dr. J.W. Van der Does en drs. A. Nugter waren als onderzoeksmedewerkers verbonden aan het Praeventiefondsproject. M.E. Lenior, psychologe, werkt onder andere als data-analiste aan de afronding van het project. Correspondentieadres: Dr. D.H. Linszen, Psychiatrisch Centrum AMC, Tafelbergweg 25, 1105 BC Amsterdam. Dit onderzoek werd ondersteund door het Praeventiefonds (subsidie 28-1241). De auteurs danken prof. M. Goldstein PhD en dr. D. Wiersma voor hun suggesties, alle leden van de Begeleidingscommissie o.l.v. J. Verhoeff en in het bijzonder prof. dr. R. Giel voor hun stimulerende kritiek. Onze dank gaat ook uit naar mevr. drs. M.G.C. Boswerger voor het zorgvuldig doornemen van de tekst.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 1-4-1994.