„Entwicklung und Evaluation eines Systems zur transkutanen Vagusnervstimulation bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter (tVNS-KJP)“

Förderkennzeichen: 13GW0492D

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

-Teil I: Kurzbericht-

Ausgangssituation: Depressionen sind die häufigste Ursache gesundheitlicher Beeinträchtigungen weltweit. Die große Mehrzahl der Betroffenen berichtet erste Symptome im Jugendalter. 40% der Jugendlichen mit Depressionen sprechen nicht auf existierende Behandlungsoptionen an (Psychotherapie oder Psychopharmakotherapie). Behandlungsresistente Depressionen gehen mit einem erhöhten Suizidrisiko einher und bedingen eine schlechte Prognose hinsichtlich der psychosozialen Entwicklung. Die elektrische Stimulation des Vagus-Nerv (VNS) ist eine vielversprechende Behandlungsoption bei behandlungsresistenten Depressionen mit guter Evidenz im Erwachsenenalter. Aufgrund der invasiven Art der Behandlung (operativer Eingriff zur Implantierung des VNS-Stimulators), ist eine entsprechende Anwendung bei Kinder- und Jugendlichen mit affektiven Störungen ethisch nicht vertretbar. Technische Entwicklungen in den letzten Jahren erlauben die transkutane Stimulation des Vagus-Nervs (tVNS). Entsprechende Befunde zur Wirksamkeit bei Erwachsenen mit Depressionen sind vielversprechend. In einer weltweit ersten vorklinischen Studie, konnten wir den potentiellen Nutzen von tVNS auch im Jugendalter nachweisen. Die tVNS-Geräte, die momentan zur Verfügung stehen, sind jedoch für erwachsene Patienten entwickelt und nur bedingt für den Einsatz bei Kinder- und Jugendlichen geeignet. Im Zusammenschluss der Projektpartner wollen wir die tVNS-Technologie als Behandlungsoption für Kinder- und Jugendliche mit Depressionen etablieren. Technisches Ziel des Vorhabens war die Entwicklung und initiale Evaluation eines tVNS-System für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Depressionen. Im Vordergrund standen dabei die Entwicklung eines neuartigen Elektrodenapplikators, eines durch vorklinische Studien validierten Stimulationsprotokolls und einer webbasierten Compliancekontrolle. Die Entwicklung des neuen Geräts sollte dabei dabei entwicklungsspezifische Anforderung für den Einsatz von tVNS bei minderjährigen Patienten berücksichtigen und aktiv Patienten und Ihre Angehörigen einbeziehen ein (user-centered design). Im vorliegenden Teilprojekt „Klinische Validierung“ (13GW0492D) umfasste alle klinisch-medizinische Aspekte im Rahmen des Verbundprojekts. In enger Abstimmung mit dem Teilvorhaben der Industriepartner, sollte sichergestellt werden, dass die Entwicklung des neuen Elektroden-Applikators patientenorientiert erfolgt und die gewählten technischen Eigenschaften (insb. Einstellungen zur Intensität der Stimulation) auf einer bestmöglichen Datenbasis hinsichtlich der Verträglichkeit und therapeutischen Potenz der Stimulation beruht. Das Teilvorhaben gliederte sich hierbei in drei Teilstudien zur (A) patientenorientierten Entwicklung, (B) klinischen Sicherheit und Verträglichkeit, und (C) klinischen Validierung der neuronalen Potenz.

Ablauf des Vorhabens: Das Vorhaben wurde ursprünglich am Universitätsklinikum Heidelberg eingeworben (Bescheid über die positive Evaluation der Antragsskizze vom 26.05.2020). Der Leiter der Teilvorhabens (Univ.-Prof. Dr. Julian Koenig) erhielt in der Folge einen Ruf an die Universität zu Köln. Im Rahmen der Berufungsverhandlungen wurde der Transfer des Teilvorhabens mit Beginn des Förderzeitraums zum 01.07.2021 an die Uniklinik Köln beschlossen und entsprechende Kooperationsvereinbarung mit den Verbundpartnern getroffen. Die benötigte Infrastruktur zur Realisierung des Teilvorhabens wurde durch die aufnehmende Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters nicht zur Verfügung gestellt. In der Folge konnte wesentliche Teile des Vorhabens nicht realisiert werden. Von den geplanten Teilstudien, konnten nur bedingt Arbeiten im Rahmen der Teilstudie A „Multimodale Befragung zwecks patientenorientierter Entwicklung eines Systems zur transkutanen Vagusnervstimulation bei Depressionen im Kindes- und Jugendalter“ realisiert werden. In der Folge wurde die Abwicklung des Teilvorhabens mit den beteiligten Institutionen zum Ende der Förderzeitraums vereinbart.

-Teil II: Ausführliche Darstellung-

Teilprojekt A „Patientenorientierte Entwicklung“: Am 24.11.2021 wurde der Antrag auf Begutachtung des Teilprojekts durch die Ethikkommission (EK) der medizinischen Fakultät zu Köln gestellt. Im Rahmen einer persönlichen Anhörung am 03.03.2022 wurde das Projekt durch die EK beraten. Am 14.03.2022 wurde uns das Ergebnis der Beratungen der EK mitgeteilt und wir wurden aufgefordert, Modifikationen am geplanten Studienprotokoll vorzunehmen. Am 03.08.2022 erfolgte die zustimmende Bewertung durch die EK. Am 07.10.2021 wurde eine Datenbank über die Datenmanagementsoftware REDCap für das Projekt initialisiert. Im Rahmen der Datenbank werden alle Daten im Teilprojekt erfasst. In Ergänzung zu den bereits in der Antragsphase geplanten Interviews mit PatientInnen der Klinik um die technische Entwicklung des neuen Elektroden-Applikators bzw. entsprechender Funktionsmuster eng mit der Zielgruppe abzustimmen, wurde über RedCap eine Online-Umfrage realisiert, die es ermöglicht auch überregional bestehende tVNS-Nutzer hinsichtlich ihrer Erfahrungen und möglichen Verbesserungsvorschlägen zu befragen. Entsprechende Online Umfrage wurde in drei Sprachen (Deutsch, Englisch, Türkisch) realisiert. Ergebnisse aus den Umfragen zum User Centered Design wurden fortlaufend an die Projektpartner kommuniziert. In Erweiterung des ursprünglichen Projektplans wurde eine systematische Übersichtsarbeit verfasst. Durch umfangreiche Recherchen und Kontakt zu internationalen Kolleginnen und Kollegen konnten wir Studien identifizieren, die tVNS bereits bei pädiatrischen PatientInnen (unabhängig der Indikation) eingesetzt haben. Aus entsprechender Recherche ist eine wissenschaftliche Veröffentlichung entstanden, die den Status Quo zu existierenden Behandlungsprotokollen und Stimulationsparametern aufzeigt. Eine weitere Literaturarbeit wurde in 2022 realisiert. Diese meta-analytische Arbeit adressiert Veränderungen der vagalen Aktivität bei Kindern und Jugendlichen mit Depressionen.

Teilprojekt B „Klinische Sicherheit und Verträglichkeit“: Der Ethikantrag für das Teilprojekt B wurde am 28.07.2023 ohne vorhergehende Pilotierung bei der zuständigen EK der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln eingereicht. Die Umsetzung des Vorhabens konnte nicht erfolgen, da die notwendigen räumlichen Ressourcen nicht zur Verfügung standen. Im Dezember 2022 wurde der Projektträger über die Entwicklung informiert.

Teilprojekt C „Klinische Validierung der Neuronalen Potenz“: Teilprojekt C konnte nicht realisiert werden.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises: **Personelle Ressourcen:** alle Mitarbeiter erhielten mit Start des Projekts zum 01.07.2021 einen entsprechenden Vertrag über die Projektlaufzeit. Aufgrund der Entwicklung kündigte die zentrale Projektmitarbeiterin (100% TVL-E13) zum 30.09.2023. Zum 30.04.2024 kündigte die Medizinische Technologin für Radiologie (50% TVL-E9). Die verbleibende Projektmitarbeiterin (Wissenschaftliche Hilfskräfte, 10 Wochenstunden) wurde zum 01.11.2023 auf ein anderes Projekt umgesetzt, um das Projektbudget nicht länger zu belasten. **Investitionen:** alle geplanten Investitionen (stationäres Equipment Psychophysiologie, MRT kompatibles Equipment Psychophysiologie, Kipp-Tisch, Kühlkammer etc.) wurden mir Projektstart realisiert.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten: Das Projekt konnte nicht wie geplant realisiert werden. Weitere Arbeitspakete im Einklang mit den übergeordneten Zielen des Teilvorhabens ohne die Notwendigkeit räumlicher Ressourcen wurden entwickelt, um die bereitgestellten Personalressourcen effizient und im Sinne des Projekts zu nutzen. Hieraus sind drei Veröffentlichungen hervorgegangen.

Voraussichtliche Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses: Aufgrund der skizzierten Entwicklung, ergibt sich aus dem Teilvorhaben kein unmittelbarer Nutzen. Das keine Ergebnisse im Einklang mit den ursprünglichen Projektzielen erreicht werden konnten, ist die Verwertbarkeit nicht gegeben.

-Teil III: Erfolgskontrollbericht -

Wissenschaftlich-technische Ergebnis / Nebenergebnisse; das Projekt kann keine nennenswerten Ergebnisse vorweisen.

Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte/Erfahrungen: es wurden keine Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen.

Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende: nichtzutreffend.

Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende: da das Projekt nicht realisiert werden konnte, bemühen wir uns aktuell um eine alternative Förderung, sobald die räumlichen Ressourcen für eine Realisierung zur Verfügung stehen.

Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit: nichtzutreffend, da das Projekt nicht realisiert werden konnte.

Angaben zu Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben: nichtzutreffend.

Angaben über die Einhaltung der Ausgaben- und der Zeitplanung: die Zeitplanung konnte aufgrund der skizzierten Schwierigkeiten nicht eingehalten werden. Wesentliche Gelder werden zurücktransferiert.

Kommentar: wie mehrfach betont, bedaure ich die Entwicklung ungemein. Die interne Aufarbeitung der Ereignisse und juristische Durchsetzung meiner Berufungszusagen ist weiterhin ausstehend. Unklar ist, welche Forderungen sich seitens der Verbundpartner auf Grundlage des Kooperationsvertrags ergeben. Bis heute haben meine MitarbeiterInnen keine Büros und die benötigten Untersuchungsräume sind nicht vorhanden. Aufgrund der Entwicklung wurde ein Umzug meiner Arbeitsgruppe beschlossen. Die neuen Räumlichkeiten sollen ab Q2 2025 zur Verfügung stehen. Wir hoffen in der Folge wesentliche Ziele des Projekts, außerhalb der Förderung, realisieren zu können und bitten daher um Verbleib der Gegenstände und Investitionsgüter.

Bitte per E-Mail an VDITZ_Foerderprojekte_Abschlussunterlagen@vdi.de

Liste der Veröffentlichungen im Rahmen des F+E-Vorhabens
FKZ 13GW0492D

Außerhalb des Abschlussberichts sind die Ergebnisse des o. g. F+E-Vorhabens in folgenden Beiträgen publiziert worden:

Sigrist C, Torki B, Bolz LO, Jeglorz T, Bolz A, Koenig J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Pediatric Patients: A Systematic Review of Clinical Treatment Protocols and Stimulation Parameters. Neuromodulation. 2023;26(3):507-517. doi: 10.1016/j.neurom.2022.07.007.
Baumeister-Lingens L, Rothe R, Wolff L, Gerlach AL, Koenig J, Sigrist C. Vagally-mediated heart rate variability and depression in children and adolescents - A meta-analytic update. J Affect Disord. 2023;339:237-255. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.027. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37437729.
Koenig J, Vöckel J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Adolescent Treatment Resistant Depression-A Case Report. J Pediatr. 2024;271:114078. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114078.

Ein Freiexemplar der jeweiligen Veröffentlichung haben wir als Anlage beigefügt.

Köln, 09.12.2024
Ort und Datum

Univ.-Prof. Dr. Julian Koenig
Professur für Biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie
Universität zu Köln
Robert-Koch-Str. 10
50931 Köln

Unterschrift