

Antrag an die Herbert-Worch-Stiftung zur Förderung eines
gemeinsamen Projektes zur Untersuchung der Auswirkungen chronischer
Herzinsuffizienz auf kognitive Leistung

Antragsteller

1. Prof. Dr. Gabor Petzold, Sektion Vaskuläre Neurologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn; und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Bonn
2. Priv.-Doz. Dr. med. Luciano Pizzulli, Klinik für Kardiologie, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn

Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine häufige strukturelle Herzerkrankung, die durch eine dauerhafte verminderte Auswurf- bzw. Pumpleistung (vornehmlich des linken Ventrikels) gekennzeichnet ist (sog. *HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction*). Sie ist der häufigste Grund für eine stationäre Krankenhausaufnahme und liegt laut Statistischem Bundesamt in der Todesursachenstatistik Deutschlands auf Platz drei noch vor Krebserkrankungen. Als Folgestadien von koronarer Herzkrankheit, Klappenerkrankungen und Hochdruckherz nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz mit steigendem Lebensalter zu und ist somit auch eine häufige und wichtige Erkrankung des alternden Menschen.

Bei Herzinsuffizienz ist das Herz letztlich durch die Einschränkung der Pumpleistung nicht in der Lage, die lebenswichtigen Organe mit ausreichendem Sauerstoff zu versorgen

Das Gehirn macht zwar nur 2 % der menschlichen Körpermasse aus, verbraucht aber mehr als 20 % der zur Verfügung stehenden Energie und besitzt keine eigenen Möglichkeiten zur dauerhaften Speicherung von Energie. Somit ist das Gehirn das am meisten von einer kontinuierlichen und suffizienten Blutversorgung abhängige Organ im menschlichen Körper. Daher ist das Gehirn besonders stark von den Folgeerscheinungen der chronisch verminderten Pumpleistung bei Herzinsuffizienz betroffen. Aus eigenen Vorarbeiten wissen wir, dass es bei chronischer Unterversorgung des Gehirns zu Gedächtnisstörungen und anderen kognitiven Einbußen kommt, die unter dem Gesamtbegriff vaskuläre kognitive Einschränkung (sog. *VCI: vascular cognitive impairment*) zusammengefasst werden (Ref. 1-3). Ebenso wie die chronische Herzinsuffizienz sind vaskuläre kognitive Einschränkungen vornehmlich eine Erkrankung des alternden Menschen, da ihre Häufigkeit nach dem 60-Lebensjahr rapide ansteigt.

Erstaunlicherweise gibt es nur sehr wenige Studien, die kognitive Einschränkungen und deren Ursachen bei der chronischen Herzinsuffizienz untersucht haben. Neben einzelnen kleineren Fallserien wurde in einer relativ kleinen Studie lediglich festgestellt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz Hinweise für ein VCI zeigen, wobei keine weiteren (ursächlichen) Untersuchungen durchgeführt wurden (Ref. 4).

Ziele der Studie

Es ist unser Ziel, den Wissensmangel zu überbrücken, der aktuell hinsichtlich der Ausprägung, Häufigkeit und möglicher Ursachen kognitiver Einschränkungen bei Herzinsuffizienz besteht. Hierzu soll eine klinische Studie durchgeführt werden, in der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen werden, die folgende Kriterien erfüllen:

- NYHA Stadium
- Chronisches Stadium der Herzinsuffizienz seit mindestens 3 Monaten
- Keine Kontraindikationen gegen MRT
- Keine bekannte chronische psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- Keine bekannte höhergradige Nieren (GFR < 30 ml/min)- oder Lebererkrankung
- Keine kausal durch koronare Revaskularisation (Koronarangioplastie oder Bypass-Op) oder Herzklappeneingriff (operativ oder katheterinterventionell) adressierbare Herzinsuffizienz

In diese Studie sollen ca. 2-3 Patienten pro Monat eingeschlossen werden, die über die Kardiologie im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn diagnostiziert werden. Diese werden im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn vollumfänglich internistisch-kardiologisch untersucht (inkl. Echokardiographie und, wenn medizinisch indiziert, invasive Diagnostik und Kardio-MRT). Des Weiteren erfolgt eine Blutentnahme zur Bestimmung kardiovaskulärer Parameter (Blutbild, Hämoglobin, CRP, Elektrolyte, Retentionsparameter, NT-proBNP, Aldosteron, Kortison u. a.). Falls eine Änderung der Medikation umgesetzt wird, muss eine stabile Phase von mindestens 3 Monaten dem Einschluss in die Studie vorgeschaltet sein. Bereits stabile Patienten können unmittelbar in die Studie eingeschlossen werden.

Im Anschluss werden die Probanden im Forschungsmodul der Neurologischen Klinik, Sektion Vaskuläre Neurologie, in Zusammenarbeit mit dem DZNE weiter untersucht. Hierzu erfolgt eine Blutentnahme für Biobanking inkl. genetischer Untersuchungen (z. B. ApoE Status) sowie eine ausführliche neuropsychologische Testung. Darüber hinaus erfolgt am DZNE eine ausführliche MRT-Untersuchung des Gehirns (3T und 7T) zur genauen Untersuchung funktioneller und struktureller Veränderungen, die für kognitive Leistungen relevant sind. Diese Untersuchungen werden jährlich wiederholt. Wir antizipieren, dass wir pro Jahr 24-36 Probanden einschließen werden. Die Studie ist auf eine Laufzeit von 5 Jahren ausgelegt, so dass mit einer Gesamtzahl von 120-180 Probanden gerechnet werden kann, was der weltweit größten Studie zu dieser Fragestellung entsprechen würde.

Beantragte Mittel

Wir beantragen Mittel zur Einstellung einer Study Nurse, die zu 100 % am Universitätsklinikum Bonn angestellt werden soll. Diese Study Nurse wird die Probanden am Gemeinschaftskrankenhaus Bonn und am Universitätsklinikum


Bonn betreuen und erhält eine kostenneutrale Gestellung ans DZNE, um dort ebenfalls Zugang zur Infrastruktur zu erhalten. Die jährlichen Kosten belaufen sich auf €48.000 (Arbeitgeberbrutto, berechnet für Entgeltgruppe 8 Stufe 2 nach Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft). Von Seiten der Abteilung für Kardiologie wird ein Promotionskandidat die Studie begleiten; hier fallen keine Kosten an.

Darüber hinaus beantragen wir Mittel in Höhe von €12.000 pro Jahr, die für Verbrauchsmaterialien, Biobanking, Genetik, Neuropsychologie und MRT benötigt werden. Diese Mittel müssten dem UKB (Arbeitsgruppe Prof. Petzold) zur Verfügung gestellt werden.

Bonn, den 8. November 2018



Prof. Dr. Gabor Petzold
Leiter Sektion Vaskuläre Neurologie
Universitätsklinikum Bonn



Priv.-Doz. Dr. Luciano Pizzulli
Chefarzt Kardiologie
Gemeinschaftskrankenhaus Bonn

Literatur

1. Demuth HU, Dijkhuizen RM, Farr TD, Gelderblom M, Horsburgh K, Iadecola C, Mcleod DD, Michalski D, Murphy TH, Orbe J, Otte WM, **Petzold GC**, Plesnila N, Reiser G, Reymann KG, Rueger MA, Saur D, Savitz SI, Schilling S, Spratt NJ, Turner RJ, Vemuganti R, Vivien D, Yepes M, Zille M, Boltze J. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders. Restor Neurol Neurosci 2017 35: 87-103.
2. Saggu R, Schumacher T, Gerich F, Rakers C, Tai K, Delekate A, **Petzold GC**. Astroglial NF-κB contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. Acta Neuropathol Commun 2016 4: 76.
3. **Petzold GC**, Murthy VN. Role of astrocytes in neurovascular coupling. Neuron 2011 71: 782-797.
4. Kindermann I, Fischer D, Karbach J, Link A, Walenta K, Barth C, Ukena C, Mahfoud F, Köllner V, Kindermann M, Böhm M. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study. Eur J Heart Fail 2012 14: 404-413.