GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

ASD-Netz

Autismus-Spektrum-Störungen über die Lebensspanne: Effektivere Versorgung durch valide Diagnosen und ein besseres Verständnis der Ätiologie

Koordinatorin: Prof. Dr. I. Kamp-Becker

Autism Spectrum Disorder across the life span

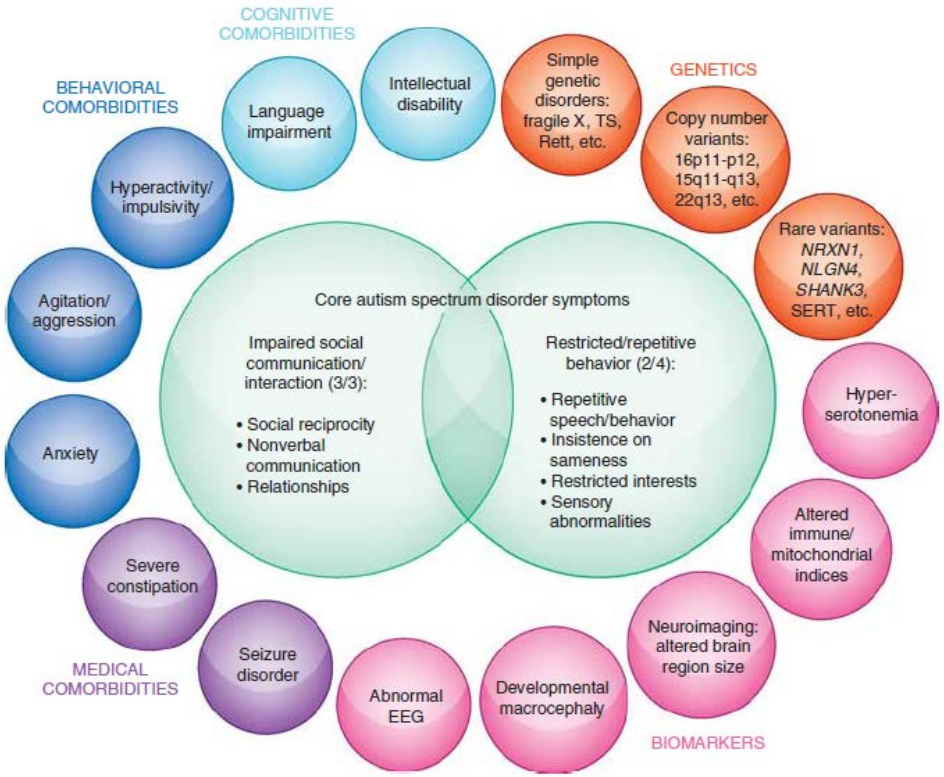
From a better etiological understanding, through valid diagnosis,
to more effective health care

www.asd-net.de

ASD-Netz

APK: Forschungsnetze Psychische Erkrankungen, 21.- 22. April 2016

Autism Spectrum-Disorder ASD



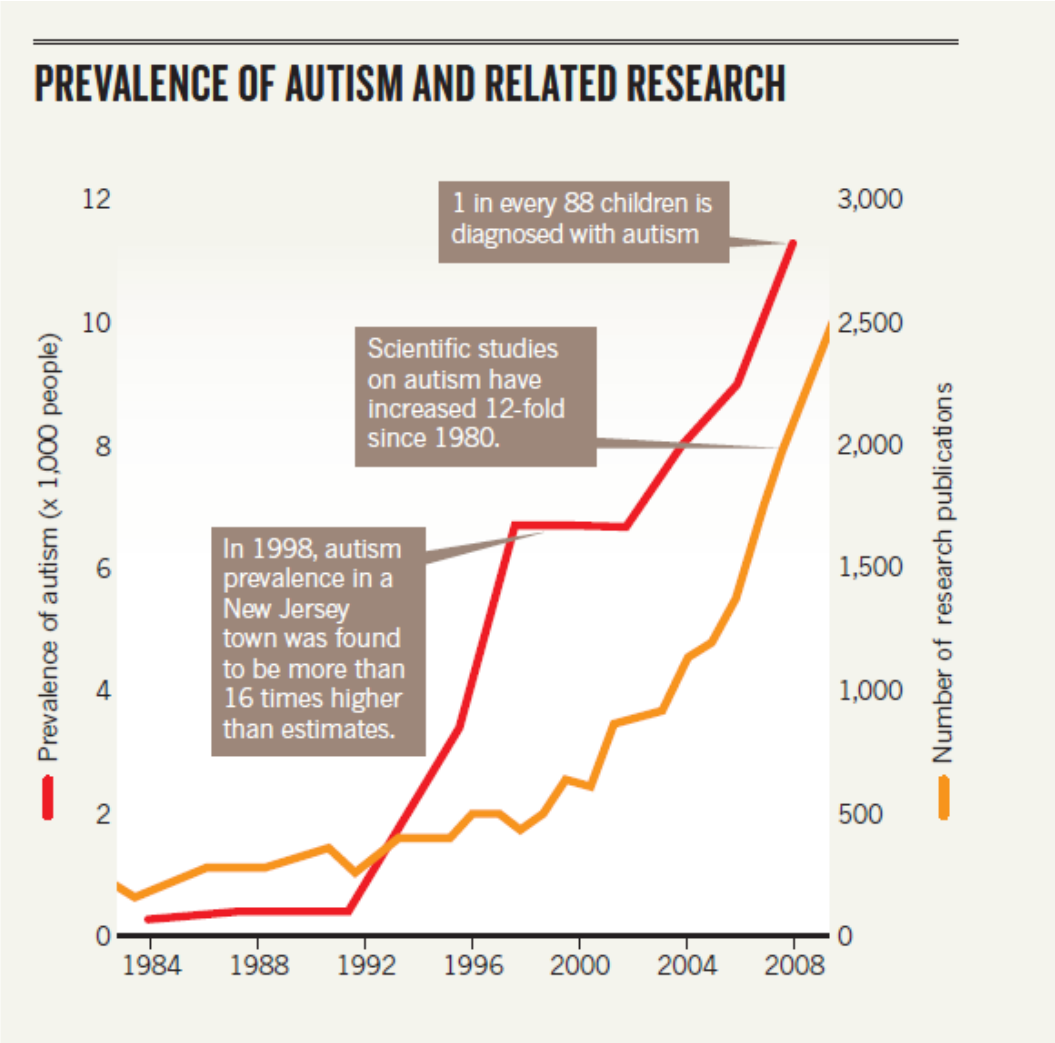
Veenstra-VanderWeele & Blakely, 2012, p. 197

- Beginn in der frühen Kindheit
- in allen Situationen
- persistieren über die Lebensspanne

➔ **hohe phänotypische Heterogenität**

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Prävalenz: USA

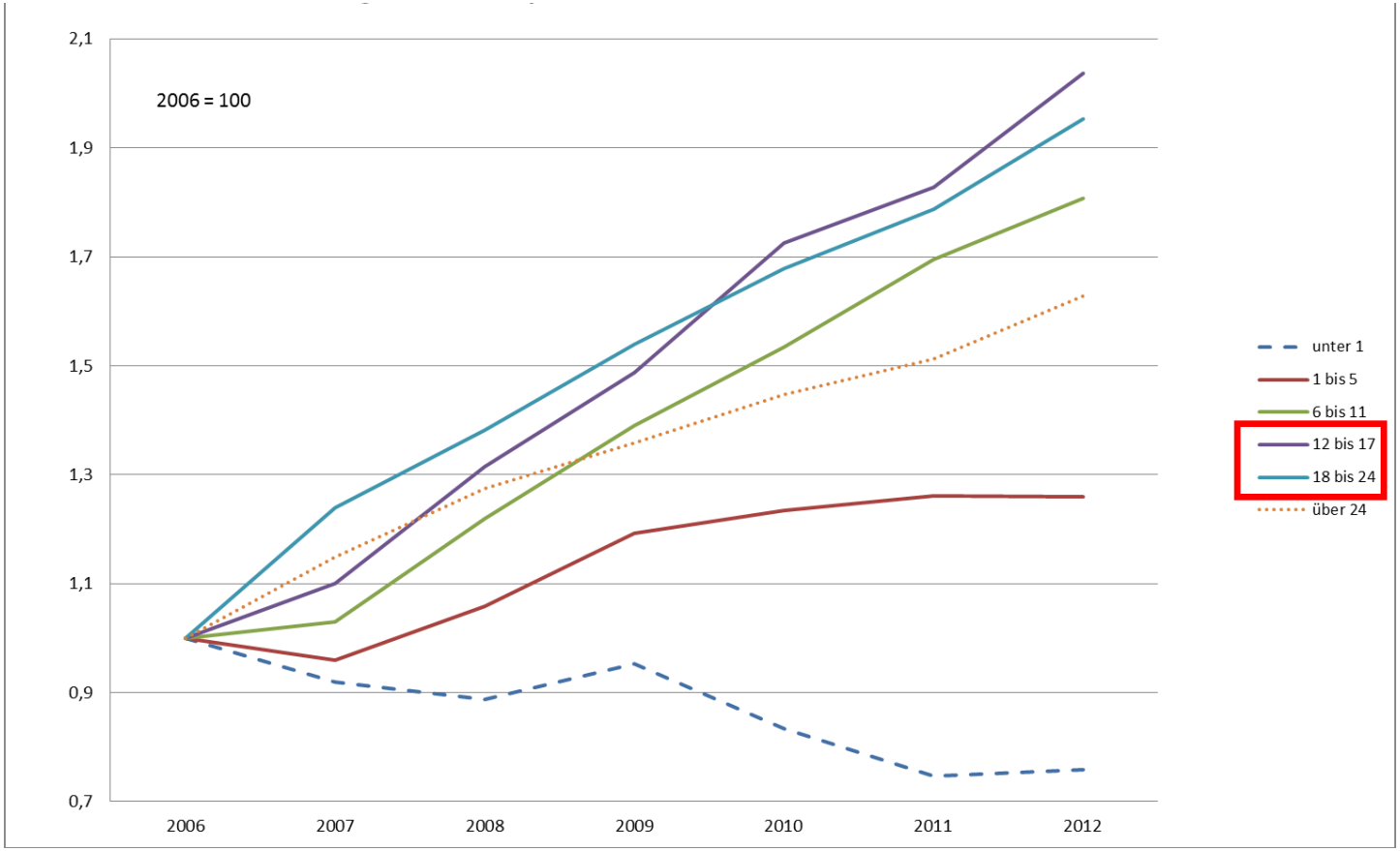


s.a. Mandell & Lecavalier, 2014

Philipps Universität Marburg
GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Prävalenz: AOK-Versorgungsreport

Entwicklung der Jahresprävalenz 2006 bis 2012 nach Altersklassen

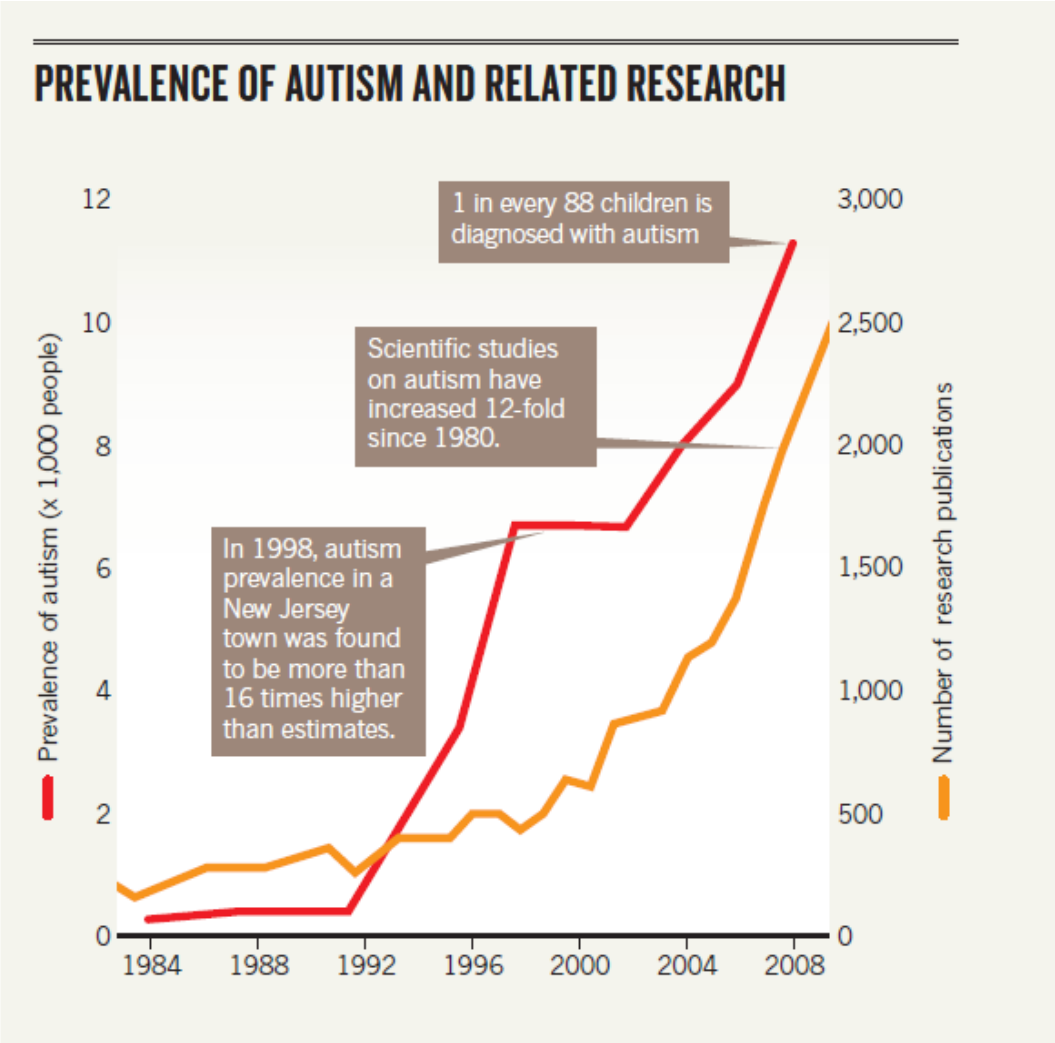


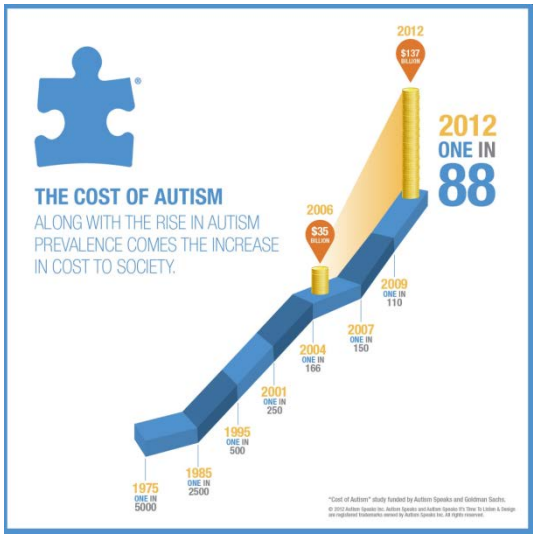
Bachmann & Hoffmann, 2015

Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Prävalenz: USA





Hughes, 2012, **Nature**

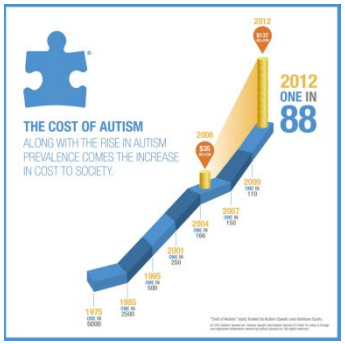
s.a. Mandell & Lecavalier, 2014

Philipps Universität Marburg
GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Rationale und Ziele des ASD-Net
Gesundheitsökonomische Aspekte

Lebenszeitkosten pro Person:

- **2.4 Mill. $** ASD & kognitive Beeinträchtigung
- **1.4 Mill. $** ASD ohne kognitive Beeinträchtigung



Lebenszeitkosten pro Person:

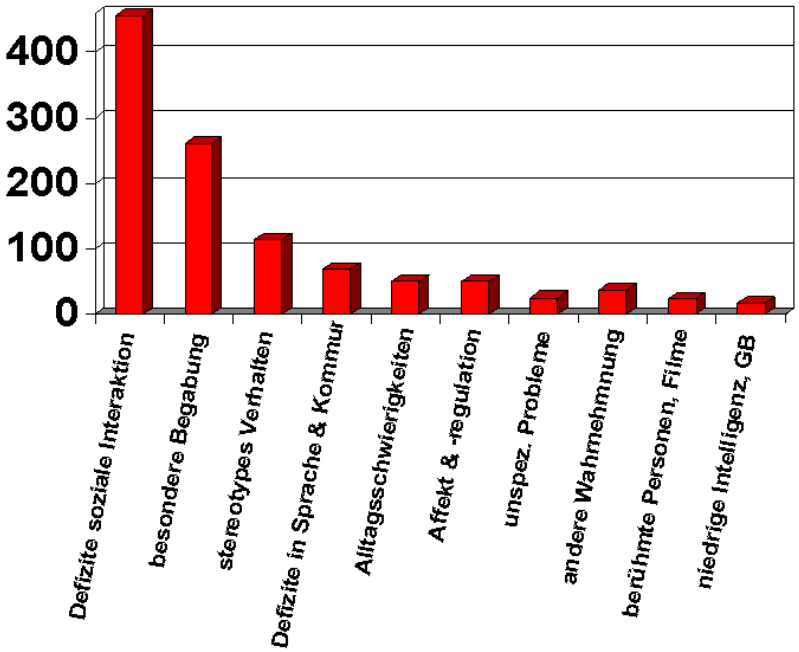
- **2.2 Mill. $** ASD & kognitive Beeinträchtigung
- **1.4 Mill. $** ASD ohne kognitive Beeinträchtigung

Buescher, Cidav, Knapp & Mandell, 2014

Bisher keine Studien, Ergebnisse nicht übertragbar!

Rationale und Ziele des ASD-Net Diagnostik

- Diagnose ist mit positiven Assoziationen verbunden



Dillenburger et al., 2013

Kamp-Becker et al., in prep

Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Rationale und Ziele des ASD-Net Diagnostik

- Diagnose ist mit positiven Assoziationen verbunden
- Inadäquate Darstellung von Autismus in den Medien
  Reichow et al., 2012; 2014
- Wunsch/Bedarf an Unterstützung/ Förderung (z.B. Schulbegleitern durch „Inklusion“ steigt) Henn et al., 2014
- Sensibilität für die Diagnose „Autismus“ ist in der Gesellschaft enorm gestiegen → wachsende Anzahl von Verdachtsfällen „Autismus/Asperger“,
  – aber in 50 -70% liegt keine ASD vor!

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Rationale und Ziele des ASD-Net Diagnostik

- Diagnose ist mit positiven Assoziationen verbunden
- Inadäquate Darstellung von Autismus in den Medien
  Reichow et al., 2012; 2014
- Wunsch/Bedarf an Unterstützung/ Förderung (z.B. Schulbegleitern durch „Inklusion“ steigt) Henn et al., 2014
- Sensibilität für die Diagnose „Autismus“ ist in der Gesellschaft enorm gestiegen → wachsende Anzahl von Verdachtsfällen „Autismus/Asperger“,
  - aber in 50 -70% liegt keine ASD vor!

- Screening Fragebögen ungeeignet in Inanspruchnahmepopulationen! Hoffmann et al., in 2015; 2016
- Diagnostische Güte zwischen verschiedenen Untersuchern nicht zufriedenstellend!

  Kamp-Becker et al. in prep.; Zander et al., 2015

Rationale und Ziele des ASD-Net
Therapeutische Interventionen bei ASD

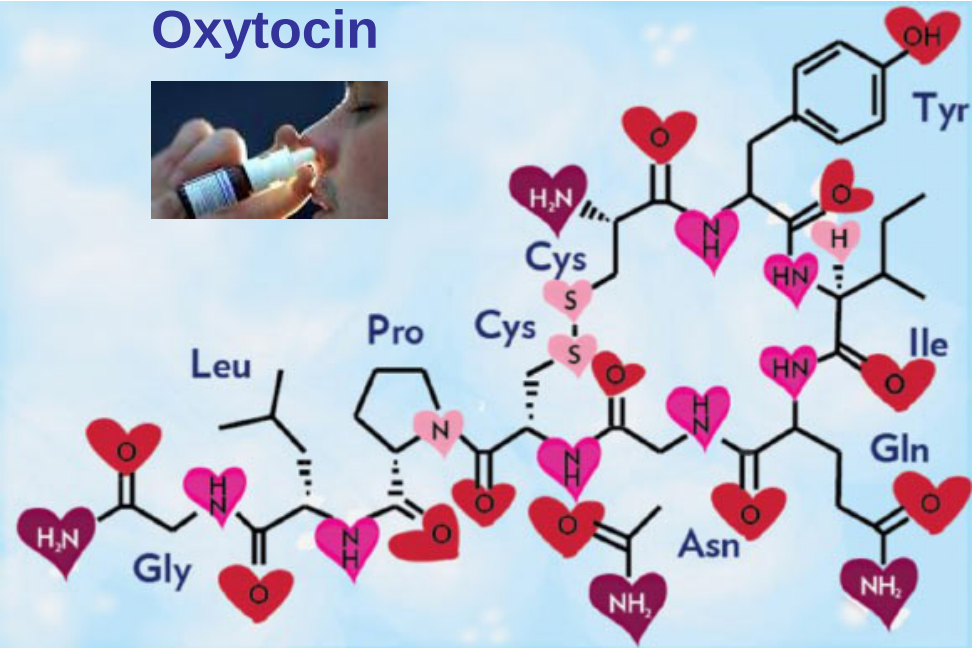
- Durch verhaltenstherapeutische Interventionen
  - Kinder: unter engem Einbezug der Eltern
  - Jugendliche: Social Skill Training
  - Erwachsene: päd.-stützende Maßnahmen - kognitive Verhaltenstherapie

Blue Cross and Blue Shield Association Medical Advisory Panel, 2009; Howlin et al., 2009; Eldevik et al., 2009; McConachie & Diggle, 2007; Reichow & Wolery, 2009; Rogers & Vismara, 2008; Spreckley & Boyd, 2009; Weinmann et al., 2009; Patterson et al., 2010; Virués-Ortega, 2010; Vismara & Rogers, 2010; Kasari & Lawton, 2010; Dawson & Burner, 2011

s. a. Kamp-Becker et al. , 2010; Poustka et al., 2012; Poustka & Kamp-Becker, 2016

Rationale und Ziele des ASD-Net
Therapeutische Interventionen bei ASD

- Durch verhaltenstherapeutische Interventionen nicht heilbar, aber Lebensqualität verbessert sich
- Kernsymptomatik nicht pharmakologisch behandelbar



Reduzierung von
- sozialer Angst
- Stress

Steigerung von
- Vertrauen
- Emotionserkennung
- Mentalisierung/ Empathie
- Bindungsverhalten

Hofmann et al., 2015; Kirsch, 2015; Lee et al., 2015; Yamaue, 2016; Guastella & Hickie, 2016

Rationale und Ziele des ASD-Net
Therapeutische Interventionen bei ASD

- Durch verhaltenstherapeutische Interventionen nicht heilbar, aber Lebensqualität verbessert sich
- Kernsymptomatik nicht pharmakologisch behandelbar

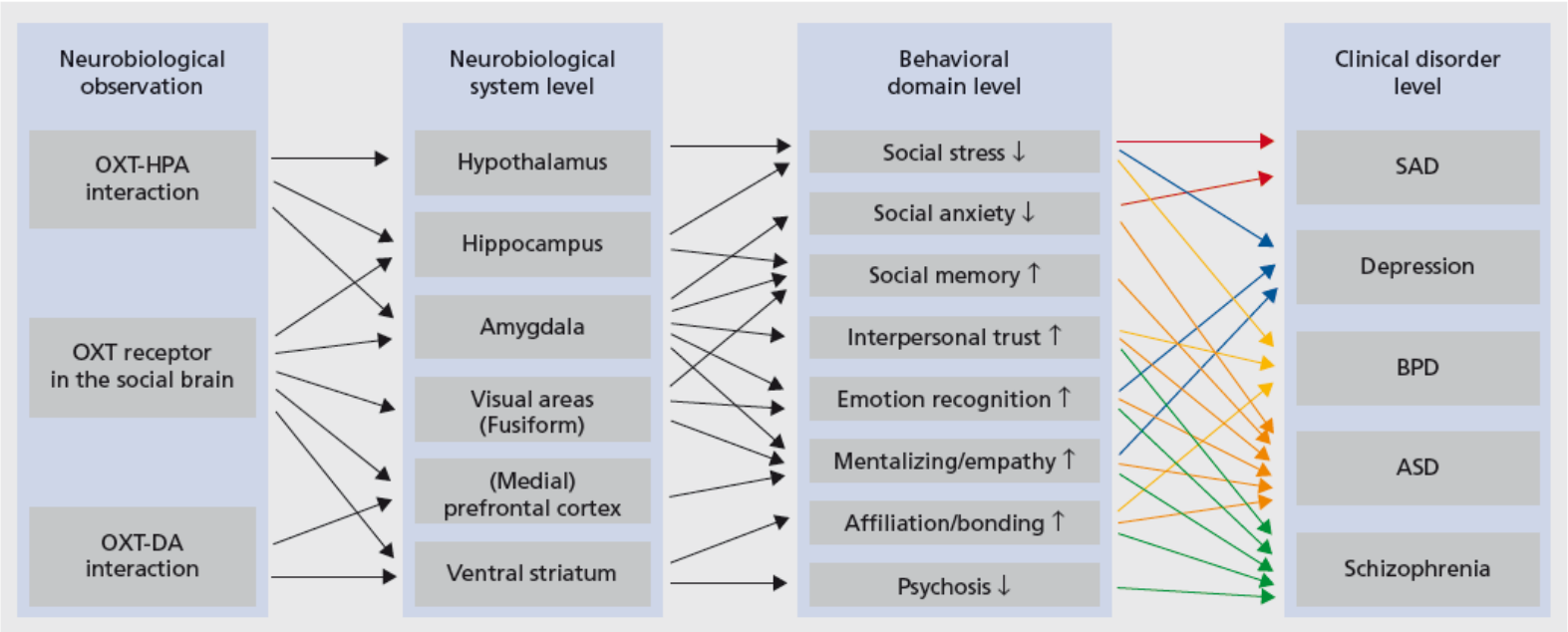


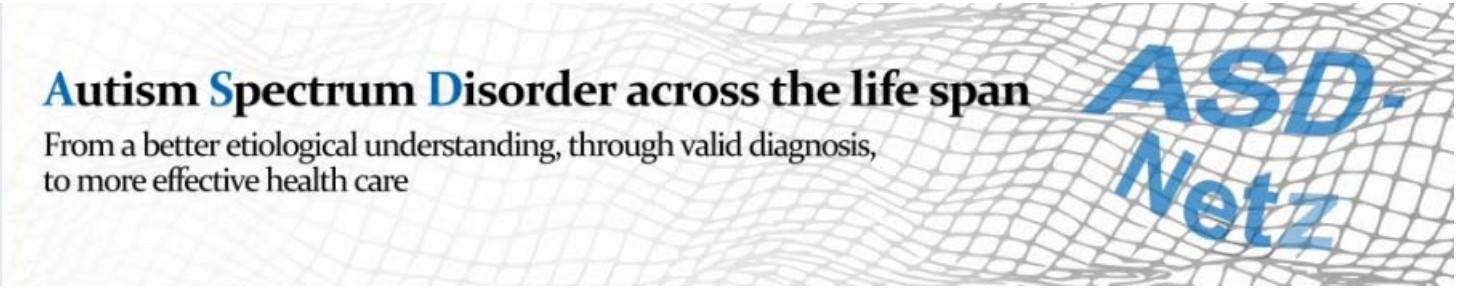
Figure 1. Summary of the role of oxytocin on different descriptional levels and its relation to neuropsychiatric disorders. ASD, autism spectrum disorder; BPD, borderline personality disorder; DA, dopamine; HPA, hypothalamo-pituitary-adrenal; OXT, oxytocin; SAD, social anxiety disorder

Philipps Universität Marburg

Kirsch, 2015, p 472

Rationale und Ziele des ASD-Net

- Das zentrale Ziel des ASD-Netzes ist es, ASD in ihrer gesamten Komplexität zu erforschen: Von der Grundlagenwissenschaft bis zur Versorgungssituation.
- Ein wichtiger Schritt für die Translation in die klinische Praxis ist es,
  - die Kosten für das Gesundheitssystem zu erfassen
  - und durch validere Diagnosen
  - und individualisierte Therapien
  - eine effizientere Kostenauslastung zu erreichen.



Der ASD-Net-Verbund

Philipps-Universität Marburg
- Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim
- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes-Jugendalters
- Klinische Psychologie
- Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie

Technische Universität Dresden
- Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie psychotherapie

Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften
- Social Neuroscience

Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften Ossietzky Universität Oldenburg
- Department für Versorgungsforschung

Universität zu Lübeck
- Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie

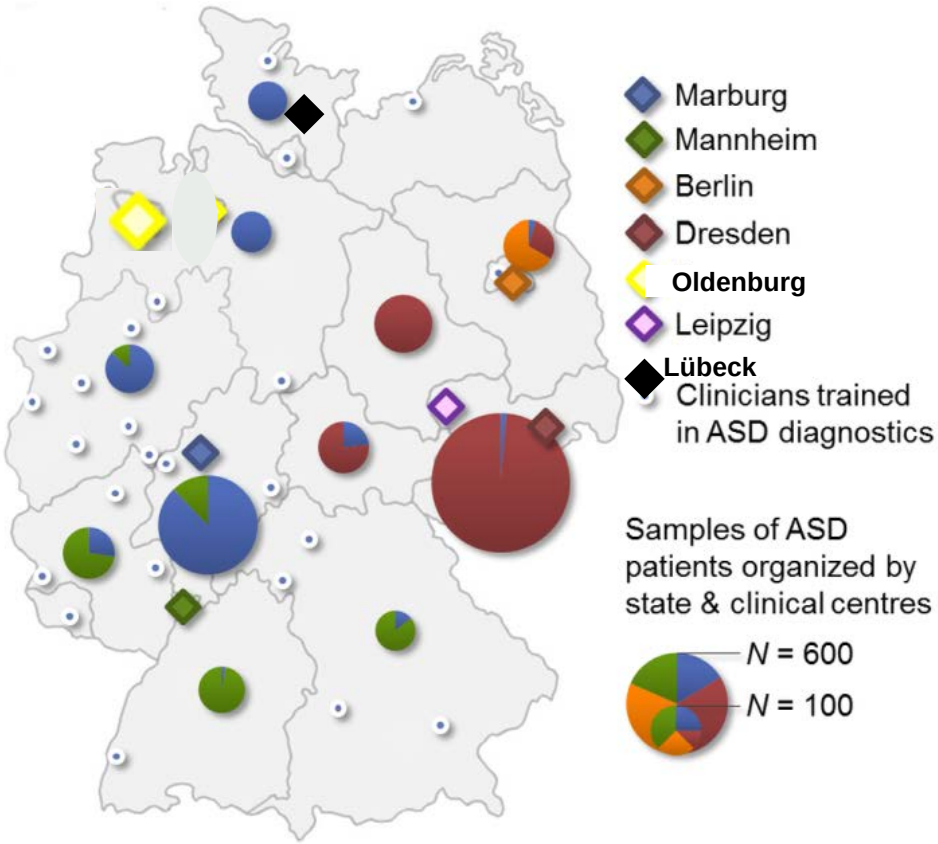


Figure 2: Consortium landscape

Der ASD-Net-Verbund

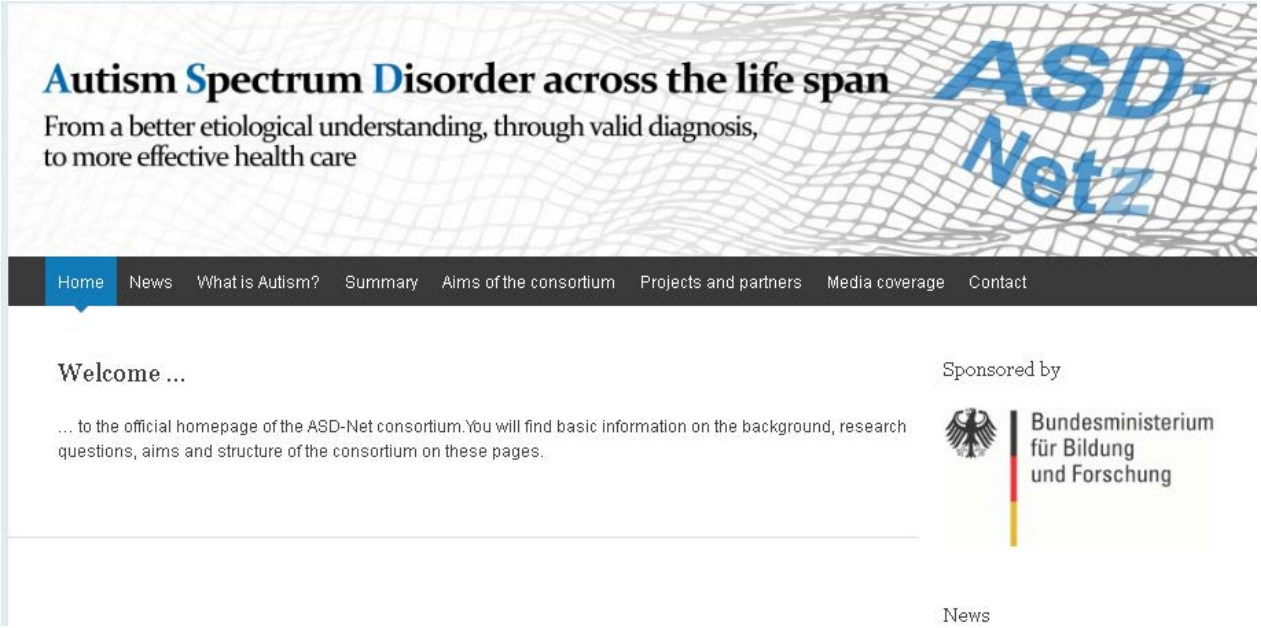
	Titel	Leitung	Supervision
Cluster A	Optimierung der Diagnostik von Autismus-Spektrum-Störungen		Catherine Lord, Center for Autism and the Developing Brain, Columbia, USA
P1a	Entwicklung und Evaluierung eines ökonomischen Screening-Instruments und eines internetbasierten Training Tools für eine valide ASD Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen	Roessner	
P1b	Entwicklung und Validierung eines Screening- Instruments und eines internet-basierten Training-Tools für Autismus-Spektrum-Störungen im Erwachsenenalter	Roepke	
Cluster B	Effekte von Oxytocin in der Behandlung von ASD		Andreas Meyer-Lindenberg, Zentral Institut für Seelische Gesundheit, Mannheim, Germany
P3a	Oxytocin-induzierte Verbesserung der Sozialen Kompetenz bei ASD	Poustka	
P3b	Neurobiologische Marker für den Erfolg eines sozialen Kompetenztrainings bei ASD	Kirsch	
P4	Modulierende Effekte der Oxytocin-Behandlung auf soziale Kognition bei Patienten mit ASD	Singer	
Cluster C	Gesundheitsökonomie von ASD		Martin Knapp, Centre for Mental Health Economics, London, UK
P5	ASD-bezogene Kosten: Aktueller Ressourceneinsatz und Modelle effizienter Versorgung	Hoffmann	
Service Modul	Genetik von ASD	Rietschel	

Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Der ASD-Net-Verbund

- **Homepage wurde eingerichtet: http://www.asd-net.de/**



- **Wird derzeit überarbeitet!**

Der ASD-Net-Verbund

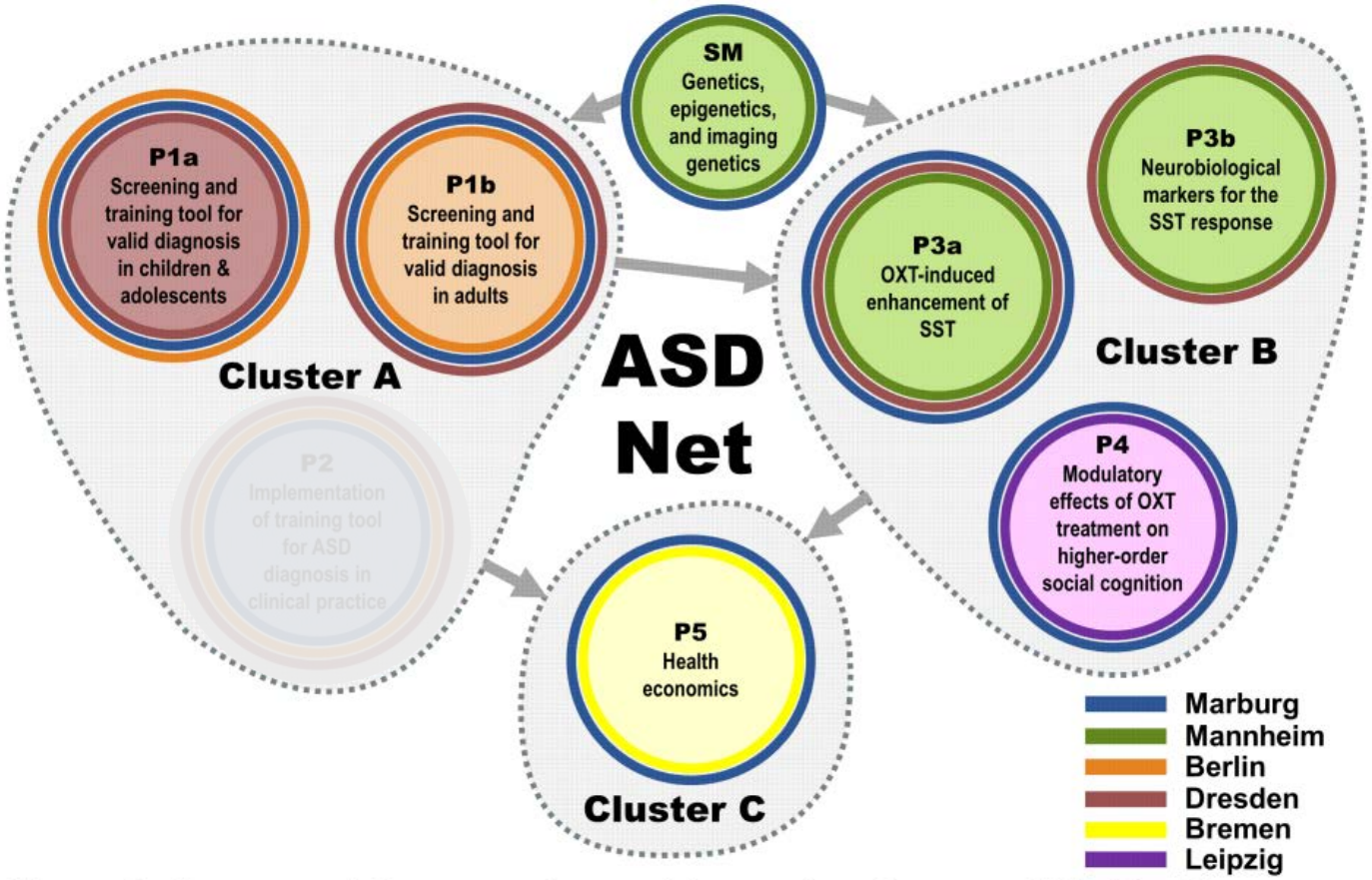


Figure 3: Structure of the consortium and interactions between ASD-Net Clusters.

Der ASD-Net-Verbund

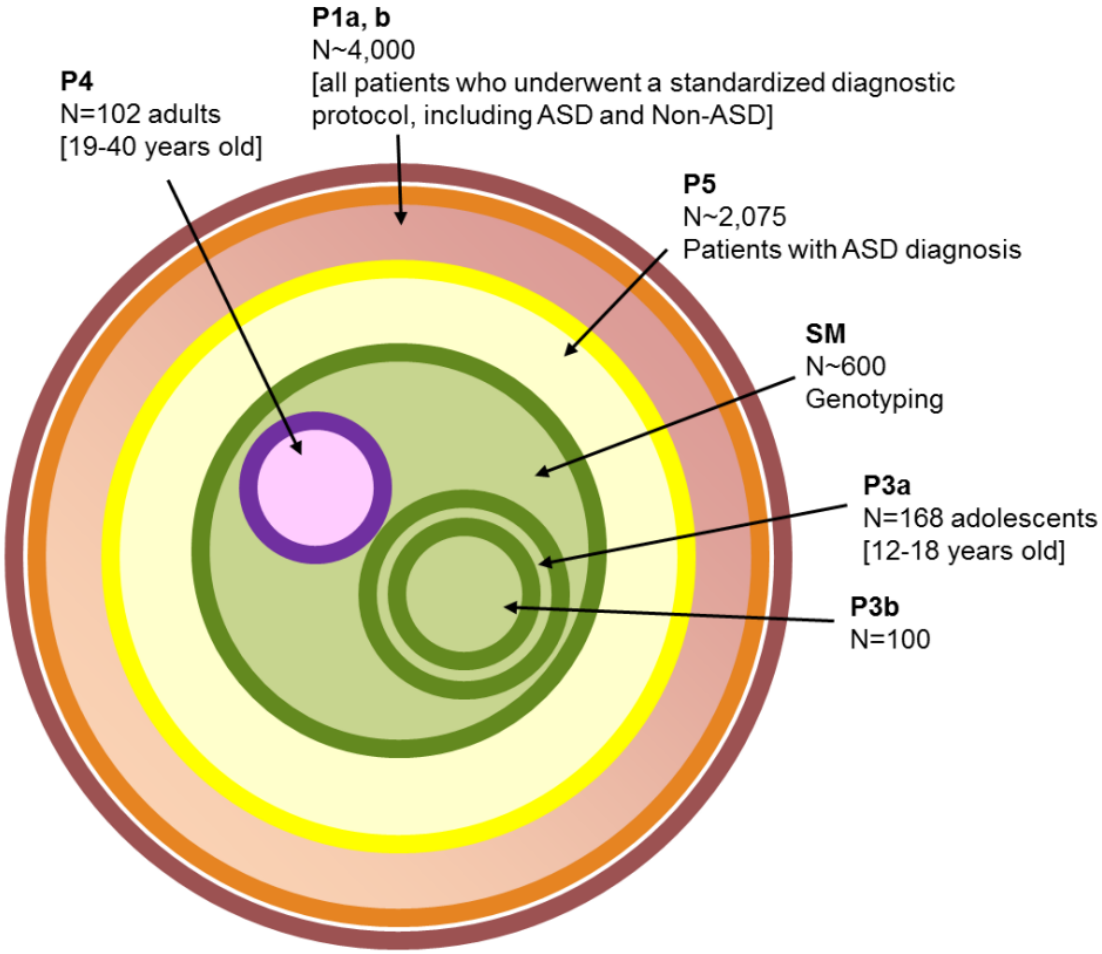


Figure 4: Sharing the cohort across the projects. Colours illustrate the affiliation of the projects to the consortium members.

Cluster A: Optimierung der Diagnostik von Autismus-Spektrum-Störungen

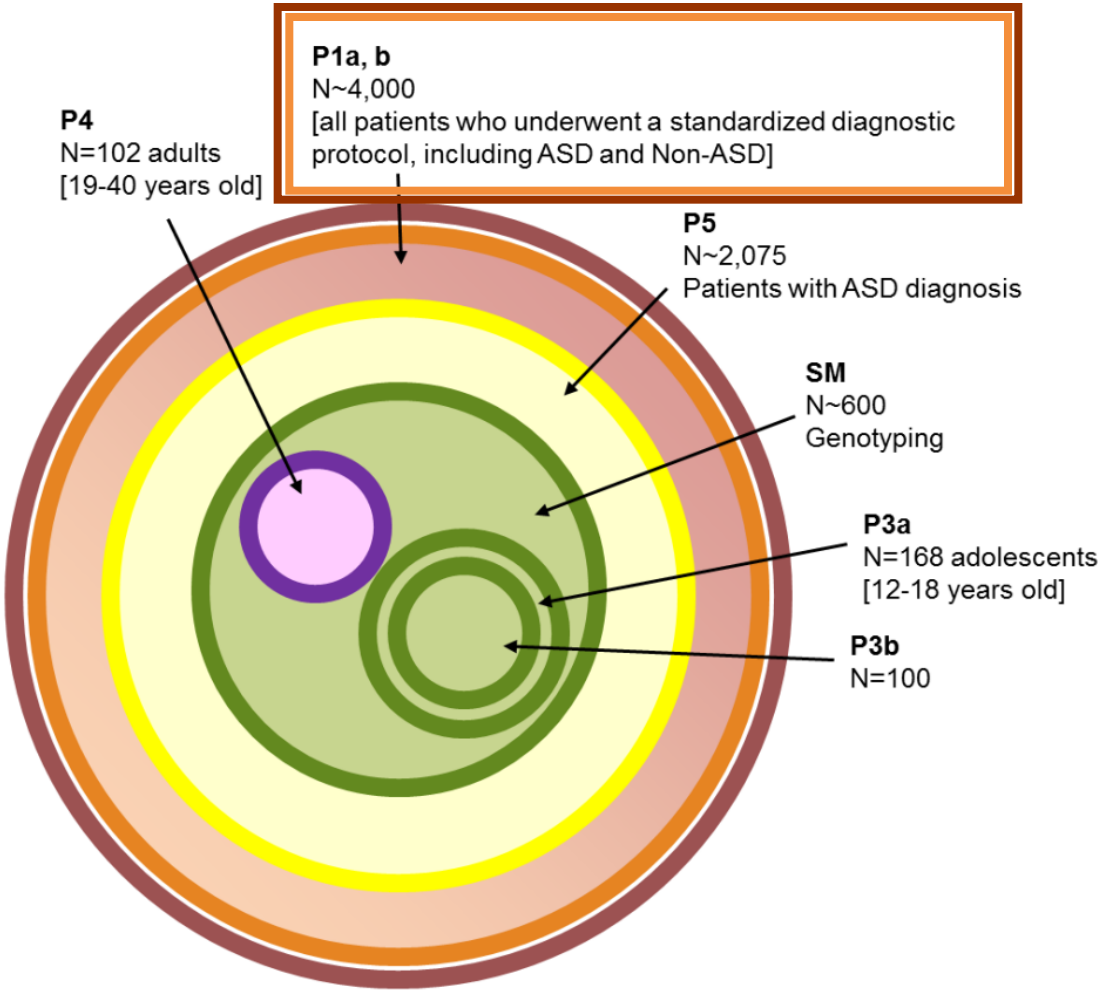
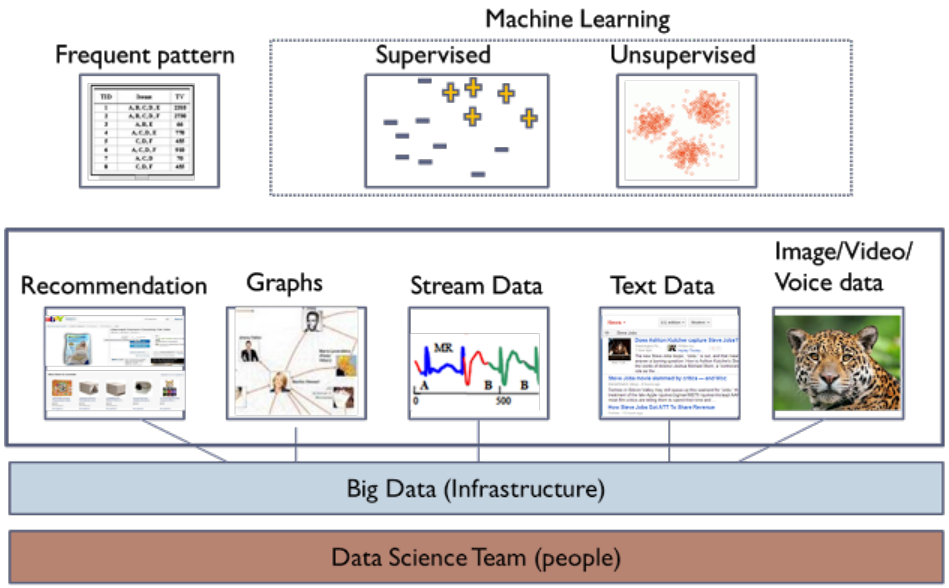


Figure 4: Sharing the cohort across the projects. Colours illustrate the affiliation of the projects to the consortium members.

Cluster A: Optimierung der Diagnostik von Autismus-Spektrum-Störungen

Data Mining und Maschine Learning

- systematische Anwendung statistischer Methoden auf große Datenbestände
- Anwendung von Methoden und Algorithmen zur möglichst automatischen Extraktion empirischer Zusammenhänge
- zur Bestimmung bestimmter Regelmäßigkeiten, Gesetzmäßigkeiten und verborgener Zusammenhänge



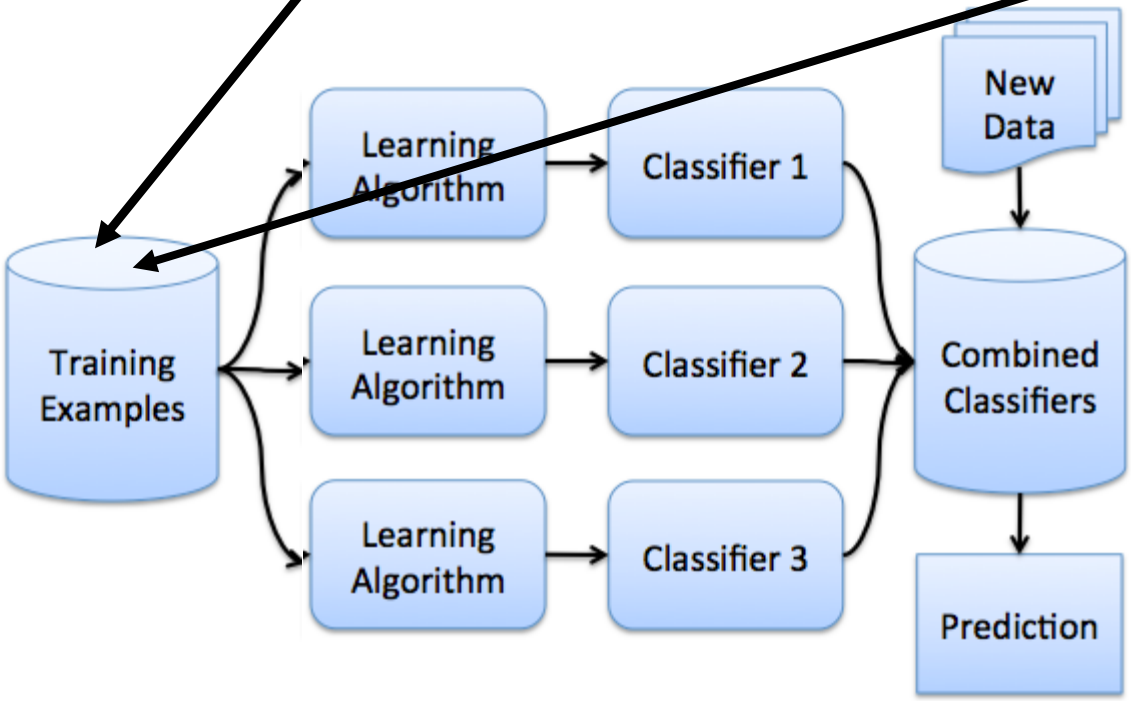
Ecker, 2016; Duda et al, 2016; Retico et al., 2014; Lee 2013

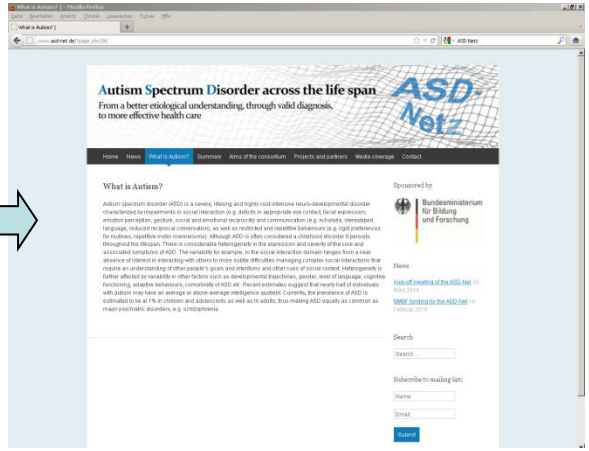
Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster A: Optimierung der Diagnostik von Autismus-Spektrum-Störungen

P1a, b
N~4,000
[all patients who underwent a standardized diagnostic protocol, including ASD and Non-ASD]





Cluster A: Optimierung der Diagnostik von Autismus-Spektrum-Störungen

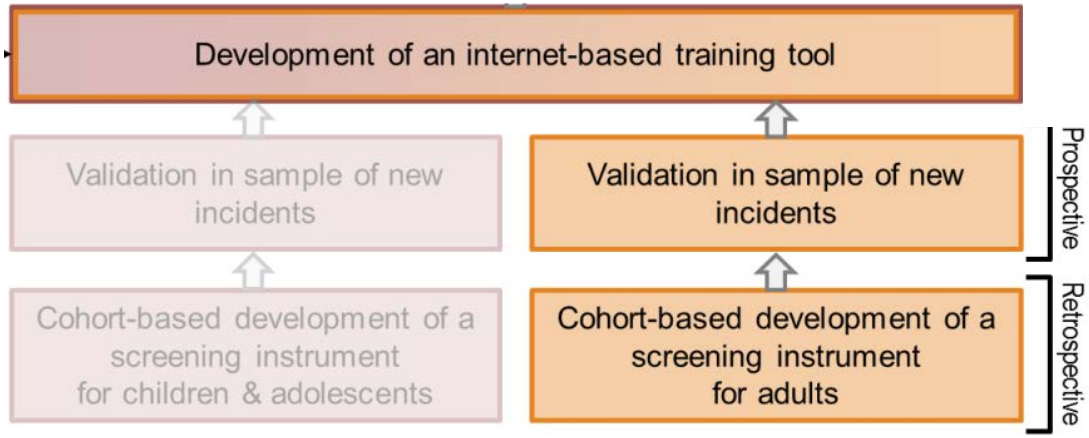
PI: V. Rössner (Dresden) / S. Röpke (Berlin)

Entwicklung eines Screening-Tools (Beobachtung & Interview) für

Kinder und Jugendliche

Erwachsene

P1a



P1b

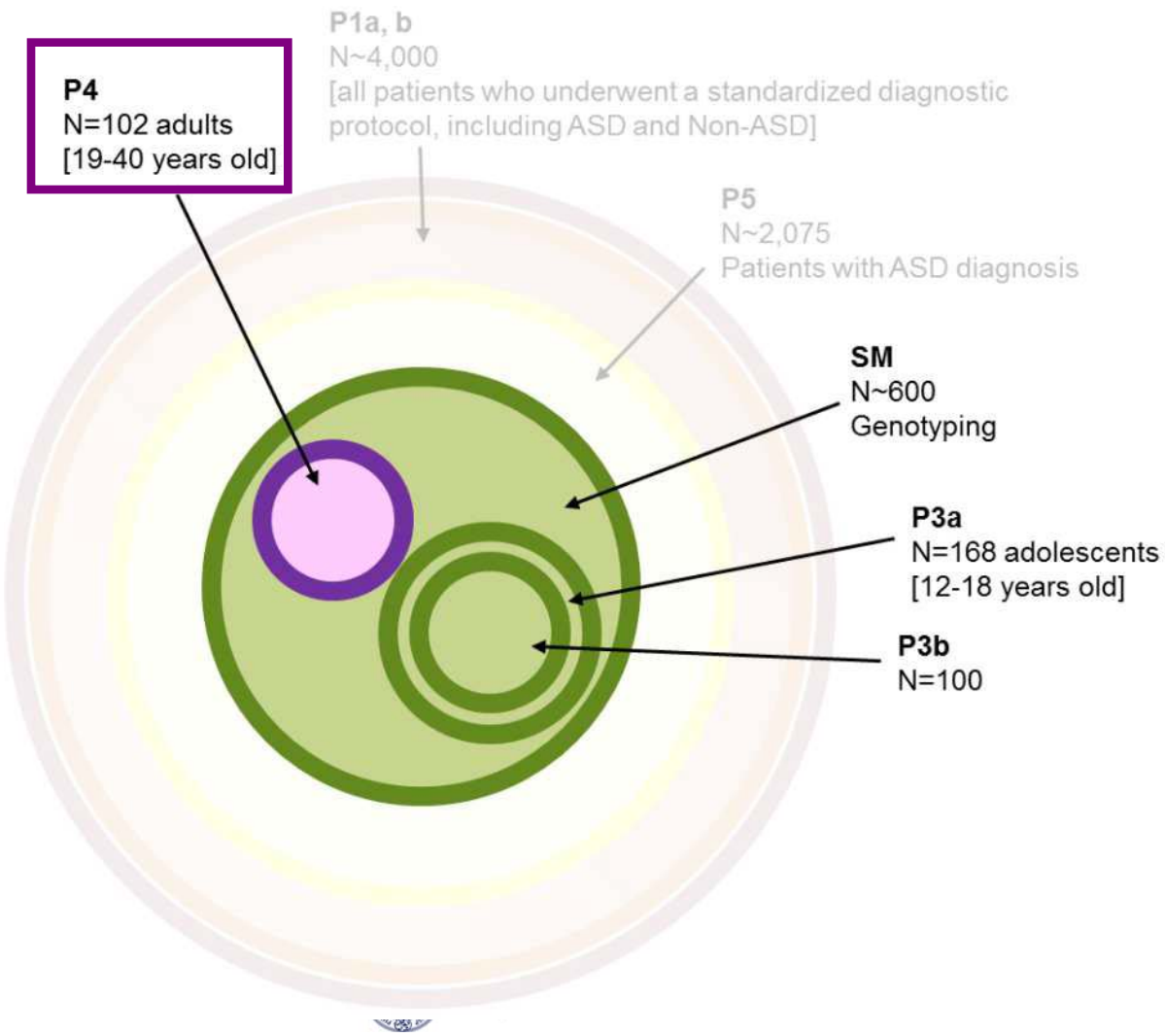
Figure 1: Interlink of projects in cluster A. Work packages of P1b (orange) highlighted.

Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster B: Modulierende Effekte der Oxytocin-Behandlung auf soziale Kognition bei Patienten mit ASD

PI: T. Singer (Leipzig)



GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster B: Modulierende Effekte der Oxytocin-Behandlung auf soziale Kognition bei Patienten mit ASD

PI: T. Singer (Leipzig)

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie

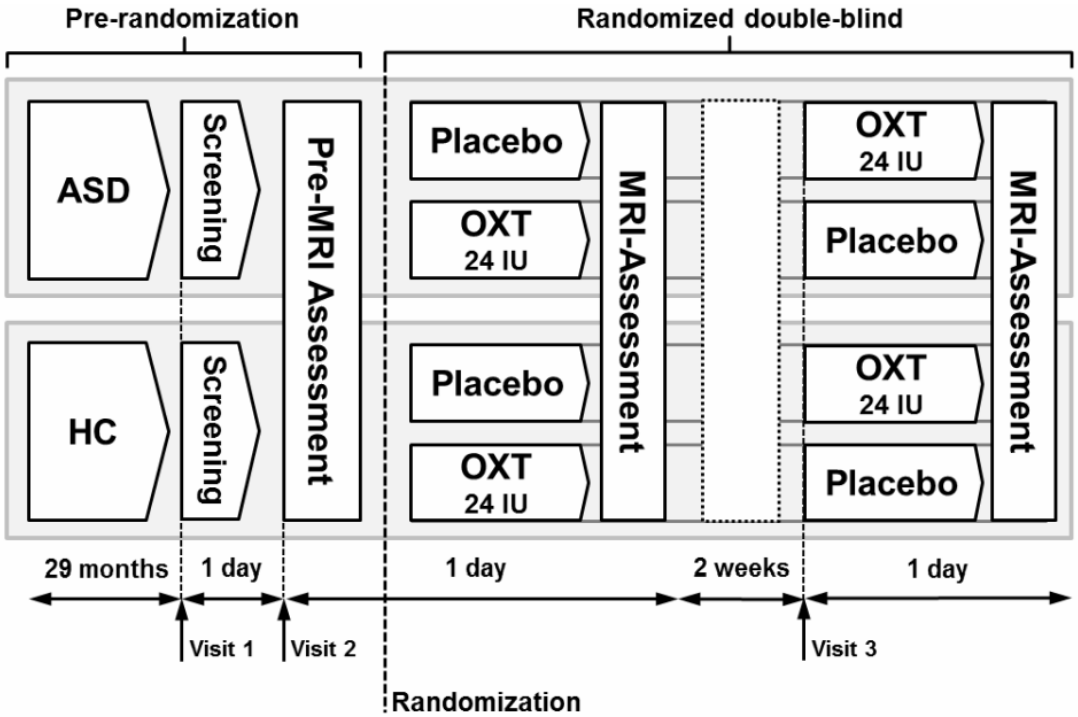


Figure 1: Intervention scheme

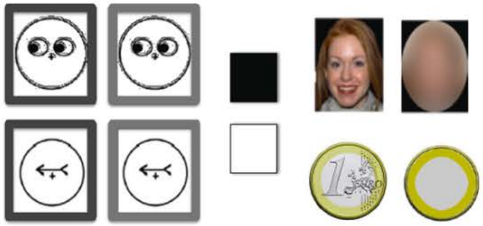
Cluster B: Modulierende Effekte der Oxytocin-Behandlung auf soziale Kognition bei Patienten mit ASD

PI: T. Singer (Leipzig)

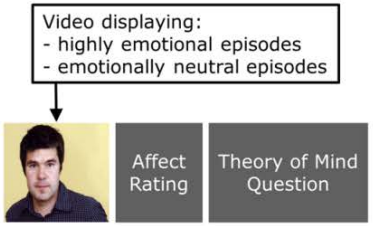
Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie

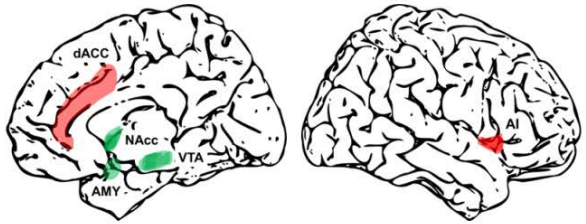
Affective Matching Task (AMT)

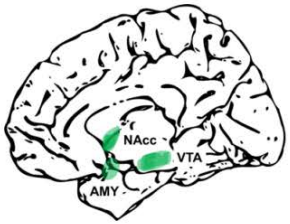
Adapted Social/Monetary Incentive Delay (SID/MID)

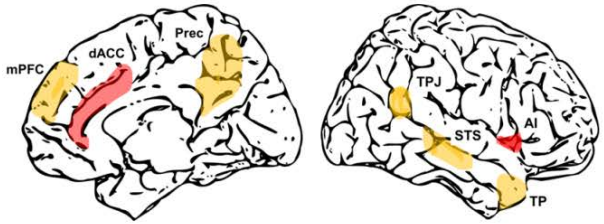


Empathy and Theory of Mind (EMPATOM)









Charakterisierung der neuronalen Pfade der akuten OXT Wirkung

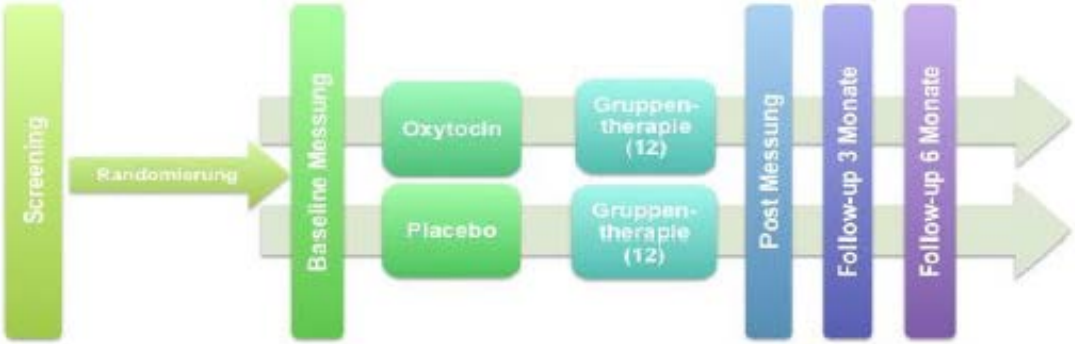
Philipps Universität Marburg

GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster B: Oxytocin-induzierte Verbesserung der Sozialen Kompetenz bei ASD

PI: L. Poustka (Mannheim/Wien)

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie an den Standorten Mannheim, Marburg, Dresden

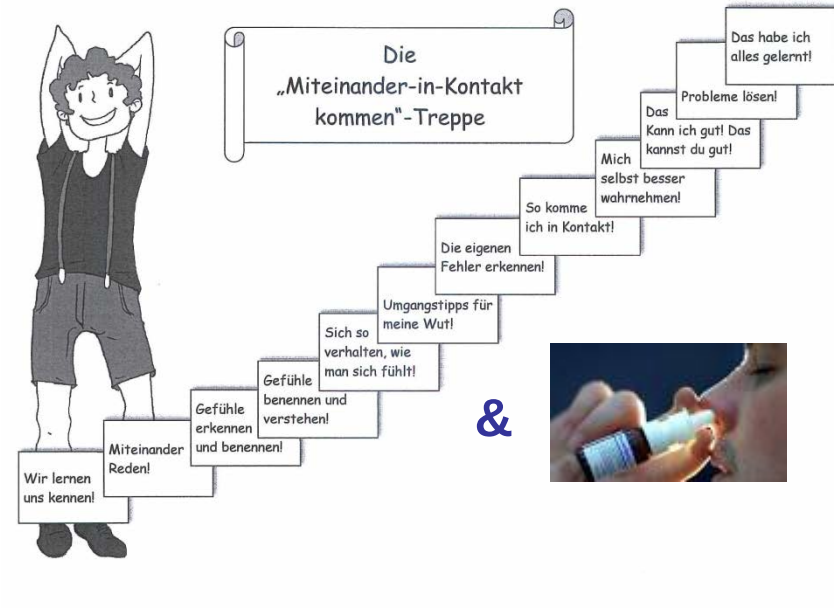


ADI ADOS HAWIK/WIE DIPS Speichelproben	SRS SDQ CBCL DIKJ SSKJ CHIP-AE MET-J Demogr. Var Speichelproben	CGB (12)	SRS SDQ CBCL DIKJ SSKJ CHIP-AE MET-J Speichelproben	SRS SDQ CBCL DIKJ SSKJ CHIP-AE	SRS SDQ CBCL DIKJ SSKJ CHIP-AE

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster B: Oxytocin-induzierte Verbesserung der Sozialen Kompetenz bei ASD

PI: L. Poustka (Mannheim/Wien)



(1) Kann die Gabe von OXT das Erlernen von sozialen Fertigkeiten verbessern und somit die Effekte des sozialen Kompetenz-Trainings steigern?

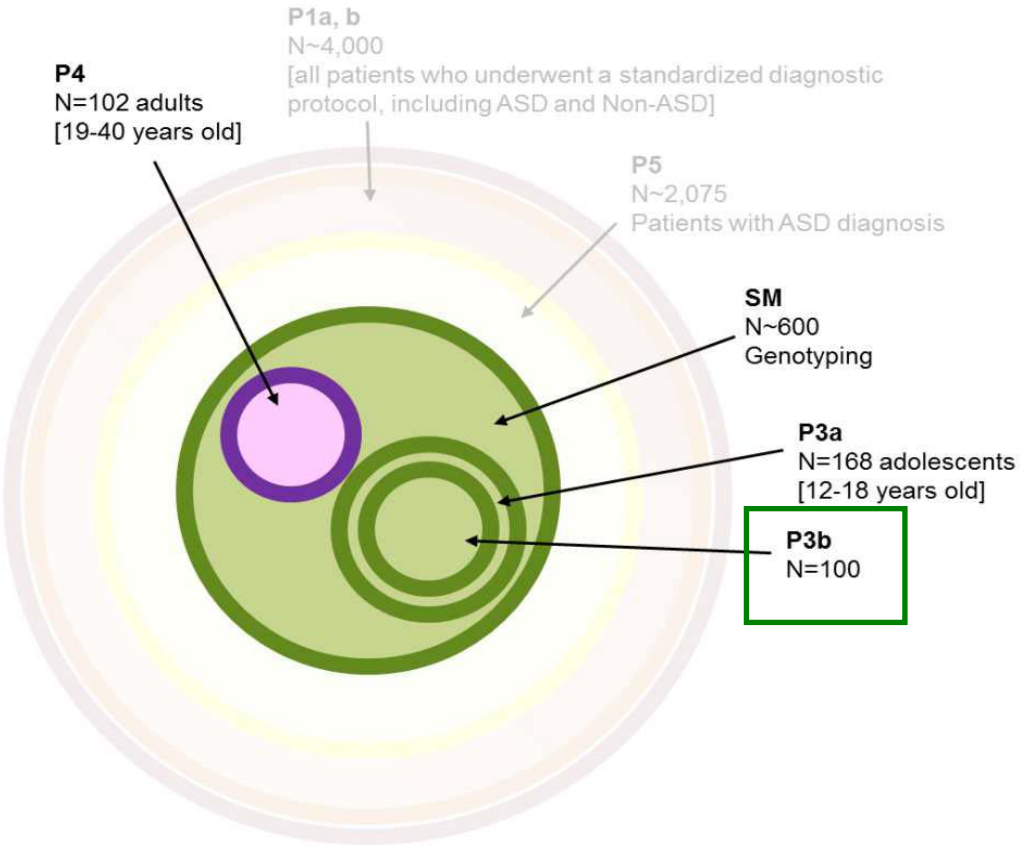
(2) Hat die Kombinationsbehandlung einen zeitlich stabilen Effekt?

(3) Können biologische Marker für den Behandlungserfolg identifiziert werden? (OXT-Level, Cortisol)

Philipps Universität Marburg
GEFÖRDERT VOM Bundesministerium für Bildung und Forschung

Cluster B: Neurobiologische Marker für den Erfolg eines sozialen Kompetenztrainings bei ASD

PI: P. Kirsch (Mannheim)



Cluster B: Neurobiologische Marker für den Erfolg eines sozialen Kompetenztrainings bei ASD

PI: P. Kirsch (Mannheim)

Untersuchung im MRT vor Beginn und am Ende des Gruppentrainings

Oxytocin

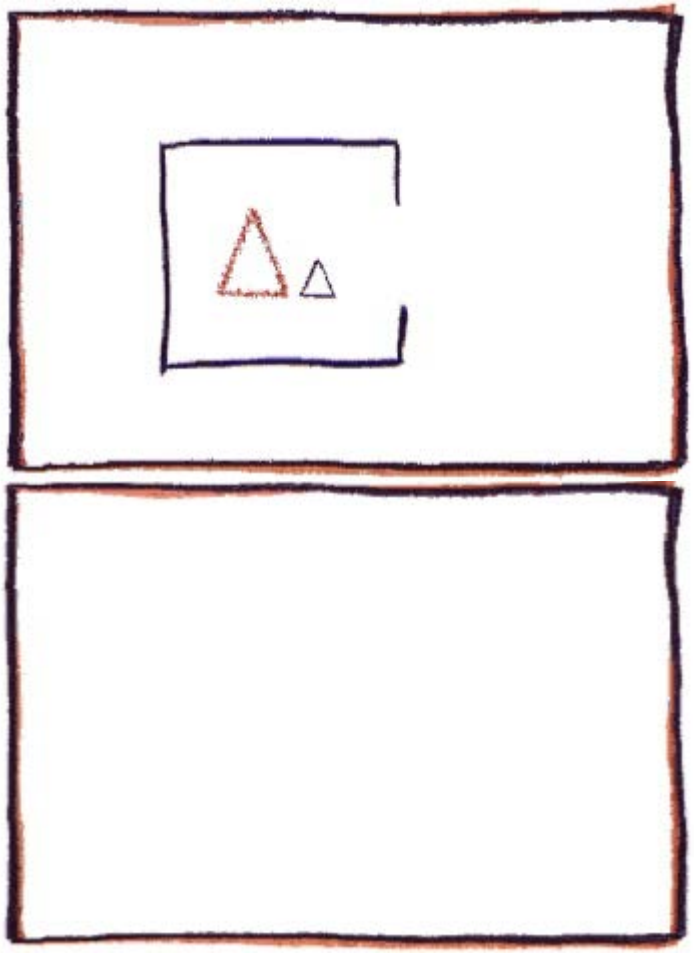
Plazebo

Cluster B: Neurobiologische Marker für den Erfolg eines sozialen Kompetenztrainings bei ASD

PI: P. Kirsch (Mannheim)

(1) Werden durch die Behandlung mit OXT und SST Hirnregionen verstärkt aktiviert, die in Zusammenhang stehen mit:
- Mentalisierungsfähigkeit

ToM-Task (Frith-Happé animations)



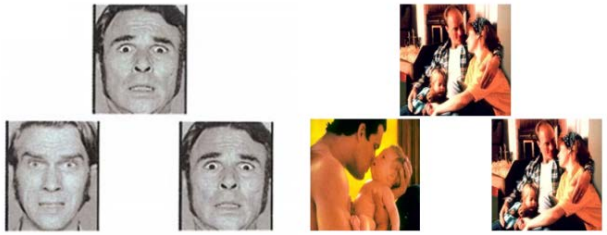
Cluster B: Neurobiologische Marker für den Erfolg eines sozialen Kompetenztrainings bei ASD

PI: P. Kirsch (Mannheim)

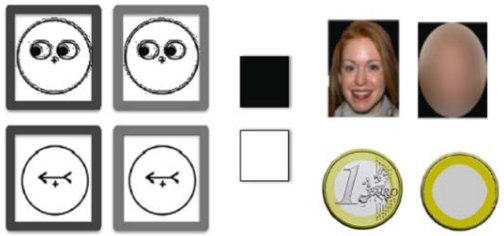
(1) Werden durch die Behandlung mit OXT und SST Hirnregionen verstärkt aktiviert, die in Zusammenhang stehen mit:
- Mentalisierungsfähigkeit
- Emotionsverarbeitung
- Belohnungsverarbeitung

(2) Lassen sich neurobiologische Merkmale vor Beginn der Therapie identifizieren, die den Therapie-Erfolg vorhersagen?

Affective Matching Task (AMT)



Adapted Social/Monetary Incentive Delay (SID/MID)



Cluster C: ASD-bezogene Kosten: Aktueller Ressourceneinsatz und Modelle effizienter Versorgung

PI: F. Hoffmann (Oldenburg)

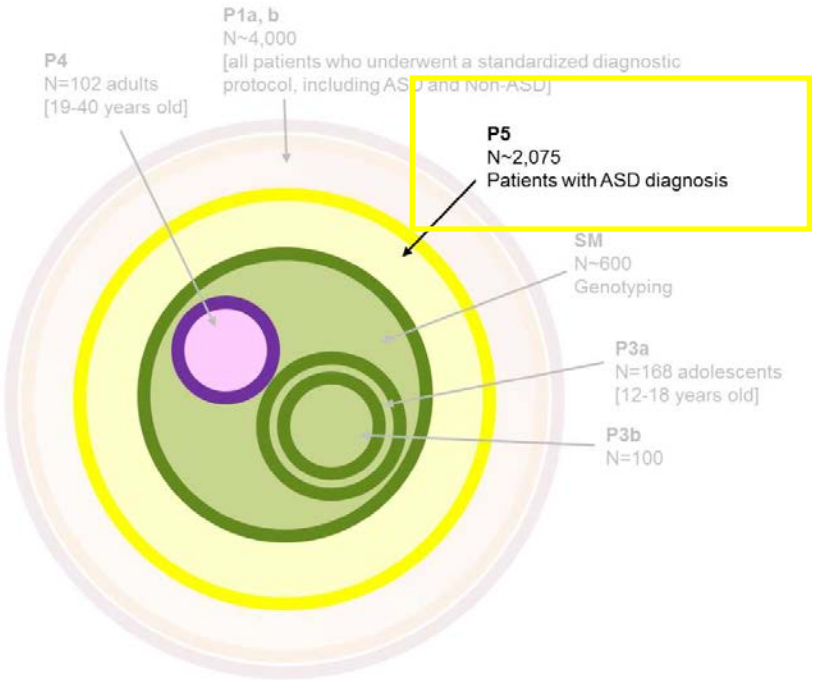


Figure 1: Sharing the cohort across the projects. Colours illustrate the affiliation of the projects to the consortium members. Sample of the cohort for P5 is highlighted in yellow.

(1) Modell der jährlichen und lebenslangen mit ASD verbundenen Kosten für Deutschland

(2) Einfluss von frühen Interventionen auf die Kosten

(3) Evaluation der Behandlungs-pfade von Patienten mit der Diagnose ASD im deutschen Gesundheitswesen

Service Module SM: Genetik von ASD

PI: M. Rietschel (Mannheim)

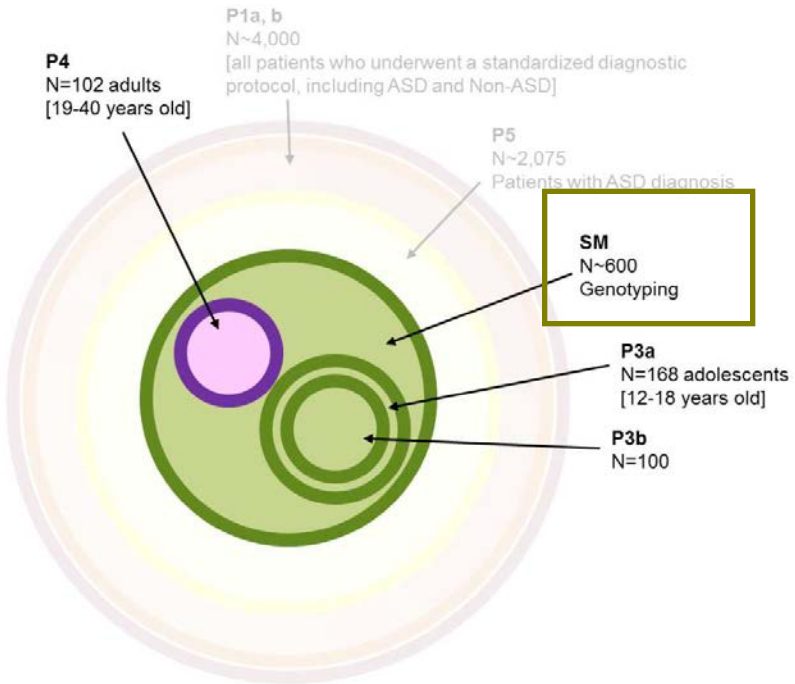


Figure 1: Sharing the cohort across the projects. Colours illustrate the affiliation of the projects to the consortium members. Sample of the cohort for the SM is highlighted in green.

(1) Erstellen einer zentralen Biobank für das ASD Net (Speichelproben von allen im Netz rekrutierten Teilnehmern)

(2) zu zwei Zeitpunkten (prä-/post Intervention)

(3) genetische Analysen von Kandidatengenen, von denen bekannt ist, dass sie zum Oxytocinpathway gehören (z.B. *OXTR*, *LNPEP*, *AVP*, *CD38*)

(4) epigenetische Analysen des Oxytocinrezptorgens (*OXTR*)

Autismus-Spektrum-Störungen über die Lebensspanne: Effektivere Versorgung durch valide Diagnosen und ein besseres Verständnis der Ätiologie

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!