

An aerial photograph of a dark, volcanic landscape. The terrain is covered in dark, jagged rocks and patches of dark sand. A winding path made of lighter-colored stones or coral fragments leads through the dark terrain. The overall scene is dramatic and somewhat desolate.

# Pyschose: een update over hoogrisicoprofiel en eerste psychotische episode

Update over ontwikkelingen in Psychosezorg  
Oranjewoud, 13 Maart 2026

Mark van der Gaag

## Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	Geen

# Ontwikkelingen in de etiologie en behandeldoelen bij vroege psychose

- Update neuro-ontwikkeling versus neurodegeneratie
- Upstream:
  - Multifactoriële oorzaken van UHR
- Tijdens UHR:
  - Geassocieerd aan vele symptomen en comorbide stoornissen
  - UHR is een ernst index
- Downstream:
  - UHR voorspelt specifiek de ontwikkeling van een psychotische episode
- Update behandeling psychose
  - Beperkte richtlijn ontwikkelingen
  - AP bij UHR

# Deterioratie bij schizofrenie/ psychose

- Grotere blootstelling aan AP leidt tot grotere reductie van grijze cellen (Ho et al., 2011; Andreasen et al., 2013)
- Neuropsychologische prestaties in FEP blijven stabiel gedurende minimaal een decade, met bescheiden winst door 'practice effects' en er zijn **geen tekenen van neurodegeneratief verval**. Deze trait-achtige beperkingen staan tamelijk los van lange-termijn symptoom veranderingen, en ondersteunen verder neuro-ontwikkeling tegenover neurodegeneratieve modellen van schizofrenie (Meta-analyse: Demirlek et al., 2025)

# Voorkoombare achteruitgang door slechte zorg

- Langdurig antipsychotica toediening kan dopamine supersensitiviteit induceren met terugvallen als gevolg en eventueel behandel resistentie
- Een aantal patiënten leveren in op sociaal en cognitief functioneren, maar dit is een gevolg van alle gebeurtenissen die iemand met schizofrenie overkomen, niet een direct gevolg van genetische predispositie
- Hersengezondheid en cognitie kunnen verder aangetast worden door chronische medicatie effecten, cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen, obesitas, matig dieet, gebrek aan beweging, gebruik van drugs, met name tabak en cannabis
- Armoede, dakloosheid en ondervoeding die veel mensen met schizofrenie overkomen, kunnen ook cognitie negatief beïnvloeden  
(Murray et al., 2022)

An aerial photograph of a terraced agricultural field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a deep, dark color, possibly volcanic ash or rich black soil. Some plots contain small green plants, while others are empty. The overall layout is a complex, winding pattern of stone walls across a hillside.

# Upstream oorzaken en risico factoren

# Routes naar psychose

Neuro-ontwikkeling:

**Autisme spectrum**

**ADHD**

Neuro-toxisch:

**Cannabis**

Omgevings littekens:

**Kindermisbruik**

**Armoede**

Psychose



# Autism-spectrum bij Schizophrenia-spectrum

Kincaid et al., 2017

- Autism-Like Traits: 5 studies met range van 9,6 tot 61%
- Event rate 25,5% (11,3 – 47,9)
  
- Autisme Spectrum: 6 studies met range 1 tot 52%
- Event rate 7,4% (2,1 – 23,2)
  
- **Population Attributibal Fraction 6%**

# ADHD bij Schizophrenia-spectrum

Arican et al., 2019

- 23% jongeren en volwassenen met ADHD bij Schizofrenie-spectrum
- 2.5% in de algemene populatie
- **Population Attributable Fraction 14%**

# Cannabis bij schizofrenie-spectrum

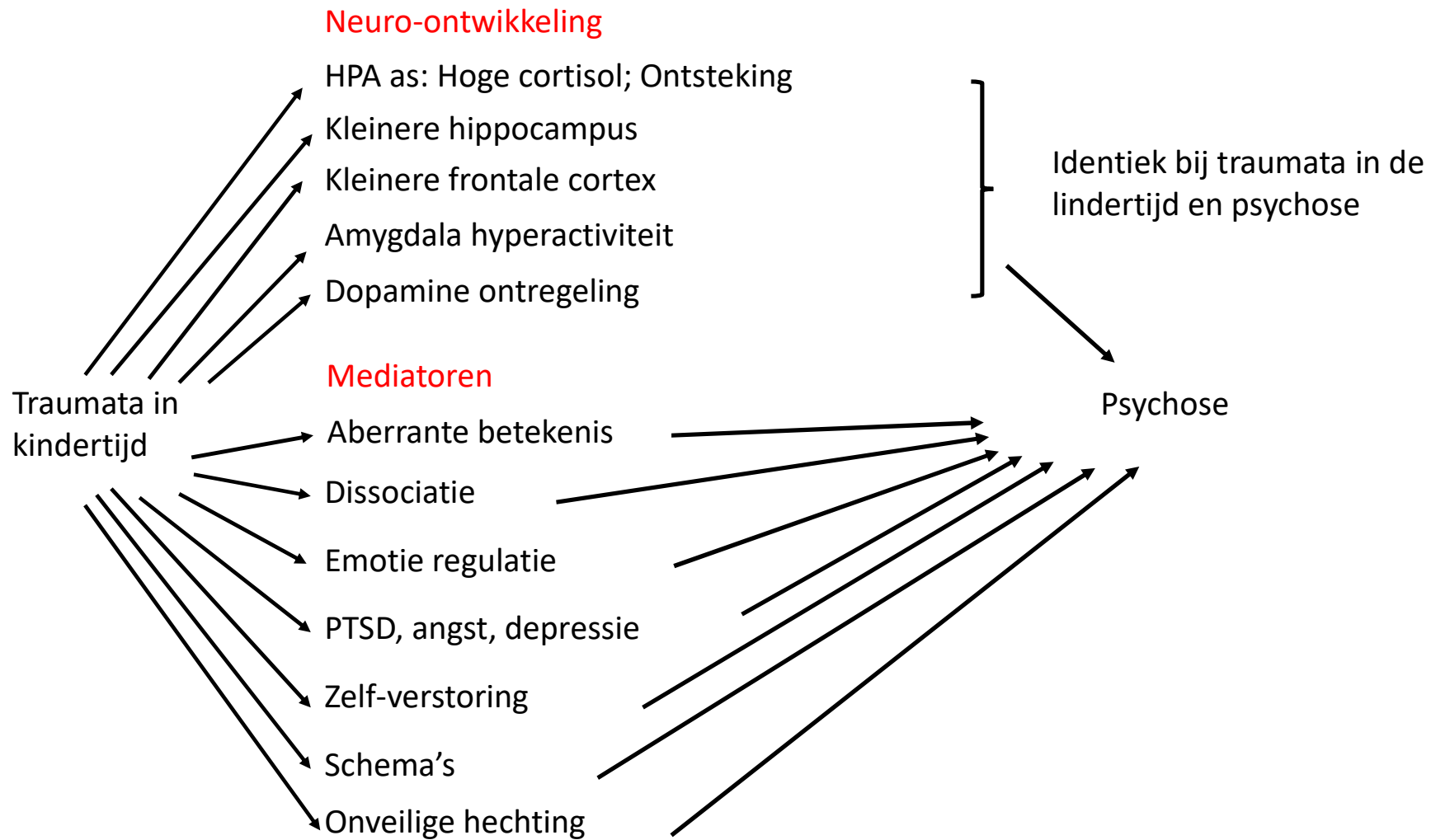
Di Forti et al., 2019

- OR dagelijks cannabis gebruik 3.2
- **Population Attributable Fraction 20%**

# Trauma in kindertijd en schizofrenia-spectrum

Varese et al., 2012.

- OR is 2.78
- Dosis-respons relatie
- **Population Attributable Fraction 33%**



In: Kaasenbrood & Wunderink (2021) Ernstige psychiatrische aandoeningen

An aerial photograph of a terraced landscape. The ground is dark, almost black, and appears to be volcanic ash or a similar material. Numerous stone walls, built from irregular, light-colored stones, are arranged in a grid-like pattern, creating a series of small, rectangular terraces. Small green plants are scattered across the terraces, particularly in the lower-left and lower-right areas. The overall scene is one of a structured, stepped environment.

# Stadiëring in de psychose ontwikkeling

11

# Stadiërings model McGorry

McGorry, et al., 2006

Stadium	Kenmerken
0	Familie geschiedenis, drugs misbruik, asymptomatisch
1a (PLE)	Milde symptomen, geen impact op functioneren
1b (UHR)	Matige symptomen, impact op functioneren
2	Eerste Episode psychose
3a	Incomplete remissie
3b	Terugval naar voorbijgaande stoornis
3c	Terugval naar blijvende stoornis
4	Erenstige, persisterende, blijvende stoornis ondanks 24 maanden of langere behandeling

# Prognose in verschillende stadia

Stadium	Remissie	Persistentie	Psychose	Referentie
1a PLE	84%	8%	8%	Hanssen et al 2005
1b UHR hulpzoekend	46%	27%	27%	Simon et al 2013
1b UHR EDIE controle groep	57%	19%	24%	Van der Gaag et al, 2012
1b UHR EDIE exper. groep	71%	17%	12%	Van der Gaag et al, 2012

Stadium	Enkele episode	Multipele episodes	Permanente psychose	Referentie
2 FEP	22% 2-yr FU	78%		Fusar-Poli et al., 2016
Levenslange beloop va schizofrenie	13.5% Herstel	86.5% Geen herstel		Jääskeläinen et al, 2013

An aerial photograph showing a series of stone walls arranged in a grid-like pattern across a dark, flat landscape. The walls form a series of rectangular and irregular plots, likely used for agriculture or as a form of land management. The ground between the walls is dark and appears to be covered in ash or volcanic sand. There are some small patches of green vegetation scattered throughout the landscape.

# Stadiëring over stoornissen

15

16

# Stadiëring over stoornissen

Rietdijk et al., 2011

- Het psychiatrisch casus register in Den Haag identificeerde een cohort van 1753 mensen in de leeftijd van 18–35 bij het eerste contact die een psychotische stoornis hadden ontwikkeld in de periode van 1 Januari 2005 tot 31 December 2009
- 985 patiënten (56.2%) waren behandeld in de tweedelijns ggz voor het ontstaan van de psychose
- De meest voorkomende stoornissen waren stemmings en angststoornissen (N= 385 (39.1%)) middelen misbruik (N= 211 (21.4%))
- Affectieve psychose werden vaker vooraf gegaan door stemmings- en angst-stoornissen, terwijl psychotise NOS vaker vooraf werd gegaan door persoonlijkheids stoornis of middelen misbruik
- Het interval tussen het eerste contact en de eerste diagnose van psychose was ongeveer 69 maanden bij stemmings- en angststoornissen en 127 maanden bij persoonlijkheidsstoornissen

**Dia 17**

---

**GMvd(1)** Gaag, M. van der (M); 9-10-2025

# Stadiëring over stoornissen

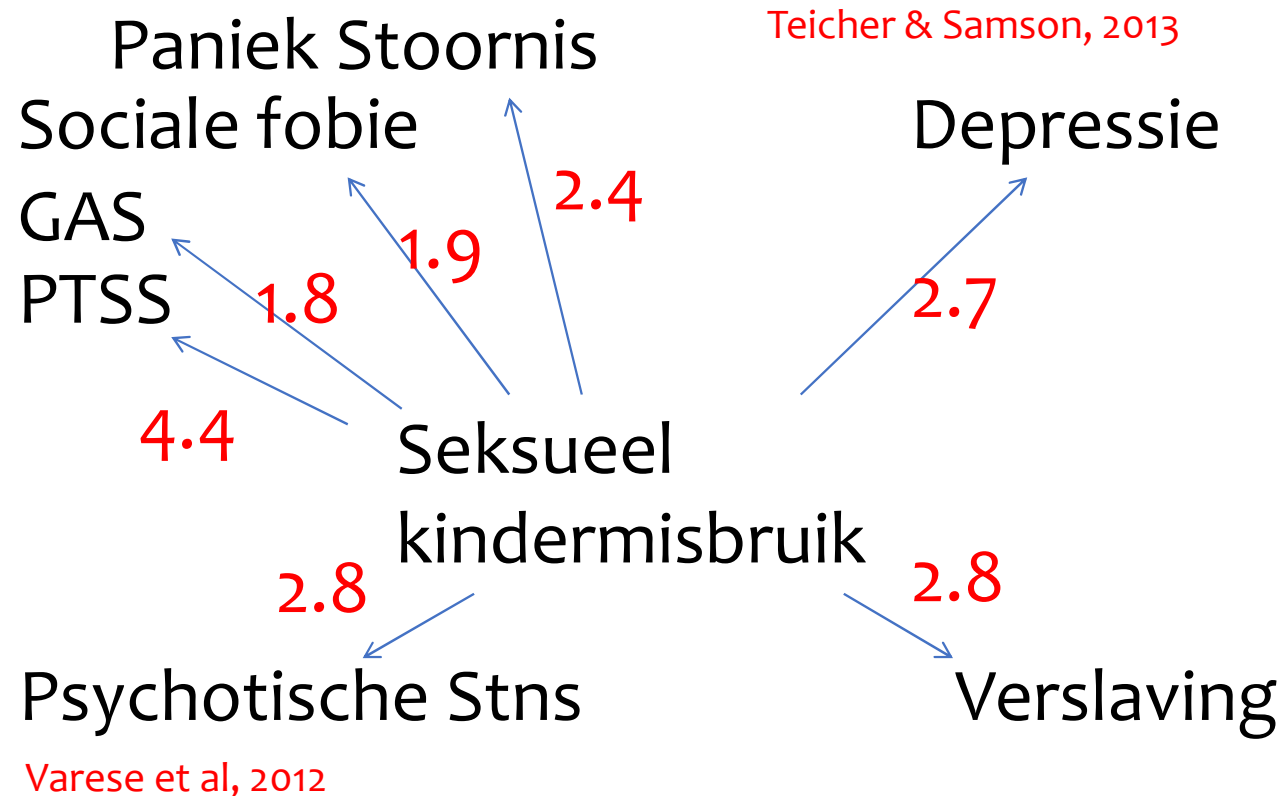
Paquin et al., 2023

“In this systematic, catchment-based retrospective study of FEP, we found that combinations of precursor symptoms most commonly included nonpsychotic symptoms, particularly depression, anxiety, and substance use”

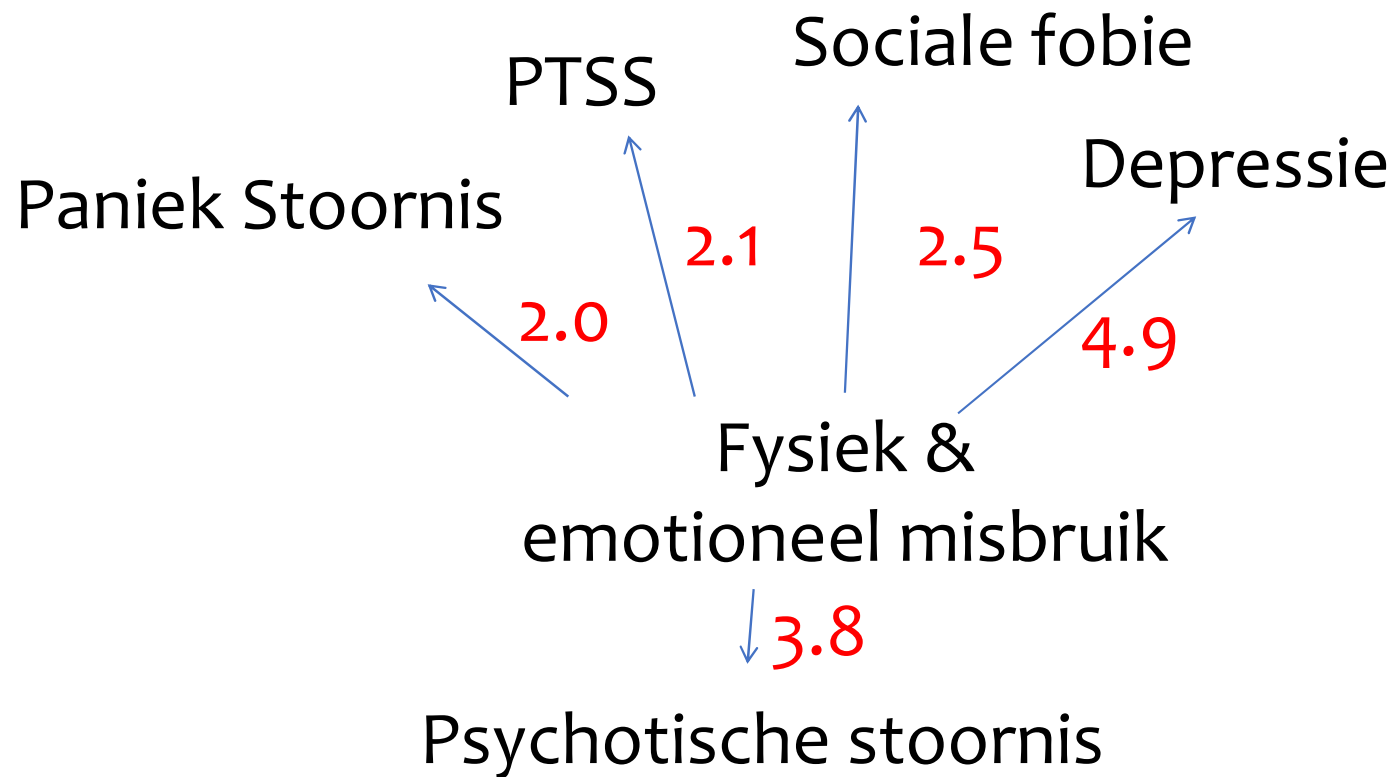
An aerial photograph of a terraced agricultural field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a dark, rich black, contrasting sharply with the greyish-brown stones of the walls. Some plots contain small green plants, while others are empty. The overall layout is a complex, winding pattern of stone walls across the landscape.

Upstream oorzaken en risico  
factoren zijn non-specifiek

# Seksueel kindermisbruik is een pluripotente voorspeller van toekomstige ontwikkeling van psychopathologie in de algemene populatie



Kindermisbruik is een pluripotente voorspeller van de 2-jaar ontwikkeling van psychopathologie binnen de UHR groep Kraan et al., 2018



# ATSS + PTSS voorspellen imminente SMI

## N=1005021 Okkels et al, 2016

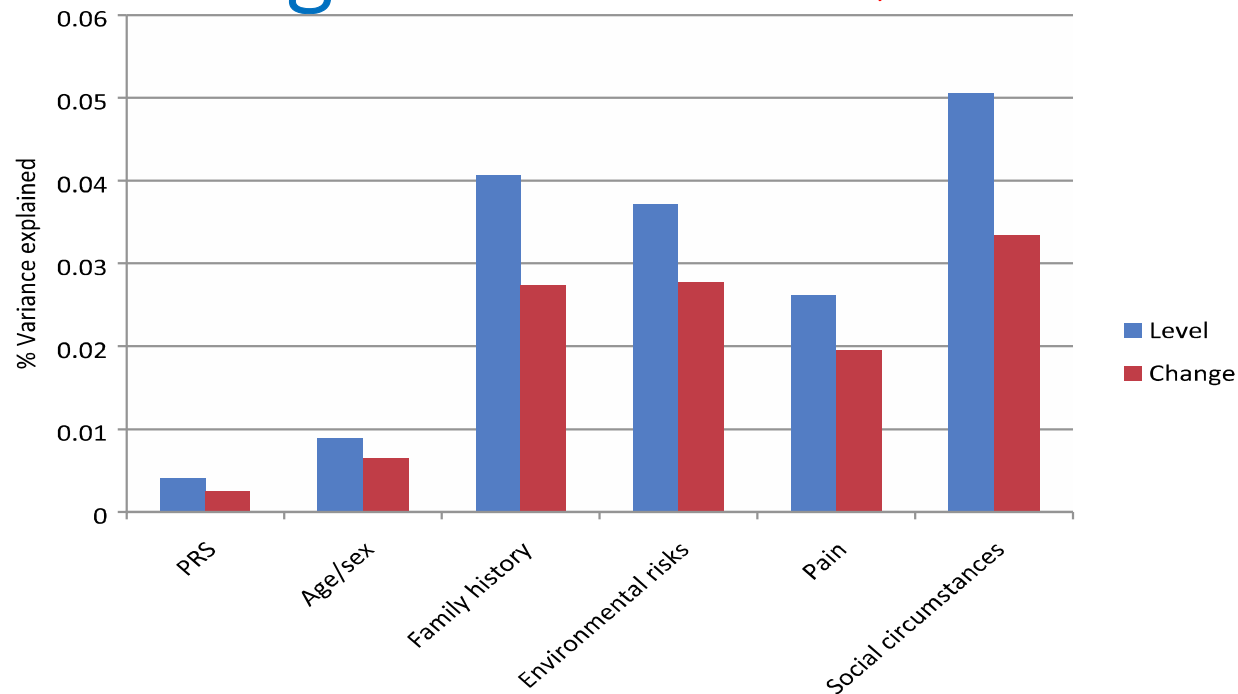
Table 2. Adjusted Incidence Rate Ratio Estimates of Psychiatric Diagnosis by Time Since Stress Disorder

	Psychiatric Outcomes					
	Schizophrenia		Schizophrenia Spectrum		Bipolar Disorder	
	IRR (95% CI)		IRR (95% CI)		IRR (95% CI)	
Time since diagnosis of stress disorder (F43.0+F43.1)						
0-1 year	19.93	(15.62;24.99)	20.93	(17.56;24.72)	17.99	(12.06;25.66)
1-2 year	8.30	(5.49;11.94)	7.22	(5.20;9.72)	4.32	(1.71;8.78)
2-5 year	5.83	(4.19;7.86)	4.31	(3.22;5.61)	5.19	(3.08;8.11)
5+ year <sup>a</sup>	3.80	(2.33;5.80)	2.34	(1.46;3.53)	4.22	(2.25;7.13)
No F43.0/F43.1	1.00	(ref)	1.00	(ref)	1.00	(ref)

Note: Adjusted for sex, age, calendar time, place of birth, maternal and paternal age at child birth, and maternal and paternal history of mental illness.

# Bijdrage aan variantie van polygenetische score is niet significant

Marsman et al., 2020



**Fig. 1.** Contribution of factors used to explain mental health variance in models of *level* of mental health and *change* of mental health (all statistically significant except polygenic risk score in the model of change).

An aerial photograph of a terraced agricultural field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a dark, rich black color, contrasting sharply with the greyish-brown stones of the walls. Some plots contain small green plants, while others are empty. The overall pattern is a complex, winding grid of stone walls across a dark landscape.

# Detectie en verrijking

23

24

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
PLE	0,0018	2	130	0	1%	Linscott & van Os, 2013	7.4% of 2.5%
PLE	0,0056	5	130	1	4%	Kaymaz et al., 2012	Life-time

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
PLE	0,0018	2	130	0	1%	Linscott & van Os, 2013	7.4% of 2.5%
PLE	0,0056	5	130	1	4%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
UHR verwijzing	0,1	87	117	13	43%	Ruhrmann et al., 2010	18 maand F-U

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
PLE	0,0018	2	130	0	1%	Linscott & van Os, 2013	7.4% of 2.5%
PLE	0,0056	5	130	1	4%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
UHR verwijzing	0,1	87	117	13	43%	Ruhrmann et al., 2010	18 maand F-U
UHR screening +hulpzoekend	0,1735	151	107	23	58%	vd Gaag et al., 2012	18 maand F-U

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
PLE	0,0018	2	130	0	1%	Linscott & van Os, 2013	7.4% of 2.5%
PLE	0,0056	5	130	1	4%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
UHR verwijzing	0,1	87	117	13	43%	Ruhrmann et al., 2010	18 maand F-U
UHR screening +hulpzoekend	0,1735	151	107	23	58%	vd Gaag et al., 2012	18 maand F-U
UHR +hulpzoekend	0,25	217	97	32	69%	van Os & Linscott, 2012	Life-time

Kwaliteit van detectie bij verschillende base rates, met sensitiviteit van 0.87 en een specificiteit van 0.87 (PQ-16)

Populatie	Base rate psychose transitie	Per 1000 mensen			Positief Predictieve Waarde	Auteurs	Opmerk.
		Correct positief	Fout positief	Fout negatief			
Algemene bevolking	0,0016	1	130	0	1%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
PLE	0,0018	2	130	0	1%	Linscott & van Os, 2013	7.4% of 2.5%
PLE	0,0056	5	130	1	4%	Kaymaz et al., 2012	Life-time
UHR verwijzing	0,1	87	117	13	43%	Ruhrmann et al., 2010	18 maand F-U
UHR screening +hulpzoekend	0,1735	151	107	23	58%	vd Gaag et al., 2012	18 maand F-U
UHR +hulpzoekend	0,25	217	97	32	69%	van Os & Linscott, 2012	Life-time
UHR +hulpzoekend	0,36	313	83	47	79%	Fusar-Poli et al., 2012	48 maand F-U



# Associaties tijdens UHR stadium

30

31

Symptomen interacteren hiërachisch

*Psychological Medicine*, 1981, 11, 783–794

*Printed in Great Britain*

# Hierarchical patterns in the distribution of psychiatric symptoms

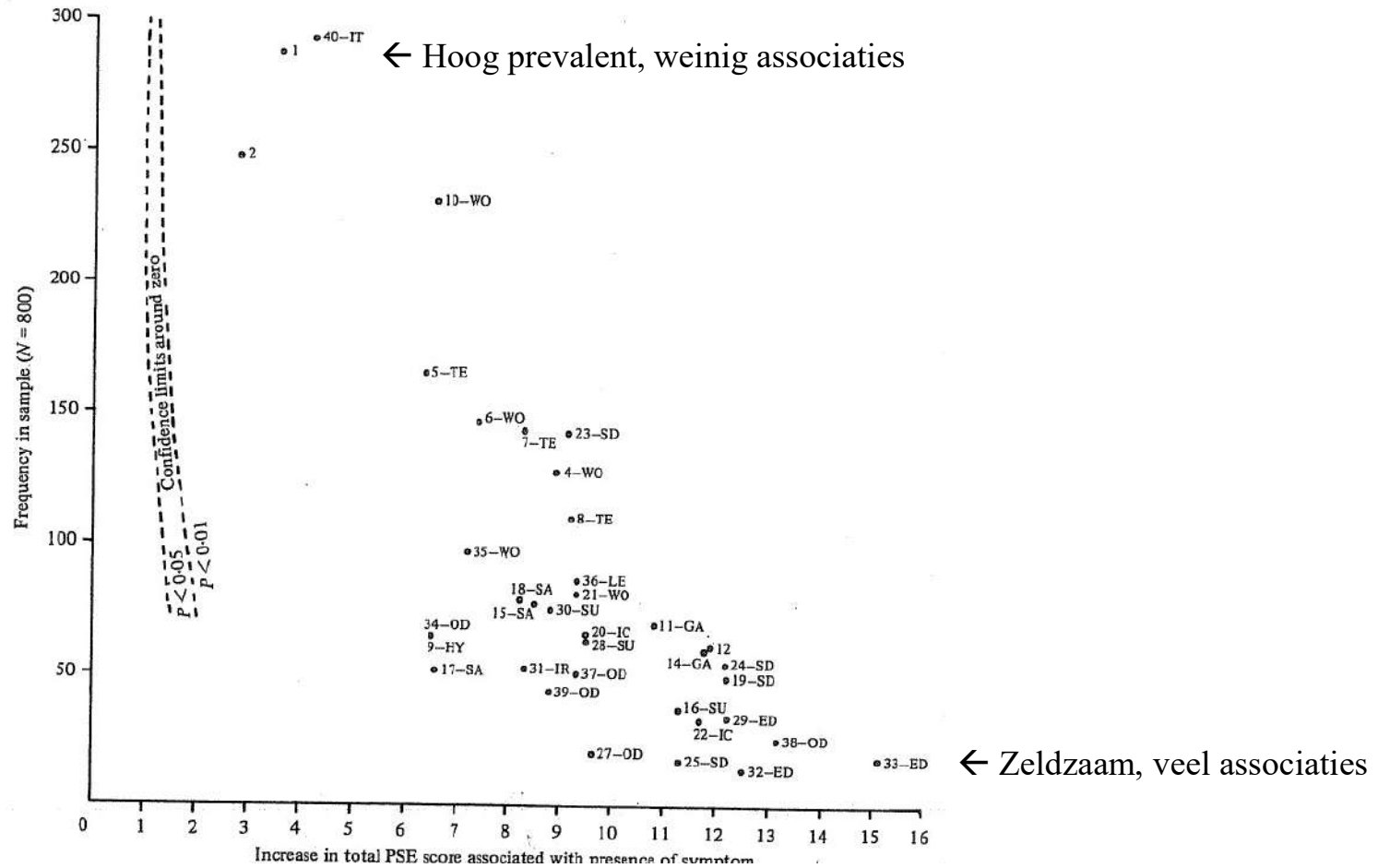
ELIZABETH STURT<sup>1</sup>

*From the MRC Social Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, London*

- Symptomen neigen op te treden met andere symptomen
- Symptomen die zeldzamer optreden zijn geassocieerd veel andere symptomen
- Hoe zeldzamer het symptoom, hoe hoger de totale symptoom score is

# Hiërarchie van symptomen


Sturt, E., 1981



# Severity

Sturt, E., 1981

- Elk symptoom maakt de aanwezigheid van andere symptomen waarschijnlijker
- Zeldzame symptomen (wanen/hallucinaties/concentratieproblemen en gebrek aan energie) gaan hand in hand met veel andere symptomen
- Veelvoorkomende symptomen (piekeren/gespannenheid/situatiegebonden angst) hebben een lagere symptoom associatie
- Zeldzame symptomen tonen meer sociaal disfunctioneren
- Ernst is de total symptoom score

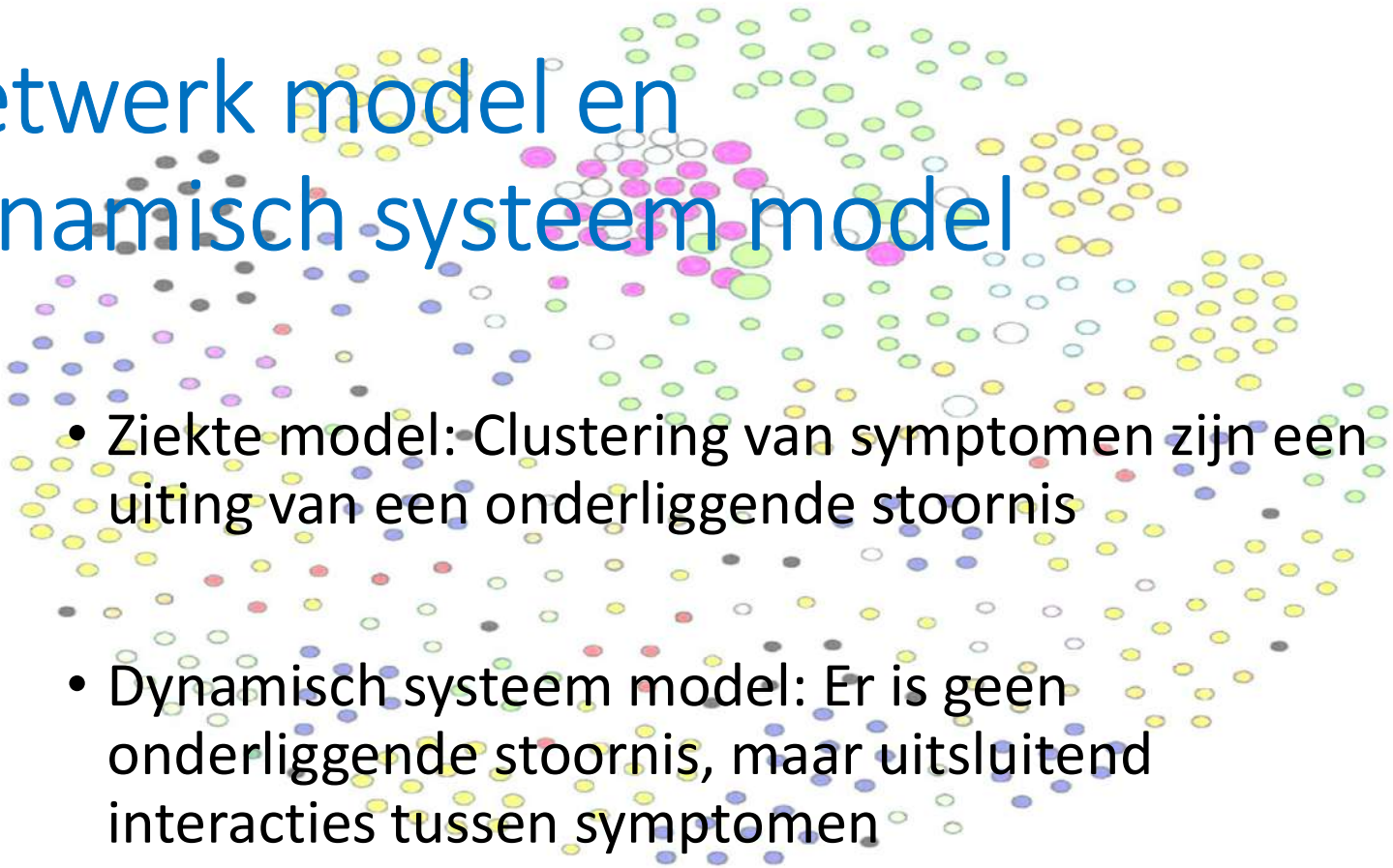
An aerial photograph of a terraced agricultural field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a dark, rich black, contrasting sharply with the greyish-brown stones of the walls. Some plots contain small green plants, while others are empty. The overall pattern is a complex, interconnected grid of stone and soil.

# Van het continuüm model naar het dynamische systeem model

35

36

# Netwerk model en dynamisch systeem model



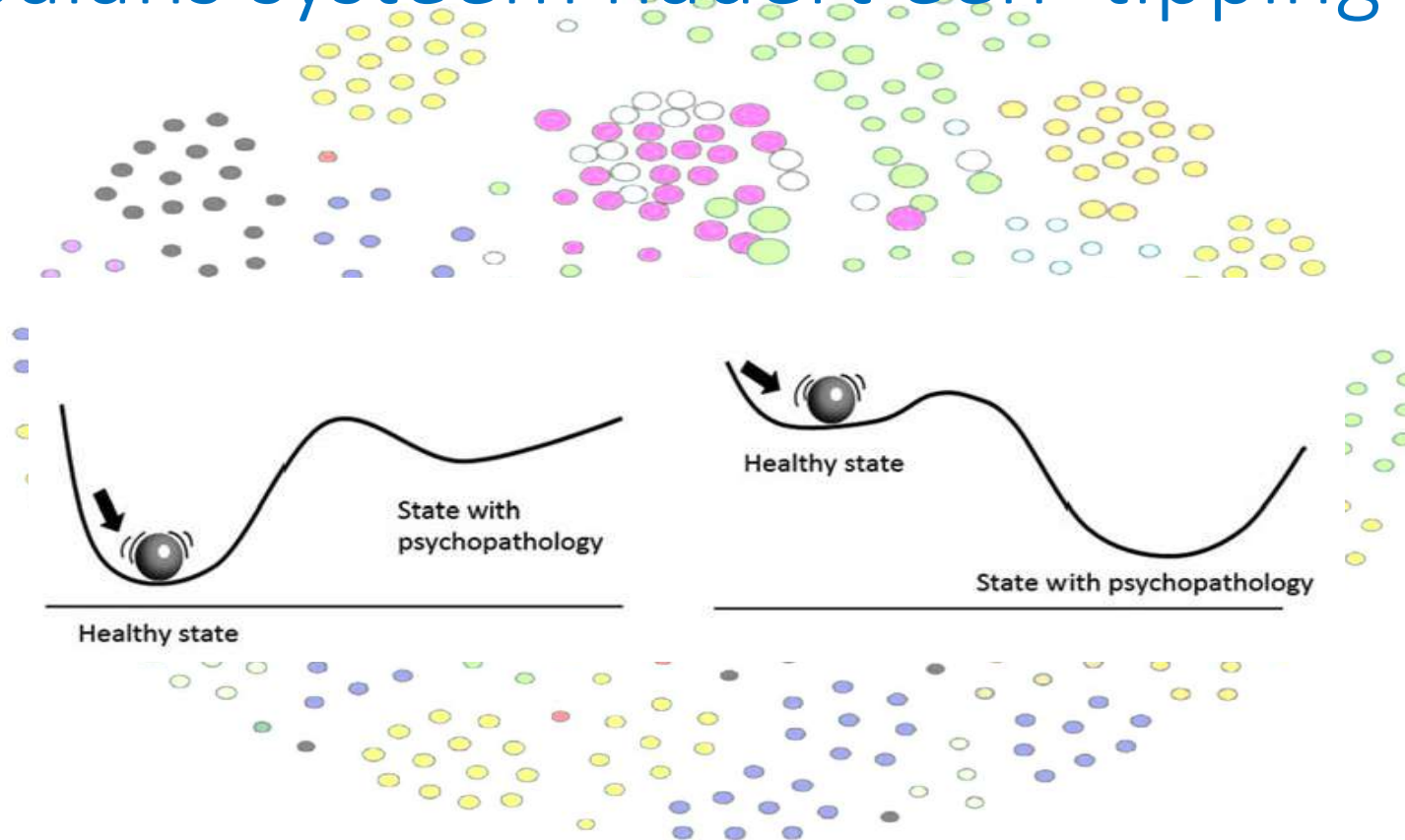
- Ziekte model: Clustering van symptomen zijn een uiting van een onderliggende stoornis
- Dynamisch systeem model: Er is geen onderliggende stoornis, maar uitsluitend interacties tussen symptomen

# Dynamisch systeem model



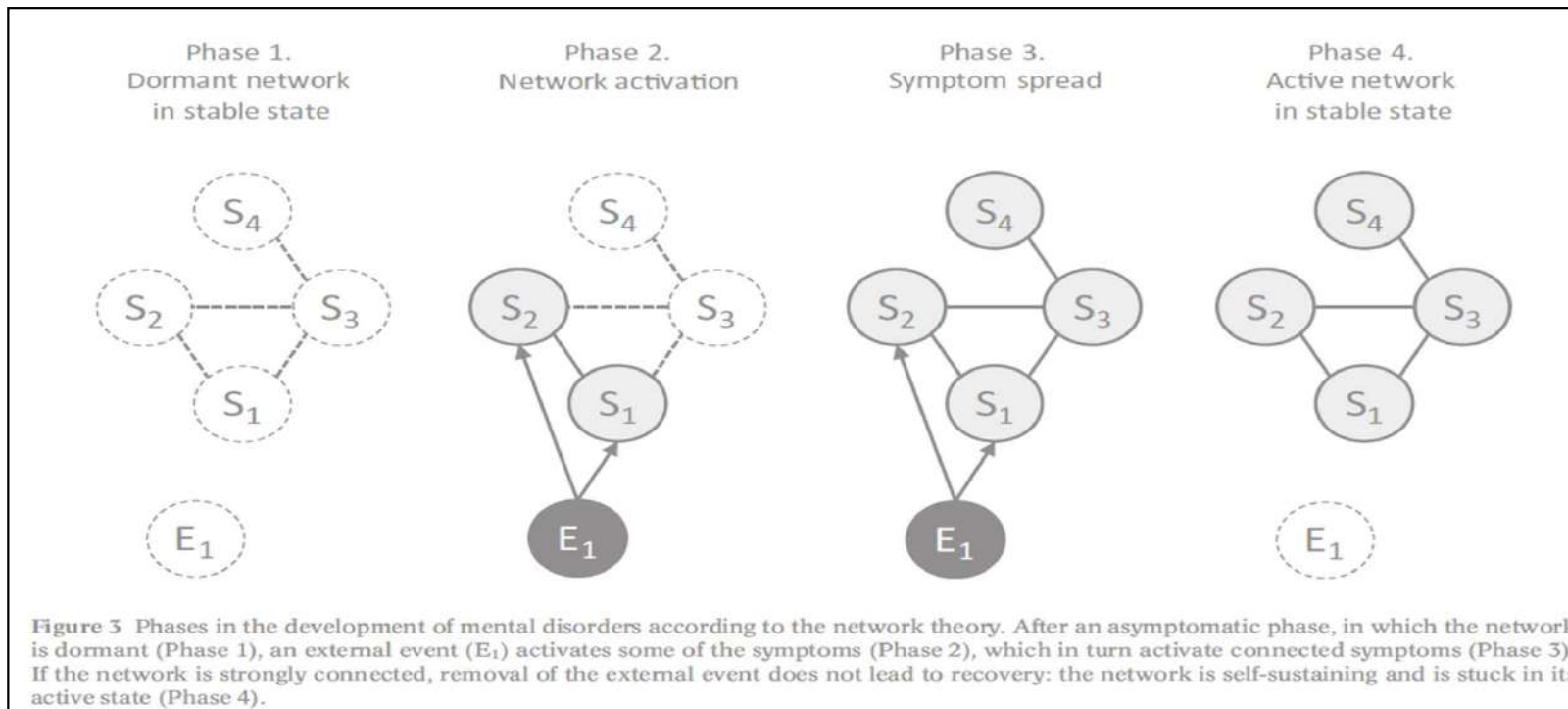
- Een Systeem keert terug tot een equilibrium na verstoring
- Bij frequente en ernstige verstoring, keert het systeem trager terug naar herstel
- Dramatische veranderingen kunnen optreden: het systeem verschuift naar een nieuw equilibrium
- De terugkeer naar het oorspronkelijke equilibrium duurt lang tot na het verdwijnen van de externe verstoring

# Uit balans systeem nadert een 'tipping point'



Wichers et al., 2019

# Hysteresis: netwerk persisteert na het verdwijnen van de externe oorzaak



Borsboom, 2017

An aerial photograph of a terraced agricultural field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a dark, rich black, contrasting sharply with the lighter, greyish-brown stone walls. Some plots contain small green plants, while others are empty. The overall layout is a complex, winding pattern of stone walls across the landscape.

Is CGT bij UHR effectief?

41

41

# Meta-analytische evidentie voor CGT bij UHR

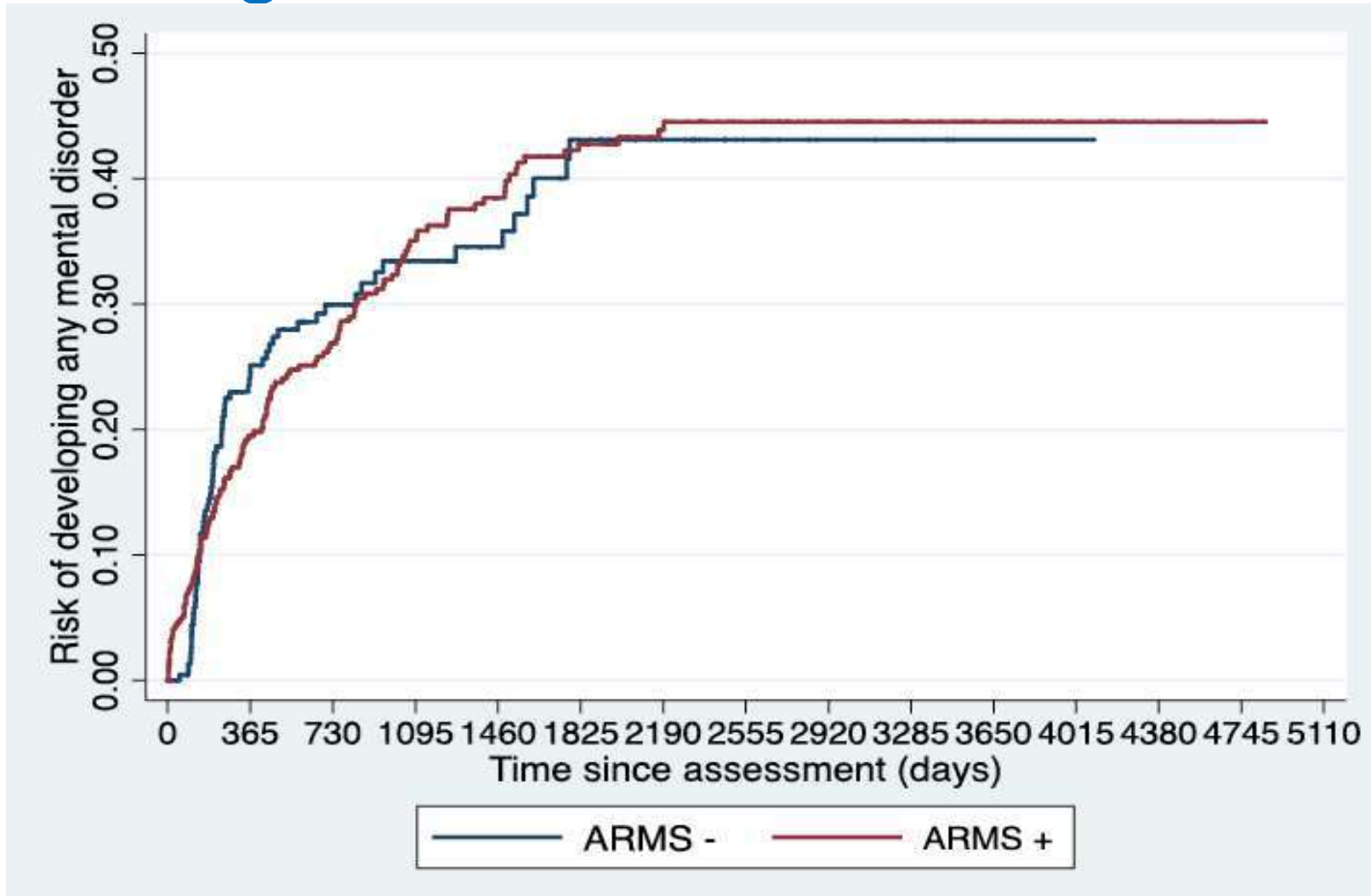
- Effecten bij end-of-treatment, 12 maanden en 18+ maanden [Mei et al., 2021](#)
- Effecten bij uitsluitend 18 maanden [Minichino et al, 2025](#)
- Maar Minichino liet de studie van Pozza and Dèttore weg en includeerde twee studies gericht op het verbeteren van functioneren en niet de transitie naar psychose
- Nieuwe meta-analyse is in voorbereiding met CGT bij uhr met als primaire uitkomst de transitie naar psychose
- To be continued

An aerial photograph of a terraced field. The field is divided into numerous rectangular plots by low, curved stone walls. The soil in the plots is a dark, rich black, contrasting sharply with the greyish-brown stones of the walls. Some small green plants are visible in some of the plots. The overall scene is a complex, geometric pattern of dark and light tones.

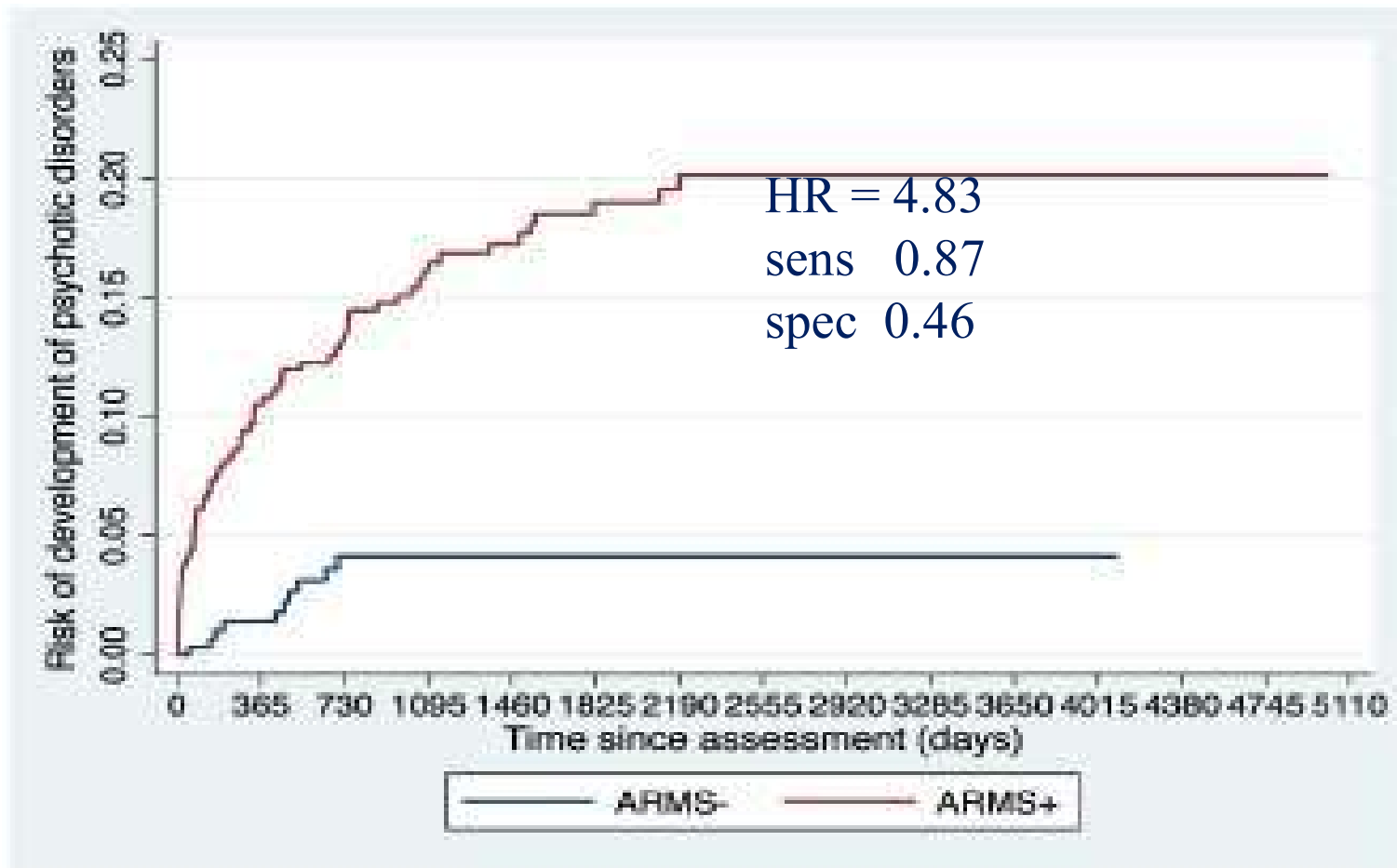
DOWNSTREAM:

Is UHR een pluripotente of een specifieke voorspeller van psychose?

# ARMS en risico voor het ontwikkelen van een willekeurige stoornis Fusar-Poli et al., 2017

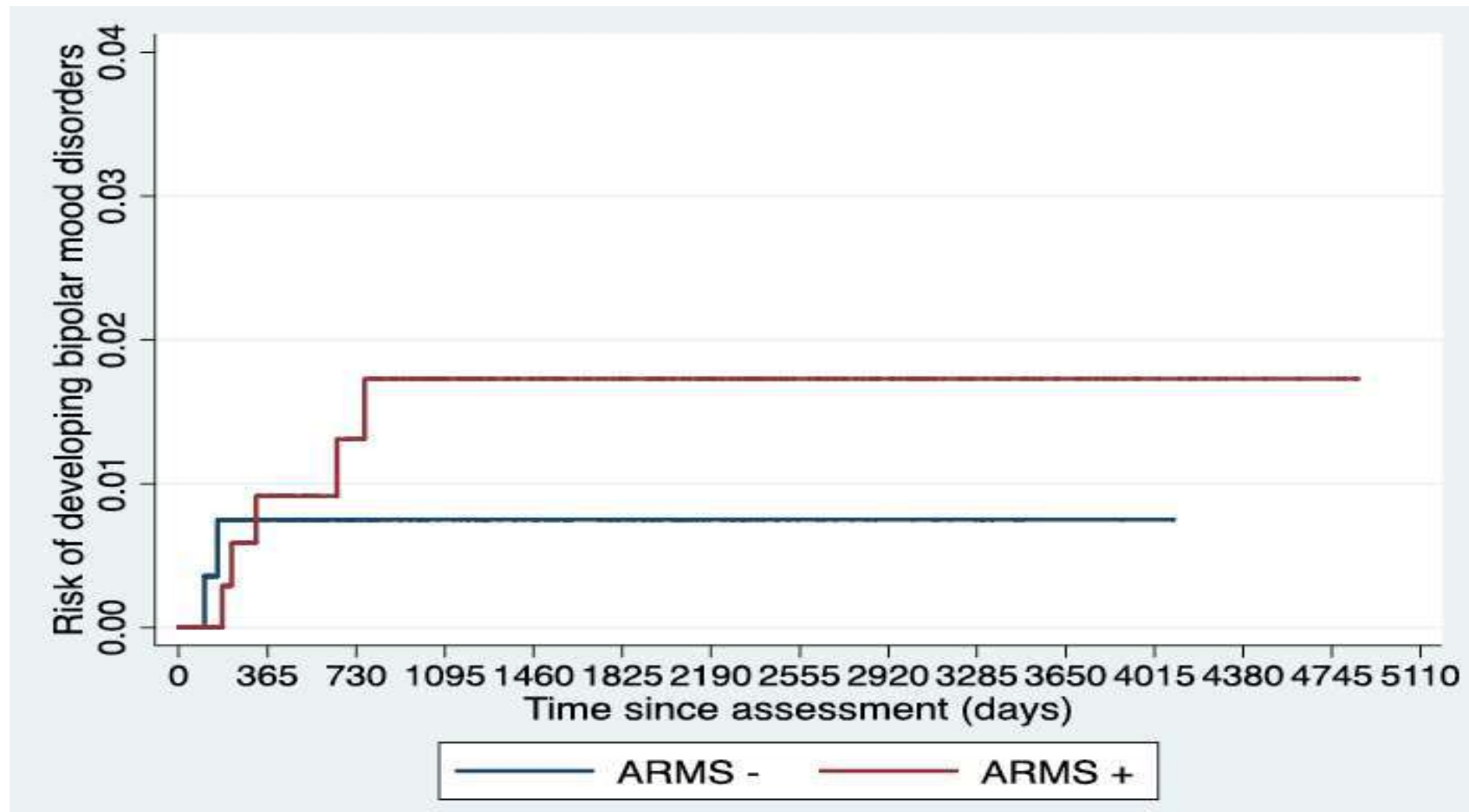


# ARMS coorspelt specifiek de transitie naar psychose Fusar-Poli et al, 2017

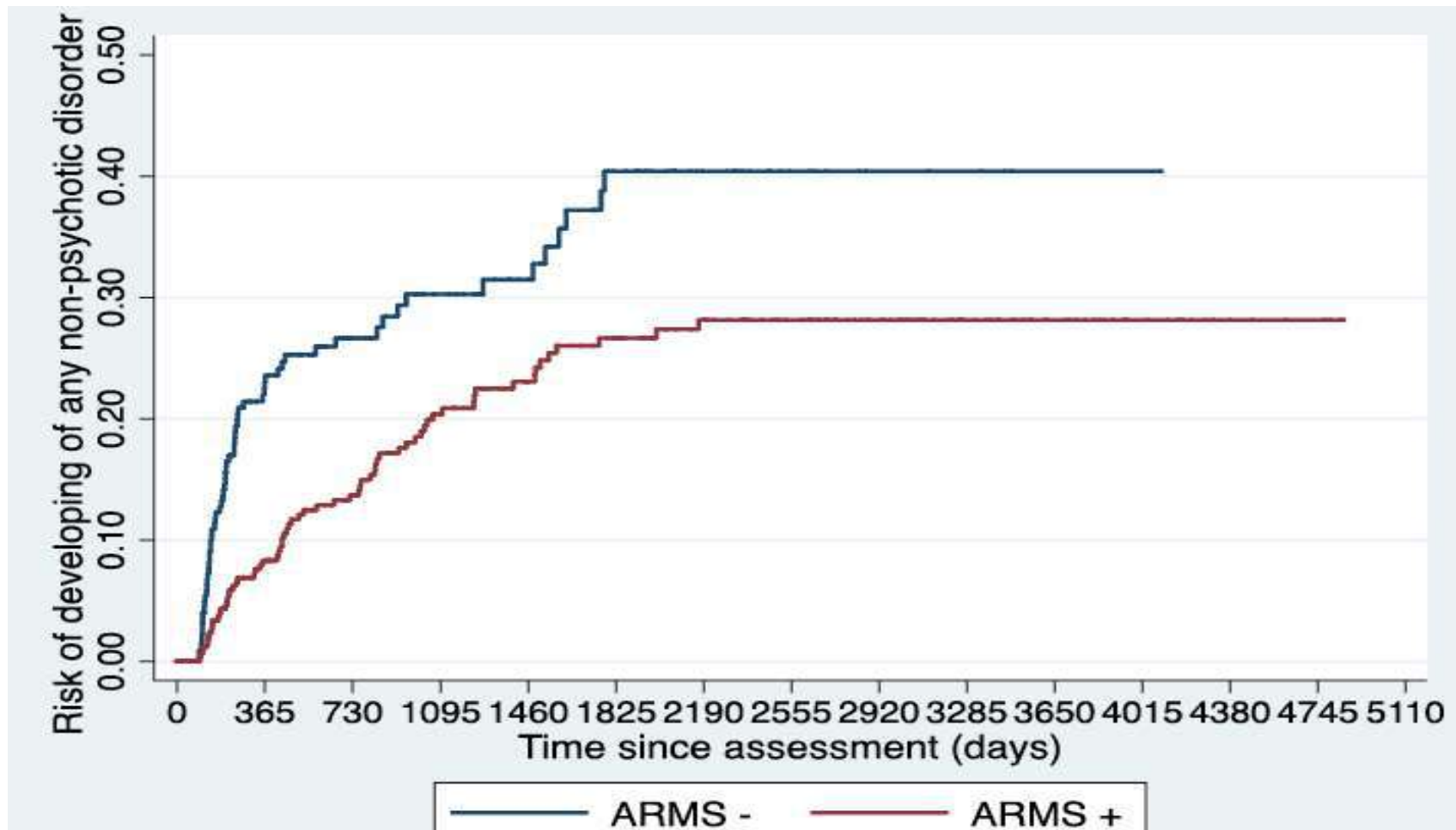


# ARMS heeft een vergroot risico voor het ontwikkelen van een bipolaire stoornis

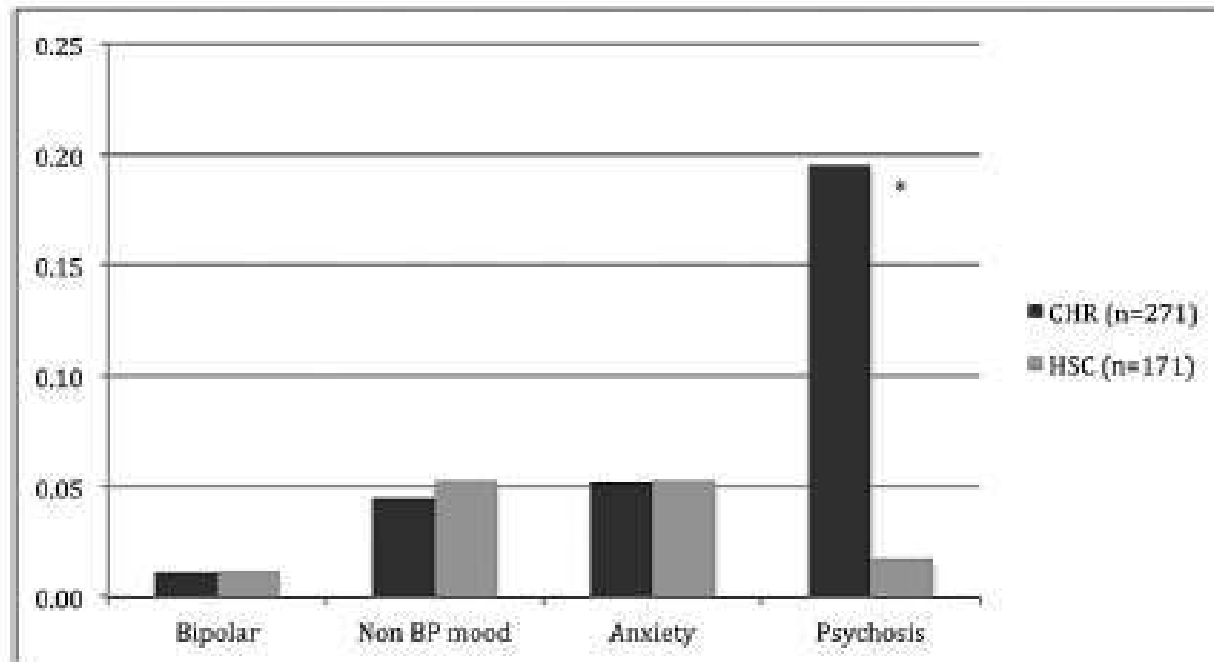
Fusar-Poli et al., 2017



# ARMS heeft een verminderd risico voor het ontwikkelen van andere stoornissen Fusar-Poli et al., 2017



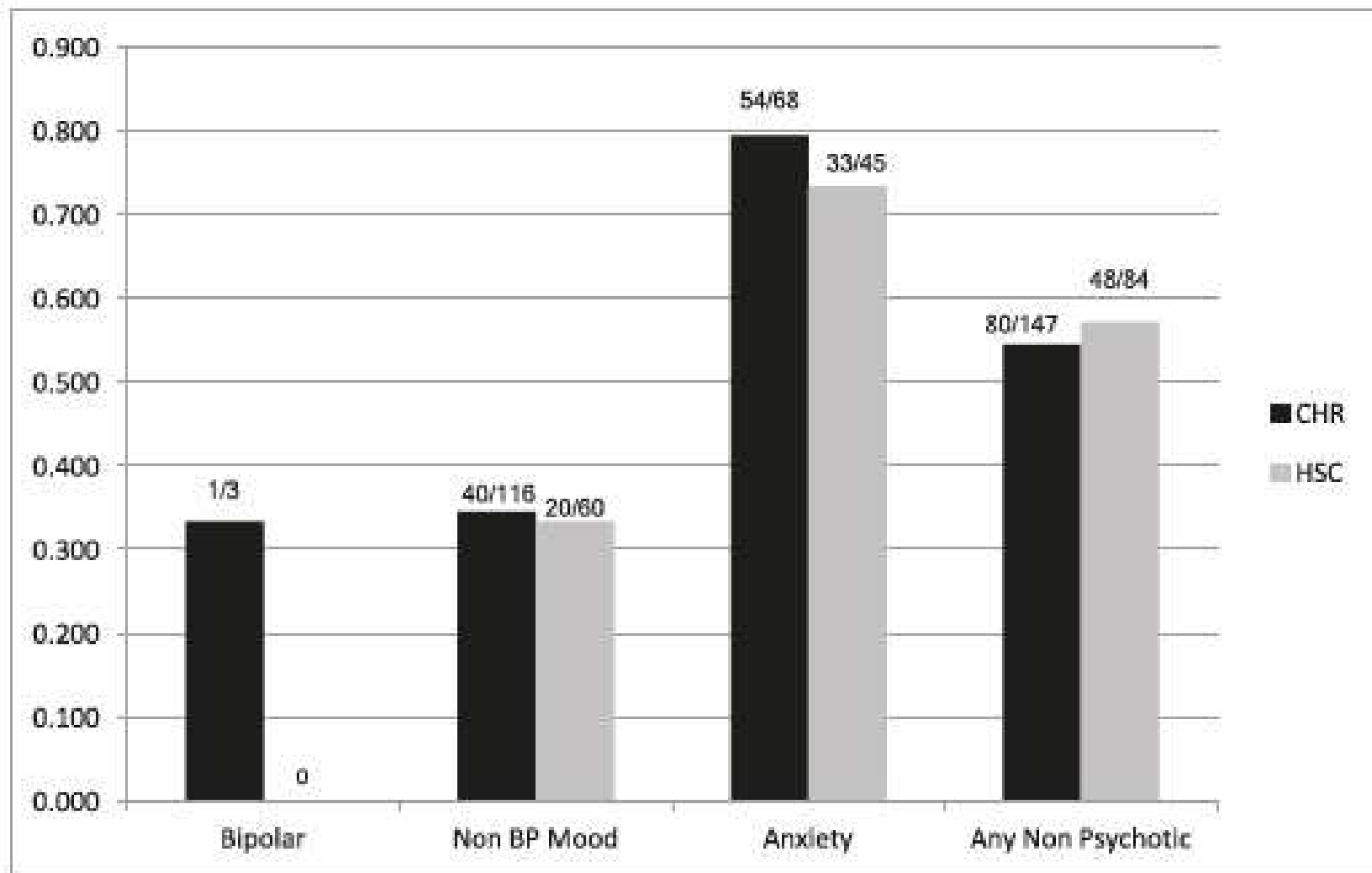
# ARMS voorspelt specifiek psychose Webb et al., 2015



**Fig. 1.** Incident diagnostic outcomes in combined NAPLS-1 and PREDICT studies. CHR, clinical high risk ( $n = 271$ ). HSC, help-seeking comparison patients ( $n = 171$ ). Models also contain a term for study. Non-BP: nonbipolar. One subject with simultaneous emergent anxiety and nonbipolar mood disorders appears in both groups (see text). \*CHR vs HSC comparison OR = 13.8, 95% CI 4.2–45.0,  $df = 1$ ,  $P < .001$ , no asterisk - n.s.,

# Persistentie van niet-psychotische stoornis

Woods et al., 2017



# UHR is 'onafhankelijk' van andere risico profielen

Monego et al, 2025

- CHARMS meet het risico cluster voor psychose, bipolaire stoornis, depressie en borderline persoonlijkheid stoornis
- Alle combinaties van CHARMS groepen waren aanwezig
- Functioneren en depressieve symptomen worden erger bij toenemende CHARMS categoriën, terwijl psychotische symptomen niet verergerden
- 'Attenuated psychotic symptoms' lijken apart te clusteren van andere symptomen



# Recente ontwikkelingen in de behandeling van UHR en FEP

61

# Ontwikkelingen bij de behandeling van psychose

- CGT bij psychose en Avatar therapie bij auditieve hallucinaties hebben significant positieve effecten
- rTMS en tDCS geen significante effecten
- Smartphone, online, acceptance and commitment, muziektherapie, relating therapy attention training, groep mindfulness training en counseling hebben geen significante effecten
- Meta-analytische resultaten van **Cobandag & Sigala (2025)**

# Behandeling van PTSS bij psychose

- Is veilig
- Is uitvoerbaar
- Heeft positieve resultaten voor PTSS en psychose  
(Niemeyer at al., 2026)

# Antipsychotische medicatie, benzo's en antidepressiva in UHR

- **AP** vergroot de kans op transitie van 12% naar 28% in PSYSCAN studie (Raballo et al, 2025)
- In een meta-analyse is de kans op transitie vergroot van 21% naar 33% bij **AP** (Raballo et al, 2023)
- In een meta-analyse is er een dose-response relatie: hoe meer **AP** hoe groter de kans op transitie (Raballo et al, 2024)
- In een meta-analyse is de kans op transitie vergroot van 9% naar 28% bij gebruik van **benzodiazepinen** (Raballo et al, 2023)
- In een meta-analyse is de kans op transitie verkleint van 21% naar 14% bij gebruik van **antidepressiva** (Raballo et al, 2022)

# Is AP causal?

- Raballo suggereert dat de groep die AP krijgt meer ernstig is en dichter bij transitie is
- Maar subklinische psychotische verschijnselen voorspellen niet
- Wel benzodiazepine gebruik, huidige depressie, en minder opgeleid  
(Mukhtar et al., 2025)

# Wrap-up in de ontwikkelingen in de etiologie en behandeldoelen bij vroege psychose

- Update neuro-ontwikkeling versus neurodegeneratie
- Upstream:
  - Multifactoriële oorzaken van UHR
- Tijdens UHR:
  - Geassocieerd aan vele symptomen en comorbide stoornissen
  - UHR is een ernst index
- Downstream:
  - UHR voorspelt specifiek de ontwikkeling van een psychotische episode
- Update behandeling psychose
  - Beperkte richtlijn ontwikkelingen
  - AP bij UHR

An aerial photograph of a terraced field, likely in a mountainous region. The field is divided into numerous small, irregular plots by low stone walls. The soil in the plots is dark, possibly volcanic ash or rich black soil. There are some small green plants and shrubs scattered throughout the field.

# Met dank voor uw aandacht!

MARK VAN DER GAAG PhD  
EMERITUS PROFESSOR KLINISCHE PSYCHOLOGIE  
VRIJE UNIVERSITEIT, AMSTERDAM

[m.vander.gaag@vu.nl](mailto:m.vander.gaag@vu.nl)

- ORCID: 0000-0002-3525-6415