

**Diplomarbeit**

**Harnsäure und deren Einfluss auf den akuten  
ischämischen Schlaganfall**

eingereicht von

**Tobias Kofler**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Neurologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Reiter**

und

**Dott.ssa Isabella Colonna**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 09. 02. 2020*

*Tobias Kofler eh*

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gudrun Reiter und Frau Dott.ssa Isabella Colonna für die gewissenhafte Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche mir dieses Studium ermöglicht haben und mir immer zur Seite gestanden sind.

Ein großes Dankeschön geht auch an all jene Personen, welche meine Studienzeit in Graz bereichert haben.

# Zusammenfassung

**Hintergrund:** Harnsäure ist das Abbauprodukt des Purin-Stoffwechsels und spielt aufgrund ihrer einerseits antioxidativen, andererseits aber auch prooxidativen Eigenschaften sowohl in der Abwehr als auch in der Entstehung von Oxidativem Stress eine wichtige Rolle. Während hohe Harnsäurespiegel einerseits mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Gicht sowie verschiedenen kardiovaskulären Krankheiten einhergehen, wird Harnsäure andererseits als potentiell neuroprotektive Substanz mit günstigen Auswirkungen auf den Verlauf des akuten ischämischen Schlaganfalls gehandelt. Zunächst wird in dieser Arbeit ein allgemeiner Überblick zu den Themen Harnsäure und Hyperurikämie geschaffen. Anschließend werden anhand einer Übersicht zur aktuellen Studienlage die verschiedenen Einflüsse der Harnsäure auf den ischämischen Schlaganfall diskutiert und des Weiteren erörtert, ob eine therapeutische Harnsäuregabe in Zukunft eine mögliche Therapieoption zusätzlich zur rt-PA-Therapie bei Schlaganfällen darstellen könnte.

**Methoden:** Eine Literaturrecherche zum Thema Harnsäure und Schlaganfall wurde durchgeführt. Als Quellen dienten dabei Studien, die über Pubmed gefunden wurden. Des Weiteren wurden verschiedene aktuelle Fachbücher und Leitlinien als Quellen herangezogen. Die Suche auf Pubmed erfolgte anhand passender MeSH-Terms sowie im Freitext. Zusätzlich wurde Literatur zum Thema aus den Literaturverzeichnissen inkludierter Arbeiten miteinbezogen.

**Resultate:** Erhöhte Harnsäurespiegel gehen mit erhöhter Schlaganfall-Inzidenz und -Mortalität in beiden Geschlechtern einher, Hyperurikämie kann somit wohl zu den Risikofaktoren des Schlaganfalls gezählt werden.

Gleichzeitig sind hohe Harnsäurespiegel in verschiedenen Studien mit niedrigeren NIHSS-Scores und niedrigeren mRS-Scores assoziiert. Diese Beobachtungen sprechen für einen günstigen Einfluss von Harnsäure auf den Verlauf des Schlaganfalls. Studien im Zell- und Tiermodell, in denen eine therapeutische Harnsäuregabe getestet wurde, konnten zudem Zusammenhänge zwischen Harnsäureverabreichung und vermindertem neuronalen Zelltod, verminderter ROS-Bildung, kleineren Infarkt volumina und geringeren neurologischen Defiziten, sowie verminderter Schädigung durch Hyperämie in der Reperfusionphase nachweisen. Auch wurden durch die kombinierte Therapie mit Harnsäure und rt-PA bessere Ergebnisse erzielt als durch eine jeweilige Einzeltherapie.

Diese vielversprechenden Ergebnisse könnten auf einen möglichen therapeutischen Nutzen einer Harnsäuretherapie hindeuten. Im klinischen Setting konnte bislang allerdings kein signifikanter Effekt einer Harnsäureverabreichung auf das Outcome des Schlaganfalls nachgewiesen werden. Die Resultate verschiedener Subgruppenanalysen einer Studie liefern dennoch Hinweise auf einen möglichen therapeutischen Effekt einer Harnsäuregabe. Da es bislang jedoch noch keine weiteren Vergleichsstudien gibt, bedarf es weiterer Arbeiten, um genauere Aussagen über die Auswirkungen einer Harnsäuretherapie auf den Verlauf des ischämischen Schlaganfalls tätigen zu können.

## Abstract

**Background:** Uric acid is the final product of purine metabolism. Because of its antioxidant but also prooxidant properties it plays an important part in the defense but at the same time also in the generation of oxidative stress. On one hand, high levels of plasma uric acid are associated with an increased risk for Gout and different types of cardiovascular disease. On the other hand, uric acid is discussed as a potentially neuroprotective agent, that could have beneficial effects on the clinical course of ischemic stroke. In the introduction of this diploma thesis an overview on the topics uric acid and hyperuricemia is given. Then, by reviewing recent literature, the influence of uric acid on ischemic stroke is discussed in order to find out whether an administration of uric acid could have beneficial effects on patients with ischemic stroke and might therefore represent an additional therapeutic option for the future.

**Methods:** A literature search on Pubmed was conducted. References were identified using appropriate Mesh-Terms as well as different combinations of search keywords. The reference lists from included works were screened in order to find additional studies on the topic. Recently published guidelines and further information out of textbooks were also used as sources for this thesis.

**Results:** High levels of plasma uric acid are associated with an increased incidence of ischemic stroke and increased Stroke-Mortality in both sexes. Hyperuricemia can therefore probably be labeled as a risk factor for ischemic stroke.

On the other hand, results from different studies showed an association between high levels of plasma uric acid and lower NIHSS-Scores as well as lower mRS-Scores. These findings suggest that uric acid might have a beneficial effect on the clinical course of ischemic stroke. Preclinical studies, testing a therapeutic use of uric acid, found associations between uric acid therapy and a decrease of neuronal cell death, less ROS-formation, smaller infarct volume, lower neurological deficit and less damage due to hyperemia at reperfusion. It is worth mentioning that the combined therapy of uric acid and rt-PA showed better results than monotherapy.

These promising findings suggest that a therapeutic use of uric acid could be beneficial for stroke patients. However, the results of a clinical trial in which patients were treated with uric acid did not show any significant effects on stroke-outcome. However, subgroup analyses of the trial provided encouraging results. At this moment there still aren't any

comparative studies. Further clinical trials in the future are needed to determine if uric acid therapy can have a significant impact on the clinical course of ischemic stroke.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
1 Methoden .....	9
2 Einleitung .....	10
2.1 Harnsäure .....	10
2.1.1 Harnsäure-Entstehung .....	10
2.1.2 Ausscheidung von Harnsäure .....	11
2.2 Hyperurikämie .....	12
2.2.1 Hyperurikämie als Risikofaktor für Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	13
2.3 Harnsäure und Oxidativer Stress .....	15
2.3.1 Antioxidative Eigenschaften der Harnsäure .....	16
2.3.2 Prooxidative Eigenschaften der Harnsäure .....	17
3 Ergebnisse - Resultate .....	19
3.1 Harnsäure und der ischämische Schlaganfall .....	19
3.1.1 Harnsäure und Schlaganfall-Inzidenz .....	19
3.1.1.1 Harnsäure und Schlaganfall-Mortalität .....	21
3.1.2 Verbrauch von Antioxidantien während des akuten ischämischen Schlaganfalls .....	22
3.1.2.1 Verbrauch von Harnsäure während des akuten ischämischen Schlaganfalls .....	23
3.1.3 Harnsäure und die akute Phase des ischämischen Schlaganfalls .....	25
3.1.3.1 Harnsäure und das Infarktvolumen .....	25
3.1.3.2 Harnsäure und der NIHSS-Score .....	26
3.1.3.3 Harnsäure und Veränderungen des NIHSS-Scores .....	28
3.1.3.4 Harnsäure und Stroke Progression .....	30
3.1.3.5 Harnsäure und das funktionelle Kurzzeit-Outcome .....	30
3.1.4 Harnsäure und das funktionelle Langzeit-Outcome .....	31
3.1.4.1 Funktionelles Outcome in Abhängigkeit des Geschlechts .....	34
3.1.5 Therapeutische Harnsäure-Verabreichung .....	36
3.1.5.1 Harnsäure-Effekte in vitro .....	36
3.1.5.2 Harnsäure-Effekte im Tiermodell .....	38
3.1.5.3 Klinische Versuche der Harnsäure-Verabreichung .....	40
4 Diskussion .....	43
5 Conclusio .....	46
6 Literaturverzeichnis .....	47



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 .....	24
Abbildung 2 .....	33
Abbildung 3 .....	39

# 1 Methoden

Diese Diplomarbeit setzt sich in Form eines narrativen Reviews mit den Zusammenhängen zwischen Harnsäure und dem akuten ischämischen Schlaganfall auseinander.

Dafür wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Als Quellen diente dabei Literatur, die über Pubmed gefunden wurde. Des Weiteren wurden verschiedene aktuelle Fachbücher und Leitlinien als Quellen herangezogen.

Die Suche auf Pubmed erfolgte anhand passender MeSH-Terms sowie im Freitext. Zusätzlich wurden zum Thema passende Studien aus den Literaturverzeichnissen inkludierter Arbeiten miteinbezogen. Für die Recherche wurde lediglich Literatur in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt.

Nicht einbezogen wurden Arbeiten, in denen:

- bei der Einteilung des PatientInnenkollektivs nicht zwischen PatientInnen mit ischämischem und hämorrhagischem Infarkt unterschieden wurde.
- zusätzlich zu Harnsäure weitere Medikation, welche Einfluss auf den Harnsäurespiegel hat, verabreicht wurde.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Harnsäure**

Harnsäure ist ein biologisch aktives Molekül, welches im Plasma sowie in niedrigeren Konzentrationen auch intrazellulär und in allen Körperflüssigkeiten nachweisbar ist. Bei physiologischem pH-Wert ist Harnsäure vor allem in Form von Urat, der ionisierten Form der Harnsäure, nachweisbar. Die Höhe des Harnsäurespiegels wird vom Ausmaß der Produktion und der renalen und intestinalen Ausscheidung bestimmt. Dabei wird der Harnsäurespiegel auch von den Purinen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, mit beeinflusst (1–5).

Der durchschnittliche Harnsäurespiegel liegt knapp unter der Löslichkeitsgrenze, weshalb ein Anstieg über dem Normbereich mit Kristallbildung in Gelenken, Nieren oder auch in Sehnenscheiden einhergehen kann (6).

Harnsäure spielt aufgrund ihrer einerseits antioxidativen, andererseits aber auch prooxidativen Eigenschaften eine wichtige Rolle sowohl in der Abwehr als auch in der Entstehung von Oxidativem Stress. Auf der einen Seite ist Harnsäure nämlich ein wichtiges Antioxidans, das die Konzentration anderer Antioxidantien im Plasma um das fast 10-fache übersteigt. Als solches wirkt Harnsäure der Entstehung von Oxidativem Stress entgegen. Auf der anderen Seite führt Harnsäure selbst über verschiedene Mechanismen zur vermehrten Bildung von weiteren Radikalen und damit wiederum zu vermehrtem Auftreten von Oxidativem Stress (2,7–9).

#### **2.1.1 Harnsäure-Entstehung**

Der Großteil der im Organismus entstehenden Harnsäure wird in der Leber und im Darm gebildet. Der Abbau der im Stoffwechsel entstehender Purine erfolgt in den Hepatozyten. Die in der Nahrung enthaltenen Purine hingegen werden direkt im Darm zu Harnsäure abgebaut und gelangen von dort in die Blutbahn (10,11).

Urat, die ionisierte Form der Harnsäure, ist das Endprodukt des Purinabbaus. Die Purinnukleotide gehen aus der Spaltung von DNA und RNA durch Nucleasen hervor. Durch spezifische Purin-5'-Nucleotidasen werden die Purinnukleotide zu Nucleosiden gespalten. Anschließend wird die N-glykosidische Bindung der Nucleoside Inosin,

Xanthosin und Guanosin mithilfe von Nucleosid-Phosphorylasen weiter gespalten, wodurch die Purinbasen Hypoxanthin, Xanthin und Guanin sowie Ribose-1-Phosphat als Nebenprodukt entstehen. Adenosin kann nicht durch die Nucleosid-Phosphorylasen gespalten werden und wird deshalb durch die Adenosindesaminase in Inosin umgewandelt. In einem nächsten Schritt wird Guanin durch die Guanase in Xanthin umgewandelt. Durch die Xanthin-Oxidase und deren Isoform, der Xanthindehydrogenase, wird Hypoxanthin ebenfalls in Xanthin umgewandelt. Aus Xanthin geht nun unter Einwirkung der Xanthindehydrogenase/-oxidase Harnsäure als das Endprodukt des Purinabbaus hervor. An einem Tag gelangt durch den intrazellulären Purinabbau 4-6 mmol ins Blut, was in etwa 0,65-1 g entspricht (6,10).

Während in verschiedenen anderen Säugern Harnsäure durch das Enzym Uricase weiter in das besser lösliche Allantoin umgewandelt werden kann, kann Harnsäure im Menschen nicht weiter metabolisiert werden. Das liegt daran, dass in Menschen die Expression des Uricase-Gens durch zwei Mutationen, welche vorzeitige Stop-Codons verursachen, verhindert wird. Das Fehlen der Uricase führt in Kombination mit der hohen Reabsorption filtrierter Harnsäure in der Niere dazu, dass in Menschen zehnmal höhere Harnsäurespiegel als in anderen Säugern nachweisbar sind. (1,12,13).

### **2.1.2 Ausscheidung von Harnsäure**

Ein Drittel der Harnsäureausscheidung erfolgt über Epithelzellen des GI-Trakts, der Rest wird über die Niere ausgeschieden. Harnsäure ist im Plasma zu 98 % als Na-Urat gelöst und wird frei filtriert. Die Reabsorption von Harnsäure und Urat findet vor allem im proximalen Tubulus statt, dabei sind die beiden Stoffe aufgrund ihres hydrophilen Charakters von Transporthilfen abhängig. Diese Transporthilfe wird von einem Anionenaustauschprotein, dem URAT1-Protein, bereitgestellt. Dass URAT-1 eine wichtige Funktion für die Reabsorption von Harnsäure und damit für deren Homeostase hat, veranschaulichen die Ergebnisse einer Studie (14), in der bei PatientInnen mit renaler Hypourikämie eine Loss-of-Function Mutation im URAT-1 kodierenden Gen nachgewiesen werden konnte. Das Transportprotein URAT-1 ist am luminalen Epithel des proximalen Tubulus zu finden, nicht aber im distalen Tubulus. Der distale Anteil des Nephrons und das Sammelrohr sind für Harnsäure und Urat kaum durchlässig. Insgesamt wird ein Großteil der glomerulär filtrierten Harnsäure und Urates reabsorbiert, lediglich 10% werden letztlich ausgeschieden (3,10,14,15).

## 2.2 Hyperurikämie

Die Menge der im Körper anfallenden Harnsäure wird durch das Ausmaß des Zellumsatzes im Organismus sowie durch die Zufuhr von außen maßgeblich mitbestimmt. Erhöhte Harnsäurespiegel spielen in der Entstehung der Gicht eine entscheidende Rolle. Daneben sind sie auch mit vermehrtem Auftreten einer Vielzahl weiterer Erkrankungen assoziiert. Darunter fallen verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Auch eine erhöhte Schlaganfallinzidenz konnte in Verbindung mit erhöhten Harnsäurespiegeln in verschiedenen Arbeiten festgestellt werden (16–21).

Bislang existiert noch keine einheitliche Definition für Hyperurikämie. Verschiedene Studien sind sich zwar darin einig, dass die Grenzwerte bei Frauen niedriger anzusetzen sind als bei Männern, allerdings werden diese Grenzwerte meist unterschiedlich definiert. Andere Studien hingegen unterscheiden in ihrer Definition für Hyperurikämie nicht zwischen Männern und Frauen. Auch hier finden sich allerdings von Studie zu Studie unterschiedlich festgesetzte Grenzwerte (22,23).

So werden in manchen Arbeiten erhöhte Harnsäurewerte mit einem Überschreiten einer Konzentration von 6 mg/dl bei Frauen und 7 mg/dl bei Männern definiert, andere Arbeiten wiederum definieren Werte über 6 mg/dl oder Werte über 7 mg/dl geschlechtsunabhängig als Hyperurikämie. Wiederum andere Studien definieren eine Konzentration über 6.8 mg/dl als Hyperurikämie, da bei Überschreiten dieser Konzentration bei physiologischem pH und physiologischer Temperatur Harnsäurekristalle ausfallen. Die Unterschiede in der Definition erschweren in der Folge die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (23–27).

Eine genetisch bedingte verminderte renal-tubuläre Harnsäureausscheidung ist die häufigste Ursache für die primäre Hyperurikämie. Diese kommt durch Veränderungen in einem Hauptgen sowie durch Veränderungen in modifizierenden Genen und Umweltfaktoren zustande. Eine weitere Ursache für die primäre Hyperurikämie ist eine gesteigerte endogene Harnsäuresynthese. Hierbei liegen Enzymdefekte oder Störungen der Regulation des Purinstoffwechsels vor. Mutationen im Hypoxanthin-Guanin-Phosphorybosyltransferase-Gen (HPRT) und im Phosphoribosylpyrophosphatsynthetase-Gen spielen dabei eine große Rolle (22,28).

Zu einer sekundären Hyperurikämie, welche durch die Überproduktion von Harnsäure bedingt ist, kann es bei gesteigertem Nucleinsäureumsatz kommen. Ein solcher vermehrter

Umsatz kann bei lymphatischer und myeloischer Leukämie sowie bei hämolytischer Anämie oder Psoriasis beobachtet werden. Des Weiteren sind verschiedene Nierenerkrankungen ebenfalls für das sekundäre Auftreten von Hyperurikämie aufgrund verminderter renaler Ausscheidung verantwortlich (29).

Der Konsum von Nahrungsmitteln, die einen Puringehalt von mehr als 200 mg/100 g vorweisen, geht vor allem bei hohem Hypoxanthin-Gehalt mit einem erhöhten Risiko für Hyperurikämie einher. Zu diesen Lebensmitteln gehört vor allem rotes Fleisch und Fisch, deren Konsum in verschiedenen Studien mit dem Auftreten von Hyperurikämie assoziiert war. Purin-reiche Gemüsesorten sind wider Erwarten nicht mit vermehrtem Auftreten von Hyperurikämie assoziiert (30,31).

Der Alkoholkonsum korreliert ebenfalls mit dem Risiko für Hyperurikämie. Der von Alkohol verursachte Anstieg des Harnsäurespiegels beruht dabei auf einer vermehrten Harnsäureproduktion, gleichzeitig aber auch auf einer verminderten renalen Exkretion. Die verminderte Exkretion kann insofern erklärt werden, als dass Alkoholabusus oft mit der Entwicklung einer metabolischen Azidose einhergeht. Erhöhte Lactat- und Ketosäurespiegel führen hierbei zu einer Stimulation von URAT-1, worauf es zu einer vermehrten Rückresorption von Harnsäure kommt. Des Weiteren ist der hohe Puringehalt in einigen alkoholischen Getränken wahrscheinlich mitverantwortlich für den Anstieg des Harnsäurespiegels nach deren Konsum (29,31–33).

### **2.2.1 Hyperurikämie als Risikofaktor für Kardiovaskuläre Erkrankungen**

Erhöhte Harnsäurespiegel sind unter anderem mit Dyslipidämie, Übergewicht, gestörtem Glucose-Metabolismus sowie mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Diese pathologischen Zustandsbilder nehmen wiederum eine wichtige Rolle in der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ein. Des Weiteren sprechen verschiedene Studienergebnisse dafür, dass Harnsäure zusätzlich als ein unabhängiger Risikofaktor für Kardiovaskuläre Erkrankungen betrachtet werden kann (34–39).

Der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und dem Auftreten von Hypertonie wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht. Eine Metaanalyse von Grayson et al. (17), welche die Daten von insgesamt 55.607 PatientInnen untersuchte, stellte fest, dass Hyperurikämie mit einem erhöhten Risiko für das Entwickeln eines Hypertonus einhergeht. Das gepoolte

Relative Risiko (RR) für einen Anstieg des Harnsäurespiegels um 1 mg/dl betrug dabei 1.13. Diese Ergebnisse decken sich mit jenen einer weiteren Metaanalyse von Wang J. et al. (18), in der das relative Risiko für das Auftreten einer Hypertonie 1.15 betrug.

Auch haben verschiedene Studien eine Assoziation zwischen Harnsäurespiegeln und Vorhofflimmern festgestellt. So beschreibt eine Arbeit von Tamariz et al. (40) ein bei ansteigenden Harnsäurespiegeln erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern (Hazard Ratio (HR) = 1.16). Diese Assoziation war dabei unter anderem verstärkt bei Frauen sowie StudienteilnehmerInnen mit dunklem Hautcolorit nachweisbar (40).

In einer Studie aus Japan (41) mit 285.882 StudienteilnehmerInnen konnte ebenfalls eine unabhängige Assoziation zwischen dem Harnsäurespiegel und Vorhofflimmern nachweisen. Die Odds Ratio für das Auftreten von Vorhofflimmern in Abhängigkeit des Harnsäurespiegels betrug dabei bei Frauen 1.44 und bei Männern 1.19 (41).

Die Resultate einer Metaanalyse ergaben zudem, dass das relative Risiko für Vorhofflimmern bei PatientInnen mit einem Harnsäurespiegel über 7 mg/dl im Vergleich zu PatientInnen mit niedrigeren Konzentrationen bei 1.67 liegt (42).

Verschiedene Studien haben sich mit den Zusammenhängen zwischen den Harnsäurespiegeln und dem Auftreten systolischer Herzinsuffizienz beschäftigt. Die Ergebnisse einer Metaanalyse ergaben dabei ein um 19 % gesteigertes Risiko für jede Zunahme des Harnsäurespiegels um 1 mg/dl. In einer anderen Studie wiesen PatientInnen im höchsten Harnsäure-Quartil gegenüber PatientInnen im niedrigsten Quartil ein 6-fach erhöhtes Risiko für das Erkranken an einer systolischen Herzinsuffizienz auf. In zwei weiteren Studien konnte die Assoziation zwischen Harnsäurespiegel und Herzinsuffizienz lediglich für einige Subpopulationen nachgewiesen werden, nicht aber für die gesamte Population. Bei PatientInnen, die bereits an einer systolischen Herzinsuffizienz leiden, ist der Harnsäurespiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert (19,43–46).

Erhöhte Harnsäurespiegel scheinen in der normalen Bevölkerung keinen Risikofaktor für das Auftreten der koronaren Herzkrankheit darzustellen. In Hochrisikogruppen und PatientInnen mit manifester koronarer Herzkrankheit wiederum kamen eine Vielzahl verschiedener Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen, ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und der koronaren Herzkrankheit lässt sich nicht aufzeigen (34).

## **2.3 Harnsäure und Oxidativer Stress**

Oxidativer Stress entsteht aufgrund einer Störung des Gleichgewichts zwischen der Bildung von Reaktiven Oxygen Species (ROS) und der antioxidativen Abwehrmechanismen. Dieses Ungleichgewicht beeinträchtigt in der Folge die Funktion verschiedener Gewebe. Verschiedene Krankheitsbilder stehen in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von Oxidativem Stress. Dazu gehören unter anderem auch verschiedene Kardiovaskuläre Erkrankungen und der akute ischämische Schlaganfall (47,48).

Die ROS entstehen als ein Nebenprodukt im oxidativen Stoffwechsel biologischer Systeme. Eine Vielzahl von ROS wird in den Mitochondrien produziert, dazu gehören Superoxid-, Wasserstoffperoxid- und Hydroxyl-Radikale. Bei einem Anstieg deren Produktion kommt es zu einer Schädigung verschiedener zellulärer Proteine, Lipide und Nucleinsäuren. Aus den geschädigten Makromolekülen können in der Folge weitere freie Radikale entstehen. Zu vermehrter endogener Produktion freier Radikale kommt es unter anderem durch Immun-Zell-Aktivierung, Entzündungsreaktionen, Ischämie, Infektionen oder Tumorerkrankungen (49–54).

Ein besonders anfälliges Gewebe gegenüber schädigenden Wirkungen durch freie Radikale ist das Gehirn. Gründe dafür sind der hohe Sauerstoffverbrauch, ein hoher Gehalt von Eisen und Lipiden sowie ein niedriger Anteil an antioxidativen Abwehrmechanismen. Der neuronale Zelltod, der unter ischämischen Bedingungen auftritt, wird zu einem nicht unerheblichen Teil durch direkte oder indirekte oxidative Schädigungen von Nucleinsäuren und Makromolekülen verursacht. So kamen Studien zu dem Ergebnis, dass Radikale neben einer direkter Zellschädigung auch über ein Hochregulieren verschiedener Gene zur vermehrten Expression proinflammatorischer Zytokine und endothelialer Adhäsionsmoleküle, wie Selectine und ICAM-1, führen könnten. Unter experimentellen Bedingungen konnte nachgewiesen werden, dass eine Ischämie mit anschließender Reperfusion einen raschen Anstieg von ROS bedingt (3,48,55–57).

Harnsäure ist ein wichtiges Antioxidans im Plasma. Neben protektiven Effekten wurden Harnsäure aber auch entzündungsfördernde und prooxidative Eigenschaften nachgewiesen.



Somit ist Harnsäure sowohl an der Produktion als auch an der Abwehr von freien Radikalen beteiligt (2,3,13,58,59).

### **2.3.1 Antioxidative Eigenschaften der Harnsäure**

Harnsäure ist ein Antioxidans, dessen Konzentration die Spiegel anderer Radikalfänger im Plasma um fast das 10-fache übersteigt. (3,13,59).

In einer Studie (13) konnte in vitro nachgewiesen werden, dass Harnsäure in seiner Funktion als Radikalfänger gegen Peroxyl-, Hydroxyl- und Singulett-Sauerstoffradikale wirksam ist. Bei der Reaktion mit Reaktiven Oxygen Spezies (ROS) wird Harnsäure unter anderem zu Allantoin oxidiert. Die Bestimmung von Harnsäure und Allantoin ist somit ein wichtiges Werkzeug für die Quantifizierung von Oxidativem Stress (2,13,60,61).

Harnsäure fungiert auch als Radikalfänger für die beim Zerfall von Peroxynitrit entstehenden ROS. Peroxynitrit entsteht bei der Reaktion von Stickstoffmonoxid und dem Superoxid-Anion und ist ein starkes Oxidationsmittel, welches mit nahezu allen Zellbestandteilen reagieren und dadurch Zellschäden hervorrufen kann. Im Plasma reagiert Peroxynitrit 920-mal schneller mit CO<sub>2</sub> als mit Harnsäure. Man geht davon aus, dass Harnsäure von den im Anschluss an diese Reaktion entstehenden Radikalen NO<sub>2</sub> und CO<sub>3</sub><sup>-</sup> oxidiert wird (2,62–65).

Harnsäure in seiner Rolle als Radikalfänger könnte des Weiteren der akuten Aktivierung von proinflammatorischen Zellen durch freie Radikale entgegenwirken. Dies suggerieren die Ergebnisse einer Studie, in der nachgewiesen werden konnte, dass eine therapeutische Verabreichung von Harnsäure bei PatientInnen mit hämorrhagischem Schock zu einer verminderten neutrophilen Infiltration der Leber führt (9,66).

Neben der Funktion als Radikalfänger kann Harnsäure auch indirekt antioxidative Wirkungen entfalten. Durch eine Chelatkomplexbildung von Harnsäure mit verschiedenen Metallen werden diese in eine schlechter reaktive Form überführt und können in der Folge keine Reaktionen von freien Radikalen katalysieren (2,59,67,68).

Vitamin C repräsentiert ein weiteres wichtiges Antioxidans. Harnsäure verhindert über eine Chelatkomplexbildung mit Eisen-Ionen dessen Oxidation und damit den Abfall des Vitamin-C-Spiegels (3,69).

SOD3 wiederum ist ein Enzym, das eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der endothelialen und vaskulären Funktion spielt. Es katalysiert die Reaktion des Superoxid-

Anions zu  $\text{H}_2\text{O}_2$ , das Endothel wird über eine Verringerung der Superoxid-Konzentration geschützt. Der Abbau von SOD3 wird durch Harnsäure inhibiert (3,70).

Die antioxidative Wirkung der Harnsäure ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So wirkt Harnsäure lediglich in hydrophiler Umgebung antioxidativ. Zusätzlich ist die Anwesenheit von Vitamin C im Plasma essenziell für die regelrechte Funktion der Harnsäure als Radikalfänger. Auch kann die Anwesenheit von Bikarbonat die antioxidative Wirkung von Harnsäure beeinträchtigen. Sie verhindert im intrazellulären Milieu die durch Harnsäure erfolgende Inhibierung der Tyrosin-Nitrosylierung, diese führt in der Folge zu oxidativen Schäden von Proteinen innerhalb der Zelle (9,63,71).

### **2.3.2 Prooxidative Eigenschaften der Harnsäure**

Neben antioxidativen und protektiven Eigenschaften werden Harnsäure paradoxerweise auch prooxidative und entzündungsfördernde Wirkungen zugeschrieben. So sind erhöhte Harnsäurespiegel mit vermehrtem Auftreten verschiedener kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen assoziiert, in denen Oxidativer Stress sowie oxidative Modifizierung von Lipiden und Proteinen in der Pathogenese eine wichtige Rolle spielen (9,72).

Die Bildung von freien Radikalen aus Harnsäure kann über verschiedene Mechanismen erfolgen. Die Radikale, welche aus Harnsäure entstehen, entsprechen dabei unterschiedlichen Abbau-Stufen des Urat-Moleküls. Das einfach negativ geladene Urat-Anion ist ein Radikal mit intaktem Purinring. Es kann durch die Reaktion von Harnsäure mit verschiedenen Radikalen, wie etwa  $\text{RO}_2$ , OH, Peroxynitrit oder dem Häm-Protein- und dem  $\text{H}_2\text{O}_2$ -System entstehen. Weitere Formen von Radikalen, welche aus dem Urat-Molekül entstehen, sind Verbindungen mit Kohlenstoff-Zentrum, bei denen der Purin-Ring der Harnsäure in Folge einer Reaktion mit einem weiteren Radikal, wie zum Beispiel Peroxynitrit, aufgebrochen wurde (2,7–9).

Jene Radikale, welche als Produkt der Reaktion von Harnsäure mit anderen Oxidantien entstehen, scheinen in der Folge vor allem Lipide wie LDL oder Membranen zu oxidieren. Die oxidierten Lipide können nun wiederum mit Harnsäure reagieren, sodass weitere Harnsäure-Radikale entstehen. Auch wirkt sich das hydrophobe Milieu ungünstig auf die antioxidativen Effekte der Harnsäure aus (9,73,74).

Neben der direkten Entstehung von freien Radikalen aus Urat-Molekülen kann Harnsäure auch in anderer Form zur vermehrten Radikalbildung beitragen. So kommt es unter dem Einfluss von Harnsäure zu einer Aktivierung der intrazellulären Superoxid-Bildung durch die Enzymfamilie der NADPH-Oxidasen. In der Folge werden die entstehenden Superoxid-Radikale in weiteren Reaktionen in andere Radikale umgewandelt. Die Produktion von Superoxid durch die NADPH-Oxidasen hat in verschiedenen Zelltypen und Geweben eine große Bedeutung bezüglich der Entstehung von ROS und Oxidativem Stress (9).

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse einer Studie, dass Harnsäure in vitro die Synthese verschiedener proinflammatorischer Moleküle stimuliert. Dazu gehören das Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1), Interleukin 1 $\beta$ , Interleukin 6 und TNF-Alpha (2,75).

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit den prooxidativen Eigenschaften der Harnsäure in unterschiedlichen Zelltypen:

Eine Studie (76) konnte dabei nachweisen, dass Harnsäure die CRP-Expression sowohl in Gefäßmuskelzellen als auch in Endothelzellen stimuliert. Dieses konnte bereits bei Harnsäurekonzentrationen von  $\geq 6$  mg/dl beobachtet werden, und lässt darauf schließen, dass Harnsäure bereits in physiologischen Konzentrationen zur CRP-Expression beiträgt (76).

In renalen Tubulus-Zellen wiederum konnte nachgewiesen werden, dass Harnsäure zur epithelialen mesenchymalen Transition (EMT) beiträgt. Die EMT spielt in der Pathogenese der Nierenfibrose eine wichtige Rolle (58,77,78).

Über die durch Harnsäure induzierte Aktivitätsteigerung der NADPH-Oxidase werden in Adipozyten vermehrt ROS produziert. Zusätzlich induzierte Harnsäure eine vermehrte Lipidperoxidation (58,79)

In kultivierten Hepatozyten kommt es unter dem Einfluss von Harnsäure zu vermehrtem mitochondrial-medierten Oxidativen Stress. Auch steigert Harnsäure die NADPH-Oxidase-Aktivität, was wiederum zu vermehrtem Oxidativen Stress führt. Unter dessen Einwirkung kommt es anschließend zur Verfettung der Hepatozyten (58,80,81).

## **3 Ergebnisse - Resultate**

### **3.1 Harnsäure und der ischämische Schlaganfall**

Bei Schlaganfällen wird dem Hirngewebe durch eine Perfusionsstörung zu wenig Sauerstoff zugeführt, was in der Folge zu einer Funktionsbeeinträchtigung und anschließend zum Absterben von Hirngewebe führt. Der ischämische Schlaganfall kann dabei als Folge von arterio-arteriellen Embolien der großen extra- und intrakraniellen Gefäße, Stenosen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien, kardialen Embolien, mikroangiopathischen Gefäßverschlüssen, hämodynamischen oder anderen Störungen auftreten. Auch gemischt hämodynamisch-embolische Vorgänge sind möglich (82,83).

Weltweit zählt der ischämische Schlaganfall zu den häufigsten Ursachen frühzeitigen Todes. Die Inzidenz des akuten ischämischen Schlaganfalls liegt in den Industrienationen zwischen 110 und 220 / 100.000 Personen. Die Prävalenz wiederum liegt zwischen 2000-2500 / 100.000 Personen (84,85).

Der neuronale Zelltod, der unter ischämischen Bedingungen auftritt, wird zu einem nicht unerheblichen Teil durch direkte oder indirekte oxidative Schädigungen von Nucleinsäuren und Makromolekülen verursacht (48).

Harnsäure ist sowohl an diversen pro- als auch antioxidativen Prozessen beteiligt. Aufgrund dieser Eigenschaften könnte Harnsäure sowohl das Auftreten und den Verlauf von Schlaganfällen mit beeinflussen. Eine Reihe von Studien haben die diesbezüglichen Zusammenhänge zwischen Harnsäure und ischämischen Schlaganfall untersucht (2,3,13,58,59).

#### **3.1.1 Harnsäure und Schlaganfall-Inzidenz**

Die Rolle von Harnsäure in der Entstehung von Schlaganfällen wird in vielen verschiedenen Studien diskutiert. Verschiedene Metaanalysen haben sich mit diesen Studien genauer auseinandergesetzt, um etwaige Zusammenhänge zwischen dem Harnsäurespiegel und dem vermehrtem Auftreten von Schlaganfällen aufzuzeigen (20,21). Weitere Studien untersuchen zudem die Beziehung zwischen Harnsäurekonzentrationen und dem Auftreten verschiedener Schlaganfall-Subtypen (86–88).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 (20) wurden 16 Studien mit insgesamt 238.449 teilnehmenden PatientInnen analysiert. Das relative Risiko (RR) für die Assoziation der Harnsäurespiegel mit der Inzidenz von Schlaganfällen wurde aus vier Studien berechnet (20). Eine aktualisierte Version dieser Metaanalyse (21) untersuchte im Jahr 2013 unter zusätzlichem Einschluss von neueren Studien zum Thema den gleichen Zusammenhang. Das untersuchte Studienkollektiv umfasste hierbei 1.042.358 Teilnehmer, das relative Risiko aus 13 Studien wurde berechnet (21). In beiden Arbeiten konnte unter Berücksichtigung verschiedener Störgrößen ein signifikantes, moderat erhöhtes Risiko (RR (20) = 1.47; RR (21) = 1.22) für das Auftreten eines Schlaganfalls bei PatientInnen mit Hyperurikämie nachgewiesen werden (20,21).

Eine weitere Studie von Longo-Mbenza et al. (89) untersuchte ebenfalls Zusammenhänge zwischen Hyperurikämie und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen anhand von 418 Studienteilnehmern. Hierbei verdoppelte Hyperurikämie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls (89).

Mit der Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen Harnsäure und dem Risiko des Auftretens von Schlaganfällen beschäftigte sich eine weitere Metaanalyse von Zhong et al. (90). 13 Studien mit insgesamt 428.287 Teilnehmern wurden einbezogen. Ein Harnsäureanstieg von 1 mg/dl war bei Männern mit einem RR von 1.11, bei Frauen mit einem RR von 1.10 assoziiert (90).

Eine andere Fall-Kontroll-Studie von Milionis et al. (86) untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nicht-embolischen Schlaganfällen und Harnsäurespiegeln bei 163 Personen mit Schlaganfall und 166 gesunden Kontrollen. Im Vergleich mit den PatientInnen im niedrigsten Harnsäure-Quintil, wurde bei PatientInnen im höchsten Quintil signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten eines Schlaganfalls festgestellt (Odds Ratio (OR) = 2.90) (86).

Mit etwaigen Zusammenhängen zwischen dem Auftreten eines cardio-embolischen Schlaganfalls und dem Harnsäurespiegel beschäftigte sich wiederum eine Arbeit von Yang et al. (88), welche 1077 PatientInnen mit nicht-embolischen Schlaganfall und 412 PatientInnen mit cardio-embolischen Schlaganfall in ihre Studie inkludierte. Gegenüber nicht-embolischer Schlaganfälle war das Auftreten von cardio-embolischen Schlaganfällen dabei mit erhöhten Harnsäurespiegeln assoziiert (88).

Eine Arbeit von Crosta et al. (87) hingegen untersuchte die Beziehung zwischen Harnsäurespiegel und lakunären Infarkten. 242 PatientInnen wurden dafür in die Studie eingeschlossen, im Verlauf wurden die Studienteilnehmer mittels CT untersucht. Es fand

sich eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe der Harnsäurespiegel und dem Vorhandensein, der Größe sowie der Anzahl Lakunärer Infarkte. Des Weiteren waren Harnsäurespiegel mit dem Vorhandensein Lakunärer Infarkte in der weißen Substanz, den Basalganglien und dem Pons assoziiert (87).

Die beiden Metaanalysen sowie eine weitere Studie beschreiben in ihren Ergebnissen allesamt eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen bei erhöhten Harnsäurespiegeln (20,21,89).

Dazu passend stehen erhöhte Harnsäurekonzentrationen in den weiteren Studien auch mit verschiedenen Subtypen von Schlaganfällen in Zusammenhang (86–88).

Die Ergebnisse von Zhong et al. deuten zudem darauf hin, dass das Risiko für Schlaganfälle mit steigenden Harnsäurespiegeln bei Männern und Frauen in gleichem Maße ansteigt (90).

Erhöhte Harnsäurespiegel können unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wohl zu den Risikofaktoren für den akuten ischämischen Schlaganfall hinzugezählt werden.

### **3.1.1.1 Harnsäure und Schlaganfall-Mortalität**

Neben dem Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen wurde in verschiedenen Studien auch untersucht, ob hohe Harnsäurespiegel auch mit einer erhöhten Schlaganfall-Mortalität in Zusammenhang stehen.

Zwei Meta-Analysen (20,21) haben sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt. Bei der Analyse von sechs Studien stellten Kim et al. (20) ein moderat erhöhtes Risiko (RR= 1.26) für das Auftreten eines tödlichen Schlaganfalls bei Studienteilnehmern mit Hyperurikämie im Vergleich zu Studienteilnehmern mit Normourikämie fest (20). Ein solcher Zusammenhang war auch in der Arbeit von Li et al. (21) bei der Analyse von 12 Studien nachweisbar (RR = 1.33).

Eine weitere Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 (91) untersuchte die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Harnsäure und dem Risiko für Schlaganfall-Mortalität bei Männern und Frauen. Für die Datenanalyse bei Männern wurden 5 Studien mit 340.391 Teilnehmern miteinbezogen. Dabei konnte eine non-lineare Korrelation zwischen steigenden Harnsäurespiegeln und erhöhtem Risiko für Schlaganfall-Mortalität festgestellt werden. Bei Frauen wurden drei Studien mit insgesamt 229.735 Teilnehmerinnen untersucht. Auch

hierbei stieg das Risiko für einen tödlichen Schlaganfall mit dem Anstieg der Harnsäurespiegel an (91).

Die Ergebnisse der verschiedenen Metaanalysen (20,21,91) deuten allesamt darauf hin, dass erhöhte Harnsäurespiegel mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfallmortalität behaftet sind. Dieser ungünstige Effekt, der von zu hohen Harnsäurekonzentrationen auszugehen scheint, ist dabei für beide Geschlechter nachweisbar (91).

### **3.1.2 Verbrauch von Antioxidantien während des akuten ischämischen Schlaganfalls**

Ein großer Anteil der Zellschädigung, die beim akuten ischämischen Schlaganfall auftritt, könnte durch das Auftreten von Oxidativem Stress bedingt sein. Oxidativer Stress ist unter experimentellen Bedingungen mit einem Verbrauch verschiedener Antioxidantien assoziiert (48,92).

Ob ein solcher Verbrauch auch bei Schlaganfall-PatientInnen stattfindet, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Dafür wurde der Spiegel verschiedener antioxidativer Substanzen, darunter auch Harnsäure, zu verschiedenen Zeitpunkten in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls erhoben (93,94).

Eine Studie von Gariballa et al. (93) beschäftigte sich hierfür mit den Veränderungen von Markern antioxidativer Kapazität sowie den mit Veränderungen der Totalen Antioxidativen Kapazität (TAC) bei 31 PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall im Vergleich mit 26 gesunden Kontrollen. Die TAC ist ein Marker für den von verschiedenen Antioxidantien potentiell ausgehenden Schutz gegenüber Oxidativer Schäden (93,95).

Die laborchemischen Analysen erfolgten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten: einmal innerhalb von 24h nach dem Erstauftreten von Symptomen, das zweite Mal nach 48 h, das dritte Mal nach 72 h und das letzte Mal am 7. Tag nach Beginn der Symptome. Die TAC-Spiegel waren in der Schlaganfall-Gruppe am niedrigsten, und sanken bei Fortschreiten der Studie noch weiter ab. Es kam zusätzlich zu einer signifikanten Abnahme von Vitamin-C in der Schlaganfall-Gruppe, eine beobachtete Abnahme des Harnsäurespiegels war nicht signifikant (93).

Eine ähnliche Studie von Cherubini et al. (94) untersuchte die Spiegel verschiedener Antioxidantien von 38 Schlaganfall-PatientInnen am Tag der Aufnahme, des Weiteren nach 6 Stunden, nach 24 Stunden, am dritten, 5. und 7. Tag und verglich diese anschließend mit den Konzentrationen gesunder Kontrollen. Bei Aufnahme waren die Spiegel einiger Antioxidantien (Vitamin C, Vitamin A, Harnsäure, Plasma Superoxid-Dismutase (SOD)-Aktivität) bei Schlaganfall-PatientInnen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In den Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls stiegen die Spiegel verschiedener Antioxidantien wieder an, nach einer Woche glichen sich die Konzentrationen jenen der Kontrollgruppe an. Ein solcher Wiederanstieg konnte für den Vitamin-C Spiegel und für die Plasma-SOD-Aktivität nicht beobachtet werden (94).

Die Beobachtungen beider Studien decken sich in verschiedenen Teilbereichen. Am Tag der Aufnahme stellten Gariballa et al. (93) bei Schlaganfall-PatientInnen signifikant niedrigere TAC-Spiegel fest, dies passt zu den Beobachtungen von Cherubini et al. (94), wo signifikant verringerte Spiegel verschiedener Antioxidantien in der Schlaganfall-Gruppe bei Hospitalisierung beobachtet wurden. Auch berichten beide Arbeiten von einer signifikanten Abnahme des Vitamin C-Spiegels im weiteren Verlauf (93,94).

Die in beiden Studien beobachteten erniedrigten Spiegel bei Hospitalisierung könnten durch einen Verbrauch von Antioxidantien aufgrund des im Zuge von Schlaganfällen vermehrten Auftretens von Oxidativem Stress bedingt sein.

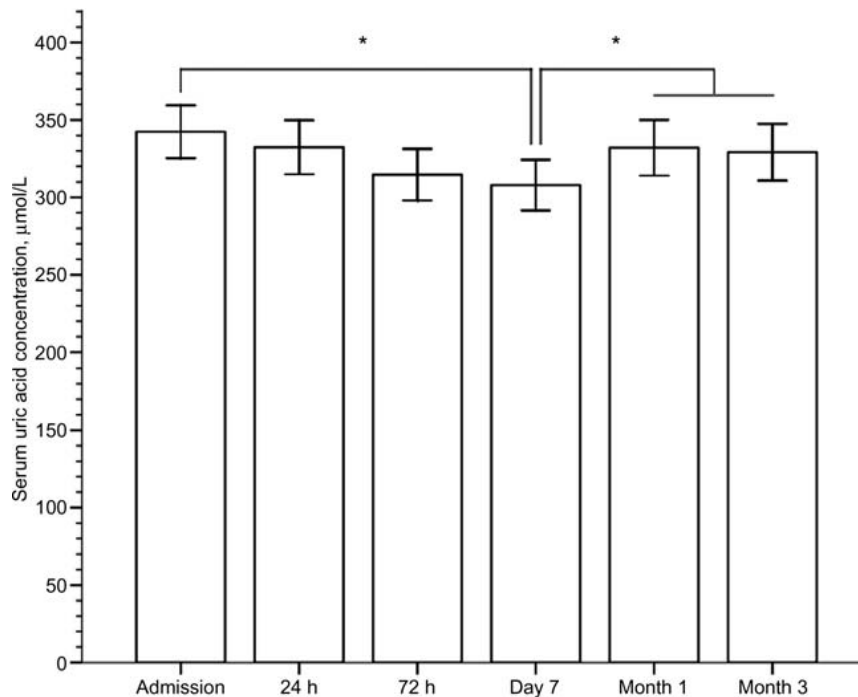
### **3.1.2.1 Verbrauch von Harnsäure während des akuten ischämischen Schlaganfalls**

Zwei Studien (93,94) konnten Hinweise auf einen möglichen Verbrauch von verschiedenen antioxidativen Substanzen bei akutem ischämischen Schlaganfall liefern, ein signifikanter Verbrauch von Harnsäure wurde dabei allerdings nicht beobachtet. Zwei Arbeiten (96,97) gehen genauer auf die Veränderung des Harnsäurespiegels bei akutem ischämischen Schlaganfall ein.

In einer Arbeit von Brouns et al. (96) wurden 156 PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall und 43 PatientInnen mit TIA in die Studie aufgenommen. Die Harnsäure-Bestimmungen erfolgten direkt nach Aufnahme, anschließend nach 24 h, nach 7 Tagen, nach einem Monat, nach 3 Monaten und nach einem Jahr. Zwar kam es bei TIA-



PatientInnen zu keiner bemerkenswerten Veränderung des Harnsäurespiegels, bei PatientInnen mit Schlaganfall konnte hingegen eine signifikante Abnahme der Harnsäurekonzentrationen bis zum Tag 7, gefolgt von einem Wiederanstieg zu den Ausgangswerten nach einem Monat beobachtet werden (siehe Abbildung 1) (96).



**Abbildung 1** (96)      \*( $p < 0.001$ )

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2009 (97). Hierbei wurden die Harnsäurespiegel von 43 Schlaganfall-PatientInnen am Aufnahmetag, des Weiteren am dritten, 5. und 10. Tag nach Auftreten des Schlaganfalls erhoben. Es wurde eine signifikante, kontinuierliche Abnahme der Harnsäurekonzentrationen vom ersten Tag bis zum 10. Tag beobachtet (97).

Die Beobachtungen beider Studien sprechen dafür, dass das Auftreten von Oxidativem Stress in der akuten Phase des ischämischen Schlaganfalls neben dem Abfall anderer Antioxidantien (93) auch mit dem Abfall von Harnsäure einhergehen könnte.

### **3.1.3 Harnsäure und die akute Phase des ischämischen Schlaganfalls**

Der Abfall von Harnsäure und anderer Antioxidantien (93,96,97) in der akuten Phase des Schlaganfalls könnte auf einen Verbrauch derselben im Zuge des Auftretens von Oxidativem Stress hindeuten. Diese Ergebnisse liefern allerdings keine weiteren Informationen bezüglich eines therapeutischen Nutzens, der von Antioxidantien in der akuten Phase des Schlaganfalls ausgehen könnte (93).

Verschiedene Studien haben sich mit etwaigen Zusammenhängen zwischen Harnsäurespiegeln und dem Ausprägtheitsgrad von Schlaganfällen in deren Akut-Phase auseinandergesetzt. Dafür wurden die Beziehungen der Harnsäurespiegel mit verschiedenen Parametern wie etwa dem Infarktvolumen, dem NIHSS-Score und dessen Veränderungen, dem Auftreten von Stroke-Progression und dem Kurzzeit-Outcome in den ersten Tagen nach Schlaganfall untersucht, um Hinweise für einen möglichen neuroprotektiven Effekt erhöhter Harnsäurespiegel aufzeigen zu können.

#### **3.1.3.1 Harnsäure und das Infarktvolumen**

Die Feststellung des Infarktvolumens dient der Erfassung des Ausmaßes der zerebralen Gewebsschäden beim akuten ischämischen Schlaganfall (96).

Ob und inwieweit der Harnsäurespiegel mit dem Infarktvolumen von Schlaganfall-PatientInnen in Verbindung steht, wurde in verschiedenen Arbeiten weiter untersucht.

Eine Studie von Chamorro et al. (98) untersuchte dafür 881 PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall. Die Harnsäurespiegel wurden am Tag der Aufnahme gemessen, die Messung des Infarktvolumens folgte bei Entlassung (11.0 +/- 6.0 Tage SD) aus dem Krankenhaus mittels CT oder MRT. Hierbei wurde eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem bei Hospitalisierung erhobenen Harnsäurespiegel und dem Infarktvolumen nachgewiesen (98).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen einer anderen Arbeit von Amaro et al. (99), in der das Infarktvolumen thrombolysierter PatientInnen 24 h nach dem Auftreten des Schlaganfalls mittels Schädel- CT erfasst wurde. (99).

In einer Studie, welche das Infarktvolumen 12 - 48h nach dem Verabreichung der rt-PA Therapie ebenfalls mittels Schädel- CT erfasste, konnten jedoch keinen solchen Zusammenhang aufzeigen (100).

In einer weiteren Arbeit von Brouns et al. (96) wurde das Infarktvolumens 72 Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls mittels MRT untersucht. Die Volumina wurden dabei, mit der Differenz der Harnsäurespiegel zwischen Tag der Aufnahme und dem 7. Tag nach Auftreten des Schlaganfalls. Hierbei war bei einem Infarktvolumen von über 5 ml ein stärkerer Abfall des Harnsäurespiegels als bei PatientInnen mit kleinerem Infarktvolumen nachweisbar. Es fand sich eine signifikant positive Korrelation ( $r = 0.37$ ) zwischen dem Abfall des Harnsäurespiegels und dem Infarktvolumen (96).

Die Arbeiten von Chamorro et al. (98) und Amaro et al. (99) beobachteten kleinere Infarktvolumina bei erhöhten Harnsäurekonzentrationen, während die Studie von Lee et al. (100) keinen solchen Zusammenhang feststellen konnte. Bei der Analyse der drei Arbeiten muss berücksichtigt werden, dass die Resultate von Chamorro et al. (98) nur begrenzt mit jenen von Amaro et al. (99) und Lee et al. (100) verglichen werden können, da die Infarktvolumina bei Ersterer zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt wurden und des Weiteren auch PatientInnen, die keine Lyse-Therapie erhalten hatten, in die Studie mit aufgenommen wurden (98). Die begrenzte Vergleichbarkeit der drei Arbeiten sowie die unterschiedlichen Resultate der beiden ähnlich konzipierten Studien von Amaro et al. Und Lee et al. (99,100) liefern keinen klaren Anhaltspunkt für einen direkten Zusammenhang zwischen den Harnsäurekonzentrationen und der Größe der Infarktvolumina.

Die Ergebnisse von Brouns et al. (96) wiederum lassen darauf schließen, dass ein größeres Infarktareal durch das vermehrte Auftreten von Oxidativem Stress einen größeren Verbrauch von Harnsäure bedingen könnte. Diese Beobachtung könnte ein auf das antioxidative Wirken von Harnsäure beim akuten ischämischen Schlaganfall zurückzuführen sein.

### **3.1.3.2 Harnsäure und der NIHSS-Score**

Der NIHSS-Score dient als ein wichtiges klinisches Werkzeug für die Feststellung des neurologischen Defizits bei PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall. Er setzt sich aus 11 verschiedenen Kategorien zusammen, für die insgesamt maximal 42 Punkte vergeben werden können. Je höher der Score, desto ausgeprägter ist das neurologische Defizit (101,102).

Geht man von einem neuroprotektiven Effekt von Harnsäure aus, so könnten erhöhte Harnsäurekonzentrationen über ihre antioxidative Wirkung mit verringerten NIHSS-

Scores bei Schlaganfall-PatientInnen einhergehen. Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Harnsäurespiegel bei Aufnahme und dem neurologischen Defizit lieferte in verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Resultate.

Von zwei Studien (103,104), welche die NIHSS-Scores von 710 bzw. 987 Schlaganfall-PatientInnen bei Hospitalisierung erfassten, konnte die Arbeit von Wen et al. (103) eine signifikante inverse Korrelation ( $r = -0.216$ ) zwischen den NIHSS-Scores und den Harnsäurespiegeln bei Aufnahme feststellen. In der zweiten Studie (104) wurden zwar ebenfalls tendenziell erhöhte NIHSS-Scores bei erniedrigten Harnsäure-Konzentrationen beobachtet, allerdings erwies sich dieser Zusammenhang als nicht signifikant.

Weitere Arbeiten untersuchten die Beziehung zwischen NIHSS-Scores und Harnsäure bei Schlaganfall-PatientInnen, die mit rt-PA therapiert worden waren (99,100,105). Die Arbeit von Amaro et al. (99), welche die NIHSS-Scores von 317 PatientInnen jeden Tag bis zu deren Entlassung erfasste, konnte dabei eine signifikant inverse Korrelation zwischen den erhobenen Harnsäurespiegeln und dem dem NIHSS-Score bei Aufnahme ( $r = -0.16$ ), nach 24 h ( $r = -0.24$ ) und bei Entlassung ( $r = -0.26$ ) nachweisen. Die Beobachtungen dieser Studie decken sich mit jenen einer weiteren Studie (105), welche die NIHSS-Scores von 216 thrombolysierten Schlaganfall-PatientInnen am Tag der Aufnahme und am ersten sowie am 7. Tag nach dem Auftreten des Schlaganfalls erhob. Die Studie von Lee et al. (100), die den NIHSS-Score 248 thrombolysierter PatientInnen einmal am Tag der Aufnahme und noch einmal 24 h nach Auftreten des Schlaganfalls feststellte, konnte hingegen keinen solchen Zusammenhang feststellen.

In einer weiteren Arbeit von Brouns et al. (96) wurden die NIHSS-Scores bei Aufnahme mit der Differenz der Harnsäurespiegel zwischen Tag der Aufnahme und Tag 7 nach Auftreten des Schlaganfalls verglichen. Hierbei konnte beobachtet werden, dass erhöhte NIHSS-Scores einen stärkeren Abfall von Harnsäure zur Folge hatten (96).

Von drei Arbeiten, (100,103,104), welche den NIHSS-Score lediglich am Aufnahmetag bis spätestens 24 h nach Auftreten des Schlaganfalls erhoben, konnte nur die Arbeit von Yang et al. (103) eine signifikante inverse Korrelation ( $r = -0.216$ ) zwischen dem Harnsäurespiegel und dem NIHSS-Score nachweisen. Die inkonsistenten Resultate dieser drei Arbeiten könnten darauf zurückzuführen sein, dass der mittels NIHSS-Scores festgestellte Schweregrad des neurologischen Defizits in den ersten Stunden nach Schlaganfall noch stark variieren kann. Die prognostische Aussagekraft der NIHSS steigt

mit der Zeit, die zwischen dem Auftreten des Schlaganfalls und der Erhebung des NIHSS-Scores liegt (106).

Da die Arbeiten von Amaro et al. (99) und Liu X. et al. (105) jeweils auch zu späteren Zeitpunkten erhobene NIHSS-Scores mit dem bei Aufnahme erhobenen Harnsäurespiegel verglichen haben, kann man davon ausgehen, dass die Ergebnisse der beiden Arbeiten in diesem Zusammenhang eine höhere Aussagekraft aufweisen. Die Assoziation zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und niedrigen NIHSS-Scores lässt dabei auf einen möglichen neuroprotektiven Effekt der Harnsäure beim ischämischen Schlaganfall schließen.

Eine mögliche Erklärung für den festgestellten vermehrten Harnsäureverbrauch bei hohen NIHSS-Scores in der Arbeit von Brouns et al. (96) wäre wiederum, dass schwere Schlaganfälle mit hohem NIHSS-Score mit einem vermehrten Auftreten von Oxidativem Stress einhergehen. Dieser vermehrte Oxidative Stress könnte wiederum den stärkeren Verbrauch von Harnsäure verursachen (96).

### **3.1.3.3 Harnsäure und Veränderungen des NIHSS-Scores**

Veränderungen des NIHSS-Scores in der Zeit nach dem Auftreten eines Schlaganfalls können als ein Zeichen der Verbesserung oder Verschlechterung des neurologischen Defizits gewertet werden. Ob und inwieweit es einen Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln bei Hospitalisierung und den Veränderungen des NIHSS-Scores in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls gibt, wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht.

Eine Arbeit von Lee et al. (100) analysierte dafür eine Studienpopulation 248 thrombolysierter Schlaganfall-PatientInnen. Die Beziehung zwischen Harnsäurespiegeln und der Abnahme des NIHSS-Scores am ersten Tag nach Auftreten des Schlaganfalls wurde hierbei untersucht. Es konnten keine Zusammenhänge für die beiden genannten Parameter nachgewiesen werden (100).

Eine weitere Studie (107) untersuchte 1136 PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall, als Parameter für die Verbesserung des neurologischen Defizits wurde die Differenz der NIHSS-Scores zwischen ersten und 7. Tag nach Auftreten des Schlaganfalls definiert. Hohe Harnsäurespiegel waren dabei mit einer stärkeren Abnahme des NIHSS-Scores bei thrombolysierten PatientInnen assoziiert. Für PatientInnen, die keine Lyse-Therapie erhalten hatten, konnte kein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden (107).

Assoziationen wie in der Arbeit von Logallo et al. (107) konnten in zwei weiteren Studien (105,108), welche unter ähnlichen Rahmenbedingungen den Abfall des NIHSS-Scores am 5. (108) und am 7. Tag (105) nach Auftreten des Schlaganfalls untersuchten, nicht beobachtet werden.

Eine andere Studie von Kurzepa et al. (97) erfasste den NIHSS- Score von 43 Schlaganfall-PatientInnen am ersten, dritten, fünften und 10. Tag nach Auftreten des Schlaganfalls. Die Differenz der NIHSS-Scores zwischen erstem und 10. Tag dienten als Parameter für die Verbesserung des neurologischen Defizits. Hierbei fand sich eine signifikante inverse Korrelation ( $r = -0.48$ ) zwischen Harnsäurespiegeln und dem Abfall der NIHSS-Scores. Erhöhte Harnsäurespiegel gingen dabei mit einem verminderten Abfall des NIHSS-Scores einher (97).

Die besprochenen Studien sind bezüglich ihrer Resultate sehr unterschiedlich. Von den drei Studien, die Veränderungen des NIHSS-Scores bei PatientInnen mit rt-PA Therapie untersuchten (100,105,107), konnte lediglich die Arbeit von Logallo et al. (107) einen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und vermehrter Abnahme des NIHSS-Scores feststellen. Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass ein mehr als 4 mal so großes PatientInnenkollektiv als in den jeweiligen vergleichbaren Arbeiten von Liu X. et al. (105) und Lee et al. (100) untersucht wurde. Teilt man nun der Arbeit von Logallo et al. (107) die größte Aussagekraft zu, könnten deren Ergebnisse auf einen womöglich additiv zur rt-PA Therapie wirksamen neuroprotektiven Effekt von Harnsäure schließen lassen.

Allerdings stellten weitere ähnliche Studien, welche in ihren Untersuchungen nicht zwischen lysierten und nicht-lysierten PatientInnen unterschieden, entweder keine oder gar eine inverse Korrelation zwischen Harnsäurespiegeln und der Abnahme des NIHSS-Scores fest (97,108). Die Ergebnisse der Arbeit von Kurzepa et al. (97) könnten hier darauf hinweisen, dass erhöhte Harnsäurespiegel mit einer geringeren Verbesserung des neurologischen Defizits einhergehen, gleichzeitig wird diese Arbeit aber durch eine kleine Studienpopulation ( $n=43$ ) in ihrer Aussagekraft limitiert.

Ob und inwieweit Harnsäure nun mit einer Verbesserung oder Verschlechterung des neurologischen Defizits in Verbindung steht, kann aufgrund der vielen unterschiedlichen Studienresultate nicht abschließend beurteilt werden.

### **3.1.3.4 Harnsäure und Stroke Progression**

Die European Progressing Stroke Study Kriterien (EPSS), welche sich an Veränderungen des Bewusstseins, der konjugierten Blickrichtung, der Sprachfunktion und der motorischen Funktion betroffener Extremitäten orientieren, definieren Stroke-Progression als eine Verschlechterung eines dieser neurologischen Zeichen zwischen Tag der Hospitalisierung und dem dritten Tag nach Schlaganfall. In der akuten Phase des ischämischen Schlaganfalls ist das Auftreten von Stroke-Progression ein entscheidender Faktor für vermehrte Mortalität und Auftreten von langfristiger Invalidität (109).

Eine Studie untersuchte die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Stroke-Progression und den Veränderungen der Harnsäurespiegel von Schlaganfall-PatientInnen in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls. Die Harnsäurespiegel wurden dafür am Tag der Aufnahme, nach 24 h und 7 Tage nach Auftreten des Schlaganfalls bestimmt. PatientInnen wurden mittels EPSS-Kriterien auf das Vorliegen von Stroke-Progression untersucht. Von 156 PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall wurden 42 PatientInnen mit Stroke-Progression identifiziert. Bei PatientInnen mit vorliegender Stroke-Progression wurde ein signifikant stärkerer Abfall des Harnsäurespiegels als bei PatientInnen ohne Stroke-Progression festgestellt (96).

Die Ergebnisse dieser Studie (96) könnten dadurch bedingt sein, dass es bei Schlaganfällen, in denen eine Stroke-Progression auftritt, zu einer vermehrten Entstehung von Oxidativen Stress kommt. Die vermehrte Entstehung von Oxidativem Stress könnte dabei den stärkeren Verbrauch von Harnsäure bedingen. Diese Hypothese spricht wiederum für ein antioxidatives Wirken der Harnsäure beim akuten ischämischen Schlaganfall (96).

### **3.1.3.5 Harnsäure und das funktionelle Kurzzeit-Outcome**

Die Modified Rankin Scale (mRS) ist ein häufig verwendetes Werkzeug, um das funktionelle Outcome nach dem Auftreten eines Schlaganfall zu erfassen (110). Sie erfasst auf einer Skala von 0-5 den Grad der Selbstständigkeit der PatientInnen. Somit werden sowohl physische als auch mentale Adaptationen auf neurologische Defizite berücksichtigt. Ein mRS-Score von 5 entspricht hierbei einer schweren Behinderung,

während bei einem mRS-Score von 0 keinerlei Behinderung beobachtet werden kann (102).

Der Einfluss des Harnsäurespiegels auf das Outcome in den ersten Tagen nach Auftreten eines Schlaganfalls wurde in verschiedenen Studien thematisiert.

Logallo et al. (107) bestimmten das funktionelle Outcome am 7. Tag nach dem Auftreten des Schlaganfalls mittels mRS (107,111), hierbei wurde ein günstiges Outcome als ein mRS- Score von 0-3 und ein ungünstiges Outcome als ein mRS- Score von 4-6 festgelegt (102,107). In einer anderen Studie von Liu H. et al. (112) wurde der mRS- Score am dritten Tag nach der Aufnahme erfasst. Als günstiges Outcome wurde ein mRS-Score  $\leq 2$ , als ungünstiges Outcome ein mRS-Score  $> 2$  festgelegt. Die PatientInnen wurden je nach Outcome der Gruppe mit günstigem oder der Gruppe mit ungünstigem Outcome zugeteilt (112). Erhöhte Harnsäurespiegel waren in beiden Arbeiten mit günstigem Kurzzeit-Outcome assoziiert (107,112).

Bei der Beurteilung der beiden Studienresultate sollte man beachten, dass sich die beiden Studien (107,112) bezüglich der Erfassungszeitpunkte des Outcomes und bezüglich der Definition für günstiges und ungünstiges Outcome unterscheiden. Des Weiteren war in der Arbeit von Logallo et al. (107) der beobachtete Effekt nur in der PatientInnengruppe, die mit rt-PA therapiert wurde, nachweisbar. Die Arbeit von Liu H. et al. (112) differenzierte nicht zwischen lysierten und nicht lysierten PatientInnen, der beobachtete Effekt wurde für die Gesamtpopulation nachgewiesen. Aufgrund dieser Unterschiede sind die beiden Arbeiten (107,112) nur begrenzt miteinander vergleichbar. Dennoch deuten die Resultate auf einen auf einen sich auf das funktionelle Outcome in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls positiv auswirkenden Effekt erhöhter Harnsäurespiegel hin.

### **3.1.4 Harnsäure und das funktionelle Langzeit-Outcome**

Der Einfluss von Harnsäure auf die akute Phase des ischämischen Schlaganfalls wurde nun bereits ausgiebig besprochen. Dabei wurde unter anderem auch auf das Outcome in den Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls Bezug genommen. In zwei Studien (107,112) waren erhöhte Harnsäurespiegel mit günstigem Kurzzeit-Outcome assoziiert, diese Resultate suggerieren einen möglichen neuroprotektiven Effekt, der von Harnsäure in der



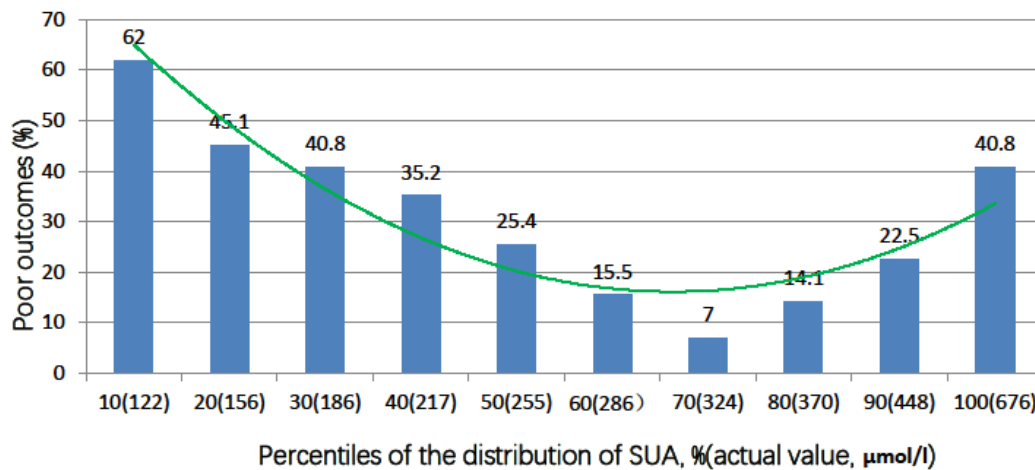
akuten Phase des Schlaganfalls ausgehen könnte. Ob eine solche Schlussfolgerung auch für die Beziehung des Harnsäurespiegels mit dem Langzeit-Outcome, mehrere Monate nach dem Auftreten des Schlaganfalls, gezogen werden kann, wurde in verschiedenen Studien untersucht.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 (113) wurden 10 Studien einbezogen, die sich mit dem Thema Harnsäure und Langzeit-Outcome beschäftigten. In diesen 10 Studien wurden insgesamt 8131 PatientInnen mit akutem ischämischem Schlaganfall untersucht. Als Hauptzielgröße der Metaanalyse wurde das Auftreten von ungünstigem Outcome, als wichtigste Nebenzielgröße die mittlere Harnsäurespiegel-Differenz von PatientInnen mit gutem Outcome und PatientInnen mit schlechtem Outcome definiert. Im Vergleich mit niedrigen Harnsäurespiegeln waren hohe Harnsäurespiegel dabei mit signifikant besserem Outcome assoziiert. Bei PatientInnen mit gutem Outcome wurden signifikant höhere Harnsäurespiegel als bei PatientInnen mit schlechtem Outcome beobachtet (113).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen zwei weitere Studien (105,114). Wang Y. et al. (114) inkludierten 1166 PatientInnen mit akutem ischämischen Schlaganfall in ihre Arbeit und erhoben deren mRS Score am ersten, dritten, sechsten und zwölften Monat nach Auftreten des Schlaganfalls. Hierbei konnte eine signifikante, inverse Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und dem Auftreten von schlechtem Outcome ( $mRS \geq 2$ ) für jeden der Messzeitpunkte nachgewiesen werden ( $r$  (1 Monat) = -0.111;  $r$  (3 Monate) = - 0.131;  $r$  (6 Monate) = -0.134;  $r$  (12 Monate) = 0.146)). In der Studie von Liu et al. (105), in der die mRS-Scores von 216 thrombolysierten Schlaganfall-PatientInnen nach drei Monaten erhoben wurden, waren erhöhte Harnsäurespiegel mit exzellentem Outcome assoziiert ( $mRS=0-1$ ) (105).

Zu anderen Ergebnissen kamen 4 weitere Studien (103,104,115,116). Seet et al. (115) erfassten den mRS-Score von 503 PatientInnen ein Jahr nach Auftreten des Schlaganfalls, ein mRS-Score von 3-6 wurde als schlechtes Outcome gewertet (115). Eine Studie aus dem Jahr 2017 (104) überprüfte das funktionelle Outcome von 987 Schlaganfall-PatientInnen mittels mRS-Score bei deren Entlassung. Wiederum wurde schlechtes Outcome als ein mRS-Score  $\geq 3$  definiert (104). Sowohl Yang et al. (103) als auch Zhang et al. (116) erhoben den mRS -Score ihrer Studienpopulationen ( $n=710$  (103);  $n=303$  (116) ) drei Monate nach dem Auftreten des Schlaganfalls, schlechtes Outcome wurde in der einen Studie (103) als mRS-Score  $>2$ , in der anderen Studie (116) als  $\geq 2$  definiert. Die genannten Arbeiten beobachteten allesamt eine U-förmige Beziehung zwischen dem

Harnsäurespiegel bei Hospitalisierung und dem Auftreten von schlechtem Outcome (103,104,115,116). Zu schlechtem Outcome kam es vor allem bei PatientInnen mit niedrigen Harnsäurespiegeln, aber auch bei PatientInnen mit erhöhten Harnsäurespiegeln (siehe Abbildung 2) (103,104,115,116). Des Weiteren konnte die Arbeit von Zhang et al. (116) zusätzlich einen solchen Zusammenhang auch bei PatientInnen, welche mit rt-PA therapiert worden waren, aufzeigen (116).



**Abbildung 2** (114)

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2017 (117), die 480 Schlaganfall-PatientInnen untersuchte, waren nur erhöhte Harnsäurespiegel mit schlechtem Outcome nach drei Monaten assoziiert ( $mRS \geq 2$ ) (117).

Eine weitere Arbeit (118) erhob den mRS-Score von 463 PatientInnen ein Monat nach Auftreten des Schlaganfalls, des Weiteren nach drei, sechs und zwölf Monaten, ein mRS-Score von 0-1 wurde als gutes Outcome gewertet. Niedrige Harnsäurespiegel waren im Vergleich mit hohen Konzentrationen signifikant häufiger mit einem guten Outcome nach einem Monat assoziiert. Es konnte jedoch kein Zusammenhang für die weiteren Messzeitpunkte nachgewiesen werden (118).

Die Resultate der Metaanalyse (113) und die damit übereinstimmenden Ergebnisse weiterer Studien (105,114) deuten darauf hin, dass erhöhte Harnsäurespiegel das Langzeit-Outcome von Schlaganfall-PatientInnen günstig beeinflussen könnten. Grund dafür

könnten die antioxidativen Eigenschaften der Harnsäure sein. Die große Menge an insgesamt untersuchten PatientInnen unterstreicht die Aussagekraft dieser Ergebnisse.

Allerdings kam eine nicht unerhebliche Menge verschiedener Studien (103,104,115,116) zu anderen Resultaten. Im Einklang mit den genannten Ergebnissen (105,113,114) waren zwar auch in diesen Arbeiten niedrige Harnsäurespiegel mit schlechterem Outcome assoziiert, allerdings wurden gleichzeitig auch erhöhte Harnsäurespiegel mit schlechtem Outcome in Verbindung gebracht. Ein günstiger Effekt auf das Outcome wurde lediglich für Konzentrationen einen Bereich dazwischen nachgewiesen (103,104,115,116).

Die Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurespiegel und schlechtem Outcome auf der einen Seite könnte damit erklärt werden, dass niedrige Harnsäurespiegel verminderten Schutz vor Oxidativem Stress bieten und es dadurch zu vermehrten Schädigung des neuronalen Gewebes kommt (115). Der Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und schlechtem Outcome auf der anderen Seite liefert Hinweise darauf, dass Harnsäurespiegel über einer gewissen Konzentration Oxidativen Stress mit verursachen könnten (104).

Zu keinem der genannten Studienergebnisse passen die Beobachtungen von Mapoure et al. (117) und Chiquete et al. (118). Die Resultate beider Arbeiten sprechen für ungünstige Effekte erhöhter Harnsäurespiegel bei akutem ischämischen Schlaganfall (117,118).

### **3.1.4.1 Funktionelles Outcome in Abhängigkeit des Geschlechts**

Die Ergebnisse der im vorigen Abschnitt besprochenen Arbeiten gehen zwar weiter auf die die Beziehung zwischen Harnsäurespiegel und dem Langzeit-Outcome ein, differenzieren in ihren Hauptbeobachtungen aber nicht zwischen Männern und Frauen. Männer weisen höhere Harnsäurespiegel als Frauen auf, des Weiteren gelten je nach Geschlecht unterschiedliche Definitionsbereiche für Hyperurikämie (104,116). Ob sich der Einfluss von Harnsäure auf das Langzeit-Outcome von Schlaganfällen bei Männern und Frauen unterscheidet, wurde in verschiedenen Studien untersucht.

Kawase et al. (104) erhoben die mRS-Scores von 591 Männern und 396 Frauen am Tag deren Hospitalisierung und am Tag deren Entlassung. Die im vorigen Abschnitt beschriebene U-förmige Beziehung zwischen dem Harnsäurespiegel bei Hospitalisierung und dem Auftreten von schlechtem Outcome war dabei für beide Geschlechter

nachweisbar. Erhöhte Harnsäurespiegel waren zudem bei Männern mit erhöhten mRS-Scores am Tag der Hospitalisierung assoziiert (104).

Drei weitere Studien (100,116,119), welche das Outcome einmalig drei Monate nach Auftreten des Schlaganfalls mittels mRS-Score bestimmten, kamen zu unterschiedlichen Resultaten. Die Studienpopulation der Arbeit von Chen et al. (119) umfasste 2089 Männer und 1195 Frauen mit akutem ischämischen Schlaganfall, thrombolysierte PatientInnen wurden von vornherein ausgeschlossen. Erhöhte Harnsäurewerte verringerten hierbei nur bei Männern das Risiko für schlechtes Outcome ( $mRS \geq 3$ ).

In einer Studie von Zhang et al. (116) wurden sowohl lysierte als auch nicht lysierte Schlaganfall-PatientInnen in die Studie miteinbezogen, das PatientInnenkollektiv bestand aus 201 Männern und 102 Frauen. Hierbei waren erhöhte Harnsäurespiegel bei Männern mit schlechtem Outcome ( $mRS \geq 2$ ) assoziiert, während die größte Anzahl von Frauen mit günstigem Outcome ( $mRS < 2$ ) in der Gruppe mit den höchsten Harnsäurespiegeln zu finden war (116).

Eine weitere Studie (100) konzentrierte sich lediglich auf PatientInnen, die mit rt-PA therapiert worden waren. 124 Männer und 94 Frauen wurden in die Studie inkludiert, die Definition für exzellentes Outcome nach drei Monaten wurde vom NIHSS-Score in der Akut-Phase abhängig gemacht. Bei einem NIHSS-Score  $< 8$ , wurden mRS-Werte gleich 0, bei einem NIHSS-Score zwischen 8 und 14 mRS-Werte von 0-1 als exzellentes Outcome gewertet. Bei NIHSS-Scores  $\geq 15$  wurden mRS-Werte von 0-2 als exzellentes Outcome definiert. Erhöhte Harnsäurespiegel waren bei Männern mit signifikant vermehrtem Auftreten von exzellenten Outcome assoziiert, nicht aber bei Frauen (100).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2018 (114) erhob das Outcome der 1166 teilnehmenden PatientInnen (435 Frauen und 731 Männer) nach einem, drei, sechs und nach 12 Monaten mittels mRS. Harnsäurekonzentrationen  $>237$  mmol/l wirkten sich hierbei günstig auf das funktionelle Outcome von Männern aus, ein solcher Effekt war bei Frauen allerdings nicht nachweisbar (114).

Die Resultate dreier verschiedener Arbeiten lassen auf einen möglichen, sich auf das Langzeit-Outcome männlicher Schlaganfall-Patienten günstig auswirkenden Effekt erhöhter Harnsäurespiegel schließen (100,114,119). Darunter fällt auch die Studie von Chen et al. (119), welche mit einer Studienpopulation von 3284 Personen die mit Abstand größte Anzahl an TeilnehmerInnen der besprochenen Arbeiten erfasste. Der günstige

Effekt erhöhter Harnsäurespiegel war sowohl bei lysierten, als auch bei nicht-lysierten männlichen Patienten nachweisbar (100,119).

Zu anderen Resultaten kam es in der Arbeit von Kawase et al. (104), in welcher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf das Langzeit-Outcome festgestellt wurden sowie in der Studie von Zhang et al. (116), in der hohe Harnsäurewerte bei Männern gar mit schlechtem Outcome assoziiert waren (116).

Bei der Interpretation der verschiedenen Arbeiten sollte beachtet werden, dass die Arbeiten aufgrund der teils erheblichen Größenunterschiede in deren Studienpopulationen, der unterschiedlichen Messzeitpunkte des Outcomes und der unterschiedlichen Definition für günstiges und ungünstiges Outcome nur in begrenztem Maße miteinander verglichen werden können.

### **3.1.5 Therapeutische Harnsäure-Verabreichung**

Die Resultate verschiedener Arbeiten deuten an, dass sich Harnsäure in günstiger Form sowohl in der akuten Phase als auch in Bezug auf das Langzeit- Outcome nach Auftreten eines Schlaganfalls auswirken könnten. Eine therapeutische Verabreichung von Harnsäure könnte damit womöglich eine vielversprechende Therapieoption bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls zusätzlich zur rt-PA-Therapie darstellen. Verschiedene präklinische und einige klinische Studien haben sich mit einer therapeutischen Harnsäuregabe weiter auseinandergesetzt.

#### **3.1.5.1 Harnsäure-Effekte in vitro**

Um Indizien für einen neuroprotektiven Effekt, der durch eine therapeutische Harnsäuregabe erzielt werden könnte, zu sammeln, beschäftigten sich verschiedene Studien mit dem Einfluss von Harnsäure auf Hippocampus-Zellen von Ratten und Mäusen, welche insultartigen Bedingungen ausgesetzt waren (120–122).

In einer Arbeit von Yu et al. (120) wurden dafür Zellen kultiviert und anschließend mit Glutamat und Cyanid behandelt. Ein Teil der Zellen wurde zudem mit Harnsäure behandelt, um deren Einfluss auf etwaige im Verlauf auftretende Schädigungen zu

untersuchen. In diesen Zellen kam es dabei zu vermindertem Auftreten von Zelltod sowie zu verminderter Insult-bedingter Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und verminderter Lipidperoxidation. Des Weiteren blieb die mitochondriale Funktion sowie die intrazelluläre Ca-Homöostasen erhalten (120).

In einer anderen Studie (121) wurde der Effekt von unterschiedlichen Harnsäurekonzentrationen auf Zellen, denen die Glucose- und Sauerstoffversorgung entzogen wurde (Glucose and Oxygen Deprivation= OGD) untersucht. Niedrige (50 µM) und hohe (1000 µM) Harnsäurekonzentrationen führten hierbei zu keinerlei Verbesserung der Überlebensfähigkeit der Zellen (= cell viability) und gingen nicht mit einer verminderten ROS-Bildung einher, Konzentrationen dazwischen (300 µM) hingegen schon (121).

Dieser Studie ähnlich ist die Arbeit von Haberman et al. (122), in der Zellen ebenfalls OGD ausgesetzt und mit verschiedenen Harnsäureanaloga behandelt wurden. Hierbei führten die Harnsäureanaloga zu vermindertem Auftreten von OGD-induziertem Zelltod im Vergleich mit der Kontrollgruppe (122).

Insgesamt waren sich die verschiedenen Studien in ihren Ergebnissen sehr ähnlich, so stellten sie allesamt einen Zusammenhang zwischen Harnsäure- bzw. Harnsäureanalogagabe und vermindertem Zelltod fest (120–122). Eine Assoziation von Harnsäure mit verminderter ROS-Bildung wurde in zwei Studien nachgewiesen. Das verminderte Auftreten von Oxidativem Stress könnte hierbei durch die antioxidative Wirkung der Harnsäure bedingt sein (120,121).

In der Arbeit von Zhang et al. (121) konnten die genannten Zusammenhänge lediglich bei gewissen Harnsäurekonzentrationen, nicht aber bei sehr hohen oder niedrigen Dosierungen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen jener klinischen Studien, welche eine U-förmige Beziehung zwischen Harnsäurespiegeln und schlechtem Outcome nach Schlaganfall beobachteten (103,104,115,116).

Eine therapeutische Harnsäuregabe könnte sich demnach also günstig auf den Verlauf eines Schlaganfalls auswirken, wenngleich die passende Dosierung für das Ausmaß des neuroprotektiven Effekts ausschlaggebend sein dürfte.

### 3.1.5.2 Harnsäure-Effekte im Tiermodell

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien auf zellulärer Ebene lassen auf neuroprotektive Effekte schließen, welche durch eine therapeutische Harnsäuregabe erzielt werden könnten. Weitere Studien versuchten anhand induzierter Schlaganfälle im Tiermodell konkrete Zusammenhänge zwischen Harnsäuregabe und dem Ausprägtheitsgrad des Schlaganfalls aufzuzeigen.

In drei Studien (120–122) wurde eine therapeutische Harnsäuredosis an Ratten bzw. Mäuse verabreicht, bei denen im Vorfeld eine kurzzeitige mittlere Zerebralarterien-Okklusion (MCAO) induziert worden war (120–122). Die Verabreichung von Harnsäure führte dabei in zwei Arbeiten (120,122) zu einer signifikanten Reduktion der Infarkt volumina sowie zu einer Abnahme des neurologischen Defizits gegenüber der Kontrollgruppen. In einer anderen Studie wiederum wurde neben einer signifikanten Verminderung der Infarkt volumina des Weiteren eine verminderte ROS- Produktion bei einer Harnsäuredosis von 300  $\mu$ M beobachtet (121).

Eine weitere Studie von Romanos et al. (123) untersuchte nun zusätzlich den Einfluss von Alteplase- und Harnsäure-Therapie an Ratten, ebenfalls bei zuvor induzierter MCAO. Ein Teil der Ratten erhielt dabei rt-Pa, ein anderer Teil Harnsäure, ein weiterer Teil sowohl Harnsäure als auch rt-Pa und ein Teil diente als Kontrollgruppe. In der Harnsäure- und in der rt-Pa-Gruppe fanden sich kleinere Infarkt volumina, dieser Effekt war in der Kombi-Gruppe noch ausgeprägter nachweisbar. In den behandelten Gruppen (Harnsäure/rt-Pa/Kombi) wurde eine Verbesserung des neurologischen Defizits nach 24 h nachgewiesen, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung nachweisbar war. In der Harnsäuregruppe wurde zudem ein verminderter Nitrotyrosin-Spiegel (Marker für NO abhängigen Oxidativen Stress) im Vergleich mit den anderen Gruppen vorgefunden (123,124).

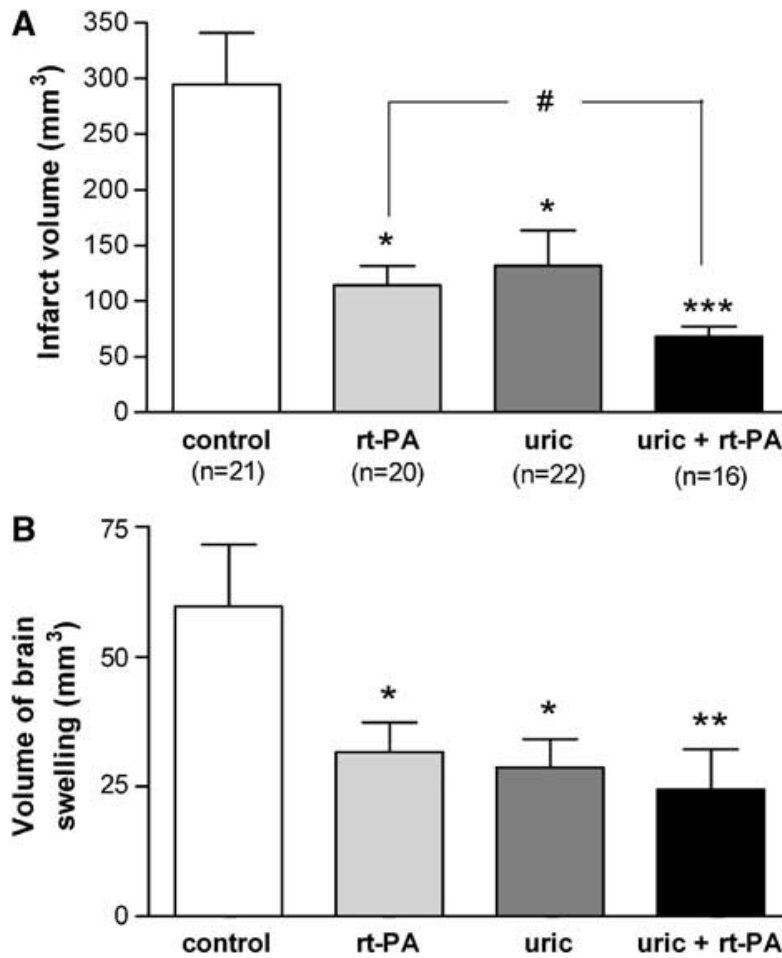


Abbildung 3 (123)

\*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\* P<0.001

In einer weiteren Arbeit (125) wurden die Effekte einer Harnsäuregabe auf im Anschluss an die Reperfusion auftretende Hyperämie bei Ratten mit MCAO untersucht. Die Harnsäuregabe verminderte im Vergleich zur Kontrollgruppe die durch Hyperämie entstehenden Schädigungen von Gefäßen und Gehirn (125).

Aliena-Valero et al. (126) wiederum untersuchten den Effekt einer Harnsäuregabe bei thrombektomierten Ratten. Auch in dieser Studie war eine Harnsäuretherapie mit geringerem Infarktareal sowie geringeren neurologischen Defiziten assoziiert. Diese Assoziationen konnten sowohl für männliche als auch für weibliche Ratten nachgewiesen werden (126). Mit diesen Resultaten decken sich die Ergebnisse einer weiteren Studie (127), welche die Effekte einer therapeutischen Harnsäuregabe an weiblichen thrombektomierten Mäusen untersuchte (127).



Die Resultate zweier Studien ergaben, dass eine Verabreichung von Harnsäure mit einer verminderten Expression von Markern von Oxidativem Stress einhergeht. Diese Beobachtungen könnten auf die antioxidative Wirkung der Harnsäure zurückzuführen sein (121,123).

Des Weiteren führte eine therapeutische Verabreichung von Harnsäure im Rahmen verschiedener Studien jeweils zu einer signifikanten Verkleinerung der Infarktareale und zu verminderten neurologischen Defiziten (120,122,123,126,127). Die genannten Effekte wurden dabei sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren nachgewiesen (126,127). Auch scheint Harnsäure seine protektive Wirkung in der Reperfusionphase zu entfalten (125). Diese Beobachtungen sprechen allesamt für einen neuroprotektiven Effekt der Harnsäure bei Schlaganfällen, der zudem unabhängig vom Geschlecht auftritt.

Die kombinierte Gabe von Harnsäure und rt-PA führte wiederum zu kleineren Infarktarealen und besserer neurologischer Funktion gegenüber alleiniger rt-PA-Therapie, was eine zusätzlich zur Lyse-Therapie additiv neuroprotektive Wirkung der Harnsäure bei der Therapie von Schlaganfällen suggeriert (123).

### **3.1.5.3 Klinische Versuche der Harnsäure-Verabreichung**

Die durchaus vielversprechenden Resultate von Studien, welche den Einfluss des Harnsäurespiegels auf den Verlauf des Schlaganfalls untersucht haben und weitere günstige Effekte, welche bei Verabreichung von Harnsäure im Zell- und Tiermodell festgestellt werden konnten, drängen auf eine Erprobung einer Harnsäuregabe im klinischen Setting. Bislang gibt es allerdings nur sehr wenige Studien, welche die Auswirkungen einer solchen therapeutischen Anwendung der Harnsäure an Schlaganfall-PatientInnen untersucht haben.

Eine doppelblinde randomisierte Pilot-Studie aus dem Jahr 2007 (128) untersuchte 24 Schlaganfall-PatientInnen, welche allesamt mit rt-PA therapiert wurden. 8 PatientInnen erhielten zusätzlich 500 mg Harnsäure, weitere 8 PatientInnen erhielten 1000 mg Harnsäure, den anderen 8 PatientInnen wurde Placebo verabreicht. Die Verabreichung von Harnsäure führte dabei zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Des Weiteren wiesen PatientInnen, die mit Harnsäure therapiert worden waren, niedrigere Malondialdehyde-Spiegel, einem Marker für die Lipidperoxidation, in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls auf. Der Abfall der Harnsäurespiegel in den ersten

Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls konnte durch eine Harnsäuregabe verhindert werden (128).

Eine andere Arbeit (129) untersuchte dieselbe Studienpopulation auf Zusammenhänge der therapeutischen Harnsäuregabe mit dem Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP-9)-Spiegel, einem Marker für Oxidativen Stress, in der Akut-Phase des Schlaganfalls. Harnsäure behinderte hierbei einen frühen Anstieg der aktiven MMP-9. Niedrige aktive MMP-9-Spiegel waren zudem mit besserem Outcome nach drei Monaten assoziiert (129).

Das Urico-Ictus Trial, eine doppelblinde randomisierte Studie aus dem Jahr 2014 (130), untersuchte eine Studienpopulation von 411 Schlaganfall-PatientInnen, die allesamt mit rt-PA behandelt worden waren. Während der Alteplase-Infusion wurde der einen Gruppe 1000 mg Harnsäure, der anderen Gruppe Placebo intravenös verabreicht. Hauptzielgröße der Studie war der Anteil an PatientInnen mit exzellentem Outcome (mRS= 0-1 oder ein mRS= 2 bei prämorbidem mRS= 2) drei Monate nach Auftreten des Schlaganfalls. Zwar war in der Harnsäure-Gruppe ein vermehrtes Auftreten exzellenten Outcomes nachweisbar, allerdings erwies sich diese Beobachtung als nicht signifikant. Eine Sensitivitätsanalyse ergab, dass jene PatientInnen, die mit Harnsäure therapiert worden waren, öfter eine Verringerung ihres mRS-Scores erreichten als PatientInnen der Placebo-Gruppe. In den beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen festgestellt (130).

In der Folge wurden verschiedene Reanalysen des Urico-Ictus Trials durchgeführt, um genauere Aussagen bezogen auf das Outcome und auf die Veränderungen des NIHSS-Scores in der Akut-Phase des Schlaganfalls treffen zu können.

Die Arbeit von Amaro et al. (131) teilte dafür die PatientInnen je nach Höhe des Glucose-Spiegels bei Aufnahme in drei Gruppen ein. In der Folge konnten signifikante Assoziationen zwischen Harnsäuretherapie und exzellentem Outcome sowie zwischen Harnsäuretherapie und verminderter Infarktvergrößerung für PatientInnen im oberen Glucose-Terzil nachgewiesen werden (131).

Eine andere Subgruppenanalyse (132) untersuchte die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezogen auf das Auftreten von exzellentem Outcome. Bei Frauen war Harnsäure im Vergleich zu Placebo signifikant mit dem Erreichen exzellenten Outcomes assoziiert, nicht jedoch bei Männern (132).

Die Arbeit von Chamorro et al. (133) untersuchte des Weiteren jenen Teil der PatientInnen, der zusätzlich thrombektomiert worden war, auf Zusammenhänge zwischen

Harnsäuregabe und gutem Outcome (hier definiert als mRS= 0-2). Harnsäure erhöhte hierbei signifikant den Anteil an PatientInnen mit gutem Outcome (133).

Eine zweite Analyse von Amaro et al. (134) beschäftigte sich mit Zusammenhängen zwischen Veränderungen des neurologischen Defizits in der Akut-Phase und der Verabreichung von Harnsäure im Urico-Ictus Trials. Als eine frühe Verschlechterung des Defizits (Early Ischemic Worsening = EIW) wurde ein Anstieg des NIHSS-Scores von  $\geq 4$  innerhalb 72 h nach Therapiebeginn gewertet. Harnsäuregabe war signifikant mit einer verminderten Inzidenz von EIW assoziiert. Bei PatientInnen mit guter kollateraler Gefäßversorgung war dieser Effekt noch ausgeprägter nachweisbar (134).

Die Ergebnisse der Pilot-Studie (128) und des Urico-Ictus Trials (130) lassen darauf schließen, dass eine therapeutische Harnsäuregabe an Schlaganfall-PatientInnen sicher ist. Des Weiteren fand man Hinweise darauf, dass eine Harnsäure-Verabreichung ein frühes Auftreten von Oxidativen Stress in der Akut-Phase des Schlaganfalls verzögern könnte (129).

Ein günstiger Effekt auf das Outcome bei thrombolysierten Schlaganfall-PatientInnen, der durch Verabreichung von Harnsäure hervorgerufen wird, kann durch Resultate des Urico-Ictus Trials zwar vermutet, allerdings nicht in signifikanter Form nachgewiesen werden (130).

Die verminderte Inzidenz von EIW (134), welche durch Harnsäuretherapie erreicht wurde, liefert hierbei jedoch vielversprechende Informationen über mögliche neuroprotektive Effekte einer therapeutischen Harnsäuregabe in der Akut-Phase des Schlaganfalls. Des Weiteren konnte in weiteren Subgruppenanalysen (131–133) eine signifikante Überlegenheit von Harnsäure gegenüber Placebo in Bezug auf das Langzeit-Outcome verschiedener Subpopulationen nachgewiesen werden. Da es bislang noch keine weiteren Vergleichsstudien gibt, sind die hier abgeleiteten Zusammenhänge in ihrer Aussagekraft stark limitiert. Weitere größere Studien werden benötigt, um gezieltere Aussagen über die hier vermuteten Zusammenhänge treffen zu können.

## 4 Diskussion

Unter Einbeziehung verschiedener Aspekte wurde in dieser Arbeit versucht, die Einflüsse der Harnsäure auf den akuten ischämischen Schlaganfall näher zu beschreiben. Eine eindeutige protektive oder schädigende Rolle konnte Harnsäure dabei nicht zugewiesen werden, allerdings konnte aufgezeigt werden, unter welchen Umständen Harnsäure günstige sowie ungünstige Wirkungen auf das Auftreten sowie den Verlauf des akuten ischämischen Schlaganfalls haben könnte.

Ungünstige Effekte, welche durch Harnsäure vermittelt werden könnten, wurden dabei in verschiedenen Arbeiten beobachtet, welche die Zusammenhänge erhöhter Harnsäurespiegel mit der Schlaganfall-Inzidenz untersuchten. Neben einer erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen gingen erhöhte Harnsäurespiegel dabei zusätzlich auch mit erhöhter Schlaganfall-Mortalität in beiden Geschlechtern einher (20,21,89,91).

Verschiedene Studien (86–88) konnten zudem nachweisen, dass erhöhte Harnsäurespiegel nicht nur mit einem allgemein erhöhten Risiko für Schlaganfälle, sondern auch mit erhöhtem Risiko für Schlaganfälle verschiedener Subtypen einhergehen. Dazu gehören nicht-embolische, kardio-embolische und auch lakunäre Infarkte.

Auch konnte aufgezeigt werden, dass erhöhte Harnsäurespiegel in beiden Geschlechtern mit vermehrtem Auftreten ischämischer Schlaganfälle assoziiert sind, und dass im Sinne einer Dosis-Wirkung-Beziehung das Risiko mit jeder weiteren Erhöhung der Harnsäurekonzentration weiter ansteigt (90).

Die Ergebnisse der genannten Arbeiten lassen allesamt darauf schließen, dass bei über längerer Zeit erhöhten Harnsäurewerten deren prooxidativen und proinflammatorischen Komponenten zu überwiegen scheinen. Hyperurikämie steht demnach im Verdacht zu den Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls zu gehören.

Der Abfall der Harnsäurekonzentration, welcher in zwei Studien während und in den ersten Tage nach ischämischen Schlaganfall beobachtet wurde, lässt dagegen vermuten, dass dieser Zusammenhang möglicherweise auf den Verbrauch der Harnsäure im Zuge der Oxidierung durch freie Radikale zurückzuführen ist, und könnte somit auf einen neuroprotektiven Effekt der Harnsäure in der akuten Phase des Schlaganfalls schließen

lassen. Für diese Hypothese spricht zusätzlich, dass der Harnsäureverbrauch mit dem Infarkt volumen, der Schwere des neurologischen Defizits und dem Auftreten von Stroke-Progression korreliert. Ein schwerer Schlaganfall würde demnach im Vergleich mit leichteren Schlaganfällen mit vermehrtem Auftreten von Oxidativem Stress einhergehen, was in der Folge den stärkeren Harnsäureverbrauch im Zuge deren Oxidierung durch freie Radikale erklären würde (96,97).

Eine Assoziation zwischen erhöhten Harnsäurespiegeln und niedrigen Infarktvolumina ist in zwei Arbeiten beschrieben und könnte wiederum auf einen günstigen Effekt, vermittelt durch Harnsäure, hindeuten. Die erhöhte antioxidative Kapazität, welche erhöhte Harnsäurespiegel mit sich bringen, könnten den durch freie Radikale entstehenden Parenchymschaden limitieren, was die kleineren Infarktvolumina erklären würde. Da die Studien untereinander nur begrenzt miteinander vergleichbar waren und eine weitere, ähnlich konzipierte Studie keinen solchen Zusammenhang aufzeigen konnte, ist eine eindeutige Beurteilung hierbei nicht ohne weiteres möglich (98–100).

Für günstige Effekte, die Harnsäure auf den Verlauf des Schlaganfalls haben könnte, sprechen im Weiteren auch die Ergebnisse der Studien, welche die Beziehung von Harnsäurespiegeln und dem funktionellen Outcome bei Schlaganfällen untersucht haben. Verschiedene Arbeiten beobachteten, dass erhöhte Harnsäurespiegel einerseits mit besserem, niedrige Spiegel andererseits mit schlechterem Outcome assoziiert waren (105,107,112–114). In anderen Studien (103,104,115,116) wiederum konnte ein günstiger Effekt lediglich für einen bestimmten Konzentrationsbereich aufgezeigt werden, während Konzentrationen unter und über diesem Bereich zu vermehrt schlechtem funktionellen Outcome führten. Die Beobachtungen der verschiedenen Arbeiten könnten damit erklärt werden, dass niedrige Harnsäurespiegel verminderten Schutz vor Oxidativem Stress bieten und es dadurch zur vermehrten Hirnschädigung im Zuge des Schlaganfalls kommen könnte. Höhere Harnsäurespiegel hingegen könnten einer Schädigung durch freie Radikale über eine größere antioxidative Kapazität entgegenwirken. Beim Überschreiten einer gewissen Harnsäurekonzentration könnten nun wiederum die prooxidativen Eigenschaften der Harnsäure überwiegen und damit zu vermehrter Radikalbildung und Entstehung von Oxidativem Stress beitragen (104,115).

Bezüglich der Beziehung zwischen Harnsäurespiegeln und dem NIHSS-Score kamen eine Reihe von Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. So stellten zwei Arbeiten (99,105),

welche die NIHSS-Scores und Harnsäurespiegel bei mit rt-PA therapierten PatientInnen zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Auftreten des Schlaganfalls erhoben, signifikant niedrigere NIHSS-Scores bei PatientInnen mit hohen Harnsäurespiegeln fest. Die niedrigen NIHSS-Scores sprechen dabei für eine verminderte Hirnschädigung im Zuge des Schlaganfalls. Die signifikante inverse Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und NIHSS-Score könnte folglich auf einen womöglich kausalen Zusammenhang zwischen erhöhter Harnsäurekonzentration und verminderter Hirnschädigung schließen lassen.

Weitere Studien (100,103,104), welche den NIHSS-Score lediglich bis 24 h nach Auftreten des Schlaganfalls bestimmten, kamen jedoch zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen. Da der NIHSS-Score in den ersten Stunden nach Auftreten des Schlaganfalls noch stark variieren kann und die prognostische Aussagekraft mit der Zeit, die zwischen dem Auftreten des Schlaganfalls und der Erhebung des NIHSS-Scores liegt, zunimmt, ist aber anzunehmen, dass die beiden erstgenannten Arbeiten, in denen der NIHSS-Score auch zu späteren Zeitpunkten bestimmt wurde, in diesem Zusammenhang als aussagekräftiger anzusehen sind (106).

Arbeiten (97,100,105,107,108), welche sich mit der Abnahme der NIHSS-Scores in den ersten Tagen nach Schlaganfall als Zeichen der Besserung der neurologischen Symptomatik beschäftigten, kamen zu keinen übereinstimmenden Resultaten. Die Ergebnisse einer größeren Studie von Logallo et al. (107), in der eine signifikante Korrelation zwischen Harnsäurekonzentration und der Abnahme des NIHSS-Scores in den ersten Tagen nach Auftreten des Schlaganfalls bei thrombolysierten PatientInnen beobachtet wurden, lassen zwar auf günstige Effekte der Harnsäure schließen, allerdings konnte ein ähnlicher Zusammenhang in keiner der Vergleichsstudien (100,105) aufgezeigt werden.

Überwiegend vielversprechende Ergebnisse für einen in Summe günstigen Effekt der Harnsäure lieferten verschiedene Studien im Zell- und Tiermodell, in denen eine therapeutische Harnsäuregabe getestet wurde. So war eine Harnsäuregabe mit vermindertem neuronalem Zelltod, verminderter ROS-Bildung, verminderten Infarkt volumina und neurologischen Defiziten, sowie verminderter Schädigung durch Hyperämie in der Reperfusionphase assoziiert. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine kombinierte Therapie mit Harnsäure und rt-PA zu besseren Ergebnissen im Vergleich mit der jeweiligen Einzeltherapie führten (120–123,125–127).

Im klinischen Setting konnten bislang allerdings keine signifikanten günstigen Effekte einer therapeutischen Harnsäuregabe auf das Outcome des Schlaganfalls aufgezeigt werden (130). Dennoch deuten Resultate verschiedener Subgruppenanalysen (131–133) derselben Studie (130) auf einen potentiell therapeutischen Effekt der Harnsäure hin. So konnte für verschiedene Subgruppen eine signifikante Überlegenheit von Harnsäure gegenüber Placebo in Bezug auf das Langzeit-Outcome nachgewiesen werden. Zu diesen Subgruppen gehörten Frauen, PatientInnen im oberen Glucose-Terzil und thrombektomierte PatientInnen (131–133). Auch war eine Harnsäuregabe mit einer signifikant verminderten Inzidenz von Early Ischemic Worsening (EIW) in der gesamten Studienpopulation assoziiert (135).

## **5 Conclusio**

Abgesehen von der Identifikation von Harnsäure als Risikofaktor für erhöhte Schlaganfall-Inzidenz und -Mortalität, lassen die zum Teil vielversprechenden Resultate von Studien, welche die Einflüsse der Harnsäure während und nach Auftreten eines Schlaganfalls untersuchten, vermuten, dass eine therapeutische Harnsäuregabe sich in günstiger Art und Weise auf den Verlauf des Schlaganfalls auswirken könnte. Die durchaus überzeugenden Resultate im Zell- und Tiermodell bekräftigen diese Hypothese. In den wenigen klinischen Studien, die sich mit der therapeutischen Harnsäuregabe auseinandergesetzt haben, konnte zwar keine ausreichende Evidenz für einen therapeutischen Nutzen erbracht werden, der Ansatz ist aber dennoch vielversprechend. Es bedarf hier noch weiterer Studien, um genauere Aussagen über einen möglichen Nutzen der Harnsäuretherapie beim akuten ischämischen Schlaganfall treffen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Mandal A, Mount DB. The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2014;77:323–45.
2. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric Acid and Oxidative Stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145–51.
3. Amaro S, Planas AM, Chamorro Á. Uric acid administration in patients with acute stroke: A novel approach to neuroprotection. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(2):259–70.
4. Griebisch A, Zöllner N. Effect of Ribomononucleotides Given Orally on Uric Acid Production in Man. Sperling O, Vries A, Wyngaarden JB Purine Metab Man Adv Exp Med Biol [serial online]. 1974;41 B. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-1433-3\\_9#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-1433-3_9#citeas) . Accessed May 22, 2019.
5. Peixoto M do RG, Monego ET, Jardim PCBV, Carvalho MM, Sousa ALL, Oliveira JS de, et al. Diet and medication in the treatment of hyperuricemia in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol.* 2005;76(6):468–72.
6. Schartl M, Gessler M, v. Eckardstein A. *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen.* München: Urban & Fischer; 2009. p. 293-297.
7. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(3):343–54.
8. Santos CXC, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys.* 1999;372(2):285–94.
9. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;27(6):608–19.
10. Heinrich P, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 362-364.
11. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615–31.
12. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase : Primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(26):9412–6.
13. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochsteint P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer : A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78(11):6858–62.
14. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447–52.
15. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci.* 1999;14:80–84.
16. Feig DI, Kang D-H JR. Uric acid and cardiovascular risk daniel. *N Engl J Med.* 2009;359(17):1811–21.
17. Grayson PC, Young Kim S, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(1):102–10.
18. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(12):1–18.
19. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* [serial online].



- 2018;484(March):150–63. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046> . Accessed April 4, 2019.
20. Seo YK, Guevara JP, Kyoung MK, Hyon KC, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2009;61(7):885–92.
  21. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* [serial online]. 2014;232(2):265–70. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.051> . Accessed March 3, 2019.
  22. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Hallek M, Schmiegel W. *Innere Medizin.* 6th ed. München: Urban & Fischer; 2009. p. 1209-1213.
  23. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):186–91.
  24. Trifirò G, Cavagna L, Pecchioli S, Cricelli C, Simonetti M, Medea G, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;72(5):694–700.
  25. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–41.
  26. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* [serial online]. 2016;388(10055):2039–52. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616003469> . Accessed March 15, 2019.
  27. JN. Loeb. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):189–92.
  28. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie.* 4th ed. München: Urban & Fischer; 2008. p. 1096-1097.
  29. Heinrich P, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 374-376.
  30. Yamaoka N, Fukuuchi T, Kaneko K, Inazawa K, Aoyagi Y. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(5):709–21.
  31. Li R, Yu K, Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* [serial online]. 2018;27:1344–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30485934#> . Accessed March 10, 2019.
  32. Gibson T, Rodgers A V., Simmonds HA, Toseland P. Beer drinking and its effect on uric acid. *Rheumatology.* 1984;23(3):203–9.
  33. Beyl RN, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med* [serial online]. 2016;129(11):1153–8. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.040> . Accessed March 10, 2019.
  34. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol* [serial online]. 2016;213:4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.110> . Accessed April 4, 2019.
  35. Niskanen L, Laaksonen D, Nyysonen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *ACC Curr J Rev.* 2005;13(10):18–9.
  36. Fang J, Alderman MH. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. *Jama.* 2003;283(18):2404.
  37. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and

- white adults: The CARDIA study. *Ann Epidemiol.* 1998;8(4):250–61.
38. Chiu D, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Abbott RD, Burchfiel CM. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke.* 2011;25(5):951–7.
  39. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):11–8.
  40. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, Chamberlain AM, Prineas R, Folsom AR, et al. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol [serial online].* 2011;108(9):1272–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.043> . Accessed May 28, 2019.
  41. Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, Ojima S, Oketani N, Miyata M, et al. Uric Acid Level and Prevalence of Atrial Fibrillation in a Japanese General Population of 285,882. *Circ J.* 2016;80(12):2453–9.
  42. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Hear Rhythm [serial online].* 2014;11(7):1102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.04.003> . Accessed May 28, 2019.
  43. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Hear Fail.* 2009;2(6):556–62.
  44. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol [serial online].* 2018;252:187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.083> . Accessed May 28, 2019.
  45. Ekundayo OJ, Dell’Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):279–87.
  46. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15–24.
  47. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1–2.
  48. Love S. Oxidative Stress in Brain Ischemia. *Brain Pathol [serial online].* 2006;9(1):119–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00214.x> . Accessed February 11, 2019.
  49. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1–13.
  50. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;360(1):201–5.
  51. Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals. *Physiol Rev.* 2007;87(4):1175–213.
  52. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [serial online].* 2013;46:200–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.015> . Accessed May 27, 2019.
  53. Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, et al. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion.

- Neuroscience [serial online]. 2013;248:345–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.06.010> . Accessed May 27, 2019.
54. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Anandhan A, Wang F, Skotak M, Chandra N, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. *Pharmacol Ther* [serial online]. 2014;142(2):206–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.007> . Accessed May 27, 2019.
  55. Frijns CJM, Kappell LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2002;33(8):2115–22.
  56. Schwaninger M, Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, Vogel J, Wirth T. NF-kappaB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. *Nat Med* [serial online]. 1999;5(5):554–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229233> <http://www.nature.com/doi/10.1038/8432> . Accessed May 28, 2019.
  57. Fabian RH, Kent TA. Superoxide anion production during reperfusion is reduced by an antineutrophil antibody after prolonged cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(3–4):355–61.
  58. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: Dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12(1):1–6.
  59. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J*. 1986;235:747–54.
  60. Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B, Smith S, Christensen A, Richter E, et al. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(11):1313–22.
  61. Kaur H, Halliwell B. Action of biologically-relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem Biol Interact*. 1990;73(2–3):235–47.
  62. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, et al. Reaction of Uric Acid with Peroxynitrite and Implications for the Mechanism of Neuroprotection by Uric Acid. *Arch Biochem Biophys*. 2000;376(2):333–7.
  63. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A Reassessment of the Peroxynitrite Scavenging Activity of Uric Acid. *Ann NY Acad Sci*. 2002;259:242–59.
  64. Doulias P-T, Barbouti A, Galaris D, Ischiropoulos H. SIN-1-induced DNA damage in isolated human peripheral blood lymphocytes as assessed by single cell gel electrophoresis (comet assay). *Free Radic Biol Med*. 2001;30(6):679–85.
  65. Gow AJ, Farkouh CR, Munson DA, Posencheg MA, Ischiropoulos H, Andrew J, et al. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;(91):262–8.
  66. Tsukada K, Hasegawa T, Tsutsumi S, Katoh H, Kuwano H, Miyazaki T, et al. Effect of uric acid on liver injury during hemorrhagic shock. *Surgery*. 2000;127(4):439–46.
  67. Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Inhibitory effect of urate on oxidative damage induced by adriamycin- Fe<sup>3+</sup> in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1993;(79):75–85.
  68. Einsele H, Clemens M, Wegner U, Waller H. Effect of free radical scavengers and metal ion chelators on hydrogen peroxide and phenylhydrazine induced red blood cell lipid peroxidation. *Free Radic Res Commun*. 1987;(3):257–63.
  69. Sevanian A, Davies KJA, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6):1129S–1134S.
  70. Ulrich Hink H, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen A, Parthasarathy S, et al. Peroxidase Properties of Extracellular Superoxide Dismutase Role of Uric Acid in Modulating In Vivo Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;(22):1402–8.

71. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma (oxidants/polymorphonuclear leukocytes/ascorbate/plasma peroxidase). *Proc Natl Acad Sci USA* [serial online]. 1988;85(December):9748–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC282858/pdf/pnas00303-0384.pdf> . Accessed March 22, 2019.
72. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A Prospective Cohort Study of Japanese Male Workers. *J Epidemiol Nov J Epidemiol*. 2000;10(10):403–9.
73. Muraoka S, Miura T. Inhibition by Uric Acid of Free Radicals that Damage Biological Molecules. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93(6):284–9.
74. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. Copper-Induced Low-Density Lipoprotein Oxidation : a Study Using Uric Acid. *Society*. 1999;152:143–52.
75. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287–93.
76. Kang D-H. Uric Acid-Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553–62.
77. Liu Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pathologic Significance, Molecular Mechanism, and Therapeutic Intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):1–12.
78. Shin H-S, Kim MJ, Kang D-H, Choi HS, Ryu E-S, Johnson RJ, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Physiol*. 2013;304(5):F471–80.
79. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Physiol*. 2007;293(2):C584–96.
80. Choi Y, Shin H, Choi HS, Park J, Jo I, Oh E, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest* [serial online]. 2014;94(10):1114–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2014.98> . Accessed March 31, 2019.
81. Lanaspá MA, Sanchez-lozada LG, Choi Y, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-jimenez CA, et al. Uric Acid Induces Hepatic Steatosis by Generation of Mitochondrial Oxidative Stress. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–44.
82. Veltkamp R, Fieher J, Grond M, Hacke W, Jungehülsing J, Lang W, et al. S1 Leitlinie Akuttherapie des Ischämischen Schlaganfalls 2012. Available at: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_22\\_2012\\_akuttherapie\\_des\\_ischmischen\\_schlaganfalls\\_update.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_22_2012_akuttherapie_des_ischmischen_schlaganfalls_update.pdf) . Accessed April 9, 2019.
83. Hennerici MG, Kern R. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Available at: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) . Accessed April 7, 2019.
84. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. 13th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 380-382.
85. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459–544.
86. Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Milionis HJ, Elisaf MS, Kalantzi KJ, Seferiadis K.

- Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic nonembolic stroke in elderly subjects. *J Intern Med.* 2005;258(5):435–41.
87. Crosta F, Occhiuzzi U, Passalacqua G, Occhiuzzi E, Cimini A, Grassi D, et al. Association Between the Serum Uric Acid Levels and Lacunar Infarcts in the Elderly. *J Mol Neurosci.* 2018;65(3):385–90.
  88. Yang XL, Kim Y, Kim TJ, Jung S, Kim CK, Lee SH. Association of serum uric acid and cardioembolic stroke in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* [serial online]. 2016;370:57–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.019> . Accessed March 6, 2019.
  89. Longo-Mbenza B, Luila EL, Mbete P, Vita EK. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans ? *Int J Cardiol.* 1999;71:17–22.
  90. Zhong C, Zhong X, Xu T, MD TX, Zhang Y. Sex-specific relationship between serum uric acid and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4).
  91. Huang J, Hu D, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dose-response relationship of serum uric acid levels with risk of stroke mortality. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):1–3.
  92. Uemura Y, Miller JM, Matson WR, Flint Beal M. Neurochemical analysis of focal ischemia in rats. *Stroke.* 1991;22(12):1548–53.
  93. Gariballa SE. Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke. *Qjm* [serial online]. 2002;95(10):685–90. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/95.10.685> . Accessed February 8, 2019.
  94. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T, et al. Antioxidant Profile and Early Outcome in Stroke Patients. *Stroke.* 2000;31(10):2295–2300.
  95. Ryan M, Grayson L, Clarke DJ. The total antioxidant capacity of human serum measured using enhanced chemiluminescence is almost completely accounted for by urate. *Ann Clin Biochem.* 1997;34(6):688–9.
  96. Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surgeloose D, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):383–90.
  97. Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z, Bartosik-psujek H. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2009;119:2243–9.
  98. Chamorro Á, Obach V, Cervera Á, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. 2002;1048–52.
  99. Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, Obach V, Cervera Á, Vargas M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke.* 2011;42(SUPPL. 1).
  100. Lee SH, Heo SH, Kim JH, Lee D, Lee JS, Kim YS, et al. Effects of uric acid levels on outcome in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Eur Neurol.* 2014;71(3–4):132–9.
  101. Grond M, Rudolf J. Versorgung des akuten Hirninfarktes. In: *Klinische Neurologie.* 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 1091.
  102. Sulter G, Steen C, Keyser J De. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke.* 1999;30(8):1538–41.
  103. Wen C, Xie Z, Sheng L, Yang Y, Zhang Y, Ding L, et al. U-Shaped Relationship Between Functional Outcome and Serum Uric Acid in Ischemic Stroke. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(6):2369–79.
  104. Kawase S, Kowa H, Suto Y, Fukuda H, Kusumi M, Nakayasu H, et al. Association between Serum Uric Acid Level and Activity of Daily Living in Japanese Patients

- with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [serial online]. 2017;26(9):1960–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.017> . Accessed February 21, 2019.
105. Liu X, Liu M, Chen M, Ge QM, Pan SM. Serum uric acid is neuroprotective in chinese patients with acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [serial online]. 2015;24(5):1080–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.011> . Accessed February 14, 2019.
  106. Saver JL, Altman H. Relationship Between Neurologic Deficit Severity and Final Hours After Onset. *Stroke*. 2012;43(6):1537–42.
  107. Logallo N, Naess H, Idicula TT, Brogger J, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Serum uric acid: Neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol*. 2011;11.
  108. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, Keyser J De, Luijckx G. Journal of the Neurological Sciences Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* [serial online]. 2012;319(1–2):51–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.019> . Accessed February 22, 2019.
  109. Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: Towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2–3):242–52.
  110. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;4(3):200–5.
  111. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale : Implications for Stroke Clinical Trials A Literature Review and Synthesis. *Stroke*. 2015;38(3):1091–1096.
  112. Liu H, Reynolds GP, Wang W, Wei X. Lower uric acid is associated with poor short-term outcome and a higher frequency of posterior arterial involvement in ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2018;39(6):1117–9.
  113. Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y. Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. 2016;1753–9.
  114. Wang YF, Li JX, Sun XS, Lai R, Sheng WL. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res* [serial online]. 2018;46(5):1826–38. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060517752996> . Accessed February 25, 2019.
  115. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, Chang HM, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):215–9.
  116. Cao Y-J, Lu T-S, Huang Z-C, Zhang X, Liu C-F, You S-J. Prognostic Significance of Uric Acid Levels in Ischemic Stroke Patients. *Neurotox Res*. 2015;29(1):10–20.
  117. Mapoure YN, Luma HN, Ayeah CM, Ba H, Hentchoya R. The Prognostic Value of Serum Uric Acid in the Acute Phase of Ischemic Stroke in Black Africans. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [serial online]. 2017;27(3):783–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.006> . Accessed February 25, 2019.
  118. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Arauz A, Orozco-Valera DR, Ochoa-Guzmán A, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: Premier study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):168–74.
  119. Zhang J, Wang J, Xu T, Ju Z, Wang A, Li Q, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep* [serial online]. 2016;6(1):1–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/srep38351> . Accessed February 26, 2019.
120. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res*. 1998;53(5):613–25.
  121. Zhang B, Yang N, Lin S peng, Zhang F. Suitable Concentrations of Uric Acid Can Reduce Cell Death in Models of OGD and Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(5):931–9.
  122. Haberman F, Tang SC, Arumugam T V., Hyun DH, Yu QS, Cutler RG, et al. Soluble neuroprotective antioxidant uric acid analogs ameliorate ischemic brain injury in mice. *NeuroMolecular Med*. 2007;9(4):315–23.
  123. Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro Á. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(1):14–20.
  124. Radi R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. *Proc Natl Acad Sci U S A* [serial online]. 2004;101(12):1–6. Available from: [papers2://publication/uuid/9A9E893E-5339-487F-A6CA-060A0D97FF18](https://doi.org/10.1073/pnas.0307101101) . Accessed March 4, 2019.
  125. Vila E, Jiménez-Altayó F, Planas AM, Dantas AP, Onetti Y, Pérez B, et al. Middle cerebral artery remodeling following transient brain ischemia is linked to early postischemic hyperemia: A target of uric acid treatment. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2015;308(8):H862–74.
  126. Torregrosa G, Salom JB, Chamorro Á, Hervás D, Jover-Mengual T, López-Morales MA, et al. Emergent Uric Acid Treatment is Synergistic with Mechanical Recanalization in Improving Stroke Outcomes in Male and Female Rats. *Neuroscience* [serial online]. 2018;388:263–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.045> . Accessed March 4, 2019.
  127. Dhanesha N, Vázquez-Rosa E, Cintrón-Pérez CJ, Thedens D, Kort AJ, Chuong V, et al. Treatment with Uric Acid Reduces Infarct and Improves Neurologic Function in Female Mice After Transient Cerebral Ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [serial online]. 2018;27(5):1412–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.043> . Accessed March 4, 2019.
  128. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera Á, Planas AM, Chamorro Á. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(7):2173–5.
  129. Amaro S, Obach V, Cervera A, Urrea X, Gómez-Choco M, Planas AM, et al. Course of matrix metalloproteinase-9 isoforms after the administration of uric acid in patients with acute stroke : AAA proof-of-concept study. *J Neurol*. 2009;256(4):651–6.
  130. Chamorro Á, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-fábregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke ( URICO-ICTUS ): a randomised , double-blind phase 2b / 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):453–60.
  131. Laredo C, Amaro S, Llull L, Ren A, Vila E, Planas AM. Uric Acid Improves Glucose-Driven Oxidative Stress in Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2015;77(5):775–83.
  132. Llull L, Laredo C, Renú A, Pérez B, Vila E, Obach V, et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015;46(8):2162–7.
  133. Amaro S, Cánovas D, Chamorro Á, Gomis M, Román LS, Urrea X, et al. Uric acid therapy improves the outcomes of stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy. *Int J Stroke*. 2017;12(4):377–

- 82.
134. Amaro S, Laredo C, Renú A, Llull L, Rudilosso S, Obach V, et al. Uric acid therapy prevents early ischemic stroke progression: A tertiary analysis of the URICO-ICTUS trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(11):2874–6.
  135. Llull L, Amaro S, Chamorro Á. Administration of Uric Acid in the Emergency Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(1):1–11.