PROTECT AD

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Optimiertes Extinktionslernen als Strategie für eine effektivere Therapie von Angst- und depressiven Störungen

Providing Tools for Effective Care & Treatment of Anxiety Disorders (PROTECT-AD)

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen
Koordinator des Verbunds PROTECT

Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie

Technische Universität Dresden

Berlin 4/2016

Angststörungen = die häufigste, früheste und die Gesellschaft belastendendste behandelbare Störungsform

Comment

LANCET: WHO-Statement 4/2016

Investing in global mental health: the time for action is now

Lancet Psychiatry 2016
Published Online
April 12, 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30031-1
See Online/Articles
http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4

Despite widespread acknowledgement of the economic and global burden of mental disorders (as represented in years of life lost to disability and mortality), acting on these concerns and creating an investment plan for global mental health has been challenging.[1,2] This failure can be explained by many factors, including scepticism about prevalence data for mental disorders. Without precise biological measures, these disorders might be viewed as being defined culturally by high-income countries, or as having overly inclusive criteria that reject traditional ideas of normal human suffering. Additionally, a perceived absence of effective treatments in low-income countries already facing overwhelming challenges of infectious diseases and other disorders and limited infrastructure might make attention to mental illnesses less of an immediate priority. Likewise, mental disorders might be more overtly associated with disability than death, despite evidence of early mortality due to suicide or other medical disorders.[3]

Furthermore, mental illnesses are highly stigmatised. Sitting at the boundary of behaviour, neurobiology, and culture, they remain—irrespective of cause—the most intimate and personal of medical disorders, and challenge expectations for self-control and more traditional views of human nature. Irrespective of these challenges, through persistent advocacy, mental health has for the first time been formally incorporated in the United Nations Sustainable Development Goals for 2016–30.[4] However, concerns about the effectiveness or feasibility of investment in mental health disorders might be continuing to impede needed wide scale interventions. Mental disorders receive a very small proportion of national health expenditures or external development support. In view of these problems, the study by Dan Chisholm and colleagues[5] is very important.

Chisholm and colleagues have, for the first time, modelled using the WHO OneHealth tool the investment needed to bring care of depression and anxiety disorders worldwide to minimally acceptable levels. They estimated the investment cost for 80% of the world's population at US$141 billion between 2016 and 2030, using the WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) intervention guide, which assumes the use of non-specialist physicians, nurses, and community health workers.[6] They further analysed the return on investment using two endpoints: economic benefit (ie, enhanced productivity) and the imputed value of the years of improved health. Although the confidence intervals around this analysis were substantial and were dependent on the model's assumptions, they estimated that the benefit to cost ratio of the investment was 2·3–3·0 when only workforce issues were considered. That number increased to 3·5–5·7 when the implicit value of years of health gained were included.

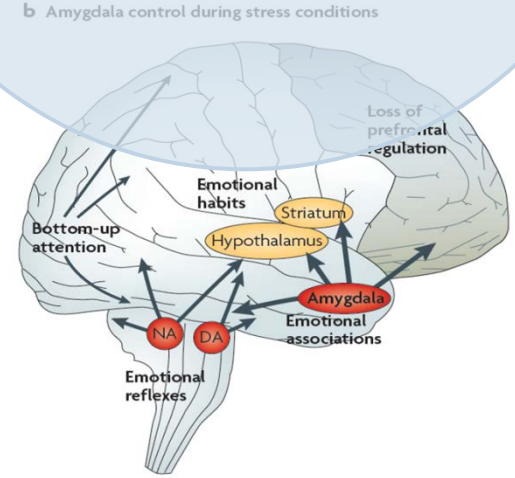
Although this number is less than that recorded in many interventions, it is important to note that other potential effects of interventions were not considered. These include the effect of treated depression and anxiety on maternal-child health, or the effect on other general health disorders that are more prevalent and costly in people with mental disorders. The Chisholm study brings rigour to the economic case, but there are many other important reasons to consider enhanced investment in global mental health, not least of which are justice, equity, human rights, and the reduction of suffering.

So what should be done to support more widespread investment by governments and non-governmental organisations including foundations in advancing the global mental health infrastructure? First, there needs to be a recognition that even using a conservative estimate of the burden of mental disorders, their contribution to medical care costs, disability, lost life, and lost productivity is substantial. Indeed, in view of their high prevalence and early life onset, failure to address mental health will

Angststörungen (DSM-IVTR & DSM5)

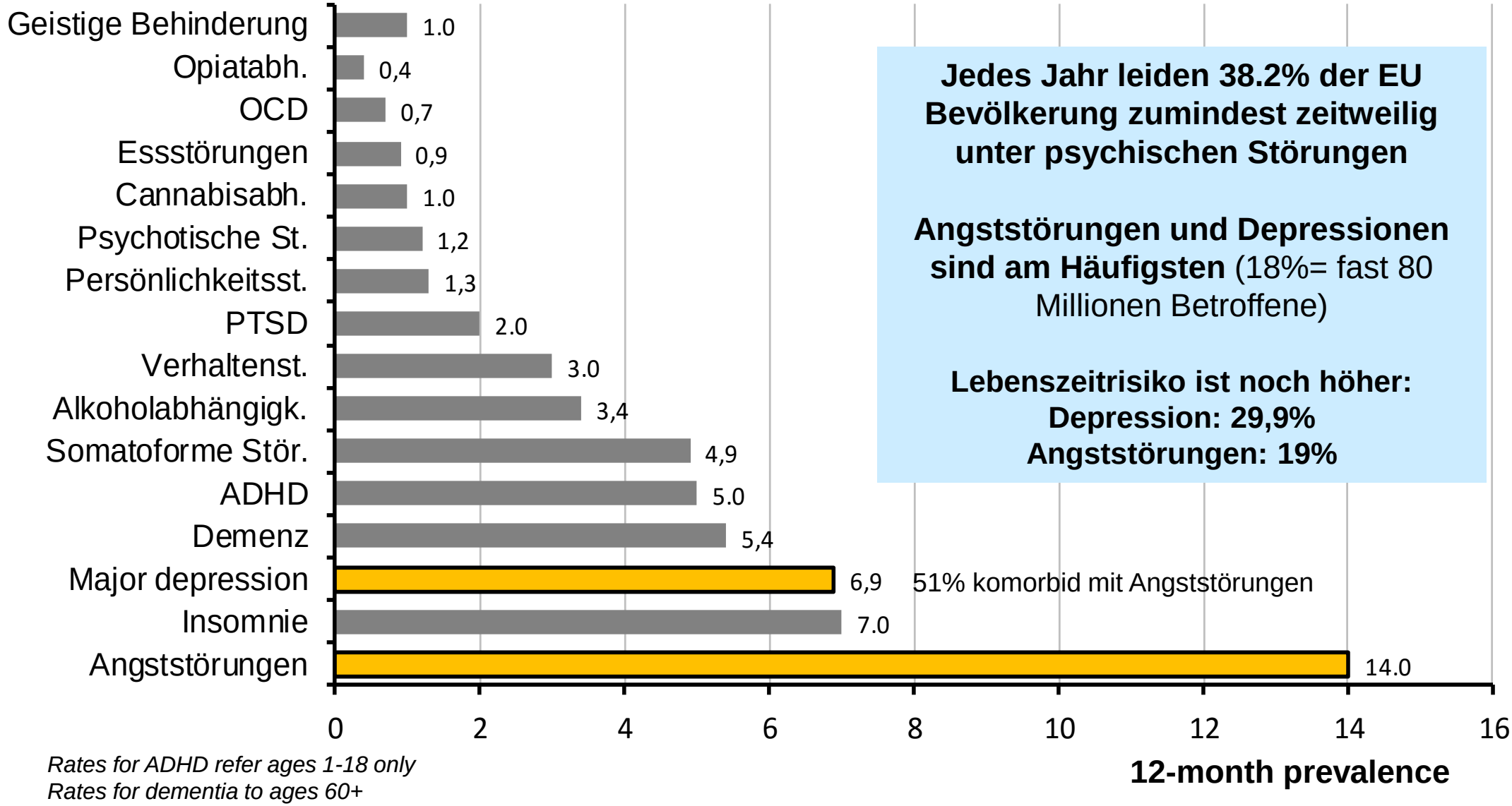
- Spezifische Phobien
- Panikstörung
- Generalisierte Angst
- Agoraphobie
- Soziale Angststörung
- Zwangsstörungen
- Posttraumatische Belastungsstörung

Häufig (>60%) untereinander und mit Depression (50%), sowie Sucht- und anderen psychischen Störungen komorbid



Wittchen et al. 2011. Eur Neuropsychopharmacol ogy, Science 2015, Lancet 2015

Psychische Störungen in der EU: 12-Monatsprävalenz (%)



Jedes Jahr leiden 38.2% der EU Bevölkerung zumindest zeitweilig unter psychischen Störungen

Angststörungen und Depressionen sind am Häufigsten (18%= fast 80 Millionen Betroffene)

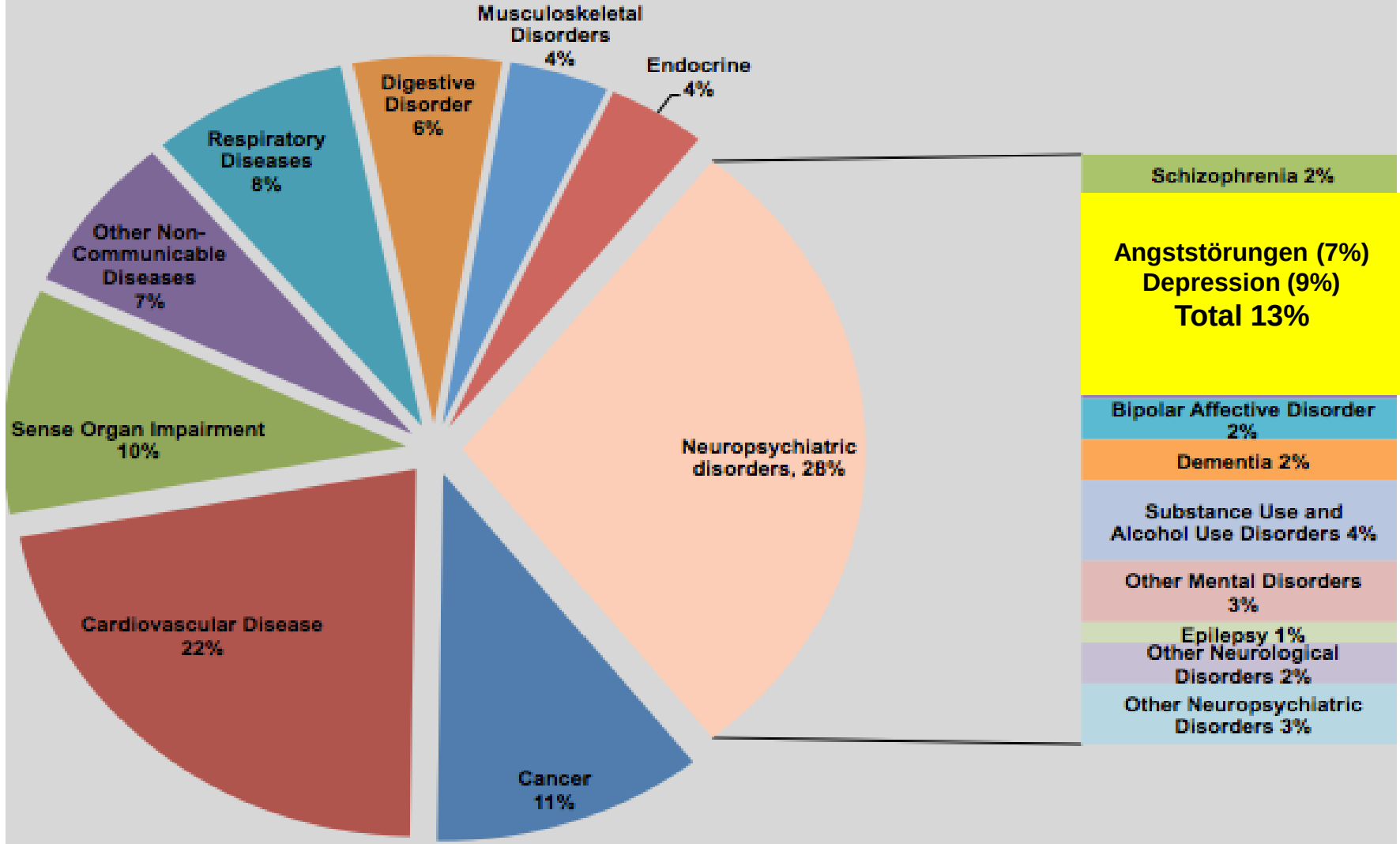
Lebenszeitrisiko ist noch höher:
Depression: 29,9%
Angststörungen: 19%

Rates for ADHD refer ages 1-18 only
Rates for dementia to ages 60+

Wittchen et al. 2011. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21(9):655–679

PROTECTAD

Angst- und Depression = die gesellschaftlich belastendsten Erkrankungen in der EU (disability burden =DALY)



Wittchen et al. 2011. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21(9):655–679

PROTECTAD

Warum ist die Krankheitslast so hoch?

Gründe:

- **Angststörungen sind häufige, frühe** (vor 18 Lj.) **und ohne Intervention persistierende komplikationsreiche Erkrankungen**
- **Sie bedingen - unbehandelt - eine fortschreitende Eskalation funktionaler Einschränkungen und Entwicklungsdefizite**
  - Assoziiert mit hohen Krankheitstagen, Produktivitäts- und Arbeitsausfall
  - Komorbide Angst-Depression = Hauptfaktor für frühzeitige Berentung
- **Aktivieren depressionsspezifische Risikofaktoren**
- **und bedingen einen malignen chronischen Depressionsverlauf**
- **Die etablierten hochwirksamen psychologischen Therapieverfahren und die für einige Angststörungen wirksamen pharmakologischen Ansätze werden :**
  - Bei über 60% der Betroffenen gar nicht (Mack et al 2015, DEGS)
  - zu spät (im Mittel 11 Jahre nach Beginn der Erkrankung) und
  - nur selten (weniger als 8% adäquat) eingesetzt

PROTECTAD

Warum so hohe Krankheitslast?

Höhe der Krankheitslast (DALY) geht wesentlich auf hohe Krankheitstage/Monate zurück

Diagnose	Prävalenz (12-Monate)	MW Krankheitsausfalltage	SD, weighted
Depression	*8,4*	7,9	9,2
Angststörungen	*14,1*	5,9	8,6
Angststörung mit sekundärer Depression	*7,9*	9,7	6,3
Substanzabhängigkeit	*4,2*	5,3	7,5
Keine psychische Störung		*2,0*	*4,7*

Psychische Störungen erhöhen die Krankheitsausfalltage 3-6-fach. Angststörungen mit sekundärer Depression haben die höchsten Krankheitsausfalltage

Mack et al IJMPR, 2015 (DEGS – Deutscher Epidemiologischer Gesundheitssurvey)

PROTECTAD

Warum so hohe Krankheitslast?

Die Symptom Progression bei Angststörungen (von normativer Angst zu Angststörungen mit Komplikationen)

Vorbestehende Vulnerabilität (z.B. familiär, genetisch, Eriehung, Umwelt, Erfahrungen)

Ausprägung von Temperament, dysfunkionale Angstregulation, Verhaltenshemmung

Umschriebene transiente neurobiologische & kognitiv-affektive Verhaltensänderungen

Transiente subklinische Angstsymptome (z.B. phobische Angst)

Andauernde neurobiologische, kognitiv-affektive Verhaltensdysfunktionen
Zunehmende Sensitivierung der neuronalen fear circuits

Beginn Angststörung (Frequenz, Dauer, Persistenz, Behinderung

Eskalation/ Generalisierung dysfunktionaler Stress-Angst Mechanismen, zunehmende Behinderung und Demoralisation

Komorbide Depression und Substanzstörungen

Von Angst zur Angststörung

Persistierender eskalierender Verlauf = kumulativ hohe Krankheitslast. Je früher erfolgreich interveniert wird, umso geringer die Wahrscheinlichkeit der Progresssion

PROTECTAD

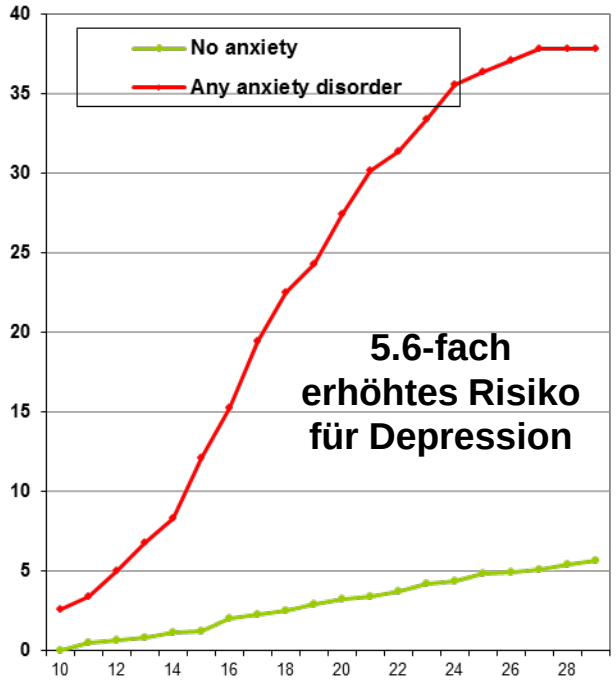
Die maligne Krankheitsdynamik von Angststörungen

Frühe Störung der Angstregulation ***(Verfestigung der dysfunktionalen Angstregulation)***

Zunehmende Vermeidung, (Generalisierung, Sensitivierung)

Zunehmende neuronale & entwicklungsbezogene Defizite *(Lernmechanismen)*

Umschriebene funktionale Defizite (volition, decision maiking, coping)



Krankheitsbeginn in kritischer früher Entwicklungsphase

Angst & Vermeidung

- soziales Lernen
- Fertigkeitserwerb
- Kompetenz
- Angstbewäligung
- dysfunktionale fear circuitries

Funktionale Behinderung

- Schule
- Arbeit & Karriere
- soziales Netwerk
- decision-making
- Volition

Demoralisation

- negativer Affekt ↑
- Risikofakt.Depression ↑

Kompensation

- Rückzug
- Substanzkonsum
- Arztkontakte

Eskalation

- Behinderungen ↑
- Einschränkungen ↑
- Lebensqualität ↓
- **Depression**/ Sucht

Alter/Dauer

PROTECTAD

Warum so hohe Krankheitslast?

Die Behandlungssituation ist defizient

State of the art

Die neurowissenschaftlich-psychologischen Grundlagen der Angst & der effektiven Angstbehandlung sind weitgehend geklärt

Die expositionsbasierte kognitive Verhaltenstherapie gilt weltweit als eine der effektivsten 1st line Therapie unter allen psychischen Störungen

Die hocheffektiven Verfahren in einer Vielzahl von Studien bestätigt

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse haben erheblichen Spielraum für eine weitere Optimierung verdeutlicht

Und überzeugende sekundärpräventive Effekte bei Depression nachgewiesen

Situation in der Versorgung

- Je nach Art der Angststörung nur 10-30% erkannt/ diagnostiziert
- Nur 15% stehen im Kontakt zum Versorgungssystem
- Und nur 2-8% erhalten eine halbwegs adäquate Therapie
- Behandlung erfolgt in der Regel erst
  - Spät, im Mittel 11 Jahre nach Beginn der Erkrankung
  - Wenn sekundäre Komplikationen (Depression; Suizidversuch, Sucht)
  - Oder erhebliche psychosoziale Problem (Arbeits- und Erwerbstätigkeit) auftreten
- Das Ausmaß der Unter-, Mangel- und Fehlversorgung ist einzigartig

PROTECT AD

Protect will das ändern!

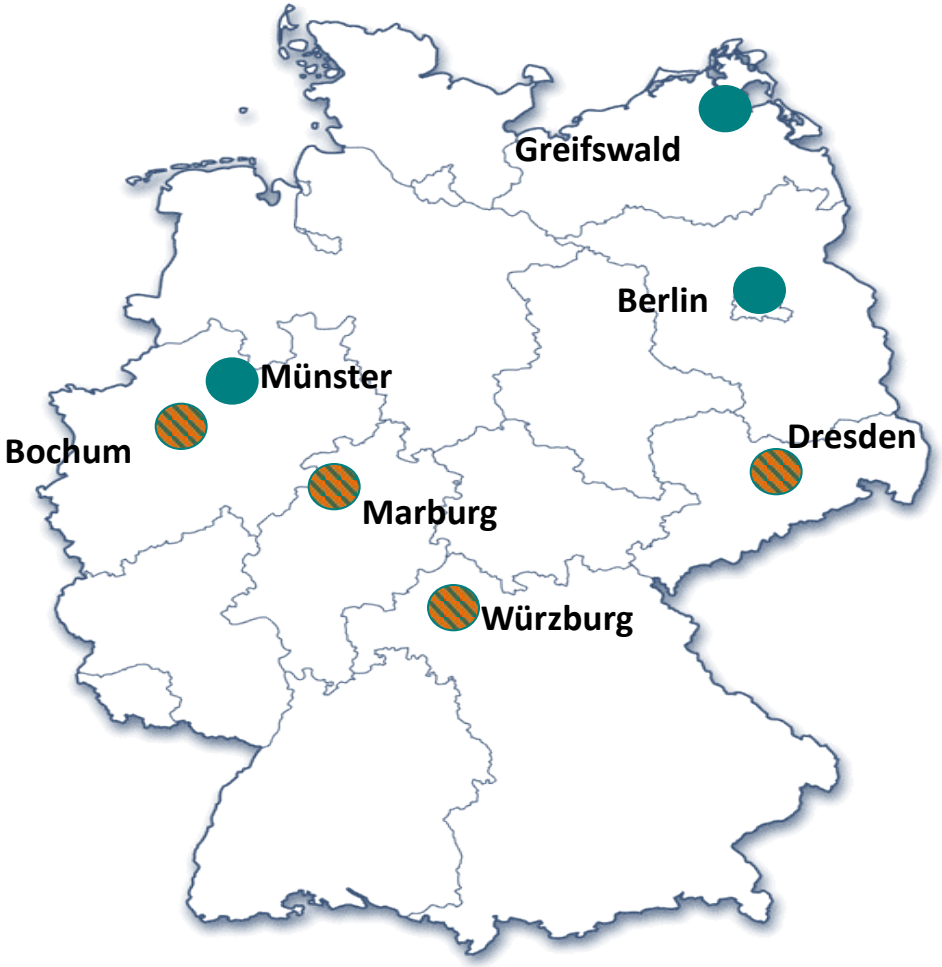
- **Die Versorgung aller Angststörungen ist massiv defizitär**
  - Selten erkannt/diagnostiziert - Behandlung gar nicht oder zu spät
  - CBT als Therapie 1. Wahl selten und nicht lege artis eingesetzt
  - Gravierende und spezielle Probleme bei Kindern
- **Die schlechte und unangemessene Versorgung hat Folgen** (see Wittchen et al, 2013, Joint press release WHO, World Bank, 2016)
  - Entwicklungsbezogene Langzeitdefizite (kognitive, affektive, soziale)
  - Komorbidität (Major Depression), maligne Prognose
  - Gesundheitszustand, Lebensqualität, Behinderung, Kosten
- **Protect-AD: Lösungen für Angststörungen und (sekundäre) Depression**
  - Neues translationales störungsübergreifendes Modell (Extinktionslernen, Symptomprogression, Mechanismen)
  - Neues Therapieprinzip und Anwendungs-Format (Intensivierte CBT)
  - Assoziierte mechanistische (Wirkfaktoren-outcome) Teilprojekte
  - Innovativer Praxistransfer (Awareness und Implementation über Kammern, stakeholder und Kassen)

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Bundesministerium für Bildung und Forschung

PROTECT AD

Forschungsverbund PROTECT-AD



RCT I – **Erwachsene aller Alterstufen**

RCT II – **Kinder und ihre Eltern**

Fragestellungen der Projekte:

P1: Intensivierte expositionsbasierte CBT (=IPI) ist der „treatment as usual“ Therapie bei Erwachsenen überlegen - Wirkmechanismus „Extinktionslernen“

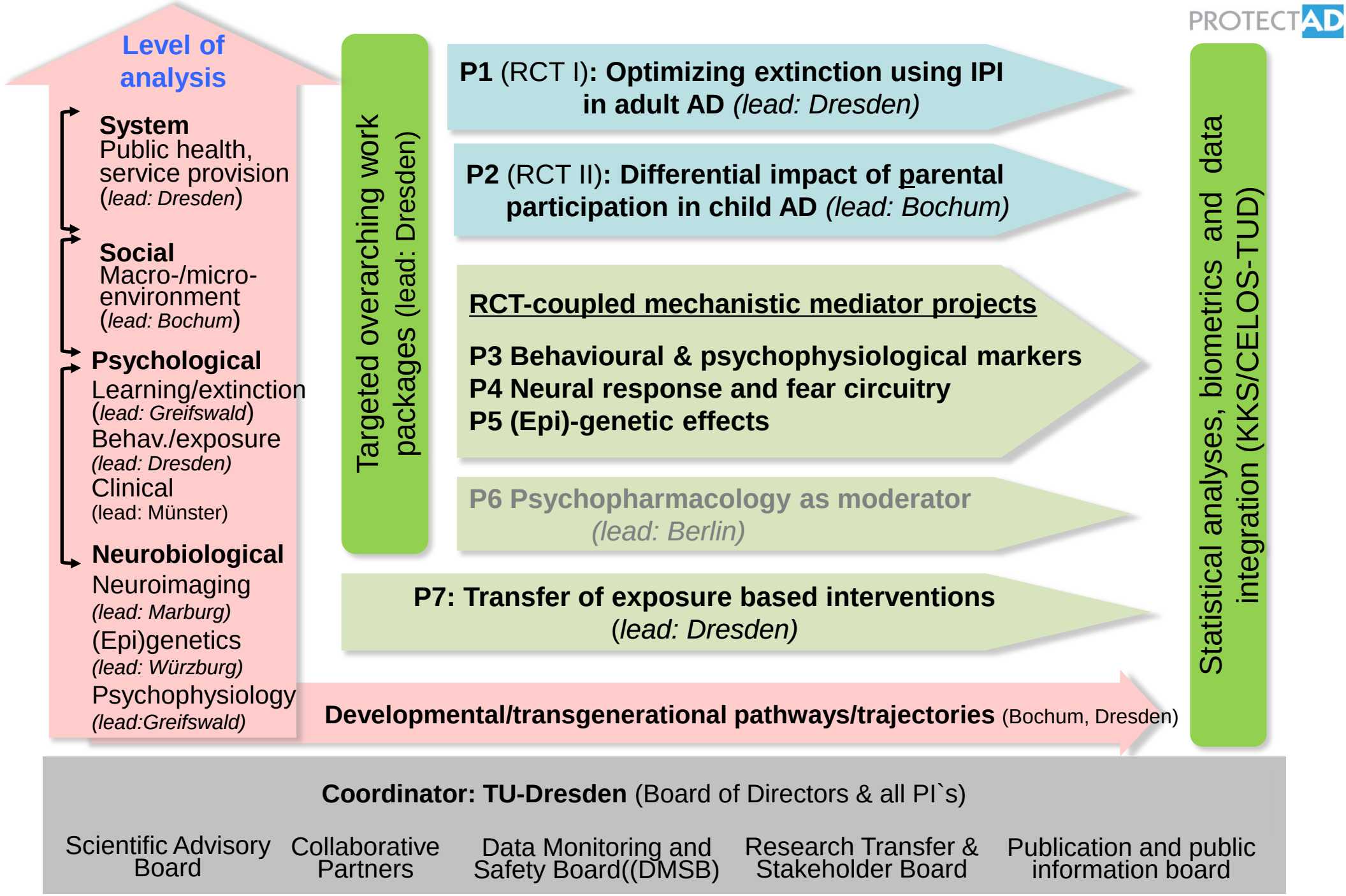
P2: elternbegleitete CBT (=P+) ist bei bestimmten Störungen einer Therapie ohne Beteiligung der Eltern überlegen - Wirkmechanismus „Extinktionslernen“

P3: Moderatoren des Extinktonslernens: Welche behavioralen und psychophysiologischen Marker gibt es für Extinktionslernen?

P4: Welche neuralen Netzwerke sind beteiligt an Extinktionslernen und Therapieerfolg?

P5: Welche epigenetischen Effekte sind assoziiert mit Extinktionslernen und Therapieerfolg?

P7: Wie kann eine verbesserte Therapie von Angst- und depressiven Erkrankungen effizienter in die Versorgung übertragen werden?


PROTECTAD
Level of analysis
System
Public health, service provision
(lead: Dresden)
Social
Macro-/micro-environment
(lead: Bochum)
Psychological
Learning/extinction
(lead: Greifswald)
Behav./exposure
(lead: Dresden)
Clinical
(lead: Münster)
Neurobiological
Neuroimaging
(lead: Marburg)
(Epi)genetics
(lead: Würzburg)
Psychophysiology
(lead:Greifswald)
Targeted overarching work packages (lead: Dresden)
P1 (RCT I): Optimizing extinction using IPI in adult AD (lead: Dresden)
P2 (RCT II): Differential impact of parental participation in child AD (lead: Bochum)
RCT-coupled mechanistic mediator projects
P3 Behavioural & psychophysiological markers
P4 Neural response and fear circuitry
P5 (Epi)-genetic effects
P6 Psychopharmacology as moderator
(lead: Berlin)
P7: Transfer of exposure based interventions
(lead: Dresden)
Developmental/transgenerational pathways/trajectories (Bochum, Dresden)
Statistical analyses, biometrics and data integration (KKS/CELOS-TUD)
Coordinator: TU-Dresden (Board of Directors & all PI`s)
Scientific Advisory Board
Collaborative Partners
Data Monitoring and Safety Board((DMSB)
Research Transfer & Stakeholder Board
Publication and public information board

PROTECTAD

Ziele und Hypothesen

Intensivierte (d.h. das Extinktionslernen optimierende) e**xpositionsbasierte CBT (=IPI) führt bei Erwachsenen und Kindern mit verschiedenen Formen von Angststörungen sowie komorbiden Erkrankungen zu:**

- einer schnelleren, tiefgreifenden und stabileren Besserung der Angstsymptomatik
- zu einer gleichermaßen wirksamen Reduktion komorbider (insbesondere Depression) Störungssymptome
- zu einer geringeren 6 Monats-Krankheitslast und geringeren funktionalen Behinderungen
- bei zugleich geringerer Zeitdauer der Intervention.

- **Zugleich erlaubt die Studie die Prüfung der mechanistischen Wirkfaktoren auf neuronaler, psychophysiologischer und epigenetischer Ebene**
  - und erlaubt damit die Ableitung personalisierter Indikationsrichtlinien
- **Wir zielen ab auf die Implementierung eines neuen Psychotherapie-Formats in der Versorgung, der "intensivierten Psychotherapie"**

PROTECTAD

Entstehung von Angststörungen: Konditionierungserfahrungen und ihre komplexe dysfunktionale Verarbeitung

Posttraumatische Belastungsstörung

Soziale Angst

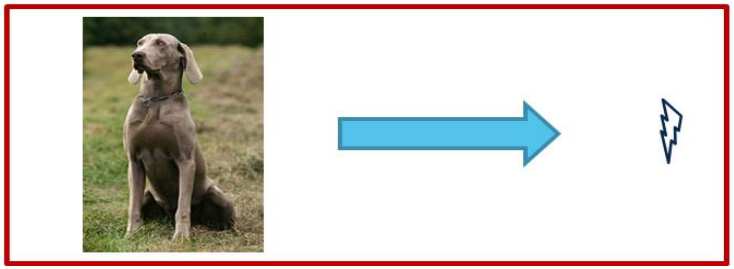
Spezifische Phobien

Panikstörung und Agoraphobie

Direkte und indirekte (z.B. Instruktions- und Beobachtungslernen) Konditionierungserfahrungen sind grundlegend für Furchterwerb und Dysfunktionen der Angstregulations.
Ob es zur Entwicklung einer Angststörung kommt hängt von vielfältigen weiteren Vulnerabilitäts- (z.B. Entwicklungsphase, genetische Faktoren), **situativen** (Stärke des Stressors, Kontext) **und Verhaltensreaktionen** (Vermeidung, Bewältigung) **ab.**

Angststörungen gehen zurück auf Dysfunktionen bei Furcht-/Angsterwerb und Ihre Hemmung (Extinktion)

Externe oder interne Auslöser/cues für Bedrohung



+

Furcht

Behaviour Research and Therapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/brat

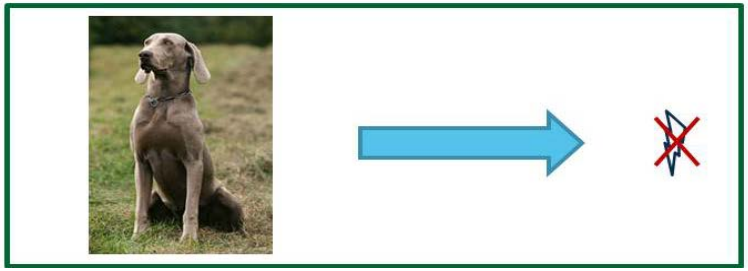
Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach

Michelle G. Craske, Michael Treanor, Christopher C. Conway, Tomislav Zbozinek, Bram Vervliet

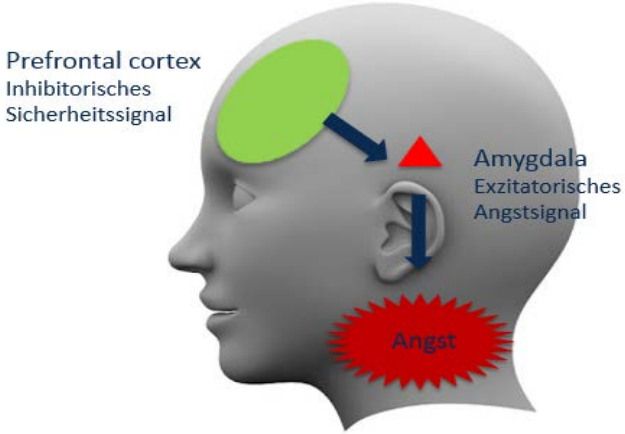
ARTICLE INFO

ABSTRACT

Extinktionslernen durch Exposition



–



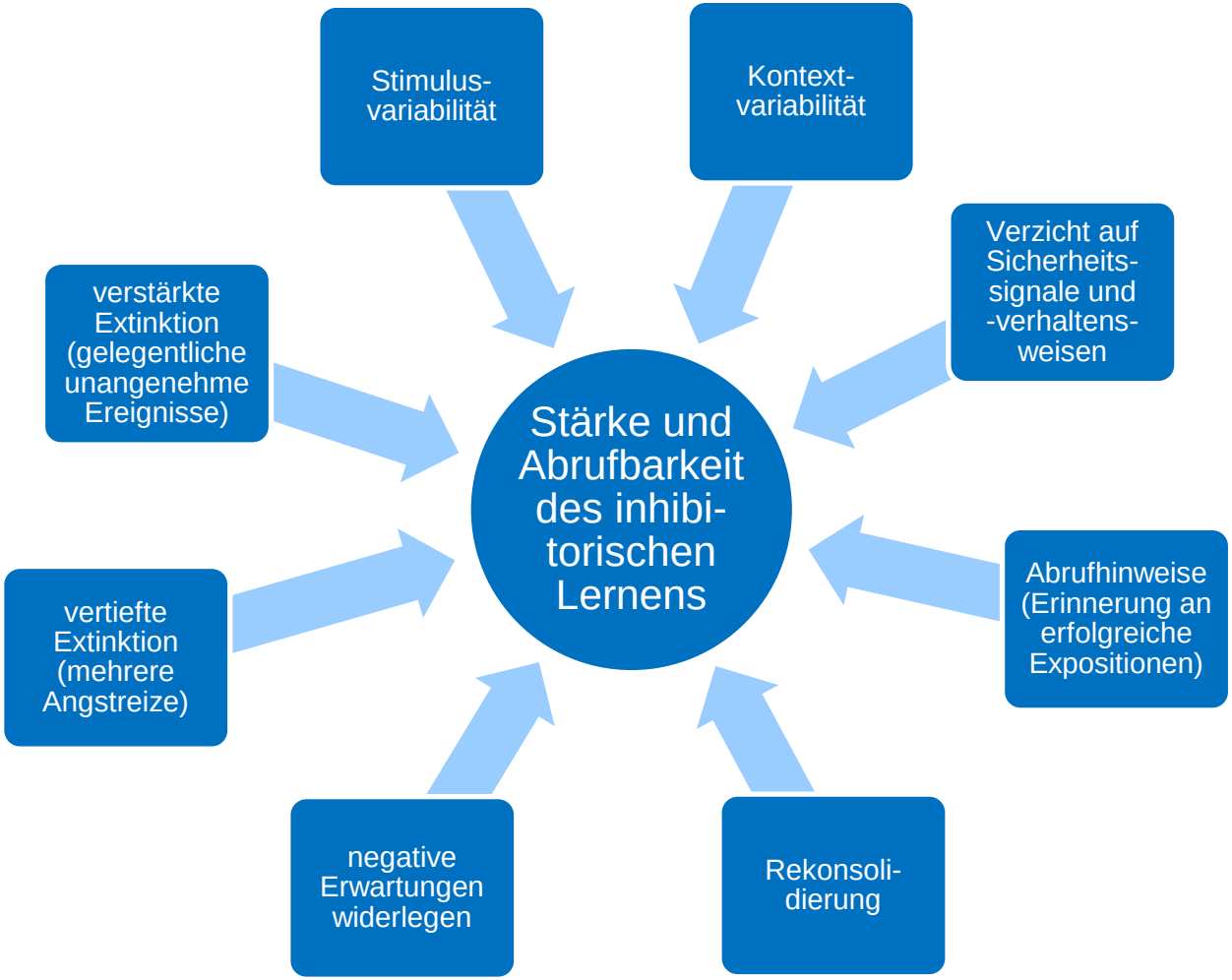
Inhibition als Mechanismus von Extinktionslernen

Extinktionslernen ist *kein Löschen oder Vergessen, auch nicht einfach Habituation (Gewöhnung)* der ursprünglichen exzitatorischen Assoziation, sondern „neues Lernen“, dass die Furchtreaktion hemmt /inhibiert.

Neu zu „lernen“ sind: (1) Die situations-bedingte Aktivierung jeder Verknüpfung bestimmt die resultierende Fluchtreaktion. (2) Inhibitionslernen bei Furcht: Aufbau kontextabhängiger hemmender CS-US-Assoziationen, die mit bestehenden Verbindungen konkurrieren.

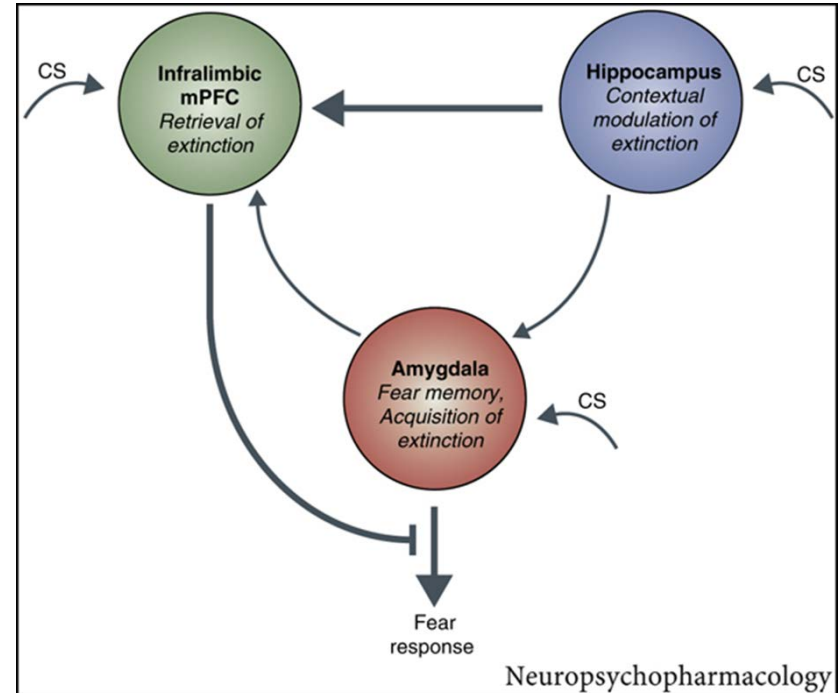
PROTECTAD

Fokus: Extinction Learning



Alle Angststörungen haben Dysfunktionen in allen Phasen des Extinktionslernens: dem Erwerb, der Konsolidierung, und dem Abruf gemeinsam.

Diese hängen zusammen mit spezifischen neuronalen Strukturen (amygdala, prefrontal cortex, hippocampus), und molekularen Mechanismen.



Die bereits außerordentlich effektive expositionsbasierte kognitive Verhaltenstherapie kann durch Intensivierung des Extinktionslernens und Abschwächung der Habituationsmechanismen optimiert werden

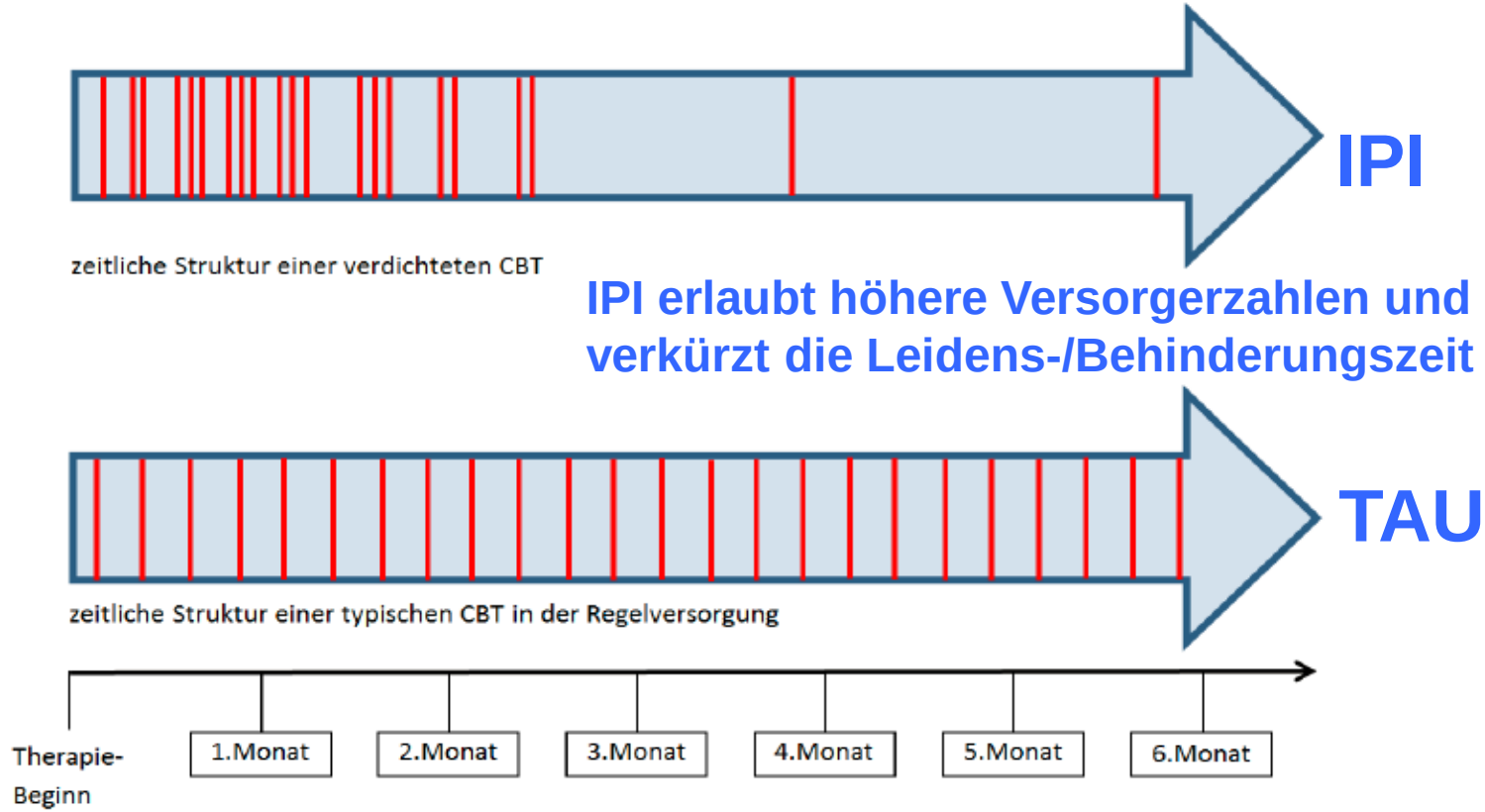
PROTECTAD

Dieser Ansatz hat eminente praktische Bedeutung I:

Erhöhung der Versorgungseffizienz & Reduktion der Krankheitslast durch Intensivierte Intervention (IPI)

Das übliche „50 min, 1 bis max. 2 Mal/Woche“ (TAU) Therapieformat einer KVT ermöglicht kein effizientes Extinktionslernen.

Funktional und neuronal braucht es praktisch in der aktiven Therapiephase wiederholt (2-3 Mal) ca. 90 min. Sitzungsdauer, um stabile Therapieffekte zu erreichen (IPI).



IPI erlaubt höhere Versorgerzahlen und verkürzt die Leidens-/Behinderungszeit

Abbildung: Vergleich von Regeltherapie und zeitlich intensivierter CBT

TAU verringert die Effektgrößen und birgt die Gefahr der „Retraumatisierung“

PROTECTAD

Dieser Ansatz hat eminente Bedeutung II:
Gleichermaßen wirksam bei komorbider Major Depression

Regular Article

Psychotherapy and Psychosomatics

Psychother Psychosom 2012;81:161–172
DOI: 10.1159/000335246

Received: June 15, 2011
Accepted after revision: November 20, 2011
Published online: March 3, 2012

Depression Does Not Affect the Treatment Outcome of CBT for Panic and Agoraphobia: Results from a Multicenter Randomized Trial

Angela Emmrich[a] Katja Beesdo-Baum[a] Andrew T. Gloster[a] Susanne Knappe[a] Michael Höfler[a] Volker Arolt[b] Jürgen Deckert[d] Alexander L. Gerlach[c, e] Alfons Hamm[f] Tilo Kircher[g] Thomas Lang[a, h] Jan Richter[f] Andreas Ströhle[i] Peter Zwanzger[b] Hans-Ulrich Wittchen[a]

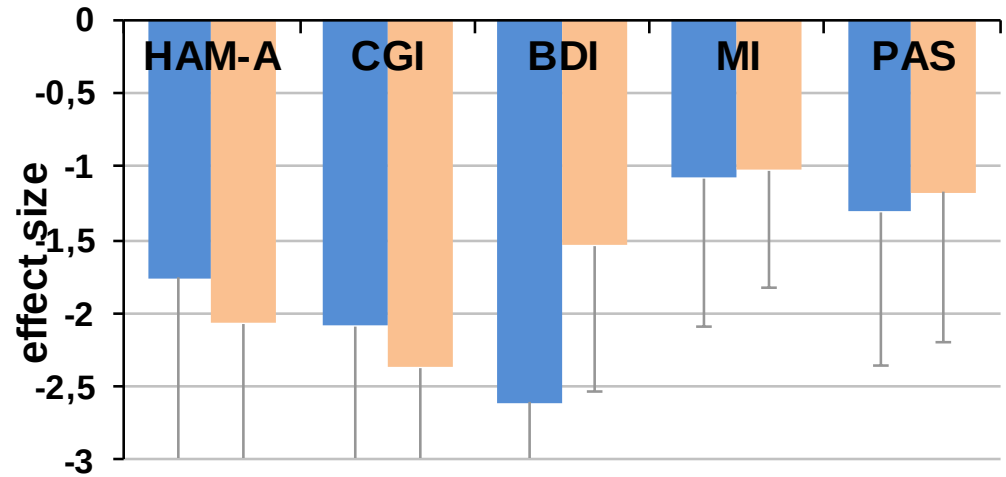
[a]Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden; [b]Department of Psychiatry and [c]Institute of Clinical Psychology and Psychological Assessment, University of Münster, Münster; [d]Department of Psychiatry, University of Würzburg, Würzburg; [e]Department of Psychology, University of Cologne, Cologne; [f]Department of Biological and Clinical Psychology, Ernst-Moritz-Arndt University, Greifswald; [g]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Philipps University, Marburg; [h]Department of Psychology, University of Bremen, Bremen; [i]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Charité Mitte, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Key Words
Panic disorder · Agoraphobia · Depression · Comorbidity · Cognitive-behavioral therapy · Exposure · Randomized controlled trial

Abstract
Background: Controversy surrounds the questions whether co-occurring depression has negative effects on cognitive-behavioral therapy (CBT) outcomes in patients with panic dis-

comes (Clinical Global Impression Scale [CGI], Hamilton Anxiety Rating Scale [HAM-A], number of panic attacks, Mobility Inventory [MI], Panic and Agoraphobia Scale, Beck Depression Inventory) at post-treatment and follow-up (categorical). Further, the role of severity of depressive symptoms on anxiety/depression outcome measures was examined (dimensional). ***Results:*** Comorbid depression did not have a significant overall effect on anxiety outcomes at post-treatment and follow-up, except for slightly diminished post-treatment effect sizes for clinician-rated CGI (p = 0.03) and HAM-A (p =

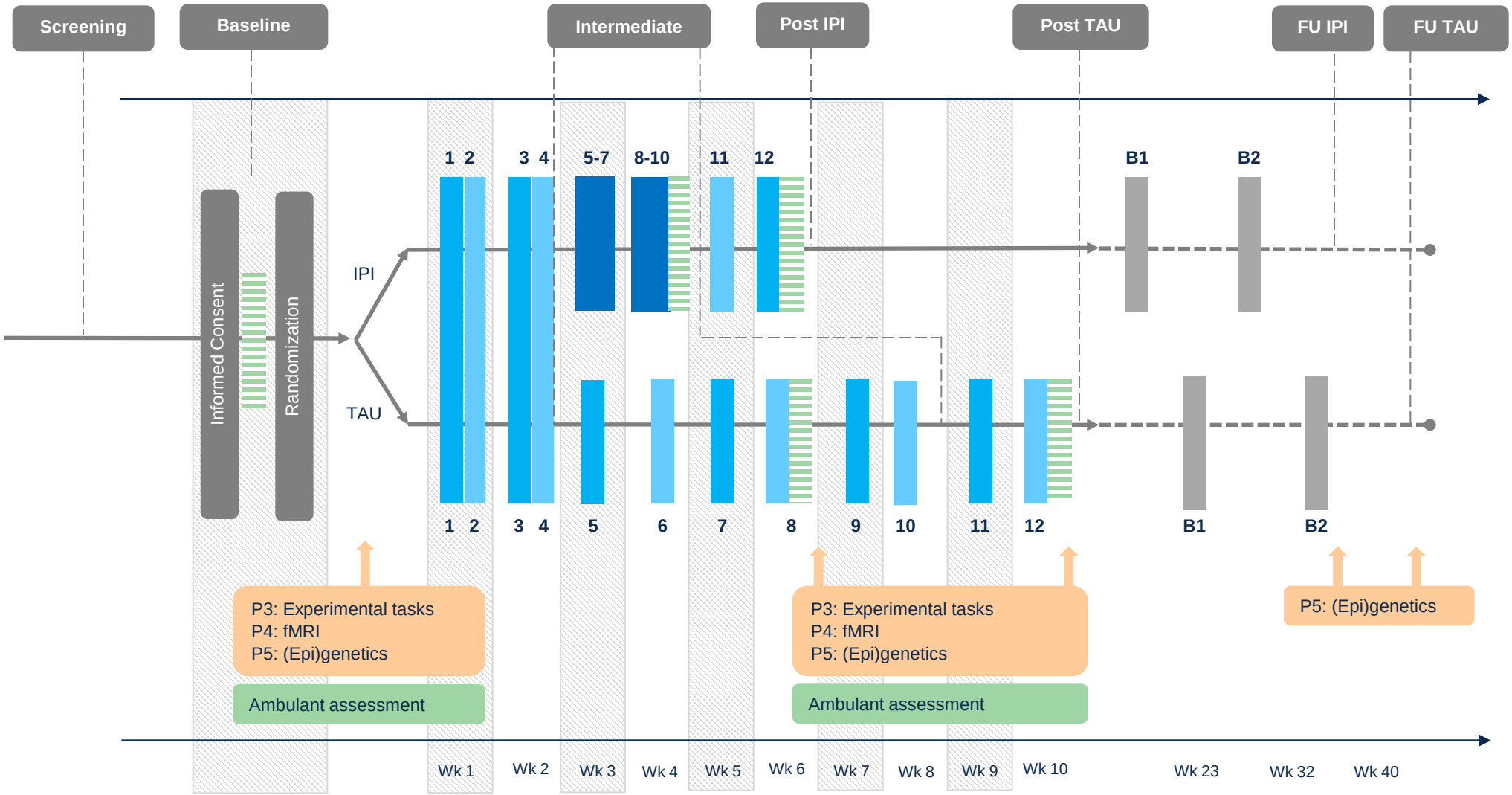
Effektgrößen bei Angststörungen mit und ohne Major depression



Angstfokussierte optimierte Expositionsbasierte KVT ist auch effektiv zur Reduktion der komorbiden Depressionssymptomatik

Genestetes RCT Designs für Erwachsene und Kinder als Grundlage

Intervention scheme and assessment points for RCT 1: Adults (N=620)

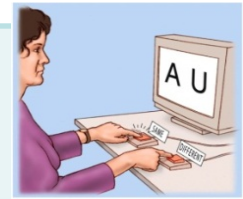


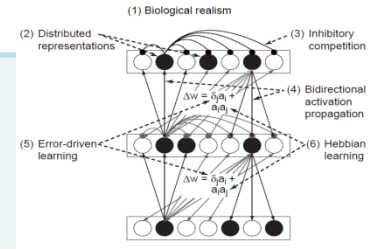
PROTECTAD

Protect klärt die Dynamik der Wirkmechanismen auf

Integration von verschiedenen Systemebenen jenseits der Psychopathologie

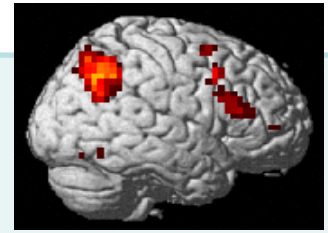
Behavioral and information-processing level

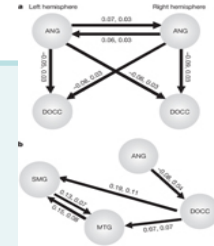




- Analyses of cognitive-emotional task performance
- Models of underlying computational mechanisms

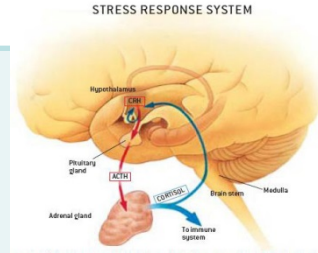
Neural systems level

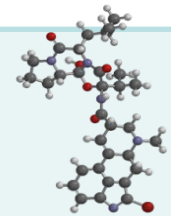


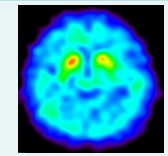


- fMRI
- Large-scale brain systems interactions

Molecular Level







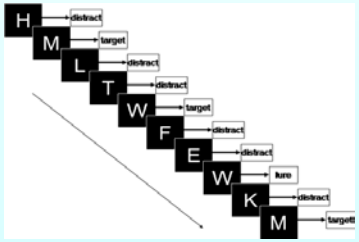
- Epigenetic effects
- Genetic variation

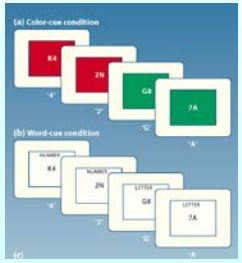
PROTECTAD

Protect klärt die Dynamik der Wirkmechanismen auf

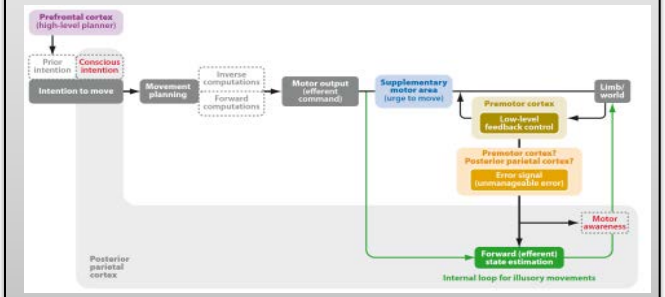
… Aufklärung der neuropsychologischen und entwicklungsbezogenen Prozesse

Differentiated functional behavioral assessment

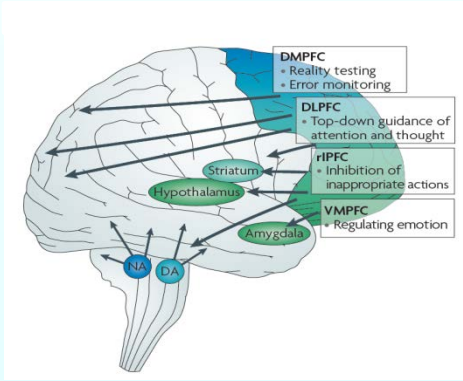




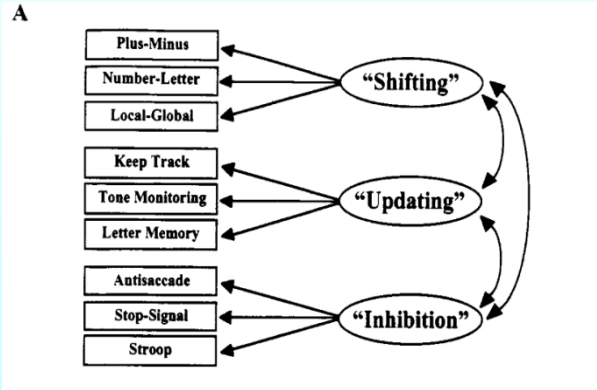
Information processing (attential bias & interpretation)



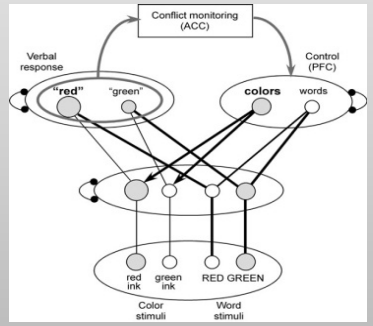
Functional anatomy of fear circuitary



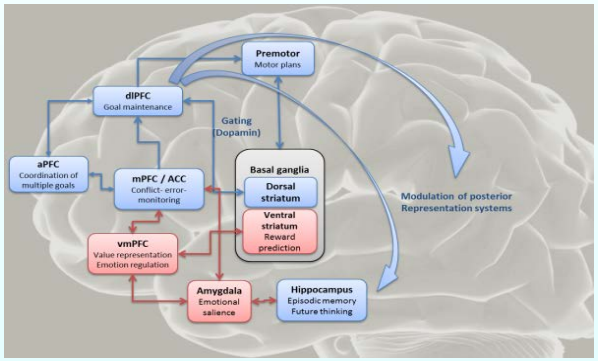
Functional decomposition of Extinction learning



Computational models of the adaptive regulation of fear and anxiety



Large-scale brain systems interactions



PROTECTAD

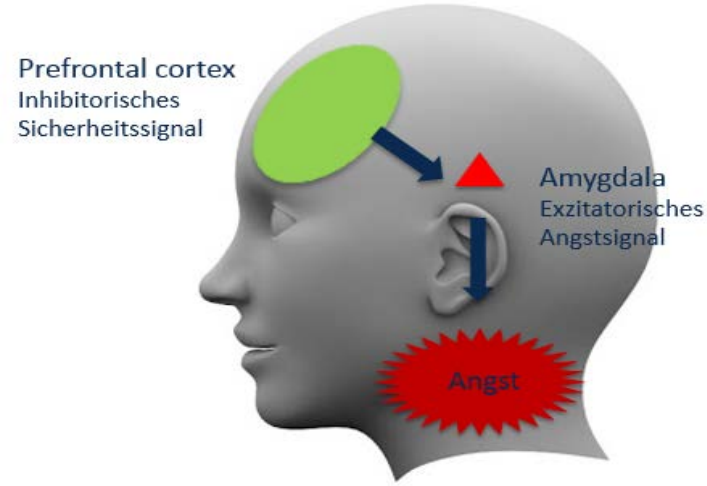
Protect klärt die Dynamik der Wirkmechanismen auf

P4: Neuronale Reaktivität und Angst-Netzwerke

Aufklärung der

- neuronalen Korrelate von Therapieerfolg und –misserfolg
- der Mechanismen des **Extinktionslernen**
- der verschiedenen**Treatments** und **Diagnosen**

hinsichtlich ihrer neuronalen Aktivitätsmuster (Bildgebungs (fMRI) Paradigmen vor und nach Therapie (IPI/TAU)



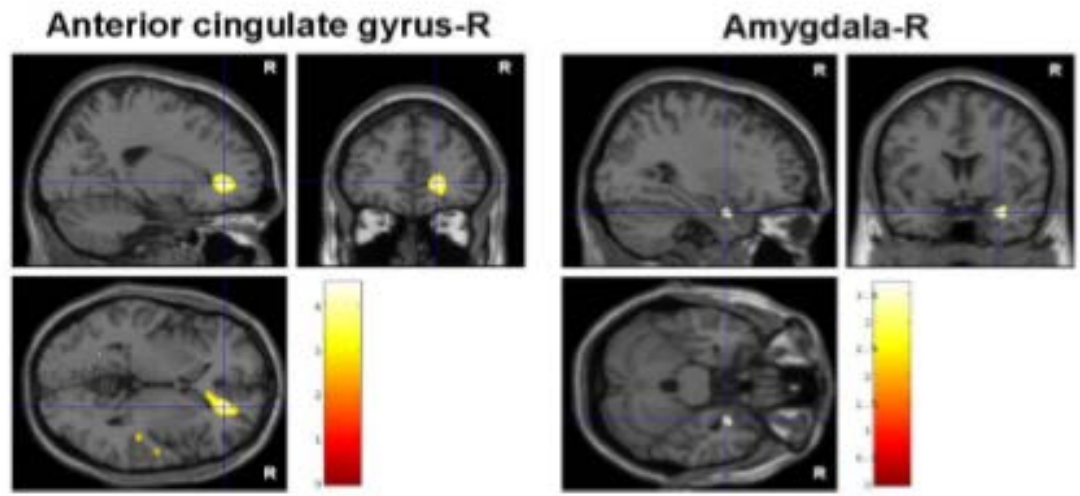
Fokus auf:

- Extinktionsphase, Angst reinstatement
- Emotionsverarbeitung

Outcome-Maße

Neuronale Reaktivität und Angst-Netzwerke:

Aktivierung der Amygdala und des Anterior Cingulate Cortex (ACC)



Lueken et al. (2013), *Am J Psychiatry*

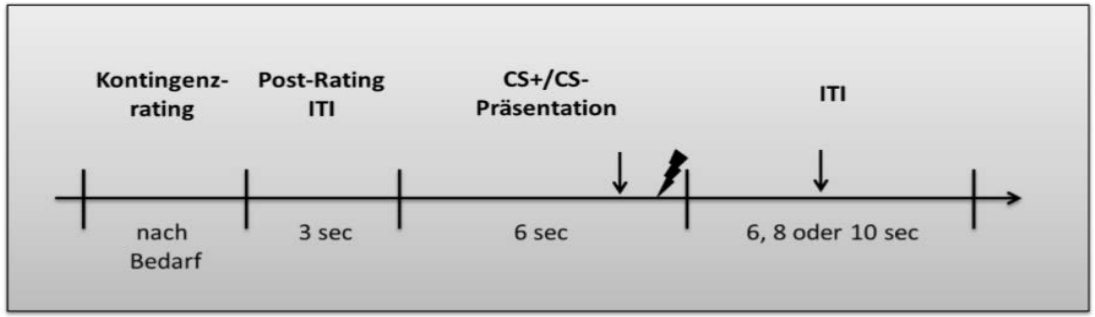
PROTECTAD

Protect liefert die Grundlagen für bessere Indikation „Personalisierte Medizin“

P3/P5: Behaviorale, psychophysiologische und (epi-) genetische Marker

Darstellung interindividueller Verläufe des multimodalen **Extinktionslernens**, Abbildung von Lernindikatoren zur Assoziation mit Psychopathologie und Therapieeffekten

- Differentielles Lernparadigma:
- CS+: gefolgt von US (elektrotaktile Stimulation) vs. CS-: keine Folgen
- Instruierte Akquisition, nicht-instruierte Extinktion
- CS+/UCS-Kontingenzrate von 60% in Akquisition
- 24h-Pause zwischen Akquisition und Extinktion
- Reaktivierung vor Extinktion
- Reinstatement
- **Outcome-Maße:** Kontingenzrating, Startle Reflex EMG, Hautleitfähigkeitsreaktion



Bedeutung:

1. **Mechanistische Aufklärung**
2. **Ableitung von Prädiktoren und personalisierter Indikation**

PROTECTAD

Zusammenfassung und Ausblick

Protect beschäftigt sich klinisch und versorgungsorientiert …

- mit der quantitativ größten, belastungsintensivsten, aber nur defizient versorgten Patientengruppe (Angst-Depression)
- entwickelt einen neuen integrativen zeitökonomischen und effektiven modularen psychotherapeutischen Ansatz *(neue Inhalte, neues Format, IPI)*
- erstmals störungsübergreifend für Patienten aller Altersstufen und alle Angststörungen, einschließlich komorbiden Komplikationen *(Depression)*

Protect erlaubt grundlagenorientiert ….

- Eine präzise Effektdetermination *(Symptome, Neurobiologie, Behinderung)*
- die Identifikation der Wirkfaktoren und Mechanismen erfolgreicher Intervention
- Neue Erkenntnisse zum Extinktionslernen
- Liefert personalisierte Prädiktions- und Indikationsrichtlinien

Protect überträgt das Modell in die Versorgung und beziffert auch den public health impact

Zusammenfassung und Ausblick

Protect teilt mit den anderen BMBF Verbundthemen …..

- Prinzipien und methodische Herangehensweise (Diagnostik, Mehrebenansatz)
- die Orientierung an mechanistischen und störungsübergreifenden Modellen
- die Daten *(gemeinsame Datenbanken der Phänotypik, des imaging und der biologischen Maße (siehe Querschnittsprojekte)*
- Standards der Qualitätssicherung, des Datenschutzes und Datensicherheit