

Aus der Praxis für Innere Medizin und
Medizinische Sachverständigengutachten
München-Sauerlach
Professor Dr. med. Ursula Gresser

**MACHEN NIEDRIGE HARNSÄUREWERTE KRANK?
DER VERSUCH EINER KLÄRUNG ANHAND DER VERFÜGBAREN
WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR AM BEISPIEL KOGNITIVER
BEEINTRÄCHTIGUNG UND DEMENZ**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Nicole Barbara Cicha
aus Brunnthal
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatte	Prof. Dr. Ursula Gresser
Mitberichterstatte	Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
	Prof. Dr. Peter Bartenstein
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.07.2022

Gewidmet meinem Ehemann und meinen Eltern

MACHEN NIEDRIGE HARNSÄUREWERTE KRANK?

DER VERSUCH EINER KLÄRUNG ANHAND DER VERFÜGBAREN WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR AM BEISPIEL KOGNITIVER BEEINTRÄCHTIGUNG UND DEMENZ.

Inhalt

1	Einleitung.....	6
2	Fragestellung	9
3	Material und Methoden	9
4	Ergebnisse	10
4.1	Studien mit einem Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz.....	11
4.2	Studien mit einem Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz.....	47
4.3	Studien mit einem Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verbesserter kognitiver Leistung	69
4.4	Studien ohne einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz	85
4.5	Studien mit Zusammenhang zwischen Gicht und/oder harnsäuresenkender Medikation und Demenzrisiko.....	100
5	Diskussion.....	109
5.1	Harnsäurewerte und Einfluss auf die Kognition.....	110
5.2	Harnsäurewerte und kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenzform	111
5.3	Harnsäurewerte und harnsäurebeeinflussende Medikation	115
5.4	Harnsäurewerte und Komorbiditäten, Ernährung, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität	116
5.5	Harnsäurewerte und Population, sowie longitudinaler Verlauf	118
5.6	Studien zu Gicht, respektive harnsäuresenkende Therapie und Demenzrisiko.....	119
5.7	Metanalysen.....	120
6	Limitationen	122
7	Zusammenfassung.....	123
8	Literaturverzeichnis.....	124
9	Abkürzungsverzeichnis	134
10	Danksagung.....	135
11	Eidesstattliche Versicherung.....	136

12	Anhang.....	137
----	-------------	-----

1 Einleitung

Im Jahre 2015 führten Schlagzeilen wie „Gicht statt Demenz“ (FAZ.Net 2015) zu Aufsehen in der Öffentlichkeit.

In der Praxis der Doktormutter stellten sich daraufhin besorgte Patienten vor, die erfolgreich auf ein harnsäuresenkendes Präparat eingestellt waren und für die sich die Frage stellte, ob nun ihr Risiko an einer „Demenz“ zu erkranken, erhöht sei und ob es nicht besser wäre, die Präparate abzusetzen.

Bei einer ersten Recherche stieß ich auf die Veröffentlichung von De Giorgi et al (De Giorgi, Fabbian et al. 2015) „Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function „Gout kills more wise men than simple“. Laut Autoren handelt es sich um ein Zitat des englischen Arztes Thomas Sydenham, der erstmals über den Zusammenhang zwischen Gicht, Hyperurikämie und einem hohen Lebensstandard berichtete. In ihrer Übersichtsarbeit kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Harnsäure eine aktivierende Wirkung auf den Kortex habe und möglicherweise dadurch dem Menschen im Laufe der Evolution und im Vergleich mit anderen Spezies die Entwicklung eines größeren Hirnvolumens, gekoppelt mit verbesserten intellektuellen Funktionen, ermöglichte. Zugleich, so die Autoren, zeichne sich aber auch eine zunehmende Evidenz dafür ab, dass Harnsäure einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

Harnsäure ist das Abbauprodukt von Purinbasen im Körper. Durch die Einwirkung der Xanthinoxidase wird Xanthin in Harnsäure umgewandelt. Die Normwerte für Harnsäure des Erwachsenen liegen je nach Autor zwischen 2,5 bis 6 mg/dl oder 6,4 mg/dl (Gresser, Gathof et al. 1990) bzw. zwischen 200 bis 410 $\mu\text{mol/l}$ (So 2007). Die Harnsäurewerte des Menschen sind durch den Wegfall der Uricase (Katalysator der Umwandlung von Harnsäure zu Allantoin) deutlich höher als bei anderen Säugetieren. Begünstigt wurde diese Entwicklung im Laufe der Evolution durch physiologische Vorteile höherer Harnsäurewerte (z.B. antioxidative Eigenschaften) (So 2007).

Obgleich Harnsäure eine antioxidative und damit protektive Wirkung zugeschrieben wird (Ames, Cathcart et al. 1981), weisen Glantzounis et al. in ihrer Übersichtsarbeit von 2005 (Glantzounis, Tsimoyiannis et al. 2005) auf die unklare Rolle der Harnsäure hin. So et al. 2010 (So und Thorens 2010) postulieren in ihrer Übersichtsarbeit eine antioxidative und zugleich prooxidative Wirkung der Harnsäure.

Bei der Gicht handelt es sich um eine häufige Form von Gelenkentzündungen bzw. Entzündungen in der Umgebung von Gelenken (Engel und Prautzsch 2019), deren Frequenz weltweit ansteigt (Bardin und Richette 2017). Die Prävalenz ist länderabhängig und liegt in Deutschland zwischen 1-2% (Kiltz, Alten et al. 2016). Zudem ist die Prävalenz der Gicht, laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Kiltz, Alten et al. 2016), abhängig von Alter und Geschlecht. Bei männlichen Patienten über 65 Jahren liegt sie bei 7%. Bei Frauen hingegen liegt sie ab einem Alter über 82 Jahren bei 2,8% (Kiltz, Alten et al. 2016)

Eine harnsäuresenkende Therapie wird für Menschen mit mindestens zwei Gichtanfällen pro Jahr oder bei chronischer Gicht empfohlen (Prautzsch 2021). Die Adhärenz für eine entsprechende Therapie sei, so Prautzsch, nicht hoch. Der Nutzen der harnsäuresenkenden Therapie beginne erst nach etwa einem Jahr.

Eine Hypourikämie ist definiert ab einer Serum-Harnsäurekonzentration unter 2 mg/dl und kann durch viele Auslöser induziert werden (Löffler 1990). So sind angeborene oder erworbene Störungen der Exkretion oder der Produktion von Harnsäure ursächlich (Park, Jo et al. 2020).

Am besten untersucht ist die familiäre renale Hypourikämie (Trapp, Mihailova et al. 2021), die zu einer verstärkten Exkretion von Harnsäure führt und in der Regel asymptomatisch ist (Park, Jo et al. 2020). Inwieweit die familiäre renale Hypourikämie mit psychiatrischen oder neurologischen Krankheitsbildern assoziiert ist, ist nicht bekannt. Fujinaga et al (Fujinaga, Ito et al. 2013) beschreiben zwar den Fall eines an renaler Hypourikämie erkrankten 13-jährigen Junge bei dem neben einer sportinduzierten Nierenverletzung zugleich ein posterior reversibles Enzephalopathiesyndrom (z.B. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Störungen des Bewusstseins) aufgetreten war. Die Autoren kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass dessen Entstehung nicht primär auf die renale Hypourikämie zurückzuführen sei.

Eine gewünschte Senkung des Harnsäurespiegels wird durch die Verabreichung von harnsäuresenkenden Präparaten ausgelöst (Pineda, Soto-Fajardo et al. 2020).

Perez-Gomez et al 2019 beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit „Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy“ die Fokussierung auf die Hyperurikämie bedingten Risiken, während die Auswirkungen der Hypourikämie in den Hintergrund treten würden. Hyperurikämie sei mit Gicht, jedoch auch mit arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen, metabolischem Syndrom und chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Dennoch werde, so die Autoren, bisher kontrovers diskutiert, inwieweit Hyperurikämie bei Nierenerkrankungen oder kardialen Erkrankungen eine kausale Rolle spiele und inwieweit die Behandlung der Hyperurikämie zu einer Verbesserung der erwähnten Erkrankungen beitrage. Die Autoren berichten über sieben jüngste Beobachtungsstudien bzgl. unterschiedlich wirkender, harnsäuresenkender Präparate. Dabei hätte sich ein Zusammenhang zwischen starker Harnsäuresenkung und höherer Mortalität gezeigt, wobei einige Studien einen U-förmigen Zusammenhang erkennen ließen.

Laut S3-Leitlinie Demenzen (jüngste Version 2016) (Deuschl und Maier 2016) wird die Anzahl der Demenzkranken in Deutschland auf ca. 1,2 Millionen geschätzt und die Anzahl der Neuerkrankungen an Demenz pro Jahr liegt in Deutschland bei ca. 244.000. Frauen erkranken häufiger als Männer. Die Kosten des deutschen Gesundheitswesens für die Betreuung von an Demenz Erkrankten betrage ca. 5.633 Millionen €.

Weltweit sind fast 50 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt und die Anzahl der Erkrankten wird bis zum Jahr 2030 auf nahezu 82 Millionen und bis 2050 auf 152 Millionen geschätzt (Kivipelto, Mangialasche et al. 2020).

Etwa 50-70% der in Deutschland an einer Demenz Erkrankten leiden an einer Alzheimer-Demenz. Bei etwa 15-25% wird eine vaskuläre Demenz diagnostiziert. Demenzen die vor dem 65. Lebensjahr auftreten sind zu 20% der frontotemporalen Demenz zuzuordnen. Etwa 100.000 Menschen sind in Deutschland, so die S3-Leitlinie, an einem Morbus Parkinson erkrankt. Etwa 20-40% seien dabei von einer Demenz betroffen. Im Krankheitsverlauf steigt die Prävalenz der Parkinson-Demenz an (Deuschl und Maier 2016).

Im Hinblick auf die potentiell antioxidative, respektive neuroprotektive Wirkung der Harnsäure hat auch ihr Einfluss auf neurodegenerative Erkrankungen eine besondere Bedeutung. Die Hinweise für einen potentiellen Einfluss verdienen insbesondere deshalb eine verstärkte Aufmerksamkeit, als die absoluten Zahlen der Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen und demenziellen Entwicklungen zunehmen. Die Therapieoptionen sind zugleich limitiert. Durch die Identifizierung möglicher Risikofaktoren neurodegenerativer Erkrankungen könnten wiederum Erkenntnisse über deren Pathophysiologie, potenzielle Interventionen bzw. Risikokonstellationen erlangt werden.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine wissenschaftlich begründete Bewertung zur Frage

„Sind niedrige Harnsäurewerte gesundheitlich schädlich?“

am Beispiel der am häufigsten in diesem Zusammenhang genannten Krankheitsbilder kognitive Beeinträchtigung und Demenz.

3 Material und Methoden

Im Zeitraum vom 20. Dezember 2016 bis 03. Dezember 2021 wurde in den Datenbanken Pubmed, medline und Google scholar, sowie in den Literaturverzeichnissen der gefundenen Arbeiten nach Originalarbeiten, Sekundäranalysen oder Kasuistiken gesucht.

Die Literaturrecherche erfolgte anhand der Suchbegriffe „uric acid“, „low uric acid“, „hypouricemia“, „mental disorder“, „cognitive impairment“, „mild cognitive impairment“, „dementia“, „alzheimer’s disease“, „vascular dementia“, „mixed dementia“ und „Parkinson dementia“.

Zur Erläuterung der dementiellen Erkrankungen bzw. deren Entwicklung, des Harnsäuremetabolismus, der Definition von Hyperurikämie, Hypourikämie und Gicht wurden relevante Publikationen und Leitlinien ausgewählt.

Des Weiteren wurden zum Thema „Harnsäure und antioxidative bzw. neuroprotektive Wirkung“ relevante Studien herangezogen.

4 Ergebnisse

Die aufgefundenen Originalarbeiten sind in ihrer Methodik so unterschiedlich, dass eine Gruppenbildung nach gleicher Methodik nicht möglich ist. Bei 47 Studien stand der Harnsäurewert im Mittelpunkt, während bei 24 Studien die Betrachtung der Harnsäurespiegel wohl eher ein Nebenprodukt einer Studie anderer Zielrichtung war. Ich habe mich deshalb dazu entschlossen, die Ergebnisdarstellung der Studien chronologisch aufzulisten. Ferner wurden die Titel der Veröffentlichungen originalgetreu übernommen.

Insgesamt wurden 69 Publikationen zu Harnsäurewerten, Gicht, sowie harnsäurebeeinflussende Therapie und deren potentiellen Zusammenhang mit kognitiver Leistungsfähigkeit, respektive mit einer dementiellen Entwicklung, ausgewertet.

Initial handelte es sich um 71 Publikationen. Bei den Arbeiten von Annanmaki et al. (Annanmaki, Pessala-Driver et al. 2008; Annanmaki, Pohja et al. 2011) und den Arbeiten von Baldeiras et al. (Baldeiras, Santana et al. 2008; Baldeiras, Santana et al. 2010) handelt es sich um eine Originalarbeit und eine Sekundäranalyse bzw. zwei Sekundäranalysen, deren Ergebnisse in jeweils eine Auswertung zusammengefasst wurden.

Insgesamt handelt es sich um 41 Originalarbeiten und 28 Sekundäranalysen. Die Kennzeichnung der Originalarbeiten und Sekundäranalysen erfolgt in der jeweiligen Tabelle unter Studiendesign.

Der Ergebnisteil wurde nach Studien die eine Assoziation zwischen kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz mit niedrigen Harnsäurewerten, mit höheren Harnsäurewerten oder die keinen Zusammenhang fanden, untergliedert.

Unter Punkt 4. werden die Studien aufgeführt, die eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und besserer kognitiver Funktion fanden, unter Punkt 5. die Studien, die sich nicht auf Harnsäurewerte beziehen und die sich dennoch mit dem Zusammenhang zwischen Gicht, sowie harnsäuresenkender Therapie und dem Demenzrisiko befassen.

4.1 Studien mit einem Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz

4.1.1 (Kasa, Bierma et al. 1989) „Routine Blood Chemistry Screen: A Diagnostic Aid for Alzheimer’s Disease“

1989 publizierten Kasa et al. (Kasa, Bierma et al. 1989) die Ergebnisse einer Untersuchung von 118 Probanden. Fokus der Studie war die Funktion der Routineblutuntersuchung in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz im Vergleich mit anderen Demenzformen. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe mit anderen Demenzformen.

Erstautor; Studiendesign	(Kasa, Bierma et al. 1989); Retrospektive, analytische Querschnittsstudie (Datenauswertung von Klinikpatienten), Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	118 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=47, 71.1, 71.1 ± 7.1 J, 47 M Kontrolle: n=71 (n=17 senile Demenz, n=1 präsenile Demenz, n=38 vaskuläre Demenz, n=1 vaskuläre Demenz + depressive Symptome, n=5 Alkoholdemenz, n=2 katatonies Syndrom, n=1 affektive Psychose, n=2 unspezifische affektive Psychose), 74.6 ± 10.6 J, 71M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA); Erfassung von Haupt-, Nebendiagnosen, Tag der Aufnahme, Aufnahmehonorar (nicht bei allen Probanden komplett; Natrium, Kalium, Chlorid, Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Protein, Albumin, Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride, Aspartat-Aminotransferase, Harnsäure etc.)
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Routine-Laborparametern und Alzheimer-Demenz.
Beobachtungen	Alzheimer-Demenz: Probanden signifikant jünger im Vergleich zur Kontrolle (p<0.05). Ein signifikanter Unterschied zwischen der AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle ergab sich für Parameter der Nierenfunktion: Harnstoff (niedriger), Kreatinin (niedriger), Albumin (höher) und Harnsäure (mg/dl, AD 4.93 ± 1.40, Kontrolle 6.06 ± 2.11, p<0.01).

	Die Blutzuckerwerte waren in allen Gruppen erhöht, wobei in beiden Gruppen eine Anzahl (keine Angaben) an Diabetes mellitus erkrankt war.
Ergebnis	Die Harnsäurewerte lagen in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.1.2 (Maesaka, Wolf-Klein et al. 1993) „Hypouricemia, Abnormal Renal Tubular Urate Transport, and Plasma Natriuretic Factor(s) in Patients with Alzheimer’s Disease“

In ihrer Studie, die 1993 veröffentlicht wurde, fanden Maesaka et al. (Maesaka, Wolf-Klein et al. 1993) einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz. Fokus der Studie war der tubuläre Harnsäuretransport. Die Autoren untersuchten in ihrer Querschnittsstudie 35 Probanden mit Alzheimer-Demenz, Multiinfarktdemenz, sowie eine gesunde Kontrollgruppe.

Erstautor; Studiendesign	(Maesaka, Wolf-Klein et al. 1993); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	35 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=18, 79.2 ± 1.8 J, Multiinfarktdemenz (MID): n=6, 80.2 ± 2.2 J, Kontrolle (ohne Demenz, Alter und Geschlecht angepasst): n= 11, 76.7 ± 1.6 J, Geschlechterverteilung: Keine Angaben Begleitende Clearance-Messungen bei Ratten
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Demenz: AD (NINDCS-DSM-III), MID (DSM-III), geriatrische/psychiatrische fachärztliche Untersuchung, CCT oder MRI, MMST, Erhebung von Komorbiditäten, Ernährung. Bestimmung im Serum: Kreatinin, Natrium, Kalium, Phosphate, Harnsäure und die jeweilige Clearance.
Ausschlusskriterien	Herzinsuffizienz, Malignome, Lebererkrankung, andere zerebrale Alterationen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	AD: Haloperidol (n=3), Atenolol (n=1), MID: Digoxin (n=6), ASS (n=3), Atenolol (n=1) Kontrolle: Hydrochlorothiazid (n=1), Captopril (n=1) Keine antihypertensive oder diuretische Medikation
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten bei Alzheimer- Demenz und anormalem tubulären Harnsäuretransport.

Beobachtungen	In den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Alter, Geschlechterverteilung, durchschnittliche Werte von Natrium, Kalium, Phosphate und deren fraktionierter Exkretion. Kreatinin lag in der MID-Gruppe signifikant höher als in der AD-Gruppe ($p < 0.02$), jedoch nicht im Vergleich zur Kontrolle. Harnsäure im Serum lag in der AD-Gruppe signifikant niedriger (Harnsäure mmol/l: 0.27 ± 0.02) im Vergleich zur MID-Gruppe (0.33 ± 0.02) ($p < 0.05$) und im Vergleich zur Kontrolle (0.35 ± 0.03) ($p < 0.02$). Die fraktionierte Ausscheidung von Harnsäure in der Niere war signifikant höher im Vergleich zu den anderen Gruppen (jeweils $p < 0.005$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Demenz und niedrigen Harnsäurewerten, sowie höherer renaler Harnsäureexkretion.

4.1.3 (Tohgi, Abe et al. 1993) „The urate and xanthine concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with vascular dementia of the Binswanger type, Alzheimer type dementia, and Parkinson’s disease“

Tohgi et al. (Tohgi, Abe et al. 1993) veröffentlichten 1993 ihre Ergebnisse einer Untersuchung von 56 Probanden. Sie bestimmten die Harnsäure-/Xanthinwerte im Serum und im Liquor bei Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz, Morbus Parkinson, Probanden mit cerebralen Durchblutungsstörungen ohne Demenz und eine Kontrollgruppe. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen Alzheimer-Demenz und niedrigen Harnsäurewerten im Liquor. Bei vaskulärer Demenz waren signifikant höhere Harnsäurewerte im Liquor im Vergleich zur Kontrolle zu beobachten.

Erstautor; Studiendesign	(Tohgi, Abe et al. 1993) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	56 Probanden (Klinikpatienten)
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz: $n=10$, 68 ± 8 Jahre, Erkrankungsdauer: 3.9 ± 2.1 Jahre Vaskuläre Demenz: $n=15$, 69 ± 6 Jahre, Erkrankungsdauer: 3.8 ± 4.1 Jahre Morbus Parkinson: $n=11$, 67 ± 6 Jahre, 2.4 ± 0.8 Jahre Zerebrale Infarzierung ohne Demenz: $n=6$, 70 ± 6 Jahre, 3.8 ± 2.1 Jahre Kontrolle (Probanden ohne Demenz, die sich einer Hämorrhoidektomie unterzogen): $n=14$, 68 ± 6 Jahre
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Alzheimer-/vaskulärer Demenz: gemäß DSM-III-R, Hachinski-Ischämie-Skala, NINCDS-ADRDA, CCT und cMRT. Morbus Parkinson: klinische Anamnese, Symptome, CCT, cMRT, MMST (Score): Vaskuläre Demenz ($12.6 \pm 4.1/30$), Alzheimer-Demenz ($11.9 \pm 4.4/30$) Messung von Harnsäure- und Xanthin-Werten im Serum und im Liquor.

Ausschlusskriterien	Hirnfarkte (Durchmesser > 3cm), vaskulär bedingtes Parkinson-Syndrom, progressive supranukleäre Parese, striato-nigrale Degeneration, olivopontocerebelläre Atrophie.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Zwei Wochen vor Messung keine medikamentöse Therapie.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäure (Urat)- und Xanthinwerten im Serum/im Liquor und Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, sowie Morbus Parkinson.
Beobachtungen	Harnsäurewerte im Serum ($\mu\text{mol/l}$) und im Liquor: Alzheimer-Demenz: 262 ± 88, Liquor 4.39 ± 1.14 Vaskuläre Demenz: 283 ± 91, Liquor 8.05 ± 1.31 Morbus Parkinson: 277 ± 48, Liquor 5.00 ± 1.68 Zerebrale Infarzierung ohne Demenz: 226 ± 86, Liquor 6.57 ± 2.63 Kontrolle: 303 ± 70, Liquor 5.52 ± 1.26. Die Harnsäurewerte im Liquor lagen bei vaskulärer Demenz signifikant höher ($p < 0.001$) und bei Alzheimer-Demenz signifikant niedriger ($p < 0.05$) im Vergleich zur Kontrolle. Die durchschnittlichen Xanthinwerte im Liquor waren in allen Gruppen niedriger im Vergleich zur Kontrolle, Signifikanz wurde jedoch nur bei Morbus Parkinson erreicht ($p < 0.05$). Eine signifikante Korrelation zwischen Harnsäure- oder Xanthinwerten und dem Score im MMST war nicht zu verzeichnen. Das Verhältnis Harnsäurewerte Liquor/Serum war bei Alzheimer-Demenz ($p < 0.05$), Morbus Parkinson ($p < 0.05$) und der Gruppe mit Multiinfarkten ohne Demenz ($p < 0.05$), jedoch nicht bei vaskulärer Demenz, signifikant mit dem Verhältnis Harnsäurewerte Liquor/Xanthinwerte Liquor assoziiert.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten im Liquor und Alzheimer-Demenz. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten im Liquor und vaskuläre Demenz.

4.1.4 (Rinaldi, Polidori et al. 2003) „Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer’s disease“

Mit den Unterschieden zwischen den Plasmaspiegeln peripherer Antioxidantien beschäftigten sich Rinaldi et al. (Rinaldi, Polidori et al. 2003) in ihrer 2003 publizierte Studie. Hierfür untersuchten sie insgesamt 141 Probanden mit Alzheimer-Demenz, leichter kognitiver Beeinträchtigung und eine gesunde Kontrollgruppe. Im Ergebnis zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Zusammenhang zwischen niedrigen Antioxidantien-Spiegeln (darunter auch Harnsäure) sowohl bei leichter kognitiver Beeinträchtigung als auch bei Alzheimer-Demenz.

Erstautor; Studiendesign	(Rinaldi, Polidori et al. 2003) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	141 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD) (MMST $13.5 \pm 6.5/30$): n=63, 76.8 $\pm$ 6.9 J, 17M/46W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) (MMST $26.9 \pm 2.0/30$): n=25, 75.8 $\pm$ 4.8 J, 11M/14W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, MMST $28.1 \pm 1.4/30$): n= 53, 75.8 $\pm$ 7.2 J, 20M/36W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Alzheimer-Demenz: (NINDCS-ADRDA) (Schweregrad nach CDR) MCI: Clinical Dementia Rating Scale 0,5. Neurologische/neuropsychologische Untersuchung (Testbatterie s. dort), CCT oder cMRT, Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), Ernährungsstatus, Blutuntersuchung (inklusive Vitamin B12, Folsäure und Schilddrüsenwerte), BMI, Mini Nutritional Assessment (MNA). Messung der Serumwerte von Vitamin C, Harnsäure, Vitamin E und A, Lutein, Zeaxanthin, β -Cryptoxanthin, Lycopene, Carotenoide, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und rote Blutzellen.
Ausschlusskriterien	Angststörungen, Depression, Nikotinkonsum, Alkoholabusus, Organversagen, Mangelernährung, Dyslipidämie, Veränderungen des Proteinmetabolismus, Einnahme von Antioxidantien.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Uhrentest.
Medikation	Keine Einnahme von Antioxidantien. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Vergleich von Plasma-Antioxidantien bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz
Beobachtungen	In den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Alter, Geschlechterverteilung, BMI, Ernährung und Bildungsniveau. AD-Gruppe und MCI-Gruppe wiesen im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedrigere Plasmaspiegel von Harnsäure ($\mu\text{mol/l}$) auf: AD-Gruppe: 199.0 ± 51.9 ($p < 0.001$) MCI-Gruppe: 191.0 ± 22.2 ($p < 0.001$) Kontrolle: 312.9 ± 82.3 . In der AD-Gruppe und der MCI-Gruppe lagen die Plasmaspiegel sämtlicher gemessener Antioxidantien im Vergleich zur Kontrolle niedriger. Vergleich MCI-Gruppe und AD-Gruppe: MCI höhere Spiegel von Vitamin A, Zeaxanthin, β -Cryptoxanthin, Lycopene. AD-Gruppe höhere Werte von Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase.

Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Plasmaspiegeln/Aktivitäten von Antioxidantien, sowie Harnsäurewerten und leichte kognitive Beeinträchtigung, sowie Alzheimer-Demenz.
-----------------	--

4.1.5 (Polidori, Mattioli et al. 2004) „Plasma Antioxidant Status, Immunoglobulin G Oxidation and Lipid Peroxidation in Demented Patients: Relevance to Alzheimer Disease and Vascular Dementia“

Polidori et al. (Polidori, Mattioli et al. 2004) veröffentlichten 2004 die Ergebnisse einer Untersuchung von 141 Probanden. Dabei wurden die Plasmaspiegel von Antioxidantien, darunter auch Harnsäure, sowie die Marker der Proteinoxidation und Lipidperoxidation bei Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und einer Kontrollgruppe bestimmt. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Werten der Plasmaantioxidantien und erhöhten Serumwerten der Biomarker der Proteinoxidation in den beiden Demenz-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Verminderung der Plasmaantioxidantien war in beiden Demenzgruppen ähnlich.

Erstautor; Studiendesign	(Polidori, Mattioli et al. 2004); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	141 Probanden (einer geriatrischen Tagklinik)
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD, MMST: $20.4 \pm 3/30$): n=63, 76.8 ± 6.9 J, 17M/46W Vaskuläre Demenz (VD, MMST: $19.8 \pm 3/30$): n=23, 78.0 ± 6.5 J, 9M/14W Kontrolle (ohne Demenz, MMST 28.7 ± 1): n= 55, 75.7 ± 7.3 J, 19M/36W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz AD/VD (NINCDS-ADRDA, NINCDS-AIREN). Neuroradiologische Bildgebung. Laboruntersuchung (Blutzellen, Plasmaalbumin, Cholesterin, Triglyzeride), Ernährung, BMI. Plasmabestimmung von Vitamin C, Harnsäure, Vitamin E, Vitamin A, diverse Carotenoide, sowie Biomarker der Lipidperoxidation und der Proteinoxidation.
Ausschlusskriterien	Angsterkrankungen, depressive Erkrankungen, Nikotin-/Alkoholkonsum, Organversagen, Mangelernährung, Dyslipidämie, Veränderungen des Proteinmetabolismus, Einnahme von Eisenpräparaten, sowie Antioxidantien.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Einnahme von Eisenpräparaten, sowie Antioxidantien. Keine weiteren Angaben.

Fokus der Studie	Vergleich peripherer Antioxidantien und Biomarker des oxidativen Stresses bei Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz.
Beobachtungen	In den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Alter, Dauer der Ausbildung, BMI und Ernährung. Die AD- und die VD-Gruppe zeigten im Vergleich zur Kontrolle niedrigere Plasmaspiegel aller nicht enzymatischer Antioxidantien, darunter auch Harnsäure ($\mu\text{mol/l}$): AD-Gruppe: 199.0 ± 52.0 ($p < 0.001$) VD-Gruppe: 193.6 ± 46.6 ($p < 0.001$) Kontrolle: 312.9 ± 82.3 Dityrosin (IgG) war in der AD-Gruppe signifikant höher ($p < 0.01$). Eine signifikant inverse Assoziation war zwischen Lycopene (Carotenoide) und dem Biomarker der Lipidperoxidation zu verzeichnen ($p < 0.0001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Antioxidantien-Spiegeln (darunter auch Harnsäure), sowie Zunahme der Marker der Proteinoxidation und Alzheimer-, sowie vaskulärer Demenz.

4.1.6 (Kim, Pae et al. 2006) „Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer’s Disease“

Kim et al. (Kim, Pae et al. 2006) untersuchten für ihre Studie, die sie 2006 publizierten, 202 Probanden (Alzheimer-Demenz und Kontrolle ohne Demenz) über einen Zusammenhang zwischen Plasmaantioxidantien und Alzheimer-Demenz, sowie kognitive Funktionen. In der Gruppe mit Alzheimer-Demenz zeigten alle gemessenen Parameter, darunter auch Harnsäure, einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe, wodurch sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Plasmaantioxidantien und Alzheimer-Demenz ergaben.

Erstautor; Studiendesign	(Kim, Pae et al. 2006); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	202 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): $n=101$, 73.5 ± 8.4 J, 41M/60W Kontrolle (Probanden ohne Demenz): $n=101$, 73.2 ± 3.0 J, 45M/56W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Alzheimer-Demenz (DSM IV, NINCDS-ADRDA), MMST ($\leq 25/30$), BMI, Bestimmung im Serum: Albumin, Gesamtbilirubin und Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, weitere psychiatrische Erkrankung, Nikotin-/Alkoholkonsum (in den letzten 6 Monaten).
Dauer der Studie	Einmalige Erhebung.

Testbatterie	MMST.
Medikation	Ausschluss von Antidementiva, sonst keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Antioxidantien-Plasmaspiegel und Alzheimer-Demenz, sowie Kognition.
Beobachtungen	Der BMI der Kontrollgruppe lag im Vergleich zur AD-Gruppe höher. Die Werte für Albumin, Bilirubin und Harnsäure lagen in der AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger (jeweils $p < 0.0001$). Harnsäure mg/dl: AD 4.4 ± 1.2 versus Kontrolle 5.1 ± 1.1 ($p < 0.0001$). Die MMST-Scores zeigten erst nach Anpassung (BMI, Geschlecht, Alter) eine positive Korrelation mit den Albuminwerten ($p = 0.011$). Ein Zusammenhang zwischen MMST-Scores und Harnsäurewerten ergab sich nicht.
Ergebnis	Hinweis für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

4.1.7 (Zafrilla, Mulero et al. 2006) „Oxidative Stress in Alzheimer Patients in Different Stages of the Disease“

Zafrilla et al. (Zafrilla, Mulero et al. 2006) veröffentlichten 2006 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 93 Probanden (Probanden mit Alzheimer-Demenz und Kontrollgruppe) um den Zusammenhang zwischen der antioxidativen Gesamtkapazität im Plasma bei Alzheimer-Demenz näher zu beleuchten. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer verminderten antioxidativen Gesamtkapazität (darunter auch Harnsäure) und Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrolle, während kein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungsstadien der Alzheimer-Demenz beobachtet werden konnte.

Erstautor; Studiendesign	(Zafrilla, Mulero et al. 2006) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	93 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD leicht/mittelgradig): $n=36$, 73.5 ± 2.9 J, 16M/20W Alzheimer-Demenz (AD schwer): $n=30$, 76.0 ± 3.5 J, 10M/20W Kontrolle (ohne mnestic Defizite/neurologische Erkrankung): $n=27$, 74.0 ± 1.5 J, 11M/16W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Alzheimer-Demenz (DSM-III, NINCDS-ADRDA), MMST, BMI, Ernährungstagebuch über 3 Tage (Bestimmung der Nährstoffzufuhr anhand eines spezifischen Programms „DietSource“). Messung im Serum: Marker der Lipidperoxidation, antioxidative Kapazität des Plasmas, Glutathionperoxidase, Proteincarbonyl, sowie Albumin, Harnsäure, Bilirubin, Hämoglobin.

Ausschlusskriterien	Frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Erkrankung während der Studienteilnahme, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Hinweise für Morbus Parkinson, Nikotinkonsum.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	15 Probanden der Alzheimer-Demenz-Gruppe (schwer) wurden mit cholinergen Substanzen therapiert. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Biomarkern des oxidativen Stresses und unterschiedlichen Stadien der Alzheimer-Demenz.
Beobachtungen	Die Harnsäurewerte (mg/dl) lagen in den beiden AD-Gruppen signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle: AD (leicht/mittelgradig): 4.1 ± 0.2 ($p \leq 0.05$), AD (schwer): 4.1 ± 0.3 ($p \leq 0.05$), Kontrolle: 5.2 ± 0.3 . Während zwischen AD (leicht/mittelgradig) und der Kontrolle kein signifikanter Unterschied zwischen der Kalorienzufuhr bestand, war die Kalorienzufuhr bei AD (schwer) signifikant niedriger ($p \leq 0.05$). Der Antioxidantienstatus im Plasma war in beiden AD-Gruppen niedriger im Vergleich zur Kontrolle, der Unterschied war jedoch nur in der AD (schwer) signifikant ($p \leq 0.05$). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich im Hinblick auf die Proteinoxidation. Die Lipidoxidation lag bei AD (schwer) höher ($p < 0.05$) im Vergleich zur Kontrolle, während sich zwischen den beiden AD-Gruppen kein signifikanter Unterschied fand. Die enzymatische Aktivität der Glutathionperoxidase war in der Kontrollgruppe niedriger ($p < 0.05$), während in den beiden AD-Gruppen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz (in allen Stadien der Erkrankung).

4.1.8 (Gackowski, Rozalski et al. 2008) „Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia“

In ihrer 2008 veröffentlichten Studie untersuchten Gackowski et al. (Gackowski, Rozalski et al. 2008) insgesamt 51 Probanden mit gemischter Demenz (Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz) und eine gesunde, angepasste Kontrollgruppe. Im Fokus der Untersuchung stand der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress (Blut, Urin und Liquor) und gemischter Demenz. Dabei wurden unter anderem die Harnsäurewerte bestimmt und diese lagen in der Demenz-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ergaben sich Hinweise für

einen Zusammenhang zwischen oxidativen Stress und gemischter Demenz, sowie niedrigen Harnsäurewerten und gemischter Demenz.

Erstautor; Studiendesign	(Gackowski, Rozalski et al. 2008); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	51 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit gemischter Demenz (AD/VD): n=18, 75 (53-84) J, 8M/10W Gesunde Kontrolle (Ernährung, Körpergewicht, Nikotinabusus an AD/VD angepasst): n=33, Alter: keine Angaben, 14M/19W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	MMST (Scores zwischen 1 und 20/30), Alzheimer-Demenz (DSM-IV); neuropsychologische, neurologische und psychiatrische Untersuchung, MRT oder CCT (kortikale Atrophie und zerebrale Infarzierungen, multiple lakunäre Infarkte und/oder ischämische periventrikuläre Leukoencephalopathie), Urin-, Liquor- und Blutuntersuchungen (Fokus: Biomarker der oxidativen DNA-Schädigung, Vitamin A, E, C, Harnsäure)
Ausschlusskriterien	Fehlende Demenz-Diagnose.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und gemischter Demenz (Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz).
Beobachtungen	Die Mittelwerte der Biomarker der oxidativen DNA-Schädigung (Urin/Leukozyten/Liquor) waren in der AD/VD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle sowohl im Urin (p=0.0378), als auch im Liquor (p=0.0221) signifikant erhöht. Die Plasmawerte von Vitamin C (p=0.0007) und Vitamin A (p=0.0250) waren in der AD/VD-Gruppe signifikant niedriger, während Vitamin E nicht signifikant verändert war. Als Nebenfund wird erwähnt, dass die Harnsäure-Werte ($\mu\text{mol/l}$) in der AD/VD-Gruppe 215.40 ± 61.62 im Vergleich zur Kontrolle 258.35 ± 77.39 niedriger lagen (p=0.0358).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und gemischter Demenz. Die Harnsäurewerte lagen bei gemischter Demenz niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.1.9 (Maetzler, Stapf et al. 2011) „Serum and Cerebrospinal Fluid Uric Acid Levels in Lewy Body Disorder: Associations with Disease Occurrence and Amyloid- β Pathway“

2011 veröffentlichten Maetzler et al. (Maetzler, Stapf et al. 2011) die Ergebnisse einer Untersuchung von 171 Probanden mit Morbus Parkinson mit/ohne Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen und einer Kontrollgruppe. Schwerpunkt der Studie war der Zusammenhang zwischen Lewy-Körperchen-Erkrankungen und Harnsäurewerten im Serum. Bei einem Teil des Pools konnte zusätzlich Harnsäure, Tau-Protein und β -Amyloid im Liquor untersucht werden. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Harnsäurewerten und β -Amyloid im Liquor, die bei nicht-dementen Probanden mit Parkinson und in der Kontrollgruppe am deutlichsten war. Demenz mit Lewy-Körperchen war mit niedrigen Harnsäurewerten im Liquor assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten (Serum, Liquor) und kognitivem Abbau konnte nicht beobachtet werden.

Erstautor; Studiendesign	(Maetzler, Stapf et al. 2011) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	171 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	LBD (Lewy-Body-Disorders): n=95 unterteilt in PDND (Parkinson ohne Demenz): n=55, 69 (54-82) J, 29M/26W PDD (Parkinson mit Demenz): n=20, 71 (50-84) J, 10M/10W DLB (Demenz mit Lewy-Körperchen): n=20, 69 (50-84) J, 12M/8W Kontrolle (ohne Demenz/ohne Parkinson): n= 76, 61 (45-86) J, 27M/49W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Alter ≥ 45 J, diagnostizierter Morbus Parkinson PD (UK Parkinson's disease society), Demenz (DSM-IV), DLB (McKeith criteria for clinical diagnosis of probable DLB), Fachärztliche Untersuchung, Medikamentenanamnese. MMST, Messung der Serumwerte von Harnsäure. Subgruppe (n=43 + Kontrolle n=39): Messung von Tau-Protein, β -Amyloid, Harnsäure im Liquor.
Ausschlusskriterien	Diuretische oder harnsäuresenkende Medikation, keine weiteren Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine diuretische oder harnsäuresenkende Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenz mit Lewy-Körperchen.
Beobachtungen	Aufgrund des signifikanten Altersunterschieds in der LBD-Gruppe und der Kontrolle wurden alle Parameter bezüglich des Alters korrigiert. Die Harnsäurewerte im Serum (mg/dl) lagen bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern und waren niedriger in der LBD-Gruppe (p=0.05). LBD-Gruppe: Frauen 4.30, 2.30-7.90, Männer 5.40, 2.60-12.20.

	Kontrolle: Frauen 5.00, 3.40-7.40, Männer 6.20, 3.70-10.10. Die Harnsäurewerte im Serum unterschieden sich weder in der PDD- und LBD-Gruppe, noch zwischen dementen/nicht dementen Probanden der LBD-Gruppe signifikant. Ein Zusammenhang zwischen Serum-Harnsäure und Tau-Protein, sowie β-Amyloid ergab sich nicht. Die Harnsäurewerte im Serum waren weder mit dem Alter, noch mit der Dauer der Demenzerkrankung oder den MMST-Scores assoziiert. Die Harnsäurewerte im Liquor waren bei Frauen niedriger. Bei Parkinson/ohne Demenz lagen die Harnsäurewerte im Liquor signifikant höher als in der Parkinson mit Demenz- und der LBD-Gruppe ($p=0.03$) und die Harnsäurewerte korrelierten positiv mit β-Amyloid, jedoch nicht in der LBD-Gruppe.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten im Liquor und Demenz mit Lewy-Körperchen.

4.1.10 (Can, Varlibas et al. 2013) „Ischemia Modified Albumin and Plasma Oxidative Stress Markers in Alzheimer`s Disease“

In ihrer Fall-Kontroll-Studie bestimmten Can et al. (Can, Varlibas et al. 2013) bei 32 Probanden mit gesicherter Alzheimer-Demenz (testpsychologisch und von zwei Fachärzten diagnostisch gesichert) Harnsäure, Albumin sowie weitere oxidative Stressmarker im Plasma. Bei den Probanden wurden bedeutsame Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Substanzmissbrauch etc. ausgeschlossen. Die Plasma-Harnsäurewerte in der AD-Gruppe (Harnsäure mg/dl: 4.51 ± 1.03) lagen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant niedriger (5.30 ± 1.50).

Erstautor; Studiendesign	(Can, Varlibas et al. 2013); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	64 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): $n=32$, 76.1 ± 5.6 J; 18M/14W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, Alter und Geschlecht angepasst): $n=32$, 68.6 ± 6.3 J; 16M/16W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (NINCDS-ADRDA, DSM IV), fachärztliche Untersuchung, neuropsychologische Testung; Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, ischämisch modifiziertes Albumin, Gamma-Glutamyltransferase.
Ausschlusskriterien	Erkrankungen wie Bluthochdruck, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren-,

	Lebererkrankungen, TIA, Malignome etc.; Substanzmissbrauch (Drogen, Alkohol, Nikotin).
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Uhren-Test, CDR (Clinical Dementia Rating Skala)
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Bestimmung oxidativer Stressmarker im Serum bei Alzheimer-Demenz (Albumin, ischämisch modifiz. Albumin=IMA, GGT und Harnsäure)
Beobachtungen	AD-Gruppe: MMST-Score (18.53 ± 4.95), CDR-Score (1.56 ± 0.67). Während die Albuminwerte keine signifikante Veränderung zeigten, war der GGT-Wert ($p < 0.05$) und das ischämisch-modifizierte Albumin ($p < 0.05$) bei AD signifikant erhöht. Die GGT zeigte eine signifikante Korrelation zum Score des MMST ($p = 0.004$) und der CDR ($p = 0.02$). Die Serum-Harnsäurewerte (mg/dl) lagen in der AD-Gruppe (4.51 ± 1.03) signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle (5.30 ± 1.50) ($p < 0.05$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress bzw. niedrigeren Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

4.1.11 (Cankurtaran, Yesil et al. 2013) „Altered Levels of Homocysteine and Serum Natural Antioxidants Links Oxidative Damage to Alzheimer`s Disease“

In ihrer Querschnittstudie (einmalige Datenerhebung zwischen 2010 und 2012) überprüften Cankurtaran et al. (Cankurtaran, Yesil et al. 2013) einen möglichen Zusammenhang zwischen natürlichen Antioxidantien/oxidativer Stressmarker im Serum und einer Alzheimer-Demenz. Sie untersuchten hierfür 143 gesichert an Alzheimer-Demenz erkrankte Probanden und 1553 Probanden mit normaler kognitiver Leistung. Eine potenzielle Mangelernährung wurde durch ein Testscreening ausgeschlossen und eine harnsäuresenkende Medikation wurde berücksichtigt. Die Albumin-/Harnsäurewerte der AD-Gruppe zeigten sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant niedriger (Harnsäure mg/dl: AD: 5.10 ± 1.43 Kontrolle: 5.51 ± 1.49), während die Homocysteinwerte anstiegen. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen Alzheimer-Demenz und niedrigen Antioxidantienwerten im Serum.

Erstautor; Studiendesign	(Cankurtaran, Yesil et al. 2013), Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	1.696 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): $n=143$, 73.52 ± 6.25 J; 51M/92W;

	Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, Alter und Geschlecht angepasst): n=1553, 72.45±8.85J; 588M/965W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (DSM-IV, NINCDS-ADRDA); Mini Nutritional Assessment Tool, BMI, Bestimmung von Nüchternblutzucker, Kreatinin, Blutsenkung, CRP, Lipidstatus, Harnsäure, Albumin, Bilirubin, Alanin- /Aspartataminotransferase, Homocystein, Vitamin B12, Folsäure.
Ausschlusskriterien	Dialyse, Malignom, schwere Lebererkrankung, Mangelernährung, Gicht, Infektionen, Entzündungen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Uhren-Test, CDR, Mini Nutritional Assessment Tool
Medikation	AD: 9,80% Antidiuretika; 1,40% harnsäuresenkende Medikation. Kontrolle: 16,50% Antidiuretika; 2,40% harnsäuresenkende Medikation. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Vergleich der Plasmaspiegel natürlicher Antioxidantien/oxidativer Stressmarker bei AD und gesunden Probanden
Beobachtungen	AD-Gruppe: 18,20% Diabetes mellitus; 37,06% koronare Herzerkrankung; 7,10% Raucher. Kontrollgruppe: 25,04% Diabetes mellitus; 27,81% koronare Herzerkrankung; 9,10% Raucher. AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe: Die Homocystein-Spiegel lagen signifikant höher (p=0.031). Die Albumin- und Harnsäurespiegel lagen signifikant niedriger; Harnsäurespiegel (mg/dl): AD: 5.10 ± 1.43, Kontrolle: 5,51 ± 1.49, p=0.003. Mit fortschreitendem Demenz-Stadium stieg der Homocystein-Wert an, während Harnsäurewerte und Albumin absanken (Harnsäurespiegel (mg/dl): MMST 18-23: 5.29 ± 1.58, p=0.037; MMST 12-17: 5.01 ± 1.53, p=0.044; MMST <12: 4.62 ± 1.48, p=0.002). Die Harnsäurewerte waren neben arterieller Hypertonie und weiteren Parametern ein unabhängiger Prognosefaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (OR: 0.879. 95% CI 0.788-0.981, p=0.021).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen zunehmendem oxidativem Stress, sowie Abnahme von Antioxidantien und Alzheimer-Demenz. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

4.1.12 (Pan, Gao et al. 2013) „Serum Uric Acid in Patients with Parkinson’s disease and Vascular Parkinsonism: A Cross-Sectional Study“

Pan et al. (Pan, Gao et al. 2013) veröffentlichten 2013 die Daten einer Untersuchung von 160 Probanden mit Morbus Parkinson und vaskulärem Parkinson-Syndrom. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und der Entwicklung motorischer, sowie nicht-motorischer Symptome bei Morbus Parkinson bzw. bei vaskulärem Parkinson-Syndrom. Es ergaben sich Hinweise für eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer Zunahme der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei Morbus Parkinson, während sich für das vaskulär bedingte Parkinson-Syndrom kein Zusammenhang ergab.

Publikation; Studiendesign	(Pan, Gao et al. 2013); Analytische Querschnittstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	160 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Morbus Parkinson (PD): n=80, 60.25 ± 12.24 J, 41M/39W Probanden mit vaskulärem Parkinson-Syndrom (VD): n= 80, 68.98 ± 9.58, 48M/32W Kontrollgruppe (Alter angepasst, gesund): Keine weiteren Angaben zu Anzahl, Alter, Geschlecht.
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Morbus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria). Probanden mit vaskulärem Parkinson-Syndrom (gemäß Zijlmans’-Kriterien). Fachärztliche Untersuchung, MMST, Einstufung nach Hoehn und Yahr Skala/UPDRS (The unified Parkinson disease rating scale, Bestimmung der non-motorischen Symptome (NMS-Skala). Bestimmung von Harnsäure im Serum (nicht nüchtern). Erhebung von BMI.
Ausschlusskriterien	Zusätzliche neurologische/psychiatrische Erkrankung, Erkrankungen, die sich auf nicht-motorische Symptome auswirken können (Schmerzsyndrome etc.), Morbus Parkinson mit mittelgradiger/schwerer kognitiver Beeinträchtigung.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, NMS-Skala.
Medikation	Einschluss dopaminerge Medikamente. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und insbesondere nicht-motorischen Symptomen Morbus Parkinson, sowie vaskulär bedingtem Parkinson-Syndrom.
Beobachtungen	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte (µmol/l) der VP-Gruppe lagen höher im Vergleich zur PD-Gruppe: 319.23 versus 281.46 (p=0.017).

	Einteilung der Harnsäurewerte in Quartile ($\leq 200 \mu\text{mol/l}$, $200.01-270 \mu\text{mol/l}$, $270.01-350 \mu\text{mol/l}$, $\geq 350.01 \mu\text{mol/l}$). Die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) der PD-Gruppe lagen im Vergleich zur gesunden Kontrolle niedriger: 281.46 versus 329.59 ($p=0.001$). Die Harnsäurewerte der VP-Gruppe zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrolle keinen signifikanten Unterschied. In der PD-Gruppe ergab sich u.a. ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäure und MMST ($p=0.034$), sowie NMSS ($p=0.005$). Bei Betrachtung der einzelnen Domänen des NMSS fand sich ein Zusammenhang zwischen Harnsäure und Schlaf/Müdigkeit ($p=0.001$), sowie Stimmung ($p=0.001$). Bei Männern der PD-Gruppe war u.a. ein Zusammenhang zwischen Harnsäure und MMST ($p=0.009$), Schlaf/Müdigkeit ($p=0.037$), sowie Stimmung ($p=0.028$) zu verzeichnen. Bei Frauen der PD-Gruppe war ein Zusammenhang u.a. zwischen Harnsäure und Schlaf/Müdigkeit zu beobachten ($p=0.015$). In der VP-Gruppe fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Das Quartil mit den niedrigsten Harnsäurewerten war in der PD-Gruppe u.a. mit den motorischen Skalen und in der NMS-Skala mit Aufmerksamkeit/Erinnerung assoziiert ($p=0.017$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer Zunahme von motorischen, sowie nicht-motorischen Symptomen (Aufmerksamkeit/Erinnerung) insbesondere bei Männern mit Morbus Parkinson. Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und vaskulärem Parkinson-Syndrom.

4.1.13 (Moccia, Picillo et al. 2014) „Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients?“ („Short communication“)

2014 publizierten Moccia et al. (Moccia, Picillo et al. 2014) die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 80 Probanden mit Morbus Parkinson in Form einer „Short communication“. Schwerpunkt der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und den nicht-motorischen Symptomen (darunter auch Aufmerksamkeit und Erinnerung) im medikamentös unbehandelten, frühen Stadium bei Morbus Parkinson. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer Zunahme der nicht-motorischen Symptome.

Publikation; Studiendesign	(Moccia, Picillo et al. 2014) veröffentlicht als „Short communication“; Deskriptive Querschnittstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	80 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Morbus Parkinson: $n=80$, 59.3 ± 7.9 J, 51M/29W

Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Erstdiagnose vor maximal 2 Jahren, ohne dopaminerg wirksame Therapie (akutell und früher), ohne signifikanten cerebralen Veränderungen im cMRT oder cCT. Fachärztliche Untersuchung, NMSQuest (Tool zur Erkennung nicht-motorischer Symptome eines Morbus Parkinson), MMST, Einteilung nach Hoehn und Yahr Skala. Bestimmung von Harnsäure im Serum (nüchtern). Erhebung von potentiell die Harnsäurewerte beeinflussenden Risikofaktoren (z.B. Komorbiditäten, Medikamente, BMI, Nikotin-/Alkoholkonsum).
Ausschlusskriterien	Sekundäres Parkinson-Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom (z. B. Multisystematrophie etc.), Nikotinkonsum, metabolische Erkrankungen (z.B. Gicht), kardiale Erkrankungen, BMI >25 oder <19.
Dauer der Studie	Einmalige Messung.
Testbatterie	MMST, NMSQuest.
Medikation	Ausschluss von Diuretika, nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und nicht-motorischen Symptomen bei neu diagnostiziertem Morbus Parkinson.
Beobachtungen	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte lagen bei 4.9 ± 1.1 mg/dl. Höhere Harnsäurespiegel waren mit einer geringeren Beeinträchtigung in der Domäne Aufmerksamkeit/Erinnerung ($p=0.001$, $OR=0.45$), im Bereich Depression/Angst ($p=0.027$, $OR=0.59$) und im kardiovaskulären Bereich ($p=0.001$, $OR=0.29$) assoziiert. Im angepassten Model waren höhere Harnsäurewerte u.a. mit einer geringeren Beeinträchtigung im Bereich MMST, sowie Aufmerksamkeit/Erinnerung ($p=0.004$, $OR=0.23$) assoziiert. Eine Assoziation zwischen Harnsäurewerten und Depression/Angst war nicht mehr zu verzeichnen, während die Domäne Schlaf mit den Harnsäurewerten assoziiert war ($p=0.028$, $OR=0.48$). Zwischen Harnsäurewerten und weiterer Domänen ergab sich kein Zusammenhang. Die Harnsäurewerte waren mit dem Score des NMSQuest (und damit mit der Anzahl non-motorischer Symptome) negativ korreliert ($p=0.001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer Zunahme von nicht-motorischen Symptomen (insbesondere Aufmerksamkeit/Erinnerung im frühen Stadium eines Morbus Parkinson, sowie bei unbehandelten Morbus Parkinson.

4.1.14 (Al-khateeb, Althaher et al. 2015) „Relation between Uric Acid and Alzheimer’s Disease in Elderly Jordanians“

Al-khateeb et al. (Al-khateeb, Althaher et al. 2015) veröffentlichten 2015 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 81 Probanden, deren Harnsäurewerte, Lipidprofil und MMST-Scores sie bestimmten. Es handelte sich um Probanden mit leichter bis mittelgradig ausgeprägter Alzheimer-Demenz und eine gesunde Kontroll-Gruppe. Es ergab sich eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

Publikation; Studiendesign	(Al-khateeb, Althaher et al. 2015) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	81 Probanden (Bewohner von Seniorenheimen und Patienten einer Klinik)
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=41, 71.50 ± 9.11 J, 25M/15W Kontrolle (ohne mnestic Defizite): n=40, 68.46 ± 8.13 J, 25M/16W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA, Clinical Dementia Rating Skala 1-2 (leichte bis mittelgradige AD), MMST-Score ≥ 11). MMST, Erhebung von Lebensstil, Familiensituation, Krankengeschichte. Messung von Harnsäure und Lipide (Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL).
Ausschlusskriterien	Hypercholesterinämie, Hypertonie, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankung, harnsäuresenkende Medikation, lipidsenkende Medikation, psychotrop wirksame Medikation, Substanzmissbrauch.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Ausschluss harnsäuresenkende Medikation. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Alzheimer-Erkrankung.
Beobachtungen	Die beiden Gruppen differierten im Hinblick auf Alter und Geschlecht nicht, in der AD-Gruppe waren jedoch Probanden mit Analphabetismus überdurchschnittlich häufig vertreten (21 versus 7, p=0.033). MMST-Score lag in der AD-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle: 14.90 ± 5.57 versus 25.19 ± 2.61 (p=0.000). In der AD-Gruppe lagen die Harnsäurewerte (mg/dl) signifikant unter den Werten der Kontrolle: 5.05 ± 1.28 versus 5.78 ± 1.70 (p=0.033). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Lipidprofilen der beiden Gruppen ergab sich nicht. Der MMST-Score war in der AD-Gruppe weder mit Harnsäure, noch mit Lipiden, assoziiert. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen MMST-Score und Alter (p=0.006).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz. Keine Hinweise für einen Zusammenhang

	zwischen Harnsäurewerten und testpsychologischer Untersuchung (MMST).
--	--

4.1.15 (Hatanaka, Hanyu et al. 2015) „Differences in peripheral oxidative stress markers in Alzheimer’s disease, vascular dementia and mixed dementia patients“

2015 publizierten Hatanaka et al. (Hatanaka, Hanyu et al. 2015) die Ergebnisse einer Querschnittsstudie im Rahmen derer sie 176 Probanden untersuchten. Fokus der Studie war die Bestimmung peripherer oxidativer Stressmarker bei unterschiedlichen Demenzformen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz und gemischte Demenz). Dabei fand sich ein Zusammenhang zwischen oxidativen Stress und Alzheimer-Demenz, sowie gemischter Demenz. Die Harnsäurewerte lagen ausschließlich in der Gruppe mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger.

AErstautor; Studiendesign	(Hatanaka, Hanyu et al. 2015); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	176 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=72, 79.4 ± 6.6 J, 22M/50W Vaskuläre Demenz (VD): n=27, 82.1 ± 7.6 J, 14M/13W Gemischte Demenz (MD): n=24, 81.2 ± 5.2 J, 11M/13W Randomisierte Kontrolle ohne kognitive Beeinträchtigung: n=53, 83.2 ± 8.9 J, 24M/29W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (AD: NINCDS-ADRDA; VD: NINDS-AIREN, multiple lakunäre Infarkte oder andere zerebrovaskuläre Veränderungen im MRT; MD: AD, subcortical vaskuläre Veränderungen, DSM IV), SPECT, körperliche/neurologische Untersuchung. Messung im Serum: Albumin, Bilirubin, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Maligne Erkrankungen, schwerwiegende kardiale oder pulmonale Erkrankung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, infektiöse Erkrankungen, Erkrankungen mit immunsuppressiver Therapie, Nikotinabusus, Mangelernährung.
Dauer der Studie	Einmalige Messung
Testbatterie	MMST
Medikation	Ausschluss: Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst, Einnahme von Antioxidantien oder Vitamine Nicht ausgeschlossen wurden Antihypertensiva, Statine, Cholesterinesteraseinhibitoren.

Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen peripheren oxidativen Stressmarkern und unterschiedlichen Demenzformen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz und gemischte Demenz.
Beobachtungen	Die AD-Gruppe war im Vergleich zur Kontrolle jünger und die Frequenz von arterieller Hypertonie (im Vergleich mit allen anderen Gruppen) geringer. AD- und MD-Gruppe: Signifikante Erhöhung der oxidativen Stressmarker im Vergleich zur Kontrolle. AD-Gruppe: Signifikante Verminderung des Bilirubins und der Harnsäurewerte ($5.01 \pm 1.27\text{mg/dl}$) im Vergleich zur Kontrolle ($5.69 \pm 1.68\text{mg/dl}$) ($p < 0.05$). Das Ergebnis des MMST korrelierte in der AD-Gruppe signifikant ($p < 0.01$) mit oxidativen Stressmarkern, jedoch nicht mit den Plasma-Antioxidantien. VD-Gruppe: Keine signifikanten Veränderungen der oxidativen Stressparameter im Vergleich zur Kontrolle.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen oxidativen Stress und Alzheimer-Demenz, sowie insbesondere gemischter Demenz. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der peripheren Antioxidantien, sowie Harnsäure und Alzheimer-Demenz.

4.1.16 (Mendez-Hernandez, Salas-Pacheco et al. 2015) „Lower Uric Acid Linked with Cognitive Dysfunction in the Elderly“

Mendez-Hernandez et al. (Mendez-Hernandez, Salas-Pacheco et al. 2015) untersuchten für ihre Studie, die sie 2015 publizierten, 62 ältere Probanden (kognitive Beeinträchtigung und eine gesunde Kontrollgruppe) über einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung. Niedrige Harnsäurewerte zeigten in der für Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Faktoren angepassten statistischen Auswertung, einen Zusammenhang mit verminderter kognitiver Leistung.

Erstautor; Studiendesign	(Mendez-Hernandez, Salas-Pacheco et al. 2015) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	62 Probanden (Bewohner eines Pflegeheims)
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit kognitiver Beeinträchtigung: $n=35$, 76.8 ± 6.7 J, 7M/28W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): $n= 27$, 76.7 ± 1.6 J, 9M/18W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	≥ 60 Jahre; MMST (Score 20-25/30=MCI, 10-20/30=mäßige kognitive Beeinträchtigung, 0-9/30=schwere kognitive Beeinträchtigung). Harnsäurebestimmung in Blut und Urin.

Ausschlusskriterien	Nieren-/Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Gicht, Nikotin-/Alkoholkonsum, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, arterielle Hypertonie. Einnahme von antiinflammatorischen Substanzen, Thiazid-Diuretika, Acetylsalicylsäure, Allopurinol.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Einnahme von antiinflammatorischen Substanzen, Thiazid-Diuretika, Acetylsalicylsäure, Allopurinol.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Funktion bei Älteren.
Beobachtungen	Probanden mit kognitiver Beeinträchtigung zeigten in der geschlechts- und altersangepassten bzw. an kardiovaskuläre Risikofaktoren angepassten Analyse (keine detaillierten Angaben) signifikant niedrigere Serum-Harnsäurewerte (3.5 ± 1.0 mg/dl) im Vergleich zur Kontrolle (5.0 ± 3.0 mg/dl) ($p=0.002$). In der Post-hoc-Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen absinkenden Harnsäurespiegeln im Serum und niedrigen Scores im MMST im Vergleich zur Kontrolle (Leichte kognitive Beeinträchtigung: $p<0.01$, mittlere kognitive Beeinträchtigung: $p=0.004$, schwere kognitive Beeinträchtigung: $p=0.009$). $n=18$, MMST 23.0 ± 1.73 , Harnsäure (mg/dl): 3.7 ± 1.1 . $n=12$, MMST 14.5 ± 2.6 , Harnsäure (mg/dl): 3.5 ± 0.9 . $n=5$, MMST 6.2 ± 1.7 , Harnsäure (mg/dl): 3.0 ± 1.0 .
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung.

4.1.17 (Molshatzki, Weinstein et al. 2015) „Serum Uric Acid and Subsequent Cognitive Performance in Patients with Pre-Existing Cardiovascular Disease“

2015 publizierten Molshatzki et al. (Molshatzki, Weinstein et al. 2015) die Ergebnisse ihrer Teilstudie einer plazebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie „BIP“; Bezafibrate Infarction Prevention (Goldbourt, Brunner et al. 1998). Hierfür untersuchten die Autoren die kognitiven Funktionen von 446 überlebenden Probanden der BIP-Studie nach durchschnittlich 10 Jahren. Bei den ausschließlich männlichen Probanden mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen waren niedrige Harnsäurewerte nach 10 Jahren mit einer schlechteren kognitiven Leistung assoziiert.

Erstautor; Studiendesign	(Molshatzki, Weinstein et al. 2015)
-------------------------------------	-------------------------------------

	Deskriptive, retrospektive Längsschnittstudie, Teilstudie der plazebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie „BIP“; Bezafibrate Infarction Prevention (1990-1997), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	446 Probanden (Einladung der überlebenden Probanden der BIP-Studie, n=942, Abbruch: 469 wegen Ablehnung, weitere Probanden waren dement, konnten an den Tests nicht teilnehmen oder deren Daten waren unvollständig)
Population, Alter und Geschlecht	n=446, 62.3 ± 6.4 J (bei Aufnahme in BIP-Studie), 100% M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Myokardinfarkt (vor 6 Monaten bis 5 Jahren) und/oder stabile Angina pectoris (seit 2 Jahren), Lipidprofil (Cholesterin 180-250mg/dl, LDL ≤180mg/dl, HDL ≤45mg/dl, Triglyzeride ≤300mg/dl. Nüchtern-Harnsäurewerte (evaluiert im Rahmen der BIP-Studie). Untersuchung der Kognition (unter Beachtung Bildungsniveau und Alter), Carotis-Doppler, transcranieller Doppler.
Ausschlusskriterien	Diabetes mellitus, insulinabhängig; hepatisches oder Nierenversagen; Schlaganfall.
Dauer der Studie	Betrachtungszeitraum durchschnittlich 9.8 ± 1.7 Jahre (Basisdaten BIP-Studie, Follow-up 2004-2008).
Testbatterie	Neurotrax Computerized Cognitive Battery.
Medikation	26 Probanden wurden mit Diuretika therapiert. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitivem Abbau bei Probanden mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen.
Beobachtungen	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte lagen zwischen 2.3-10mg/dl; 5.8 ± 1.1 mg/dl. Statistische Auswertung: Einteilung der Harnsäurewerte (mg/dl) in Quintile: <4.84, 4.84-5.43, 5.44-6.01, 6.02-6.76, >6.76. Basisdaten: Ansteigende Harnsäurewerte waren mit einem geringeren Bildungsniveau, häufigerem Diabetes mellitus und weniger kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Follow-up nach 9.8 ± 1.7 Jahren: Niedrige Harnsäurewerte waren mit beeinträchtigter cerebrovaskulärer Reaktivität und höherer Carotis Intima-Media-Dicke assoziiert. Nach der Anpassung von potentiellen Störfaktoren (Alter, Bildungsniveau, HDL-Cholesterin, chronische Nierenerkrankung, Diabetes etc.) waren niedrige Harnsäurewerte mit einer schlechteren kognitiven Leistung assoziiert. Vergleich höchstes versus niedrigstes Quintil: globale kognitive Scores - 4.23±1.28 (p=0.001), Gedächtnis -4.69±1.81 (p=0.010), exekutive Funktion - 3.32±1.43 (p=0.020), visuospatiale Funktion -3.43±1.97 (p=0.082). Ein ähnlicher Trend zeigte sich für den Bereich Aufmerksamkeit (p=0.015). Der Zusammenhang persistierte nach Anpassung (Carotis Intima-Media-Dicke,

	cerebrovaskuläre Reaktivität) und nach Ausschluss der Probanden, die Diuretika einnahmen. Ein stärkerer Zusammenhang fand sich bei älteren Probanden (>65 Jahre): Globale kognitive Scores ($p=0.016$), exekutive Scores ($p=0.018$) und Aufmerksamkeit ($p<0.001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer nach 10 Jahren verminderten kognitiven Leistung bei Männern mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen.

4.1.18 (Pellecchia, Savastano et al. 2016) „Lower serum uric acid is associated with mild cognitive impairment in early Parkinson’s disease: a 4-year follow-up study“

Pellecchia et al. (Pellecchia, Savastano et al. 2016) publizierten 2016 die Daten einer Nachuntersuchung eines Probandenpools einer früheren Studie der Autoren (Picillo, Santangelo et al. 2016). Es handelte sich dabei um Probanden in einem frühen Stadium eines Morbus Parkinson. Die Harnsäurewerte wurden bei der Basisuntersuchung bestimmt, während eine neuropsychologische Untersuchung sowohl bei Einschluss in die Studie, als auch im Rahmen der Follow-up-Untersuchung nach 4 Jahren erfolgte. Es ergaben sich Hinweise für ein Zusammenhang zwischen initial niedrigen Harnsäurewerten und im 4-jährigen Verlauf einem höheren Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson.

Publikation; Studiendesign	(Pellecchia, Savastano et al. 2016) Deskriptive prospektive Längsschnittstudie, Teilstudie einer longitudinalen Studie über Probanden im frühen Stadium eines Morbus Parkinson, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	40 Probanden (im Fließtext 40 Probanden, rechnerisch 42 Probanden)
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Morbus Parkinson: $n=40$, 59.3 ± 8 J, 25M/17W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Beginn der Erkrankung nicht länger als 2 Jahr zurückliegend, ohne Therapie mit dopaminergen Substanzen. Erfassung der motorischen Symptome, neuropsychologische Untersuchung (Trail Making Test, Stroop Color-Word Test, verbales Gedächtnis, Uhrentest, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Frontal Assessment Battery, The Benton Judgement of Line Orientation Test, Hospital Anxiety Depression Scale. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure (nur bei Erstuntersuchung).
Ausschlusskriterien	Sekundäres Parkinson-Syndrom, familiäres Parkinson-Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom (Multisystematrophie, corticobasiläres Syndrom etc.), Demenz mit Lewy-Körperchen, zerebrale Läsionen im cMRT oder cCT.

	Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung bei Einschluss in die Studie. Harnsäurebeeinflussende Medikation (Diuretika etc.), Nikotinkonsum, metabolische oder kardiale Erkrankungen, BMI > 25 oder < 19.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 4 Jahre (eine Follow-up-Untersuchung).
Testbatterie	Trail Making Test, Stroop Color-Word Test, verbales Gedächtnis, Uhrentest, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Frontal Assessment Battery, The Benton Judgement of Line Orientation Test, Hospital Anxiety Depression Scale.
Medikation	Keine harnsäurebeeinflussende Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und der Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung im 4-Jahres Verlauf im frühen Stadium eines Morbus Parkinson
Beobachtungen	23 der Probanden entwickelten eine leichte kognitive Beeinträchtigung im 4-Jahres-Follow-up, während 19 Probanden keine kognitiven Defizite aufwiesen. Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung waren bei der Erstmanifestation signifikant älter ($p=0.034$) und hatten signifikant niedrigere Scores in der Frontal Assessment Battery ($p=0.02$) im Vergleich zu der kognitiv nicht beeinträchtigten Gruppe. Geschlecht, BMI, die Ausprägung der motorischen Symptome bei Erstuntersuchung, Apathie und Depression zeigten im Vergleich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Harnsäurewerte (mg/dl) lagen in der Gruppe der Probanden mit Parkinson und kognitiver Beeinträchtigung niedriger im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten Gruppe (4.6 ± 1 versus 5.3 ± 1.7), jedoch ohne Signifikanz ($p=0.2$). Alter (OR=1.16, 95% CI 1.03-1.30, $p=0.009$) und Harnsäurewerte (OR=0.54, 95% CI 0.3-0.98, $p=0.0044$) waren signifikante Prädiktoren für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung im 4-jährigen Verlauf.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen initial niedrigen Harnsäurewerten im Plasma und einem höheren Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung im 4-jährigen Verlauf bei Morbus Parkinson.

4.1.19 (Pu, Xu et al. 2017) „Oxidative Stress Markers and Metal Ions are Correlated With Cognitive Function in Alzheimer’s Disease“

2017 publizierten Pu et al. (Pu, Xu et al. 2017) die Ergebnisse einer Untersuchung von 165 Probanden mit Alzheimer-Demenz und einer gesunden Kontrollgruppe. Es erfolgte eine Bestimmung des Plasmaspiegels von Antioxidantien, darunter Harnsäure, sowie bestimmter

Metalle. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und fortschreitender Alzheimer-Demenz.

Erstautor; Studiendesign	(Pu, Xu et al. 2017) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	165 Probanden (einer neurologischen/psychiatrischen Klinik)
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD, leicht): n=28, 73.36 (5.98) J, 21M/19W Alzheimer-Demenz (AD, mittel): n=42, 75.78 (6.74) J, 23M/19W Alzheimer-Demenz (AD, schwer): n=55, 77.83 (6.47) J, 30M/25W Altersangepasste Kontrolle (ohne Demenz): n= 40, 74.17 (6.54) J, 21M/19W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Fachärztliche Untersuchung, AD (NINDCS-ADRDA, DSM-III), Einteilung Ausprägungsgrad gemäß Clinical Dementia Rating Scale. Plasmaspiegel von Coeruloplasmin, Harnsäure, CRP, Homocystein, Kupfer, Eisen und Zink.
Ausschlusskriterien	Schizophrenie, schwere depressive oder Angststörung, Morbus Parkinson, frontotemporale Demenz, Morbus Huntington, cerebrovaskuläre Erkrankungen, kognitive Beeinträchtigung aufgrund anderer Erkrankungen (Trauma, ZNS-Tumoren, Infektionen, metabolischen Erkrankungen, Normaldruckhydrozephalus), Folsäure-/Vitamin B 12-Mangel, Hypothyreoidismus, Alkoholabhängigkeit, Korsakow-Syndrom, Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungen-, Leber-, Nierenerkrankung, Anämie, gastrointestinale Erkrankung, Epilepsie, Einnahme von Antidementiva/Antipsychotika in den letzten zwei Wochen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Hachinski Ischämie Skala, CDR.
Medikation	Ausschluss von Antidementiva/Antipsychotika in den letzten zwei Wochen. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen oxidativen Stressmarkern, sowie Metallionen und kognitive Funktion bei Alzheimer-Demenz
Beobachtungen	In den einzelnen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Alter, Geschlechterverteilung und Bildungsniveau. Harnsäure im Serum ($\mu\text{mol/l}$): AD (leicht): 332.67 (52.19) AD (mittel): 268.25 (48.74) AD (schwer): 225.71 (41.84) Kontrolle: 351.43 (54.68) Die Harnsäurewerte der AD-Gruppe (schwer) ($p=0.014$) und der AD-Gruppe (mittel) ($p=0.045$) lagen signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle und eine signifikant positive Korrelation zwischen MMST Scores und Harnsäurewerten ($p=0.034$) war zu verzeichnen. Ein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte der AD-Gruppe (mild) versus AD-Gruppe

	(mittel) ($p=0.050$), sowie AD-Gruppe (leicht) und AD-Gruppe (schwer) ($p=0.025$) war ebenfalls zu beobachten. Die Coeruloplasminwerte der AD-Gruppe lagen signifikant niedriger ($p=0.014$ und $p=0.045$) im Vergleich zur Kontrolle, während CRP ($p=0.015$) und Homocystein ($p=0.015$) in der AD-Gruppe signifikant höher waren. Kupfer war in der AD-Gruppe (leicht) ($p=0.037$) und AD-Gruppe (schwer) ($p=0.014$) im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Eisen lag in der AD-Gruppe höher und der Zink-Spiegel lag niedriger.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Alzheimer-Demenz/der kognitiven Einbußen und niedrigen Harnsäure-, Coeruloplasmin- und Zinkwerten, sowie höheren Kupferwerten.

4.1.20 (Xu, Wang et al. 2017) „Uric acid is associated with vascular dementia in Chinese population“

Xu et al. (Xu, Wang et al. 2017) veröffentlichten 2017 die Untersuchungsergebnisse von 208 Probanden. Es handelte sich um Probanden mit vaskulärer Demenz und eine kognitiv unbeeinträchtigte Kontrollgruppe. Neben den MMST-Scores wurden die Harnsäurewerte, sowie weitere Serumparameter bestimmt. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz.

Publikation; Studiendesign	(Xu, Wang et al. 2017) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	208 Probanden (Patienten einer neurologischen Klinik)
Population, Alter und Geschlecht	Vaskuläre Demenz (VD): $n=127$, 67.4 ± 7.8 J, 69M/58W Kontrollgruppe (ohne kognitive Defizite, angepasst an Ernährungsgewohnheiten, Alter, BMI, Bildungsniveau): $n=81$, 68.1 ± 8.2 J, 43M/38W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit vaskulärer Demenz (DSM-IV, NINCDS-AIREN) MMST, Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Lipidstatus, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinkinase.
Ausschlusskriterien	Psychische Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung, Malignom, harnsäuresenkende Medikation, Abhängigkeitserkrankungen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine harnsäuresenkende Medikation. Keine weiteren Angaben.

Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum und kognitiver Dysfunktion bei vaskulärer Demenz.
Beobachtungen	Die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) lagen in der VD-Gruppe niedriger im Vergleich zur Kontrolle: 300.12 ± 110.48 versus 336.59 ± 103.63 ($p=0.018$). Die MMST-Scores lagen in der VD-Gruppe niedriger im Vergleich zur Kontrolle: 20.3 ± 1.7 versus 26.5 ± 1.2 ($p<0.001$). Das Bildungsniveau lag in der VD-Gruppe leicht unter dem Niveau der Kontrolle, jedoch ohne Signifikanz ($p=0.638$), in allen weiteren Charakteristika unterschieden sich die Gruppen nicht. In der VD-Gruppe waren die MMST-Scores positiv mit den Harnsäurewerten ($p=0.022$) und das Alter war negativ mit den MMST-Scores korreliert ($p=0.034$). Die Signifikanz persistierte auch nach Anpassung von Störfaktoren.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz.

4.1.21 (Xue, Liu et al. 2017) „Low uric acid is a risk factor in mild cognitive impairment“

2017 veröffentlichten Xue et al. (Xue, Liu et al. 2017) die Daten ihrer Untersuchung von 115 Probanden, die sie in eine Gruppe mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und eine gesunde Kontrollgruppe unterteilten. Einmalig erfolgte die Bestimmung des Harnsäurewerts und eine neuropsychologische Testung. Dabei fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung.

Erstautor; Studiendesign	(Xue, Liu et al. 2017) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	115 Probanden (Patienten einer Klinik)
Population, Alter und Geschlecht	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): $n=57$, 68.21 ± 4.49 J, 36M/22W Kontrolle (keine kognitive Beeinträchtigung, Alter/Geschlecht angepasst): $n=58$, 68.32 ± 5.87 , 34M/23W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit MCI und > 60 Jahre, Beeinträchtigung des Gedächtnisses < 3 Monaten, MMST (Score ≤ 26), Global Deterioration Scale (GDS) (Score 2 oder 3), Alltagsaktivitäten-Skala (Score < 16), Demenzkriterien nicht erfüllt. Bestimmung des Serum-Harnsäurespiegels (nüchtern).
Ausschlusskriterien	Blindheit, Taubheit, Schwierigkeiten im sprachlichen Ausdruck, Schizophrenie, affektive Erkrankung, organisch psychische Störungen, geistige Behinderung, Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Parkinson-Demenz, organische Hirnerkrankung mit dementiellem Syndrom, Hinweise

	für Depression oder Angsterkrankung in der Hamilton Depressions Skala, Einnahme von Medikamenten, die den Harnsäurespiegel beeinflussen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Global Deterioration Scale.
Medikation	Keine Einnahme von Medikamenten, die den Harnsäurespiegel beeinflussen.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI).
Beobachtungen	Das Bildungsniveau, der MMST-Score und das Gewicht bzw. der BMI lagen in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0.001$). Die Harnsäurewerte der MCI-Gruppe lagen im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger ($p = 0.026$): MCI-Gruppe: $292.28 \pm 63.71 \mu\text{mol/l}$ Kontrolle: $322.49 \pm 78.70 \mu\text{mol/l}$. In beiden Gruppen war eine positive Korrelation zwischen den MMST-Scores bzw. den einzelnen Domänen des MMST und den Harnsäurewerten zu beobachten ($p < 0.05$). In der multivariaten Regressionsanalyse ergaben sich Hinweise dafür, dass niedrige Harnsäurewerte zu einer kognitiven Beeinträchtigung beitragen könnten (OR: 0.999, 95% CI, 0.988-1.000).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung.

4.1.22 (Lee, Park et al. 2018) „Cognition, Olfaction and Uric Acid in Early de novo Parkinson's Disease“

Lee et al. (Lee, Park et al. 2018) untersuchten für ihre Querschnittsstudie, deren Ergebnisse sie 2018 publizierten, 196 Probanden im frühen Stadium eines Morbus Parkinson. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen den Harnsäurewerten und der kognitiven, respektive olfaktorischen Funktionen im frühen Stadium eines Morbus Parkinson. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung. Eine Assoziation zwischen Harnsäurewerten und olfaktorischer Funktion fand sich hingegen nicht.

Publikation; Studiendesign	(Lee, Park et al. 2018) Deskriptive Querschnittsstudie, Originalstudie
Anzahl d. Untersuchten	196 Probanden

Population, Alter und Geschlecht	Morbus Parkinson: n=196, 67.4 ± 9.07 J, 83M/113W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Erstmanifestation eines idiopathischen Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr. Erhebung demographischer Daten, neurologische Untersuchung, neuropsychologisches Assessment (MMST, MOCA). Fachärztliche Überprüfung/Testung der olfaktorischen Funktion. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Sekundäres Parkinson-Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom, depressives Syndrom (major depression), Nikotinkonsum, Therapie mit Diuretika, harnsäuresenkende Medikation, BMI >25 oder <19.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, MOCA-Test, Hamilton Depressionsskala.
Medikation	Keine Therapie mit Diuretika, keine harnsäuresenkende Medikation. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiven Veränderungen, sowie olfaktorischer Dysfunktion im frühen Krankheitsstadium eines Morbus Parkinson.
Beobachtungen	Die durchschnittliche Dauer des Morbus Parkinson bei Studieneinschluss lag bei 1.4 Jahre. Die durchschnittlichen Harnsäurewerte (mg/dl) lagen bei Frauen signifikant niedriger im Vergleich zu Männern (4.3 ± 0.94 versus 5.2 ± 1.22 , $p < 0.0001$). Die durchschnittlichen Scores im MMST und MOCA lagen bei Frauen im Vergleich zu Männern niedriger (MMST 24.8 versus 27, $p < 0.0001$ und MOCA 20.5 versus 23.4, $p < 0.0001$). Die Harnsäurespiegel zeigten eine signifikante Korrelation mit den MMST- und MOCA-Scores ($p < 0.038$), sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Die Harnsäurewerte korrelierten bei Probanden im Frühstadium eines Morbus Parkinson positiv mit den MMST- und MOCA-Scores (MMST $p = 0.017$ und MOCA $p = 0.010$). Die olfaktorische Funktion zeigte eine Assoziation mit den Test-Scores ($p < 0.008$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Harnsäurewerten und beeinträchtigter kognitiver Funktion im Frühstadium eines Morbus Parkinson.

4.1.23 (Kandasamy, Gopalakrishnan et al. 2020) „The Association between Serum Uric Acid Level and Dementia in Geriatric Population – A Case-Control-Study“

Kandasamy et al. (Kandasamy, Gopalakrishnan et al. 2020) veröffentlichten 2020 eine Untersuchung (Fall-Kontroll-Studie) von 100 Probanden über den Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und Demenz bei geriatrischen Patienten. Bei geringer Stichprobengröße fanden die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypourikämie und Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Erstautor; Studiendesign	(Kandasamy, Gopalakrishnan et al. 2020); Analytische Querschnittsstudie, Originalstudie
Anzahl d. Untersuchten	100 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Demenz: n=50, 69.68 ± 4.1 J, 56%M/44%W Kontrolle (ohne Demenz): n=50, 70.04 ± 4.3 J, 56%M/44%W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (DSM-V, NINCDS-ADRDA), MMST, Bestimmung im Serum: Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Demenz vor dem 65. Lebensjahr, sekundäre Demenzformen (durch Kopfverletzung, Hirntumor, Vitaminmangel, Schilddrüsenerkrankung), Hyperurikämie, Gicht, Psoriasis, Malignome, Nierenerkrankungen, Alkohol- und Drogenkonsum.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang Harnsäurewerten und Demenz bei geriatrischen Probanden.
Beobachtungen	Definition Normalwert Harnsäure (mg/dl): M 3.4-7.0, W 2.4-5.7. Durchschnittlicher Harnsäurewert (mg/dl): Demenz: 4.02 ± 0.01, Kontrolle: 6.32 ± 0.01 (p<0.0001). Demenz-Gruppe: 16% Hypourikämie (Kontrolle: 0%), 82% Harnsäurewerte im Normbereich (Kontrolle: 44%), 2% Hyperurikämie (Kontrolle: 56%). Demenz (gemäß MMST): Leichte Demenz (14 Fälle, 28%): Hypourikämie 1 Fall (7%). Mittelgradige Demenz (33 Fälle, 66%): Hypourikämie 10 Fälle (30%) (1 Fall Hyperurikämie). Schwere Demenz (3 Fälle, 6%): Hypourikämie 2 Fälle (33%). Kontrollgruppe: Hypourikämie 0 Fälle (0%). Der Anteil der Probanden mit Hypourikämie war in sämtlichen Demenzstadien im Vergleich zur Kontrolle erhöht (p<0.1). Dennoch lag der überwiegende Anteil der Harnsäurewerte im Normbereich.

Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Demenz. Hinweise für eine Prävalenz von Hypourikämie bei Demenz.
-----------------	--

4.1.24 (Kim, Byun et al. 2020) „Serum Uric Acid, Alzheimer-Related Brain Changes, and Cognitive Impairment“

Basierend auf dem Probanden-Pool der Kohortenstudie „Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer’s Disease“, KBASE-Studie (Byun, Yi et al. 2017) untersuchten Kim et al. (Kim, Byun et al. 2020) 430 Probanden. Fokus der Studie war der Zusammenhang zwischen typischen cerebralen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz, sowie einer kognitiven Beeinträchtigung und den Harnsäurewerten anhand von umfangreichen Blut- und Neuroimaging-Untersuchungen. Die Ergebnisse wurden 2020 publiziert und es ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und mit Alzheimer-Demenz assoziiertem vermindertem cerebralen Glucosemetabolismus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung konnte nicht gefunden werden.

Erstautor; Studiendesign	(Kim, Byun et al. 2020); Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer’s Disease“, KBASE-Studie, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	430 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=139, 57-90 J, 47M/92W Keine kognitive Beeinträchtigung (CN): n=291, 55-87 J, 142M/149W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	CN: Ausschluss Demenz, MCI; CDR 0 MCI (gemäß CERAD), CDR 0,5 klinische/neuropsychologische Untersuchung (CERAD-K), Erhebung vaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, koronare Herzerkrankung, transitorisch-ischämische Attacke oder Schlaganfall), Nikotin-, Alkoholkonsum (nie/früher/aktiver Konsum). PET (nicht bei allen Probanden durchgeführt), FDG-PET, cMRT. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Albumin, Apolipoprotein E.
Ausschlusskriterien	Schwere psychiatrische Erkrankung, neurologische oder andere Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen könnten, Kontraindikationen für MRT-Scan, Analphabetismus, schwere Visusminderung, Schwerhörigkeit, schwerwiegende Beeinträchtigungen der Kommunikation, Einnahme einer Prüfsubstanz, Schwangerschaft oder Stillen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	CERAD-K (MMST und WLR=Word List Recall).

Medikation	Keine Prüfsubstanz, keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang Harnsäure und spezifische pathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz, sowie kognitive Leistungsfähigkeit.
Beobachtungen	Einteilung der gemessenen Harnsäurewerte (mg/dl) in Tertile: Niedrig 2.3-4.5 (143 Probanden), mittel 4.6-5.5 (140 Probanden), hoch 5.6-10.4 (146 Probanden). Biomarker Neuroimaging: Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einem verminderten cerebralen Glucosemetabolismus (AD-signature region cerebral glucose metabolism), jedoch nicht mit Lipoprotein und Tau-Veränderungen oder white matter lesions (Veränderungen/Hyperdensitäten der weißen Hirnsubstanz). Harnsäure und Kognition (für die Bewertung wurden MMST und WLR herangezogen): Niedrige Harnsäurewerte waren mit einem signifikant verminderten Score im WLR ($p=0.017$) und damit mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewert und MMST ergab sich nicht. Die Gruppe mit niedrigen Harnsäurewerten wies im Vergleich zur Kontrolle einen geringeren BMI ($p=0.004$) und einen geringeren cerebralen Glucosemetabolismus ($p=0.028$) auf.
Ergebnis	Hinweise für Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und vermindertem cerebralen Metabolismus bei Alzheimer-Demenz.

4.1.25 (Boccardi, Carino et al. 2021) „Uric acid and late-onset Alzheimer’s disease: results from the ReGAI 2.0 project“

2021 publizierten Boccardi et al. (Boccardi, Carino et al. 2021) die Ergebnisse ihrer Teilstudie basierend auf den Daten der „Rete Geriatrica Alzheimer-Geriatric Network on Alzheimer’s disease“ (ReGAI 2.0 project), einer klinischen Multicenterstudie (Boccardi, Conestabile Della Staffa et al. 2017). In der retrospektiven Querschnittsstudie untersuchten sie insgesamt 232 Probanden mit Alzheimer-Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung, sowie eine Kontrollgruppe ohne kognitive Beeinträchtigung. Die Autoren fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen verminderten Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

Publikation; Studiendesign	(Boccardi, Carino et al. 2021) Analytische Querschnittsstudie, Teilstudie basierend auf den Daten der „Rete Geriatrica Alzheimer-Geriatric Network on Alzheimer’s disease“ (ReGAI 2.0 project), eine klinische Multicenterstudie, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	323 Probanden

Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=72, 81.26 ± 4.58 J, 16M/56W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=95, 78.51 ± 5.66 J, 37M/58W Kontrolle (ohne kognitive Defizite, Alter und Bildungsniveau angepasst): n=65, 77.80 ± 6.09 J, 35M/30W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit MCI: amnestische MCI oder nicht-amnestische MCI (Kriterien nach Petersen). Probanden mit Alzheimer-Demenz (nach Standard-Forschungskriterien), klinische und neuropsychologische Untersuchung, cMRT und ggf. PET. MMST, Clinical Dementia Rating Skala, geriatrische Depressionsskala, Aktivitäten des täglichen Lebens, Ernährungsstatus, BMI. Bestimmung im Serum (nüchtern): Glucose, Lipide, Stickstoff, Kreatinin, Vitamin B 12, Folsäure, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Erhöhte Infektionsparameter (CRP, Leukozyten, Blutsenkung), akute Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, immunologische/hämatologische Erkrankungen, Behandlung mit antiinflammatorischen Substanzen (ASS, NSAID in den letzten 3 Monaten).
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Clinical Dementia Rating Skala, Geriatric Depression Scale, Aktivitäten des täglichen Lebens.
Medikation	Ausschluss antiinflammatorischer Substanzen (ASS, NSAID in den letzten 3 Monaten). Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäure und Alzheimer-Demenz bzw. leichte kognitive Beeinträchtigung.
Beobachtungen	Der Frauenanteil war in der MCI- und AD-Gruppe signifikant höher (p<0.0001) und die MMST-Scores signifikant niedriger (p<0.0001) im Vergleich zur Kontrolle. BMI und Ernährungsstatus unterschieden sich in den Gruppen nicht. Von allen gemessenen Laborparametern zeigten nur die Harnsäure-Spiegel (mg/dl) einen signifikanten Unterschied (p<0.001) zwischen den Gruppen: AD: 4.84 ± 1.30, MCI 5.21 ± 1.22, Kontrolle 5.82 ± 1.76. 21.12% aller Probanden wiesen Harnsäurewerte ≥ 6 mg/dl auf. Eine signifikante Assoziation zwischen Harnsäurewerten und Alter fand sich in keiner Gruppe. Die Harnsäurewerte der AD-Gruppe lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (P=0.001). Auch nach Anpassung von Alter, Geschlecht, BMI und Kreatinin-Spiegel war der Harnsäurespiegel unabhängig mit Alzheimer-Demenz assoziiert.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen verminderten Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz.

4.1.26 (Shi, Zheng et al. 2021) „Low serum uric acid levels are associated with the nonmotor symptoms and brain gray matter volume in Parkinson’s disease“

Shi et al. (Shi, Zheng et al. 2021) veröffentlichten 2021 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 88 Probanden mit Morbus Parkinson und einer Kontrollgruppe von 68 Probanden. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und nicht-motorischen Symptomen (darunter auch kognitive Funktion) bei Morbus Parkinson. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und nicht-motorischen Symptomen bzw. einer verminderten kognitiven Leistung bei Morbus Parkinson.

Publikation; Studiendesign	(Shi, Zheng et al. 2021) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	156 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Morbus Parkinson (PD): n=88, 62.2 ± 6.36 J, 52.9% M Kontroll-Gruppe (gesund): n=68, 62.71 ± 7.0 J, 44.9% M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischen Mobus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Einstufung nach Hoehn und Yahr Skala, Erfassung der motorischen Symptome und der nicht-motorischen Symptome (Schlafqualität, Non-Motor Symptom Scale, Wasserschluck-Test, Hamilton-Angst-Skala, Hamilton-Depressionsskala, MMST, Apathie (Apathie Evaluationsskala), cMRI. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Sekundäres Parkinson-Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom (Multisystematrophie, corticobasiläres Syndrom etc.), kardiovaskuläre/cerebrovaskuläre Erkrankungen, akute oder chronische Infektionen, operativer Eingriff in den letzten 3 Monaten, akute oder chronische Leber-/Nierenerkrankung, auffällige Kreatininwerte, Hormontherapie.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Pittsburgh Sleep Quality Index, Non-Motor Symptom Scale, Wasserschluck-Test, Hamilton-Angst-Skala, Hamilton-Depressionsskala, MMST, Apathie Evaluationsskala.
Medikation	Keine Therapie mit Hormonpräparaten. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und nicht-motorischen Symptomen bei Morbus Parkinson, sowie Volumen der grauen Hirnsubstanz.
Beobachtungen	Die Harnsäurewerte (keine Werte benannt) lagen in der PD-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle (p<0.001). Die PD-Gruppe wurde gemäß Hoehn und Yahr-Klassifikation in frühes (n=56) und mittleres Stadium (n=32) unterteilt.

	Die Harnsäurewerte (keine Werte benannt) lagen im frühen Stadium des Morbus Parkinson niedriger im Vergleich zur Kontrolle ($p=0.038$) und die Harnsäurewerte des mittleren Stadiums der PD-Gruppe lagen im Vergleich zum frühen Stadium niedriger ($p=0.010$). Die Harnsäurewerte waren mit den Scores des MMST positiv ($p=0.000$, laut Originaltext) und mit den Scores der Angst- und Depressionsskala, sowie weiterer o.g. Tests negativ korreliert. Die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) in der PD-Gruppe mit kognitiver Beeinträchtigung (MMST-Score < 26, 65.9% aller Probanden mit Morbus Parkinson) lagen signifikant niedriger im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten PD-Gruppe (233.26 ± 54.60 versus 297.73 ± 52.43, $p<0.001$). Das Volumen der grauen Hirnsubstanz war in der PD-Gruppe mit niedrigen Harnsäurewerten geringer im Vergleich zur PD-Gruppe mit höheren Harnsäurewerten. Die Harnsäurespiegel waren signifikant positiv mit dem Volumen der grauen Hirnsubstanz korreliert ($p=0.002$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und non-motorischen Defiziten bzw. kognitiven Defiziten bei Morbus Parkinson.

4.1.27 (Trapp, Mihailova et al. 2021) „Significance Of Hypouricaemia In The Development Of Neurodegenerative Diseases“

Trapp et al. (Trapp, Mihailova et al. 2021) publizierten 2021 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 77 Probanden. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Hypourikämie und neurodegenerativen Erkrankungen. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen Hypourikämie und Alzheimer-Demenz. Ein Zusammenhang zwischen vaskulärer Demenz und Harnsäurewerten fand sich nicht.

Erstautor; Studiendesign	(Trapp, Mihailova et al. 2021); Deskriptive Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	77 Probanden (ambulante/stationäre Patienten einer Klinik)
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit neurodegenerativer Erkrankung (Alzheimer-Demenz/vaskuläre Demenz): $n=45$, 81 ± 10 J, 19M/26W Probanden ohne neurodegenerative Erkrankung: $n=32$, 70 ± 13 J, 9M/23W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden Erkrankungen mit Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz (psychiatrisch bestätigt gemäß ICD-10), mit bekannten Harnsäurewerten, ohne Symptome, die im Zusammenhang mit den Harnsäurewerten stehen könnten und ohne Behandlung der Harnsäurewerte. Bestimmung von Alter, Größe, Gewicht. Bestimmung im Serum: Harnsäurewerte, Kreatininwerte.

Ausschlusskriterien	Hohe Kreatinin-Werte > 110µmol/l, chronische Nierenerkrankungen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Keine Medikation, die den Harnsäurewert beeinflusst.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Hypourikämie und neurodegenerativen Erkrankungen. Korrelation der Harnsäurewerte mit Alter und Nierenfunktion, sowie mit neurodegenerativen Erkrankungen in bestimmten Altersgruppen.
Beobachtungen	Harnsäurewerte (µmol/l): Probanden mit neurodegenerativer Erkrankung: 387 ± 210. Probanden ohne neurodegenerative Erkrankung: 409 ± 156. Die Harnsäurewerte waren in beiden Gruppen signifikant positiv mit der Nierenfunktion korreliert ($p < 0.05$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Alter fand sich in keiner Gruppe. Die beiden Gruppen wurden für die weitere Auswertung in jeweils zwei Altersgruppen unterteilt (50-79 J. und >80 J.). Die Prävalenz der vaskulären Demenz nahm mit höherem Lebensalter signifikant zu ($p < 0.05$), während bei der Alzheimer-Demenz kein signifikanter Zusammenhang zu beobachten war. Probanden mit Hypourikämie (<200µmol/l) wurden mit Probanden mit Harnsäurewerten im Normbereich im Hinblick auf die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung verglichen. Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz ($p=0.45$), während Alzheimer-Demenz signifikant häufiger mit Hypourikämie assoziiert war ($p=0.001$).
Ergebnis	Alzheimer-Demenz war signifikant häufiger mit Hypourikämie assoziiert. Keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz.

4.2 Studien mit einem Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz

4.2.1 (Schretlen, Inscore et al. 2007) „Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults“

Die Ergebnisse ihrer Untersuchung über einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistungsfähigkeit publizierten Schretlen et al. (Schretlen, Inscore et al. 2007) im Jahre 2007. Sie untersuchten hierfür einmalig 96 Probanden und berücksichtigten dabei zahlreiche Risikofaktoren. Es erfolgte neben der Messung der Harnsäurewerte eine umfangreiche neuropsychologische Testung. Das Ergebnis zeigte einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im oberen Normbereich und einer verminderten kognitiven Leistung.

Erstautor; Studiendesign	(Schretlen, Inscore et al. 2007) Deskriptive Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	96 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Männer: n=48, 73.7 ± 7.6 Jahre Frauen: n=48, 72.4 ± 7.8 Jahre
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 65 Jahre Körperliche/neurologische/psychiatrische Untersuchung, cMRT, neuropsychologische Testung, BMI, Schulbildung, Nikotin-/Alkoholkonsum. Bestimmung im Serum: Harnsäure.
Ausschlusskriterien	≤ 60 Jahre, Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Nierenversagen, schwere Hirnverletzung, Meningeom, MMST < 24/30 Punkte, harnsäuresenkende Medikation.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Wechsler-Intelligenztest (seven-subtest), Hopkins Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test, Peceptual Comparison Test, Wortflüssigkeits-Test, Rey Complex Figure Test.
Medikation	Ausschluss harnsäuresenkende Medikation. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Funktion bei Älteren.
Beobachtungen	Durchschnittliche Harnsäurewerte (mg/dl): Frauen 1,5-7.1; Männer 1.5-7.6. Die Harnsäurewerte korrelierten signifikant mit dem Alter (p=0.013) und dem BMI (p=0.0001). Bei Männern lagen die Harnsäurewerte höher: 4.96 ± 1.23 versus 4.09 ± 1.37 mg/dl bei Frauen (p=0.001). Probanden mit arterieller Hypertonie wiesen höhere Harnsäurewerte auf (4.87 ± 1.27 versus 4.24 ± 1.39 mg/dl, p=0.024), während die

	Harnsäurewerte von 18 Probanden mit Nikotinkonsum tendenziell niedriger lagen (3.99 ± 1.48 versus 4.64 ± 1.32, $p=0.69$). 14 Probanden litten an Diabetes mellitus und wiesen im Vergleich höhere Harnsäurewerte auf, jedoch ohne Signifikanz. 8 Probanden mit Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit zeigten keine signifikant höheren Harnsäurewerte. Probanden mit höheren Harnsäurewerten erzielten im Vergleich zu Probanden mit niedrigen/moderaten Harnsäurewerten signifikant häufiger unterdurchschnittliche Leistungen in drei von sieben kognitiven Domänen (Arbeitsgeschwindigkeit (OR=5.91; 95% CI 2.14-16.29), verbales Lernen/Merkfähigkeit (OR=2.71; 95% CI 1.01-7.31), Arbeitsgedächtnis (OR=3.51; 95% CI 1.30-9.46)). Nach Anpassung von Alter, Geschlecht, Schulbildung, arterielle Hypertonie etc. waren höhere Harnsäurewerte weiterhin mit einer schlechteren Leistung in den Domänen Arbeitsgedächtnis, sowie verbales Lernen/Merkfähigkeit assoziiert, während sich in der Domäne Arbeitsgeschwindigkeit kein signifikanter Zusammenhang zeigte.
Ergebnis	Harnsäurewerte im oberen Normbereich waren häufiger mit einer verminderten Leistung im Arbeitsgedächtnis, sowie einer verminderten Leistung im verbalen Lernen/Merkfähigkeit assoziiert.

4.2.2 (Cascalheira, João et al. 2009) „Serum homocysteine: Interplay with other circulating and genetic factors in association to Alzheimer`s type dementia“

Cascalheira et al. (Cascalheira, João et al. 2009) publizierten 2009 über einen Zusammenhang zwischen Homocystein, sowie weiterer Parameter (Cholesterin, Homocystein, Harnsäure etc.) und einer Alzheimer-Demenz. Hierfür wurden 19 Probanden mit Alzheimer-Demenz und eine Kontrollgruppe von 36 Probanden untersucht. Es ergab sich u.a. eine Assoziation zwischen Alzheimer-Demenz und erhöhten Werten für Homocystein, Cholesterin und Harnsäure.

Erstautor; Studiendesign	(Cascalheira, João et al. 2009); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	55 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=19, durchschnittlich 76 J, 10M/9W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n=36, durchschnittlich 71 J, 18M/18W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (NINCDS-ADRDA). Neurologische/neuropsychologische Untersuchung, CCT oder MRT Bestimmung von Mutationen des MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reductase)-Gens, Homocystein, Folsäure, Vitamin B12, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glucose, Cholesterin, CRP.

Ausschlusskriterien	Cerebrovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung, Leber-/Nierenerkrankung, Hypo-/Hyperparathyreoidismus, Hypercholerinämie, Nikotin-/Alkoholkonsum, Einnahme von Kortikosteroiden/Vitaminpräparaten, Mangelernährung. Weibliche Probanden: Prämenopausal, Hormontherapie.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Ausschluss Kortikosteroide, Vitaminpräparate. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang Homocystein, Cholesterin, Cortisol, Östradiol, sowie weiteren Parametern im Serum und Alzheimer-Demenz
Beobachtungen	AD-Gruppe (M): Homocystein, sowie Harnstoff erhöht, Vitamin B12 vermindert AD-Gruppe (W): Cholesterin erhöht Kreatinin, Harnsäure, Glucose, Testosteron, sowie Östradiol lagen bei Männern höher. Höhere Homocystein-, Cholesterin, Harnsäurewerte, sowie niedrigere Vitamin B12-/Östradiolwerte und Mutationen des MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reductase)-Gens waren im Modell unabhängig mit Alzheimer-Demenz assoziiert. Harnsäurewerte (mg/dl): AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle (AD 5.3, 4.0-5.7 versus Kontrolle 4.4, 4.2-4.8). Die Harnsäurewerte waren im Model (mit anderen Parametern) als Prädiktor für Alzheimer-Demenz assoziiert: OR=2.42 (1.08-5.42), p<0.02. AD: Nierenfunktion vermindert.
Ergebnis	Ein isolierter Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz ergab sich nicht. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Homocystein-, Cholesterin- und Harnsäurewerten, sowie verminderten Werten für Östradiol, Vitamin B12 und MTHFR-Mutation in Kombination und Alzheimer-Demenz.

4.2.3 (Ruggiero, Cherubini et al. 2009) „Uric Acid and Dementia in Community-Dwelling Older Persons“

Ruggiero et al. (Ruggiero, Cherubini et al. 2009) publizierten 2009 die Ergebnisse ihrer Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie „InCHIANTI =Invecchiare in Chianti“ (Ferrucci, Bandinelli et al. 2000) über den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und der Entwicklung einer Demenz. Die Autoren untersuchten hierfür 1016 Probanden mit Demenz bzw. ohne kognitive Beeinträchtigung. Dabei lag ein Schwerpunkt der Untersuchung auf der Berücksichtigung von Risikofaktoren (insbesondere Ernährungsstatus). Im Ergebnis zeigte sich

eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem erhöhten Risiko eine Demenz zu entwickeln.

Erstautor; Studiendesign	(Ruggiero, Cherubini et al. 2009) Analytische Querschnittsstudie, Teilstudie einer Kohortenstudie „InCHIANTI =Invecchiare (Altern) in Chianti“, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	1.016 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Demenz: n=60, 84.2 ± 7.33J, 22M/38W Keine kognitive Beeinträchtigung: n=956, 73.26 ± 6.76 J, 433M/523W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 60 Jahre Kognitiver Status: MMST und Nachuntersuchung durch Facharzt oder Psychologe; Demenz (DSM-IV). Klinische Untersuchung, Nikotinkonsum, BMI, Kalorienzufuhr, Alkoholkonsum, Medikamentenanamnese, detaillierte Krankheitsanamnese, Aktivitäten des täglichen Lebens. Messung der Serumwerte von Interleukin-6, CRP, α-Tocopherol, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Gicht, leichte kognitive Beeinträchtigung.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	15 Probanden mit harnsäuresenkender Medikation (Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon). Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und der Entwicklung einer Demenz bei Älteren.
Beobachtungen	Demenz-Gruppe: Älter, Frauenanteil höher, Bildungsniveau geringer, geringerer Kalorien-/Alkoholkonsum, MMST Score niedriger, geringere Nierenfunktion, häufiger Diabetes, sowie kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen. In der Demenz-Gruppe lagen die Harnsäurespiegel signifikant höher (mg/dl, 5.75 ± 1.90 versus 5.13 ± 1.35, p=0.0010), während Cholesterin und Vitamin E im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten Gruppe niedriger waren. Einteilung der Harnsäurewerte in Tertile: 1 (3.82 ± 0.53mg/dl), 2 (5.05 ± 0.27mg/dl), 3 (6.72 ± 1.24mg/dl). Im Vergleich Tertil 3 (höchste Werte) und Tertil 1 (niedrigste Werte): Unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI und Bildungsniveau hatte Tertil 3 ein höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln (OR: 3.06; 95% CI: 1.10-5.52; p=0.0323) im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten Gruppe (OR: 2.34; 95% CI: 0.87-6.24; p=0.0895). Keine statistische Signifikanz erzielte der Vergleich Tertil 2 versus Tertil 1 im Hinblick auf das Demenz-Risiko. Nach Addition von Störfaktoren (arterielle Hypertonie, Nierenerkrankung, kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre Erkrankungen) in Tertil 3, war das Risiko

	eine Demenz zu entwickeln (OR: 3.32; 95% CI: 1.06-10.42; p=0.0262) noch deutlicher erhöht, im Vergleich zu Tertil 1. Dieser Zusammenhang zeigte keine signifikante Veränderung nach Ausschluss der Probanden, die mit harnsäurebeeinflussenden Substanzen therapiert wurden.
Ergebnis	Höhere Harnsäurewerte waren mit einem höheren Risiko eine Demenz zu entwickeln assoziiert.

4.2.4 (Baldeiras, Santana et al. 2010) „Oxidative Damage and Progression to Alzheimer’s Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment“

Baldeiras et al. (Baldeiras, Santana et al. 2008) untersuchten für ihre frühere Publikation „Peripheral Oxidative Damage in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer’s Disease“ in einer Querschnittsstudie 85 Probanden mit leichter Alzheimer-Demenz und 42 Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment = MCI), sowie eine altersentsprechende Kontrollgruppe im Hinblick auf periphere oxidative Stressmarker (darunter Harnsäure), wobei akute körperliche Erkrankungen ein Ausschlusskriterium darstellten. Die Zuordnung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte mittels Mini-Mental-Status-Test, ADAS-Cog (Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive), sowie Clinical Dementia Rating Scale. Dabei wurde die gesamte Gruppe mit leichter Alzheimer-Demenz und 32% der MCI-Gruppe mit Cholinesterasehemmer therapiert. Darüber hinaus nahm keine Gruppe Nahrungsergänzungsmittel ein. Angaben bzgl. einer weiteren Medikation sind der Studie nicht zu entnehmen. Die Gruppe mit leichter Alzheimer-Demenz zeigte eine leichte Verminderung von Antioxidantien im Serum und eine signifikante Verminderung der Vitamin E-Spiegel. In der MCI-Gruppe imponierte eine Korrelation zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Antioxidantienspiegel. Der Harnsäure-Spiegel lag sowohl in der MCI-Gruppe, als auch in der Gruppe mit leichter Alzheimer-Demenz im Normbereich und war im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht, dennoch nicht signifikant vermindert. Ein Großteil der oxidativen Veränderungen in der Gruppe mit leichter Alzheimer-Demenz war auch in der MCI-Gruppe zu beobachten.

Baldeiras et al. (Baldeiras, Santana et al. 2010) untersuchten für ihr Publikation „Oxidative Damage and Progression to Alzheimer’s Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment“ (Sekundärstudie, Follow-up-Studie) erneut das MCI-Kollektiv (Ausschlusskriterium Demenz) aus dem Jahre 2008 durch halbjährliche Evaluationen über maximal 2 Jahre. Drei Probanden starben und 12 weitere konnten die Studie nicht beenden. 31 Probanden erhielten einen Cholinesterasehemmer und 18 Probanden wurden mit Statinen therapiert. Nahrungsergänzungsmittel wurden untersagt. Alle 6 Monate erfolgten Blutuntersuchungen und eine testpsychologische Untersuchung. Von 70 Probanden mit MCI zeigten 44 keine kognitiven Veränderungen und 26 Probanden entwickelten eine Demenz. In der Gruppe, die eine Demenz entwickelte, zeigte sich im Verlauf eine signifikante Abnahme des Serum-Harnsäurespiegels.

Erstautor; Studiendesign	(Baldeiras, Santana et al. 2010), deskriptive, prospektive Längsschnittstudie, Sekundärstudie (Baldeiras, Santana et al. 2008)
Anzahl d. Untersuchten	85 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI): 71.1 ± 0.8 Jahre; 37M/48W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	MCI (amnestische MCI oder multi-domain MCI); Neuropsychologische Testung, fachärztliche Untersuchung, CT oder MRT, SPECT, Erhebung von BMI, Nikotinkonsum Bestimmung im Serum (nüchtern): Gesamteiweiß, Cholesterin, Marker der Lipidperoxidation, Harnsäure, Vitamin A, Vitamin E, oxidiertes Glutathion, sowie weiterer mit oxidativem Stress assoziierter Marker.
Ausschlusskriterien	Demenz, schwerwiegende psychiatrische/körperliche Erkrankung, ausgeprägte vaskuläre zerebrale Alterationen.
Dauer der Studie	Maximal 2 Jahre oder bis zur Entwicklung einer Demenz, Follow-up- Untersuchung alle 6 Monate.
Testbatterie	MMST, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Clinical Dementia Rating Scale, Disability Assessment for Dementia.
Medikation	MCI: 31 von 70 Probanden anticholinerge Therapie, 18 Probanden erhielten Statine; keine Nahrungsergänzungsmittel; weitere Medikation nicht benannt.
Fokus der Studie	Einfluss von oxidativem Stress auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz auf dem Boden einer leichten kognitiven Beeinträchtigung.
Beobachtungen	26 Probanden mit MCI entwickelten eine AD und zeigten bereits in der testpsychologischen Basisuntersuchung eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit. In beiden Gruppen (MCI/ohne Demenz u. MCI/mit Demenz) war eine Zunahme der Marker der Lipidperoxidation zu verzeichnen. In der Gruppe, die eine Demenz entwickelte, zeigte sich eine signifikante Abnahme oxidativer Marker, insbesondere oxidiertes Glutathion und Vitamin E. Die Harnsäurewerte im Serum nahmen im Verlauf in beiden Gruppen signifikant zu ($p < 0.05$) (Plasma-Harnsäure in mM, MCI: 0.32, initial: 0.25 ± 0.01 , AD: 0.27, initial: 0.23 ± 0.01 , Anm.: genaue Werte der Grafik schwer ablesbar und im Text nicht konkret erwähnt). MCI/mit Demenz: Signifikante Abnahme des zellulären Vitamin E war mit verminderten MMST-Scores assoziiert ($p < 0.001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen MMST-Scores und weiteren Parametern (darunter auch Harnsäure) war nicht zu beobachten.
Ergebnis	Hinweise für höhere Harnsäurewerte und leichte kognitive Beeinträchtigung bzw. Alzheimer-Demenz im Verlauf. Keine Hinweise für

	einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und MMST-Score (Kognition).
--	---

4.2.5 (Afsar, Elsurur et al. 2011) „Relationship between Uric Acid and Subtle Cognitive Dysfunction in Chronic Kidney Disease“

Afsar et al. (Afsar, Elsurur et al. 2011) veröffentlichten 2011 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 247 Probanden, die an chronischer Niereninsuffizienz erkrankt waren. Das Hauptziel der Studie war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei chronischer Niereninsuffizienz. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einer kognitiven Beeinträchtigung.

Publikation; Studiendesign	(Afsar, Elsurur et al. 2011) Deskriptive Querschnittsstudie, Originalstudie
Anzahl d. Untersuchten	247 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	n=247, 60.5 ± 11.0 J, 118M/129W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60ml/min/1.73m ² . Körperliche Untersuchung, Erhebung der Krankengeschichte, Komorbiditäten, Blutdruckmessung, BMI, 24-Stunden-Urin-Kreatinin-Clearance und Albuminexkretion. Bestimmung im Serum (nüchtern): Glucose, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Elektrolyte, TSH-basal, Lipidstatus, CRP.
Ausschlusskriterien	Demenz, Depression, Therapie mit Antidepressiva, akute koronare Herzerkrankung, akute cerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Erkrankung, Hyper- oder Hypoparathyreoidismus, schwere Anämie, Gicht, Therapie mit harnsäuresenkenden Substanzen, Alkoholkonsum.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Einschluss von Alphablockern, Betablockern, Calciumkanalblockern, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäure und leichter kognitiver Beeinträchtigung bei chronischer Niereninsuffizienz.
Beobachtungen	Einteilung der Harnsäurewerte (µmol/l) in Quartile (<380.7 (n=58), 380.7-434.8 (n=63), 434.8-517.5 (n=64), >517.5 (n=62)).

	Die durchschnittlichen MMST-Scores nahmen mit ansteigendem Quartil (höhere Harnsäurewerte) ab ($p=0.019$). In der univariaten Analyse waren die MMST-Scores mit der Nierenfunktion, dem diastolischen Blutdruck und den Harnsäurewerten ($p<0.001$) korreliert. In der multivariaten Analyse waren Bildungsniveau ($p<0.0001$), Alter ($p=0.039$), cerebrovaskuläre Erkrankungen ($p<0.0001$) und Harnsäure ($p<0.0001$) unabhängig mit den MMST-Scores korreliert.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen erhöhten Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz.

4.2.6 (Cervellati, Cremonini et al. 2013) „Systemic Oxidative Stress in Older Patients with Mild Cognitive Impairment or Late Onset Alzheimer`s Disease“

Über den Zusammenhang zwischen systemischen oxidativen Stress und leichter kognitiver Beeinträchtigung, respektive Alzheimer-Demenz publizierten Cervellati et al 2013 (Cervellati, Cremonini et al. 2013) und untersuchten 334 Probanden. Dabei ergab sich eine Assoziation zwischen einer Zunahme des oxidativen Stresses bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und bei Alzheimer-Demenz. Ferner war eine leichte kognitive Beeinträchtigung mit rückläufigen antioxidativen Kapazitäten signifikant assoziiert. Die Harnsäurewerte lagen sowohl bei leichter kognitiver Beeinträchtigung, als auch bei einer Alzheimer-Demenz signifikant höher, im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Erstautor; Studiendesign	(Cervellati, Cremonini et al. 2013); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	334 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): $n=101$, 77.9 ± 5.6 J, 74.0% W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): $n=134$, 75.3 ± 6.7 J, 59.8% W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): $n=99$, 65.7 ± 9.0 J, 83.5% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Demenz (NINCDS-ADRDA), leichte kognitive Beeinträchtigung; neurologische/neuropsychologische Untersuchung, CCT. Bestimmung im Serum (nüchtern): Hydroperoxide, totale antioxidative Kraft, Harnsäure, Thiole, Produkte der Proteinoxidation, CRP, Albumin, Kreatinin, Lipidstatus.
Ausschlusskriterien	Cerebrovaskuläre Erkrankungen, schwere Herz-/Leber-/Nierenerkrankung, Depression, Vitamin B12-Mangel, schwere COPD, Malignom.
Dauer der Studie	Einmalige Messung (Datenerhebung zwischen 2005-2011).
Testbatterie	Global Deterioration Scale, MMST.

Medikation	Ausschluss nicht-steroidale Antiphlogistika, Antibiotika, Steroide. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen oxidativen Stressmarkern im Serum und Alzheimer-Demenz, sowie leichte kognitive Beeinträchtigung.
Beobachtungen	MMST (AD: 20.6 ± 3.6 ; MCI: 24.3 ± 3.3 ; Kontrolle: 27.1 ± 2.2). Die Kontrollgruppe war jünger, der Frauenanteil höher und die Dauer der schulischen Laufbahn länger. Die Komorbidität (Diabetes, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankung) war in der MCI- und AD-Gruppe höher, dabei nur für arterielle Hypertonie signifikant ($p < 0.01$). Hydroperoxide (Indikatoren der Lipidperoxidation) waren in der Kontrolle im Vergleich vermindert, während die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) bei MCI (376.0 ± 10.9) und AD (369.0 ± 10.9) im Vergleich zur Kontrolle (328.1 ± 17.6) signifikant höher lagen (jeweils $p < 0.05$). Die Marker des oxidativen Stresses zeigten eine tendenzielle Erhöhung bei MCI und AD, während die antioxidative Potenz in diesen Gruppen tendenziell abnahm, jedoch nur bei MCI signifikant.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen oxidativen Stress und einer Abnahme des antioxidativen Potenzials bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung, sowie Alzheimer-Demenz.

4.2.7 (Verhaaren, Vernooij et al. 2013) „The Relation of Uric Acid to Brain Atrophy and Cognition: The Rotterdam Scan Study“

Verhaaren et al. (Verhaaren, Vernooij et al. 2013) veröffentlichten 2013 die Ergebnisse ihrer Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie „The Rotterdam Study“ (Hofman, Breteler et al. 2007). Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistung, sowie cerebralen Veränderungen. Hierfür untersuchten die Autoren 814 Probanden. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verminderter kognitiver Funktion, sowie einer Verringerung der weißen Hirnsubstanz.

Publikation; Studiendesign	(Verhaaren, Vernooij et al. 2013); Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „The Rotterdam Study“, Sekundärstudie
Anzahl d. Untersuchten	814 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	$n=814$, 62.0 ± 5.4 J, 50.9%W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 55 Jahre;

	Erhebung von Bildungsniveau, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, BMI, Blutdruckmessung, cMRT, neuropsychologische Testung, Bestimmung im Serum (nicht nüchtern): Harnsäure, Lipidstatus, glomeruläre Filtrationsrate.
Ausschlusskriterien	Demenz, MRT-Kontraindikationen, kortikale Infarkte im MRT.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Verbaler Lerntest (15-WLT), Stroop Test, Letter-Digit Substitution Task, Wortflüssigkeitstest.
Medikation	Einschluss von Diuretika, Zytostatika, harnsäuresenkender Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäure und kognitiver Beeinträchtigung, sowie cerebralen Veränderungen.
Beobachtungen	Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$): Frauen: 281 ± 63, Männer: 342 ± 68. Höhere Harnsäurewerte waren, unabhängig von Störfaktoren, mit einem geringeren Hirnvolumen, besonders der weißen Hirnsubstanz assoziiert. Differenz im Z-Score per Standardabweichung Zunahme des Harnsäurespiegels -0.07 (95% CI: -0.12; -0.01). Ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und grauer Hirnsubstanz ergab sich nicht. Einteilung der Probanden in Hyperurikämie ($n=87$) und normale Harnsäurewerte ($n=727$). In der Hyperurikämie-Gruppe war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und geringerem Volumen der weißen Hirnsubstanz im Vergleich zur Gruppe mit normalen Harnsäurewerten noch stärker ausgeprägt -0.27 (95% CI: -0.43; -0.11). In der Gruppe mit normalen Harnsäurewerten fand sich kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und weißer Hirnsubstanz, sowie kognitiver Funktion. In der Hyperurikämie-Gruppe verglichen mit normalen Harnsäurewerten war ein signifikanter Zusammenhang ($p<0.01$) zwischen Harnsäurewerten und einer verminderten kognitiven Funktion (insbesondere Informations-/Arbeitsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen) zu verzeichnen -0.28 (95% CI: -0.48; -0.08). Nach der Anpassung von Risikofaktoren (vaskuläre Erkrankungen) zeigte sich der Effekt abgeschwächt -0.24 (95% CI: -0.44; -0.04), dennoch signifikant. Der Ausschluss von Probanden mit harnsäuresenkender Medikation oder Hypourikämie zeigte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verminderter kognitiver Leistung, sowie Abnahme der weißen Hirnsubstanz.

4.2.8 (Cicero, Desideri et al. 2015) „Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: data from the Brisighella Study“

2012 untersuchten Cicero et al. (Cicero, Desideri et al. 2015) 288 Probanden, die sie aus dem Pool einer Kohortenstudie „The Brisighella Heart Study“ (Descovich 1990) auswählten im Hinblick auf den Einfluss der Harnsäurewerte auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Ausgeschlossen wurden neben schwerwiegenden Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen können, auch eine pharmakologische Therapie. Dennoch wird im Verlauf der Publikation erwähnt, dass 21% mit Statinen und 27% mit Antihypertensiva therapiert wurden. Die Ergebnisse zeigten eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit.

Erstautor; Studiendesign	(Cicero, Desideri et al. 2015); Retrospektive, deskriptive Querschnittsstudie im Rahmen einer Kohortenstudie (Teilstudie im Rahmen der Brisighella Heart Study), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	288 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	n= 288, 69 ± 6 J, 108 M/ 180 W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Unbeeinträchtigte Alltagsaktivitäten. Beck-Depressions-Skala, MMST, Ultraschall Carotiden, Body-Mass-Index, Blutdruck, Lipide, Nüchternblutzucker, Apolipoprotein A/B, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (geschätzt), körperliche Aktivität, Nikotinkonsum.
Ausschlusskriterien	Depression (Beck-Depressions-Skala>9), pharmakologische Behandlung, kardiovaskuläre Erkrankung, neurodegenerative Erkrankung, Diabetes, Gicht.
Dauer der Studie	Einmalige Messung
Testbatterie	MMST, Beck-Depressions-Skala.
Medikation	27% der Probanden wurden mit Antihypertensiva und 21% der Probanden mit Statinen behandelt. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und kognitiver Funktion bei unbehandelten Probanden.
Beobachtungen	Einteilung der Probanden nach MMST-Score (niedrig: 24.3 ± 2.2; hoch: 28.6 ± 1.1). Durchschnittliche Harnsäurewerte (mg/dl): 6.2 ± 1.3 M; 5.6 ± 1.4 W. Das Alter (p<0.05) und der Harnsäurewert (p<0.05) waren signifikant mit dem MMST-Score assoziiert. Im Geschlechtervergleich waren bei Männern die MMST-Scores signifikant mit Alter und Harnsäurewert verknüpft (jeweils p<0.05), bei Frauen zeigte

	sich ein Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Harnsäurewert ($p=0.009$). Bei 136 Probanden war eine kognitive Beeinträchtigung zu verzeichnen (MMST-Score $< 27/30$), während die weiteren Basisparameter keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Die Harnsäurewerte lagen in der Gruppe mit kognitiven Defiziten signifikant höher im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Probanden (Harnsäure mg/dl: 6.4 ± 1.9 versus 5.3 ± 1.5, $p<0.001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung.

4.2.9 (Beydoun, Canas et al. 2016) „Serum uric acid and its association with longitudinal cognitive change among urban adults“

Beydoun et al. (Beydoun, Canas et al. 2016) veröffentlichten 2016 die Ergebnisse ihrer Teilstudie im Rahmen einer umfangreichen Kohortenstudie „Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span, HANDLS“ (Evans, Lepkowski et al. 2010). Hierfür werteten sie die Daten von 2.630 Probanden im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten bzw. deren longitudinalen Verlauf und kognitive Veränderungen in Abhängigkeit von Alter/Geschlecht aus. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und rascherem kognitiven Abbau (visuelle Erinnerung/Visuokonstruktion) in allen Gruppen. Zudem ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verbesserter Leistung im Bereich Aufmerksamkeit/Arbeitsgeschwindigkeit bei älteren Männern.

Erstautor; Studiendesign	(Beydoun, Canas et al. 2016); Teilstudie der Kohortenstudie „Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span, HANDLS“, retrospektiv, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	2.630 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Frauen über 50 Jahre: $n=686$, 56.7 ± 0.3 J Männer über 50 Jahre: $n=525$, 56.6 ± 0.3 J Frauen unter 50 Jahre: $n=802$, 40.6 ± 0.4 J Männer unter 50 Jahre: $n=617$, 40.7 ± 0.4 J
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ohne Demenz, mit kompletten Daten des MMST, sowie Harnsäurewerten (nüchtern). Erhebung von Alter, Geschlecht, Ehestatus, Schulbildung/schulische Fertigkeiten, sozioökonomischer Status, BMI, Konsum von Opiaten, Marihuana oder Kokain, Nikotinkonsum, depressives Syndrom, Ernährung.
Ausschlusskriterien	Demenz. Keine weiteren Angaben.

Dauer der Studie	Durchschnittlich 4.64 ± 0.93 Jahre: Basiserhebungen (2004-2009) und eine Follow-up-Untersuchung (2009-2013).
Testbatterie	MMST, California Verbal Learning Test, Digit Span Forward and Backwards Test, Benton Visual Retention Test, Animal Fluency Test, Brief Test of Attention, Uhrentest.
Medikation	7.5% der Probanden nahmen Diuretika ein. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten bzw. deren longitudinalen Verlauf und kognitive Veränderungen in Abhängigkeit von Alter/Geschlecht.
Beobachtungen	Ältere/jüngere Frauen lebten häufiger unter der Armutsgrenze, als jüngere Männer. Der Bildungsstatus der älteren Männer/älteren Frauen lag über dem der jüngeren Männer. Junge Männer konsumierten häufiger Nikotin und illegale Drogen im Vergleich zu den anderen Gruppen. Der BMI der jüngeren Männer war niedriger und depressive Syndrome waren häufiger bei jüngeren/älteren Frauen zu beobachten. Der initiale Harnsäurewert (mg/dl) lag bei jüngeren/älteren Frauen niedriger (4.71 ± 0.08 und 5.28 ± 0.09), als bei jüngeren/älteren Männern (5.78 ± 0.08 und 6.26 ± 0.10). Ältere Männer tendierten häufiger (59%) zu Hyperurikämie ($>6\text{mg/dl}$), die proportionalen Anteile der Harnsäure differierten innerhalb der Kategorien nicht. Im Verlauf zeigten die Scores von 4 von insgesamt 11 kognitiven Tests eine Abnahme (verbale und visuelle Erinnerung) in allen Gruppen. In der Gruppe der älteren Männer war eine signifikante Zunahme der Harnsäurewerte mit einer langsameren Verschlechterung in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgeschwindigkeit ($p<0.001$) assoziiert. Eine Verschlechterung im Benton Visual Retention Test war in allen Gruppen mit höheren initialen Harnsäurewerten assoziiert ($p<0.001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen initial höheren Harnsäurewerten und im Verlauf rascherem kognitiven Abbau in bestimmten kognitiven Domänen (visuelle Erinnerung/Visuokonstruktion) in allen Gruppen. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und langsameren kognitiven Abbau in den Domänen Aufmerksamkeit/Arbeitsgeschwindigkeit bei älteren Männern.

4.2.10 (Perna, Mons et al. 2016) „Association of cognitive function and serum uric acid: Are cardiovascular diseases a mediator among woman“

2016 publizierten Perna et al. (Perna, Mons et al. 2016) über eine Untersuchung von 1144 Probanden deren Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Es handelte sich um eine Teilstudie im Rahmen einer größeren Kohortenstudie „ESTHER-Study“ (Löw, Stegmaier et al. 2004). Fokus der Studie war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung (Bestimmung mittels COGTEL) bei Frauen im Vergleich zu Männern, sowie im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Autoren fanden einen signifikanten

Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Dysfunktion bei Frauen, wobei dieser Trend durch kardiovaskuläre Erkrankungen verstärkt wurde. Bei Männern konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Erstautor; Studiendesign	(Perna, Mons et al. 2016); Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie „ESTHER Study“ (Löw, Stegmaier et al. 2004), Sekundärstudie
Anzahl d. Untersuchten	1.144 Probanden aus der initialen Kohorte; Aufnahme in die ESTHER-Studie: 2000-2002 (im Rahmen einer Untersuchung beim Hausarzt)
Population, Alter und Geschlecht	Männer: n=489, 73.8 ± 2.7 J, Frauen: n=655, 74.0 ± 2.8 J,
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit COGTEL (Cognitive Telephone Screening Instrument) zur Erfassung der kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen) und Harnsäurewert-Messungen. Kardiovaskuläre Erkrankungen (hier: Herzinfarkt oder Schlaganfall), kardiovaskuläres Risikoprofil, BMI, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Erhebung.
Testbatterie	COGTEL (Cognitive Telephone Screening Instrument).
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiven Funktionen bei Älteren, in Abhängigkeit von Geschlecht und von kardiovaskulären Erkrankungen.
Beobachtungen	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte lagen bei Frauen signifikant niedriger (5.3 ± 1.4 mg/dl versus Männer 6.0 ± 1.4 mg/dl). Kardiovaskuläre Ereignisse waren bei Männern zweimal häufiger im Vergleich zu Frauen, während mehr Frauen (51.1%) als Männer (36.6%) kardiovaskuläre Risikofaktoren (BMI ≥ 30, Hypercholesterinämie) aufwiesen. Männer konsumierten häufiger als Frauen Alkohol. Kognition und Harnsäurewerte zeigten einen inversen Zusammenhang. Der COGTEL-Score nahm (-0.32, 95%CI: -0.68 – 0.05, p=0.0915) bei jedem Anstieg von 1mg/dl Harnsäure ab. Bei Frauen zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang (-0.57, 95%CI: -1.10-0.04, p=0.0364). Ferner zeigte sich bei Frauen eine signifikante Assoziation zwischen Harnsäurewert und kardiovaskulärer Erkrankung (p=0.045). Höhere Harnsäurespiegel waren nur bei Frauen signifikant mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert (p=0.0034) und dieser Zusammenhang wurde durch eine zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankung verstärkt.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei Frauen insbesondere mit kardiovaskulären Erkrankungen.

4.2.11 (Latourte, Soumare et al. 2017) „Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study“

Latourte et al. publizierten 2017 (Latourte, Soumare et al. 2017) die Daten ihrer Untersuchung von 1598 Probanden. Es handelte sich um eine Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „The Three-City Dijon Study“ (3C-Dijon) (2003). Im Fokus der Studie stand der longitudinale Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und dem Risiko eine Demenz zu entwickeln. Es ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem erhöhten Risiko für vaskuläre Demenz bzw. gemischte Demenz bei Älteren.

Publikation; Studiendesign	(Latourte, Soumare et al. 2017) Prospektive Kohortenstudie, Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „The Three-City Dijon Study“ (3C-Dijon), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	1598 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden: n=1598, 72.4 ± 4.1 J, 38.3 %M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Nicht institutionalisierte Probanden ≥65 Jahre, keine Demenz-Diagnose (MMST-Score > 24), cMRT-Daten. Erhebung soziodemographischer Daten, Lebensstil, medizinische Anamnese, körperliche Untersuchung, neuropsychologische Untersuchung. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Apolipoprotein E, Lipidstatus.
Ausschlusskriterien	Harnsäuresenkende Therapie, Hirntumor.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 10.1 Jahre (Basisuntersuchung zwischen 1999 bis 2001, 6 Follow-up-Untersuchungen alle 2 Jahre).
Testbatterie	MMST (alle Follow-up-Untersuchungen), Isaacs Set Test.
Medikation	Ausschluss harnsäuresenkende Therapie.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenzrisiko.
Beobachtungen	Um Störfaktoren bedingt durch das Alter zu vermeiden wurden die Harnsäurewerte (µmol/l) in Quantile unterteilt: Männer: Q1 <260, Q2 260-299, Q3 299-345, Q4 ≥345. Frauen: Q1 <209, Q2 209-247, Q3 247-292, Q4 ≥292. Höhere initiale Harnsäurewerte waren mit höherem Alter, kardiovaskulären Erkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, niedriger glomerulärer Filtrationsrate, Einnahme von Diuretika/ASS, höheren Werten für CRP und Interleukin-6 assoziiert. Follow-up (durchschnittlich 10.1 Jahre): 110 Probanden entwickelten eine Demenz (76 Alzheimer-Demenz, 20 vaskuläre oder gemischte Demenz). Die Entwicklung einer Demenz war signifikant mit höherem Alter (p=0.0001) und Apolipoprotein E (p=0.0001) assoziiert.

	Das Demenz-Risiko war bei Q4 (höchste Harnsäurewerte) versus Q1 (niedrigste Harnsäurewerte) signifikant erhöht (HR=1.90, 95% CI 1.10-3.29, p=0.008). Der signifikante Zusammenhang persistierte auch nach Anpassung von kardiovaskulären Risikofaktoren oder harnsäurebeeinflussenden Medikamenten. Der Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurespiegeln und Demenz war bei vaskulärer oder gemischter Demenz ausgeprägter (HR=6.41, 1.20-34.29, p=0.022) im Vergleich zur Alzheimer-Demenz (HR=1.89, 0.94-3.83, p=0.06). Der Zusammenhang zwischen Harnsäure und vaskulärer oder gemischter Demenz verschwand nach Anpassung für Schlaganfälle. Bei ausschließlicher Betrachtung von Probanden ohne Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, verstärkte sich der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz, während für die anderen Demenzformen der signifikante Zusammenhang verschwand. Bei Auswahl höherer cut-off-Werte für Hyperurikämie ($\mu\text{mol/l}$, Männer ≥ 360, Frauen ≥ 300) wurde der Trend bestätigt, dennoch ohne Signifikanz. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und Veränderungen im cMRT ergab sich nicht.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem erhöhten Demenzrisiko, insbesondere für vaskuläre oder gemischte Demenz, bei Älteren.

4.2.12 (Zuliani, Passaro et al. 2018) „Testing a Combination of Markers of Systemic Redox Status as a Possible Tool for the Diagnosis of Late Onset Alzheimer’s Disease“

2018 publizierten Zuliani et al. (Zuliani, Passaro et al. 2018) die Ergebnisse einer Untersuchung von 174 Probanden. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen mit oxidativem Stress assoziierten Biomarkern und Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn bzw. die Entwicklung eines Panels an Biomarkern im Serum zur Diagnostik der Alzheimer-Demenz. Als Nebenfund zeigte sich, dass bei Alzheimer-Demenz im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Harnsäurewerte zu beobachten waren. Es ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Serummarkern des oxidativen Stresses und einer Alzheimer-Demenz.

Publikation; Studiendesign	(Zuliani, Passaro et al. 2018) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	174 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn (LOAD leicht/mittelgradig): n=90, 77 $\pm$ 6 J, 74% W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, MMST-Score: 26-29): n=84, 69.9 $\pm$ 9 J, 89% W

Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 65 Jahre. Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn (LOAD): gemäß NINDCS-ARDRA (MMST-Score: 18-23; Clinical Dementia Rating Scale: 1-2), Erhebung der Krankengeschichte, körperliche neuropsychologische Untersuchung, cCT. Bestimmung im Serum (nüchtern): Hydroperoxide, Harnsäure, residuale antioxidative Power, Thiole, Homocystein, Ferroxidase und weitere mit oxidativem Stress assoziierte Marker.
Ausschlusskriterien	Leber-, Nierenerkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung, genetisch bedingter Herzfehler, Neoplasma, Einnahme von nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanzen, Antibiotika und Steroide.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, CDR.
Medikation	Ausschluss von nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanzen, Antibiotika und Steroide. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Serummarkern des Redoxstatus (Antioxidantien und Nebenprodukten des oxidativen Stresses) und der Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn.
Beobachtungen	Im Vergleich zur LOAD-Gruppe war in der Kontrolle der Frauenanteil höher ($p < 0.05$) und die Probanden waren jünger ($p < 0.01$). Die Prävalenz für arterielle Hypertonie war niedriger und die Prävalenz von Schlaganfällen war im Vergleich zur LOAD-Gruppe höher ($p < 0.001$). MMST-Score und Bildungsniveau waren in der LOAD-Gruppe signifikant niedriger ($p < 0.001$), während die Homocystein- und Harnsäurespiegel signifikant erhöht waren ($p < 0.01$) (Harnsäure $\mu\text{mol/l}$: 357 ± 95 versus 300 ± 96). Thiole, residuale antioxidative Power und Arylesterase-Aktivität waren im Vergleich vermindert. Keiner der einzelnen Parameter erreichte im Hinblick auf die Unterscheidung LOAD versus Kontrolle das Akzeptanzkriterium von 0.70. Erst die statistische Zusammenfassung aller signifikanter Parameter führte zu einer Verbesserung des Akzeptanzkriteriums (0.808) für die Unterscheidung LOAD versus Kontrolle (Spezifivität und Sensitivität: 64.3% und 79%).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen mit oxidativem Stress assoziierten Biomarkern (darunter Harnsäure) und Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn bzw. deren Diagnostik.

4.2.13 (Alam, Wu et al. 2020) „Associations of Serum Uric Acid with Incident Dementia and Cognitive Decline in the ARIC-NCS Cohort“

Alam et al. (Alam, Wu et al. 2020) untersuchten 11.169 Probanden zwischen 47 und 70 Jahren und veröffentlichten 2020 die Ergebnisse ihrer Teilstudie einer umfangreichen Kohortenstudie (ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities) (Williams 1989) über durchschnittlich 24,1 Jahre. Die Probanden wurden zwischen 1990-1992 in die Studie aufgenommen und Anzeichen von Demenz, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren stellten u.a. ein Ausschlusskriterium dar.

Follow-up-Untersuchungen erfolgten zwischen 1996-1998, 2011-2013 und 2016-2017. Überprüft wurden u.a. folgende Parameter: Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Taille-Hüft-Quotient, Nikotinabusus, Diabetes, Blutdruck, Cholesterin, GFR, Kreatinin, Cystatin-C, CRP, APO e4 Allele, Art der Ernährung (fett- u. zuckerreich versus Obst/Gemüse u. mageres Fleisch). Zudem erfolgten testpsychologische Untersuchungen: Delayed Word Recall Test, Digit Symbol Substitution Test, Word Fluency Test.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte über die Einteilung der Serum-Harnsäurewerte in Quartile (mg/dl) (<4,20; 4,20-5,07; 5,08-5,95; >5,95). Die höchsten Harnsäurewerte waren zunächst mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (HR, 1.29; 95% CI, 1.12, 1.47), nach Einberechnung der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte der Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden (HR, 1.03; 95% CI, 0.88, 1.21).

Erhöhte Harnsäurewerte waren mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit und einem rascheren kognitiven Abbau assoziiert. Nach Einberechnung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der Ernährung und der Medikation waren erhöhte Harnsäurewerte initial mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit (nur im DWRT), längerfristig jedoch mit einer rascheren Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (außer im DSST).

Erstautor; Studiendesign	(Alam, Wu et al. 2020); Deskriptive, retrospektive Längsschnittstudie, Kohortenstudie (Teilstudie im Rahmen der ARIC-Studie; Atherosclerosis Risk in Communities), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	11.169 Probanden
Population Alter und Geschlecht	Probanden: n= 11.169, 56.7 ± 5.7 J, 58.7% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ohne Demenz und ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Bildungsniveau, Taille-Hüft-Quotient, Nikotinabusus, Diabetes, Blutdruck, Cholesterin, GFR, Kreatinin, Cystatin-C, CRP, APO e4 Allele, Art der Ernährung (fett- u. zuckerreich versus Obst/Gemüse u. mageres Fleisch). Einmalige Harnsäurebestimmung im Serum (nüchtern).
Ausschlusskriterien	Demenz, kardiovaskuläre Erkrankungen, cerebraler Insult, GFR ≤ 15ml/min/1,73m ² : 12.

Dauer der Studie	Durchschnittlich 24,1 Jahre (1990/1992 bis 2016/2017: 3 Follow-up Untersuchungen).
Testbatterie	Delayed Word Recall Test, Digit Symbol Substitution Test, Word Fluency Test.
Medikation	Einschluss antihypertensive und/oder diuretische Medikation. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition bzw. Entwicklung einer Demenz im longitudinalen Verlauf.
Beobachtungen	Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Verlauf (Einschluss und 3 Follow-up-Untersuchungen). 2.005 Probanden (18%) entwickelten im Verlauf eine Demenz. Einteilung der Harnsäurewerte in Quartile (mg/dl) (<4,20; 4,20-5,07; 5,08-5,95; >5,95). Höhere Harnsäurewerte waren zunächst mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (HR, 1.29; 95% CI, 1.12, 1.47), nach Einberechnung der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte der Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden (HR, 1.03; 95% CI, 0.88, 1.21). Höhere Harnsäurewerte waren mit einer bei Einschluss geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit und im Verlauf einem rascheren kognitiven Abbau assoziiert. Nach Einberechnung der kardiovaskulären Risikofaktoren, der Ernährung und der Medikation waren höhere Harnsäurewerte initial mit einer besseren Leistungsfähigkeit im DWRT assoziiert. Höhere Harnsäurewerte (höchste Quartile) verglichen mit der niedrigsten Quartile waren im Verlauf mit einem zusätzlichen kognitiven Abbau (-0.149, 95%CI, -0.246-0.052) assoziiert.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und rascherem kognitiven Abbau in einem Zeitraum über 25 Jahre. Kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenzrisiko.

4.2.14 (Serdarevic, Stanciu et al. 2020) „Serum Uric Acid Concentration in Patients with Cerebrovascular Disease (Ischemic Stroke and Vascular Dementia)“

2020 publizierten Serdarevic et al. (Serdarevic, Stanciu et al. 2020) die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 300 Probanden. Schwerpunkt der Studie war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten bei akutem ischämischem Insult und vaskulärer Demenz im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Ischämischer Schlaganfall und vaskuläre Demenz waren mit höheren Harnsäurewerten assoziiert.

Publikation; Studiendesign	(Serdarevic, Stanciu et al. 2020) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
---------------------------------------	---

Anzahl d. Untersuchten	300 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit ischämischem Insult: n=100, 73.12, 66-81 J, 100% M Probanden mit vaskulärer Demenz (VD): n=100, 73.74, 69-80 J, 100% M Kontroll-Gruppe (gesund): n=100, 69.74, 65-75 J, 100%M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Männliche Probanden > 65Jahre, erstmaliger Schlaganfall (cCT und 2-wöchige stationäre Behandlung), vaskuläre Demenz (cCT und cMRT, Hachinski-Score ≥ 7 , ischämischer Hirninfarkt in den letzten 3-6 Jahren). Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate. Probanden mit Schlaganfall: Blutentnahme akut (24-48 Stunden) und post-akut (7-14 Tage) nach Insult.
Ausschlusskriterien	Vaskuläre Erkrankungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, periphere AVK; akute Infektionen, Neoplasma, Leukämie, Myelom, Tumorlysis-Syndrom, Gicht, Nierenerkrankung, Lebererkrankung, Schilddrüsendysfunktion, Laktatazidose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, exzessiver Alkoholkonsum, länger andauerndes Hungerstadium, Ketoazidose. Kontrolle: Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst oder mit Kreatinin interferiert.
Dauer der Studie	Einmalige Erhebung bzw. bei Probanden mit ischämischem Insult Kontrolle der Harnsäurewerte 7 und 14 Tage nach Ereignis.
Testbatterie	Keine neuropsychologische Untersuchung.
Medikation	Kontroll-Gruppe: Keine Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst (Kortikosteroide, Colchizin, Allopurinol) oder mit Kreatinin interferiert (Katecholamine, Levodopa, α -Methyldopa, Rifampicin, Cephalosporine und Calcium).
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und cerebrovaskulären Erkrankungen, genauer ischämischer Hirninfarkt und vaskuläre Demenz.
Beobachtungen	Definition Hyperurikämie: Harnsäurewerte > 428 $\mu\text{mol/l}$. Probanden mit ischämischem Insult: Die Harnsäurewerte nahmen in den 7 Tagen nach Aufnahme in die Klinik um durchschnittlich 16.6 $\mu\text{mol/l}$ und 14 Tage später um durchschnittlich 30.8 $\mu\text{mol/l}$ im Vergleich zum Harnsäurewert bei Aufnahme zu. Signifikant höhere Harnsäurewerte zeigten sich in allen Phasen der Gruppe mit ischämischem Insult im Vergleich zur Kontrolle ($p=0.0008$ bei Aufnahme und $p<0.0001$, 7 und 14 Tage nach Aufnahme). Probanden mit vaskulärer Demenz: Die Harnsäurespiegel ($\mu\text{mol/l}$) lagen im Vergleich zur Kontrolle signifikant höher (321.25 ± 85.75 versus 263 ± 62.5 , $p=0.025$). Kein signifikanter Unterschied war zwischen der Gruppe mit ischämischem Insult (in allen Phasen) und der Gruppe mit vaskulärer Demenz zu verzeichnen. Die Prävalenz einer Hyperurikämie lag bei Probanden mit ischämischem Insult bei 30% und bei vaskulärer Demenz bei 8%.

Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten bei ischämischem Insult und vaskulärer Demenz.
-----------------	--

4.2.15 (Li, Ma et al. 2021) „Serum Uric Acid May Aggravate Alzheimer’s Disease Risk by Affecting Amyloidosis in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study“

Basierend auf dem Probanden-Pool der Kohortenstudie „Chinese Alzheimer’s Biomarker and Lifestyle“ (CABLE-Studie) (Huang, Zhu et al. 2020) veröffentlichten Li et al. (Li, Ma et al. 2021) die Ergebnisse der Untersuchung von 839 kognitiv nicht beeinträchtigten Probanden. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurewerten und neurobiologischen Veränderungen (Liquor-Biomarker) bei Alzheimer-Krankheit. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten im Serum und verstärkter cerebraler Amyloid β -Pathologie bei präklinischer Alzheimer-Krankheit.

Publikation; Studiendesign	(Li, Ma et al. 2021) Analytische Querschnittsstudie basierend auf den Daten der Kohortenstudie „Chinese Alzheimer’s Biomarker and Lifestyle“ (CABLE-Studie), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	839 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	n=839, 62.16 $\pm$ 10.93 J, 484M/355W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden zwischen 40 bis 90 Jahre, ohne kognitive Beeinträchtigung oder kognitiv nicht beeinträchtigte Probanden mit präklinischer Alzheimer-Demenz/leichter kognitiver Beeinträchtigung. Erhebung der Krankheitsanamnese, Risikofaktoren. Klinische und neuropsychologische Untersuchung (MMST, MOCA), Liquorpunktion (A β - und Tauprotein), cMRT. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure.
Ausschlusskriterien	ZNS-Infektion, Epilepsie, Multiple Sklerose, andere neurologische Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, schwere systemische Erkrankungen (z.B. Malignom), positive Familienanamnese für genetische Erkrankungen. Probanden mit harnsäuresenkender Therapie.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, MOCA.
Medikation	Ausschluss harnsäuresenkender Medikation. Diuretika und ASS berücksichtigt.

Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurewerten und neurobiologischen Veränderungen bei Alzheimer-Demenz.
Beobachtungen	Um Störfaktoren (Geschlecht) zu vermeiden wurden die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) in Quartile unterteilt: Männer: Q1 <312, Q2 312-370, Q3 370-433, Q4 ≥ 433. Frauen: Q1 <271, Q2 271-325, Q3 325-371, Q4 ≥ 371. Ferner wurden die Probanden in Abhängigkeit von Biomarkern im Liquor in präklinische Alzheimer-Erkrankung und gesunde Kontrollen unterteilt. In der gesamten Population bestand kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, MMST-Score und APOE 4. Hohe Harnsäurewerte waren mit der Einnahme von ASS/Diuretika, niedrigen glomerulären Filtrationsrate, häufigeren kardiovaskulären Erkrankungen, höheren Liquor-Biomarkern und weiteren Risikofaktoren (Alkohol, BMI etc.) assoziiert, dabei jeweils nicht signifikant. 267 Probanden erfüllten die Kriterien einer präklinischen Alzheimer-Erkrankung und wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrolle signifikant höhere Harnsäurespiegel auf ($p=0.007$). Probanden mit Amyloid β-Pathologie wiesen signifikant höhere Harnsäurewerte auf ($p=0.017$). Ein Zusammenhang zwischen Harnsäure und den Liquor-Biomarkern in Abhängigkeit von APOE 4-Status ergab sich nicht.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten im Serum und verstärkter cerebraler β-Amyloid-Pathologie bei präklinischer Alzheimer-Krankheit.

4.3 Studien mit einem Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verbesserter kognitiver Leistung

4.3.1 (Euser, Hofman et al. 2009) „Serum uric acid and cognitive function and dementia“

Euser et al. (Euser, Hofman et al. 2009) veröffentlichten 2009 die Ergebnisse ihrer Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie „The Rotterdam Study“ (Hofman, Breteler et al. 2007). Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und der Entwicklung einer Demenz zu untersuchen. Von den initial 4618 Probanden konnten nach durchschnittlich 11 Jahren noch 1724 Probanden untersucht werden. Die Harnsäurespiegel wurden nur bei der initialen Basisuntersuchung bestimmt. Ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und dem Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung/Demenz ergab sich nicht. Erst nach Anpassung der kardiovaskulären Risikofaktoren und damit, laut Autoren „Demaskierung“ des protektiven Effekts der Harnsäure waren höhere Harnsäurewerte mit einem niedrigeren Demenzrisiko und einer besseren kognitiven Funktion verknüpft.

Erstautor; Studiendesign	(Euser, Hofman et al. 2009); prospektive Kohortenstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „The Rotterdam Study“, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	Initial 4.618 Probanden. Abbruch: 2.894 (457 Entwicklung einer Demenz, 1315 Tod, etc.)
Population, Alter und Geschlecht	n=4.618, 69.4 ± 8.6 J, 61% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ohne Demenz, ohne Schlaganfall und mit Daten der kognitiven Testung; Blutdruckmessung, Cholesterin, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Erhebung körperlicher Erkrankungen (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung), Schulbildung, Waist-hip-Ratio, MMST.
Ausschlusskriterien	Demenz, Schlaganfall, fehlende kognitive Testung.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 11.1 Jahre. Basiserhebungen zwischen 1990-1993 (Bestimmungen der Harnsäure nur bis 1992), ausführliche neuropsychologische Untersuchung bei der 4. Erhebung zwischen 2002-2004.
Testbatterie	MMST, 4. Verlaufserhebung: Letter-Digit Substitution Test, Word Fluency Test, Stroop Test, 15-Word Learning Test.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenzrisiko.
Beobachtungen	Der durchschnittliche Harnsäurewert des Gesamtpools lag bei 322.3 ± 80.5 µmol/l.

	Probanden der 4./abschließenden Verlaufserhebung (n=1.724, 64.1 ± 5.7 J, 61% W) waren bei den Ausgangsuntersuchungen jünger, wiesen niedrigere Harnsäurewerte auf, kardiovaskuläre Erkrankungen waren seltener, die kognitive Leistungsfähigkeit war besser, verglichen mit der initialen Kohorte. Nach Anpassung diverser vaskulärer Risikofaktoren (Blutdruck, Nikotinkonsum, Cholesterin etc.) zeigte sich kein Unterschied der Harnsäurewerte. In der gesamten Kohorte waren höhere Harnsäurewerte, nach Anpassung von Alter, Geschlecht und Schulbildung, nicht mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Innerhalb der Teilgruppe (Einteilung der Harnsäurewerte in Quartile; genaue Definition nicht angegeben, Vergleich der Quartile höchster Harnsäurewert versus Quartile niedrigster Wert), der Probanden, die bis zum Ende untersucht werden konnten (über durchschnittlich 11,1 Jahre nach Erhebung der Basisdaten), zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren Basis-Harnsäurewerten und längerfristig besserer kognitiver Leistungsfähigkeit, jedoch erst nach Anpassung der kardiovaskulären Risikofaktoren (HR 0.73, CI 95% 0.55-0.97, p=0.05). Das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (HR 2.21, CI 95% 1.82-2.67) sowie das Risiko kardiovaskulär bedingter Mortalität (HR 1.73, CI 95% 1.37-2.17) waren erhöht.
Ergebnis	Ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und dem Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung/Demenz ergab sich zunächst nicht. Erst nach Anpassung der kardiovaskulären Risikofaktoren und damit, laut Autoren „Demaskierung“ des protektiven Effekts der Harnsäure, waren höhere Harnsäurewerte mit einem geringeren Demenzrisiko und einer besseren kognitiven Funktion assoziiert.

4.3.2 (Irizarry, Raman et al. 2009) „Plasma Urate and Progression of Mild Cognitive Impairment“

Basierend auf dem Probanden-Pool der Medikamentenstudie „Mild Cognitive Impairment Study“ (Petersen, Thomas et al. 2005) untersuchten Irizarry et al. (Irizarry, Raman et al. 2009) 747 Probanden. Die Probanden waren in Behandlungsarme (Donepezil, Vitamin E und Placebo) randomisiert. Ihre Ergebnisse über den Zusammenhang von Harnsäurewerten und kognitiven Abbau bzw. Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei leichter kognitiver Beeinträchtigung publizierten die Autoren 2009. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäure und Kognition beobachtet werden. In der Placebo-Gruppe ergaben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und langsameren kognitiven Abbau.

Erstautor; Studiendesign	(Irizarry, Raman et al. 2009);
-------------------------------------	--------------------------------

	Deskriptive, retrospektive Längsschnittstudie (im Rahmen der „Mild Cognitive Impairment Study“= randomisierte, placebokontrollierte, doppel verblindete Studie über Donepezil, Vitamine E, Plazebo und verzögerte Progression MCI/AD), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	747 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=747, 72.9 ± 7.3 J, 417M/352W Randomisiert (Donepezil 5-10mg p.o./d, Vitamin E 2,000 IU p.o./d, Placebo)
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	MCI (laut Daten der „Mild Cognitive Impairment Study“ nach Kriterien von Petersen), Memory delayed-recall score (1,5 -2), CDR 0,5, MMST (24-30/30). Erfassung von BMI, Komorbiditäten (kardiovaskulär, arterielle Hypertonie), Alkohol-/Nikotinkonsum. Bestimmung im Serum: Harnsäurewerte, Apolipoprotein E4.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Bis zur Entwicklung einer Demenz oder maximal 3 Jahre (Basisuntersuchungen zwischen Februar 1999 und Dezember 2000, Follow-up Untersuchung alle 3 Monate in den ersten 6 Monaten und im Anschluss alle 6 Monate).
Testbatterie	ADAS-cog, MMST, Memory delayed-recall, Clinical Dementia Rating.
Medikation	Einschluss von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Thiaziden, keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurewerten und leichte kognitive Beeinträchtigung bzw. Entwicklung einer Alzheimer-Demenz.
Beobachtungen	Die gemessenen Harnsäurewerte (mg/dl) wurden in Quintile eingeteilt (1: ≤3.6, 2: 3.6-4.3, 3: 4.3-4.9, 4: 4.9-5.7, 5 >5.7). Männer wiesen im Vergleich zu Frauen höhere Harnsäurewerte auf. Probanden mit höheren Harnsäurewerten waren größer, schwerer und hatten einen höheren BMI. Höhere Harnsäurewerte waren mit kardiovaskulären Erkrankungen, arterielle Hypertonie und die Einnahme von Thiaziden assoziiert. In den einzelnen Harnsäure-Quintilen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen initialem kognitiven Status und der Anzahl der Apolipoprotein E4-Allele. 204 (von 747) Probanden entwickelten eine Alzheimer-Demenz, wobei die Anzahl im Quintil mit den niedrigsten Harnsäurewerten, wenn auch nicht signifikant, höher lag. Ein Zusammenhang zwischen initialen Harnsäurespiegeln und der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz konnte weder in den einzelnen Behandlungsgruppen, noch in den nach Geschlechtern verteilten Gruppen festgestellt werden. In der longitudinalen Analyse ergab sich, in der Plazebo-Gruppe, eine signifikante Interaktion (p=0.008) zwischen Harnsäurewerten und Zeit. Die

	Rate des kognitiven Abbaus war im Quintil mit den höchsten Harnsäurewerten langsamer im Vergleich zum Quintil mit den niedrigsten Harnsäurewerten (p=0.005).
Ergebnis	Kein Hinweis für Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Konversion einer MCI in eine Alzheimer-Demenz. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und langsameren kognitiven Abbau bei leichter kognitiver Beeinträchtigung.

4.3.3 (Li, Dong et al. 2010) „Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians“

Li et al. (Li, Dong et al. 2010) griffen für ihre Untersuchung auf die Daten von 694 über 90-jährigen Probanden der Kohortenstudie „Project of Longevity and Aging in Dujiangyan“ (PLAD) von 2005 (Wu, Ren et al. 2007) zurück. Im Fokus der Untersuchung stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiven Funktion bei einer überdurchschnittlich alten Population. Ausschließlich bei älteren Männern zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistungsfähigkeit.

Erstautor; Studiendesign	(Li, Dong et al. 2010) Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Project of Longevity and Aging in Dujiangyan“ (PLAD) von 2005, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	694 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Frauen/kognitive Defizite: n=382, 94 ± 3.5 J Männer/kognitive Defizite: n=115, 93 ± 3.1 J Frauen/normale kognitive Funktion: n=86, 93 ± 3.2 J Männer/normale kognitive Funktion: n=111, 93 ± 2.9 J
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden über 90 Jahre. Körperliche Untersuchung, EKG, Bildungsniveau, körperliche Aktivität, Nikotin-, Tee-, Alkoholkonsum, Ernährung, BMI, Blutdruckmessung. MMST (kognitive Beeinträchtigung definiert: Score<18). Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Glucose, Lipide, Kreatinkinase.
Ausschlusskriterien	Schlaganfall, Probanden mit Demenz (Alzheimer-Demenz, Parkinson-Demenz), die nicht in der Lage waren den MMST durchzuführen, Medikamente, welche die Harnsäure beeinflussen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Medikamente, die den Harnsäurespiegel beeinflussen.

Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei 90- bis 108-Jährigen.
Beobachtungen	Männer erzielten signifikant höhere Scores im MMST (17.6 ± 5.6) als Frauen (14.0 ± 5.2) ($p < 0.5$). Die Prävalenz einer kognitiven Beeinträchtigung lag bei 71.6%: Männer 50.9% versus 81.6% Frauen ($p < 0.000$). Männer wiesen signifikant höhere Harnsäurespiegel (mmol/l) (354.1 ± 85.7) auf im Vergleich zu Frauen (303.8 ± 81.7) ($p < 0.000$). Die Prävalenz einer Hyperurikämie lag bei Männern bei 19.5%, bei Frauen bei 20.9% ($p = 0.521$). Das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung korrelierte signifikant mit dem Bildungsniveau, ein höheres Bildungsniveau war mit einem niedrigeren Risiko assoziiert. Männer verfügten über ein höheres Bildungsniveau im Vergleich zu den Frauen. Bei Männern zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Harnsäurewert und Kognition. Höhere Harnsäurewerte waren mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert (OR: 0.996, 95% CI, 0.992-1.000), jedoch nicht bei Frauen. Dieser Zusammenhang persistierte auch nach der Anpassung von potentiellen Störfaktoren (Alter, BMI, Alkohol, Aktivität etc.).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und besserer kognitiver Leistung bei Männern. Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition bei Frauen.

4.3.4 (Wu, Zhang et al. 2013) „Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive funktion among Chinese aged 50-74 years“

Um den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerte und kognitiver Funktion, sowie Muskelkraft bei Älteren zu untersuchen werteten Wu et al. (Wu, Zhang et al. 2013) die Daten von 2006 Probanden, die ursprünglich an der Kohortenstudie „Qingdao University Chinese Aging Study“ (QUCAS) (Wu, Pang et al. 2012) teilnahmen, aus. Höhere Harnsäurewerten waren mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit, sowie besserer Muskelkraft assoziiert.

Erstautor; Studiendesign	(Wu, Zhang et al. 2013) Retrospektive, deskriptive Querschnittsstudie basierend auf den Daten der „Qingdao University Chinese Aging Study“ (QUCAS), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	2.006 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	n=2.006, 50-74 Jahre Details unter Harnsäure-Tertile (mmol/l) aufgeführt: <257.75: 60.2 ± 6.9 J, 78.5% W ≥257.75 - ≤359.00: 60.4 ± 6.9 J, 59.5% W

	>359.00: 61.2 ± 7.1 J, 43.3% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden zwischen 50-74 Jahren. Erhebung von BMI, Komorbiditäten (Hypertonie, Diabetes mellitus, Alkohol-/Nikotinkonsum). Messung der Griffstärke der Hände, Sit to Stand Test, MMST (Definition kognitive Beeinträchtigung an Schulbildung angepasst: <17 bei Analphabeten, <20 Hauptschule, <24 höhere Schule), Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Cholesterin, HDL, Triglyzeride, Blutzucker.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Auswertung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten, sowie Muskelkraft und kognitiver Leistungsfähigkeit bei 50-74-Jährigen.
Beobachtungen	Einteilung der Probanden in Harnsäure-Tertile (siehe oben). Höhere Harnsäurespiegel waren signifikant ($p=0.001$) mit höheren Scores im MMST assoziiert. Nach statistischer Anpassung von Alter/Geschlecht: Bildungsniveau, BMI, Hypertonie, Lipidstatus/Serum, Alkoholkonsum und Handgriffstärke nahmen mit steigenden Harnsäurewerten zu, während HDL-Cholesterin und kognitive Beeinträchtigung abnahmen. Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, früherer Alkoholkonsum und Sit to Stand Test waren nicht mit dem Harnsäurewert assoziiert. Die Handgriffstärke nahm mit steigendem Alter, weiblichem Geschlecht und Diabetes ab. Bildungsniveau ($p<0.001$), BMI ($p<0.001$) und Harnsäure ($p=0.023$) waren positiv mit der Handgriffstärke assoziiert. Ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Sit to Stand Test ergab sich nicht. Die Harnsäurewerte zeigten eine positive Korrelation mit den MMST-Scores ($p=0.001$). Mit aufsteigendem Harnsäure-Quartil nahm die Prävalenz einer kognitiven Beeinträchtigung ab (7.9%, 4.9%, 3.1%; $p=0.012$). Die Harnsäurewerte waren nach der Anpassung von Störfaktoren positiv mit Bildungsniveau und kognitiver Leistungsfähigkeit korreliert. Höhere Harnsäurewerte waren mit einem verminderten Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung assoziiert (OR: 1.002, 95% CI 1.000-1.004, $p=0.022$).
Ergebnis	Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und besserer kognitiver Leistungsfähigkeit, sowie besserer Handgriffstärke bei Älteren.

4.3.5 (Ye, Lee et al. 2016) „Does serum uric acid act as a modulator of cerebrospinal fluid Alzheimer’s disease biomarker related cognitive decline?“

Ye et al. (Ye, Lee et al. 2016) untersuchten für ihre Teilstudie im Rahmen der ADNI (multizentrische longitudinale Neuroimaging Studie) (Carrillo, Bain et al. 2012) deren Ergebnisse sie 2016 publizierten, 1.064 Probanden über den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten, Biomarkern bei Alzheimer-Demenz und Verringerung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurespiegeln und einem langsameren kognitiven Abbau, insbesondere bei Frauen und unabhängig von den Biomarkern der Alzheimer-Demenz.

Erstautor; Studiendesign	(Ye, Lee et al. 2016) Analytische, retrospektive Längsschnittstudie, Teilstudie/Daten der ADNI (multizentrische longitudinale Neuroimaging Studie), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	1.064 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Frauen: n=466, 72.7 ± 7.4 J, leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) (n=244), Demenz (n=85), gesund (n=137) Männer: n=598, 74.5 ± 7.3 J, leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) (n=352), Demenz (n=112), gesund (n=134)
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Gesunde Probanden, Probanden mit MCI (keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten, Gedächtnisverlust, CDR 0.5, MMST Score ≥ 24), Probanden mit Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA, AD Assessment Scale-Cognitive Subscal=ADAS-cog). Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Herzerkrankung, Schlaganfall, Nikotinkonsum). Liquor: Messung der Biomarker β-Amyloid, Tau-, Phospho-Tau-Protein. Harnsäurebestimmung im Serum (durchschnittlich 0.2 ± 0.4 Jahre vor/nach Liquorpunktion).
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 2.9 Jahre (Basisdaten und im Verlauf (durchschnittlich 2.9 Jahre) Erhebung der Testbatterie).
Testbatterie	MMST, ADAS-cog.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten, sowie Biomarkern bei Alzheimer-Demenz und Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit.
Beobachtungen	Basisgruppe: Männer litten häufiger an Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, kardialen Erkrankungen, Nikotinkonsum im Vergleich zu Frauen. Durchschnittlicher Harnsäurewert (mg/dl): Frauen 4.9±1.3, Männer 5.9±1.3. Statistik: Einteilung der Harnsäurewerte in Tertile (weder im Fließtext, noch in Tabellen im Detail aufgeführt).

	Zwischen den einzelnen Tertilen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich APO-E4-Carrier, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzerkrankung, Schlaganfall, Nikotinkonsum, Scores des MMST/ADAS-cog. Insbesondere bei Frauen waren höherer Harnsäurewerte mit einem langsameren kognitiven Abbau (höhere Scores MMST/ADAS-cog) assoziiert ($p<0.001$). Höhere Harnsäurewerte waren bei Frauen zudem mit einem langsameren kognitiven Abbau bei MCI und Demenz assoziiert ($p<0.001$). Bei Männern fand sich dieser Zusammenhang nur bei Demenz. Im Model zur Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Harnsäure und β-Amyloid, waren höhere Harnsäurewerte bei Frauen/Männern mit einer langsameren Verschlechterung in den Test-Scores assoziiert ($p<0.001$). Im Model mit Tau-Protein waren höhere Harnsäurewerte nur bei Frauen mit einer langsameren Verschlechterung der Scores assoziiert. Höhere Harnsäurewerte waren unabhängig von β-Amyloid im Liquor mit einem langsameren kognitiven Abbau assoziiert ($p<0.001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurespiegeln und einem langsameren kognitiven Abbau, insbesondere bei Frauen und unabhängig von Biomarkern der Alzheimer-Demenz.

4.3.6 (Kueider, An et al. 2017) „Sex-Dependent Associations of Serum Uric Acid with Brain Function During Aging“

2017 veröffentlichten Kueider et al. (Kueider, An et al. 2017) die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 1.451 Probanden. Es handelte sich dabei um eine retrospektive Teilstudie der Kohortenstudie „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ (BLSA) (Ferrucci 2008). Schwerpunkt der Studie war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition im Verlauf und im Geschlechtervergleich. Es ergab sich bei Männern eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem im Verlauf langsameren Abbau in einzelnen Domänen der Kognition, während sich bei Frauen kein Zusammenhang fand.

Publikation; Studiendesign	(Kueider, An et al. 2017); Retrospektive, deskriptive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ (BLSA), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	1.451 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Männer: $n=729$, 65.8 ± 14.1 J Frauen: $n=722$, 62.5 ± 13.7 J
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ohne Demenz; Erhebung von Bildungsniveau, Ernährung (Food Frequency Questionnaire), kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie,

	Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Angina pectoris, Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacke). Messung im Serum (nüchtern): Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Initial: keine Angaben; leichte kognitive Beeinträchtigung oder Demenz in einer Follow-up-Untersuchung.
Dauer der Studie	Einmalige Auswertung (Daten von 2003-2014; durchschnittliche Follow-up-Dauer: keine Angaben).
Testbatterie	Trail Making Test Teil B, Digit Span Backward Test, Uhrentest, Card Rotation Test, MMST.
Medikation	Einschluss harnsäurebeeinflussende Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Hirnfunktion im Alter im Geschlechtervergleich.
Beobachtungen	Beim Vergleich der Basisdaten waren die Männer älter ($p < 0.0001$), verfügten über ein höheres Bildungsniveau ($p < 0.0001$), höhere kardiovaskuläre Risikofaktoren ($p < 0.0001$) und höhere Harnsäurewerte ($p < 0.0001$): 5.70 ± 1.27 mg/dl versus 4.55 ± 1.33 mg/dl. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Follow-up-Dauer (keine Angaben). Höhere Basis-Harnsäurewerte waren bei Männern im Verlauf mit einem langsameren Abbau im Bereich der Aufmerksamkeit ($\beta = 0.006$; 95% CI 0.0004, 0.01; $p = 0.03$), sowie im Bereich visuospatiale Fähigkeiten ($\beta = 0.007$; 95% CI 0.001, 0.01; $p = 0.01$) assoziiert. Bei Frauen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Basis-Harnsäurewerten und kognitiver Leistung im Verlauf. Die Ergebnisse blieben unverändert nach Anpassung von Medikation (Diuretika, harnsäuresenkende Medikation) und Ernährung.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und im Verlauf langsameren kognitiven Abbau bei Männern, jedoch nicht bei Frauen.

4.3.7 (Liu, Wang et al. 2017) „Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly“

2017 publizierten Liu et al. (Liu, Wang et al. 2017) ihre Daten einer Untersuchung von 2.102 älteren Probanden. Die Querschnittsstudie basierte auf dem Probandenpool einer früheren Studie der Autoren (Liu, He et al. 2014). Fokus der Untersuchung war der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und einer leichten kognitiven Beeinträchtigung. Harnsäurewerte im oberen Normbereich waren sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert, während bei Hyperurikämie keine signifikante Assoziation zu beobachten war.

Erstautor; Studiendesign	(Liu, Wang et al. 2017); Retrospektive Querschnittsstudie basierend auf dem Probandenpool einer früheren Studie der Autoren (Liu, He et al. 2014), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	2.102 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	n=2.102, 60-95 J, 848M/1254W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 60 Jahre. Erhebung der Krankengeschichte, Familienanamnese, Lebensstil. Messung von Größe, Gewicht, Taillenumfang, BMI, Blutdruckmessung. Testpsychologische Untersuchung (MCI: MMST $<24/30$; MMST $<17/30$ bei Analphabetismus, MMST <20 bei Ausbildung unter 7 Jahre) Bestimmung im Serum: Glucose, Lipidstatus, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalig Untersuchung.
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung in der älteren chinesischen Bevölkerung.
Beobachtungen	Einteilung in Probanden mit Hyperurikämie (Männer $\geq 7\text{mg/dl}$, Frauen $\geq 6\text{mg/dl}$) und Probanden ohne Hyperurikämie. Einteilung der Harnsäurewerte in Quartile (Definition nicht angegeben). Der Harnsäurespiegel bei Männern lag im Vergleich zu den Frauen höher (5.8 ± 1.3 versus 5.2 ± 1.4 , $p < 0.001$). Probanden mit Hyperurikämie: Höheres Alter, höherer BMI, höhere Triglyzeride und niedrigeres HDL-Cholesterin. Männer mit höheren Harnsäurewerten erzielten einen höheren Score im MMST ($p = 0.014$). Die Prävalenz einer Hyperurikämie lag bei 16,7%, die einer MCI bei 15.9% und die Prävalenz nahm mit höherem Alter linear zu ($p < 0.001$). Die Prävalenz einer MCI lag bei Frauen höher (18% versus 12.9%). Der durchschnittliche MMST-Score nahm in beiden Gruppen mit aufsteigendem Quartil zu (p mit Tendenz < 0.05). Die Prävalenz von MCI nahm mit aufsteigendem Quartil von 20.9% auf 13.7% ($p = 0.030$) ab, Harnsäurespiegel im oberen Normbereich waren bei beiden Geschlechtern signifikant mit einer verminderten Prävalenz von MCI ($p = 0.030$) und höheren Scores im MMST ($p = 0.031$) assoziiert. In der Hyperurikämie-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung, sowie MMST-Scores.
Ergebnis	Harnsäurewerte im oberen Normbereich waren signifikant mit einer geringeren Prävalenz für MCI und einer besseren kognitiven

	Leistungsfähigkeit assoziiert, während sich zwischen Hyperurikämie und Kognition kein Zusammenhang ergab.
--	--

4.3.8 (Tuven, Soysal et al. 2017) „Uric acid may be protective against cognitive impairment in older adults, but only in those without cardiovascular risk factors“

Tuven et al. (Tuven, Soysal et al. 2017) publizierten 2017 die Ergebnisse ihrer Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung, respektive der Entwicklung einer Demenz. Die Autoren werteten hierfür die Daten von 1.374 Probanden einer geriatrischen Klinik aus. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Berücksichtigung von Risikofaktoren und der neuropsychologischen Testung. Im Ergebnis zeigte sich eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem geringeren Demenzrisiko, jedoch nur wenn keine zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren vorlagen.

Erstautor; Studiendesign	(Tuven, Soysal et al. 2017) Deskriptive Querschnittsstudie, retrospektiv, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	1.374 Probanden (Datenpool einer geriatrischen Klinik 2014-2016)
Population, Alter und Geschlecht	n=1.374, 76.72 ± 8.76 J, 64.1% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ohne Demenz, mit Demenz (DSM-IV), einschließlich leichter kognitiver Beeinträchtigung, Alzheimer-Demenz (AD), Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD), behaviorale frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz (VD), Normaldruckhydrozephalus (NPH), Parkinson-Demenz (PD). Geriatrisches Assessment (soziodemographische Daten, Katarakt, Hörminderung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, periphere vaskuläre Erkrankungen, Hyperlipidämie, cerebrovaskuläre Erkrankung, Depression, Demenz, Medikation), Erfassung von Komorbiditäten (Charlson-Index), cMRT, Routinelabor, MMST, MOCA, geriatrische Depressions-Skala, Aktivitäten des täglichen Lebens.
Ausschlusskriterien	Delir, psychotisches Syndrom, therapierefraktäre major Depression, akutes cerebrovaskuläres Ereignis, gastrointestinale Blutung, Sepsis, akutes Nierenversagen, akute koronare Herzerkrankung, akutes Leberversagen, akute respiratorische Erkrankung mit Behandlung auf einer Intensivstation in den letzten vier Wochen, Alkohol-/Nikotinkonsum, Erkrankungen, die mit Hyperurikämie oder kognitiver Dysfunktion assoziiert sind, Therapie mit Allopurinol, gemischte Demenz oder leichte kognitive Beeinträchtigung.
Dauer der Studie	Einmalige Auswertung.
Testbatterie	MMST, MOCA, geriatrische Depressions-Skala, Aktivitäten des täglichen Lebens.

Medikation	Ausschluss Therapie mit Allopurinol.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Funktion bei Älteren.
Beobachtungen	Prävalenz Hyperurikämie (M $\geq$ 7mg/dl, W $\geq$ 5,7mg/dl): 36.6% (W 41.4%, M 28.3%). Prävalenz Demenz: 18.5% (133 AD, 27 FTD, 33 LBD, 31 NPH, 15 PD). Ein Unterschied ($p < 0.05$) war zwischen den Gruppen Hyperurikämie/ohne Hyperurikämie im Hinblick auf Alter, Geschlecht, BMI; Komorbiditäten-Index, Triglyceride, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinfarkt und Prävalenz einer Demenz zu verzeichnen. Die Prävalenz einer Demenz lag in der Hyperurikämie-Gruppe bei 13.3 % versus 21.5% in der Gruppe ohne Hyperurikämie ($p = 0.029$). Die Harnsäurewerte (mg/dl) lagen bei Probanden mit Demenz bei 5.43 ± 2.07 versus 5.78 ± 1.82 ($p < 0.05$) bei Probanden ohne Demenz. Signifikante Unterschiede zwischen Harnsäurewerten oder Hyperurikämie zwischen den einzelnen Demenz-Untergruppen konnten nicht gefunden werden. Keine Korrelation ergab sich zwischen den Scores der neuropsychologischen Tests und der Harnsäurewerte.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten (ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren) und geringerem Demenzrisiko.

4.3.9 (Wang, Wu et al. 2017) „A Prospective Study on the Association between Uric Acid and Cognitive Function among Middle-Aged and Older Chinese“

Wang et al. (Wang, Wu et al. 2017) untersuchten für ihre Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „China Health and Retirement Longitudinal Study“ (CHARLS) (Zhao, Hu et al. 2014) deren Ergebnisse sie 2017 publizierten, 12.798 Probanden über den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistungsfähigkeit, sowie kognitivem Abbau im Verlauf bzw. im Geschlechtervergleich. Initial höhere Harnsäurewerte waren bei Männern und Frauen im höheren Alter mit einer besseren kognitiven Leistung, jedoch nicht mit einem ausgeprägteren kognitiven Abbau im Verlauf assoziiert.

Erstautor; Studiendesign	(Wang, Wu et al. 2017) Deskriptive, prospektive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „China Health and Retirement Longitudinal Study“ (CHARLS), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	12.798 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Männer: n=5.979, 59.6 ± 8.8 Jahre bis 61.0 ± 9.8 Jahre Frauen: n=6.849, 57.4 ± 9.1 Jahre bis 60.8 ± 10.0 Jahre

Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden ≥ 45 Jahre. Befragung durch trainierte Kliniker im persönlichen Gespräch, Erfassung von Schulbildung, Nikotin-/Alkoholkonsum, Erkrankungen (Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson oder Hirnatrophie), BMI, arterielle Hypertonie, Diabetes Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, Angst oder depressives Syndrom. Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Probanden mit unvollständiger neuropsychologischer Testung (Basiserhebung und Follow-up).
Dauer der Studie	Durchschnittlich 1.33 – 2.42 Jahre (Basiserhebung (2011-2012) und eine Follow-up-Untersuchung (2013-2014)).
Testbatterie	Episodic memory and mental intactness in CHARLS (direkter/verzögerter Abruf von Wörtern, Serial-Sevens-Test, Abfrage der Orientierung, Abzeichnen eines Bildes. Zusammenfassung des Ergebnisses in eine globale kognitive Funktion).
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Funktion bzw. kognitivem Abbau im Geschlechtervergleich.
Beobachtungen	Harnsäurewerte (mg/dl) bei der Basiserhebung: Männer: 1.67-12.02, durchschnittlich 4.96 ± 1.27 Frauen: 1.02-10.68, durchschnittlich 4.01 ± 1.07 Einteilung der Harnsäurewerte in Quartile (mg/dl): Männer: ≤ 4.0790, >4.0790 bis ≤ 4.8048, >4.8048 bis ≤ 5.6784, >5.6784 Frauen: ≤ 3.2793, >3.2793 bis ≤ 3.8791, >3.8791 bis ≤ 4.6158, >4.6158 Die Gruppe mit den niedrigsten Werten wurde als Referenz gewählt. Sowohl die geistige Unversehrtheit als auch die globale kognitive Funktion nahmen im Follow-up bei beiden Geschlechtern ab. Das episodische Gedächtnis blieb im Verlauf bei allen stabil. Männer und Frauen mit höheren Harnsäurewerten zeigten in sämtlichen kognitiven Domänen bessere Leistungen. Nach statistischer Anpassung potentieller, kardiovaskulärer Störfaktoren: Männer: Verglichen mit dem niedrigsten Harnsäure-Quartil war das dritte Quartil mit einer besseren globalen kognitiven Funktion ($p=0.044$), sowie einem besseren episodischen Gedächtnis assoziiert ($p=0.003$). Das höchste Quartil war mit einer besseren globalen Funktion assoziiert ($p=0.011$). Frauen: Eine positive Relation war zwischen dem höchsten Harnsäure-Quartil und besserer kognitiver Leistung zu verzeichnen ($p \leq 0.046$). Ein Zusammenhang zwischen initialen Harnsäurewerten und dem Ausmaß des kognitiven Verfalls im longitudinalen Verlauf fand sich nicht.
Ergebnis	Initial höhere Harnsäurewerte waren verglichen mit niedrigeren Werten bei Männern und Frauen im höheren Alter mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert, jedoch ergab sich kein Zusammenhang zwischen initialen Harnsäurewerten und dem Ausmaß des kognitiven Abbaus im Längsverlauf.

4.3.10 (Scheepers, Jacobsson et al. 2019) „Urate and risk of Alzheimer’s disease and vascular dementia: A population-based study“

Scheepers et al. (Scheepers, Jacobsson et al. 2019) publizierten 2019 die Ergebnisse einer Kohortenstudie von 1.462 weiblichen Probanden. Es handelte sich um die retrospektive Auswertung von Daten der Kohortenstudie „Prospective Population Study of Women in Gothenburg“ (Bengtsson, Blohmé et al. 1973), die wiederum auf den Daten eines Zensusregisters basierten. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer lag bei 33 Jahren. Im Fokus der Untersuchung stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und dem Risiko eine Alzheimer-Demenz oder eine vaskuläre Demenz zu entwickeln. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem geringeren Demenzrisiko.

Erstautor; Studiendesign	(Scheepers, Jacobsson et al. 2019) Kohortenstudie, Teilstudie einer Kohortenstudie („Prospective Population Study of Women in Gothenburg“; Daten des Zensusregisters), retrospektiv, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	1.447 Probanden (Follow-up: n=806; 28% Abbruch durch Tod)
Population, Alter und Geschlecht	Probanden: n=1.447, 47.4 ± 6.2 J, 100%W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Frauen mit Geburtsjahr 1908, 1914, 1918, 1922 und 1930. Demenz (gemäß DSM-III) und Einteilung in vaskuläre Demenz (NINCDS-AIREN, Zusammenhang Demenzsymptom und fokale neurologische Symptome), Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRD), gemischte Demenz (Alzheimer und kardiovaskuläre Erkrankung ursächlich) und andere Demenz (bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Alkoholdemenz, Hirntumor, frontotemporale Degeneration, Normaldruckhydrozephalus etc.). Fachärztliche neuropsychiatrische Untersuchung, sozioökonomischer/Bildungsstatus, Nikotin-/Alkoholkonsum, Gewicht/Größe, Blutdruckmessung, renale Funktion, Einnahme von Antihypertensiva, Bestimmung im Serum: Triglyceride, Cholesterin. Harnsäuremessung 1968-1969 und 1992-1994.
Ausschlusskriterien	Diagnose Demenz bei den Basiserhebungen.
Dauer der Studie	Durchschnittliche Follow-up-Dauer: 33.1 ± 10.6 J. (Basiserhebung 1968-1969, Follow-up-Untersuchungen 1992-1994, 2000-2002, 2005-2006 und 2008-2010) mit Wiederholung der Basisbestimmungen.
Testbatterie	Comprehensive Psychopathological Rating Scale, Gottfries-Brane-Steen-Scale, MMST, Alzheimer’s Disease Assessment Scale, Clinical Dementia Rating Scale.
Medikation	Antihypertensiva, harnsäuresenkende Medikation (Allopurinol, Probenecid) berücksichtigt.

Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Entwicklung einer Demenz im höheren Lebensalter.
Beobachtungen	Auswertung der Basisdaten und der Follow-Up-Daten (1968-1969), Einteilung der Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) in Tertile (niedrig: ≤ 210, mittel: $211-270$, höher: ≥ 271). Basis-Population: Kleiner Anteil (keine Angaben) Hyperurikämie, keine Gicht, die höhere Tertile war häufiger mit höherem Alter, schlechteren metabolischem Profil und einer niedrigeren glomerulären Filtrationsrate assoziiert. Harnsäurewerte 1992-1994: Harnsäurewerte überwiegend im Normbereich ($233.8 \mu\text{mol/l} \pm 75.0$), nur $n=44$ Hyperurikämie. 320 Probanden entwickelten im Verlauf eine Demenz-Erkrankung ($n=151$ Alzheimer-Demenz, $n=52$ vaskuläre Demenz, $n=91$ gemischte Demenz, $n=26$ andere Demenz). Altersangepasste Analyse: Höhere Harnsäurekonzentrationen waren mit einem niedrigeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.81; 95% CI, 0.72-0.91). Alzheimer-Demenz: Geringeres Demenzrisiko im höheren Tertil (altersangepasstes Model: HR 0.31; 95% CI, 0.39-0.97). Keine Assoziation zwischen Demenzrisiko und mittlerem Tertil. Vaskuläre Demenz: Signifikant geringeres Demenzrisiko im mittleren Tertil (HR 0.35; 95% CI, 0.17-0.71).
Ergebnis	Höhere Harnsäurewerte waren mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz, sowie einer vaskulären Demenz assoziiert.

4.3.11 (Chen, Li et al. 2021) „High Blood Uric Acid Ist Associated With Reduced Risks of Mild Cognitive Impairment Among Older adults in China: A 9-Year Prospective Cohort Study“

Chen et al. (Chen, Li et al. 2021) veröffentlichten 2021 die Ergebnisse einer Teilstudie einer umfangreichen Kohortenstudie „Healthy Aging and Biomarkers Cohort Study (HABCS)“ (Lv, Mao et al. 2019) in der 3.103 Probanden (Alter über 65 Jahre) im Verlauf von 9 Jahren untersucht wurden. Das Hauptziel der Studie war den Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten im Blut und der Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung zu überprüfen. Die Ergebnisse zeigten, dass höhere Harnsäurewerte mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung assoziiert waren.

Erstautor; Studiendesign	(Chen, Li et al. 2021); Kohortenstudie (Teilstudie im Rahmen der HABCS-Studie; Healthy Aging and Biomarkers Cohort Study), Sekundäranalyse, retrospektiv
Anzahl d. Untersuchten	3.103 Probanden

Population, Alter und Geschlecht	n= 3.103, 85.1 ± 11.7 J, 1.435 M/1.688 W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Alter ≥ 65 J Testpsychologische Untersuchung, Nikotin-/Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, medizinische Versorgung, Schulbildung, Blutdruckmessung, Vorliegen weiterer körperlicher Erkrankungen, Größe/Gewicht/Taillenumfang. Bestimmung im Serum: Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Kognitive Beeinträchtigung.
Dauer der Studie	9 Jahre (3 Follow-up-Untersuchungen: 2012, 2014, 2017).
Testbatterie	MMST.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und der Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung im Längsverlauf.
Beobachtungen	(Harnsäurewerte als Hyperurikämie definiert: M >420µmol/l, W>360µmol/l), testpsychologische Untersuchung (Definition MCI: MMST ≤ 24/30) Harnsäurewerte (µmol/l): 293.3 ± 90.0; Follow-up (1) 278.6 ± 88.4 (2) 298.2 ± 93.8 µmol/l (3) 302.0 ± 83.7 µmol/l In der Querschnittsanalyse zeigte sich, dass höhere Harnsäurewerte mit einer besseren kognitiven Leistung assoziiert waren. Für die Auswertung der longitudinalen Ergebnisse wurden die Harnsäurewerte in Quartile unterteilt (cut-off 213.9, 265.0, 320.9µmol/l), wobei das Viertel mit den niedrigsten Harnsäurewerten als Referenz fungierte. Die Ergebnisse zeigten, dass Probanden mit höheren Harnsäurewerten häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen (Alkoholkonsum, Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus) und zugleich sich körperlich häufiger betätigten. Im 9-jährigen Follow-up entwickelten 486 Probanden (15,7%) eine MCI. Nach Anpassung sämtlicher Faktoren im Modell (u.a. Alter, Geschlecht, Ausbildung, Lebensstil, Zusatzkrankungen) zeigte sich, dass die Quartile mit den höchsten Harnsäurewerten im Vergleich mit der Quartile mit den niedrigsten Harnsäurewerten ein um 27% niedrigeres Risiko aufwies, eine MCI zu entwickeln (HR 0,67; 95% CI: 0.51-0.88). Noch deutlicher zeigte sich dieser Zusammenhang bei jüngeren Probanden (65-79 J) (HR 0,50; 95% CI: 0.26-0.98). Hier hatte die Gruppe mit den höchsten Harnsäurewerten ein um 50% niedrigeres Risiko eine MCI zu entwickeln. Bei älteren Probanden mit Hyperurikämie konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Höhere Harnsäurewerte waren mit einem geringeren Abfall im MMST verknüpft (p<0.001).
Ergebnis	Höhere Harnsäurewerten waren mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung assoziiert.

4.4 Studien ohne einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten und/oder Demenz

4.4.1 (Ahlskog, Uitti et al. 1995) „No Evidence for Systemic Oxidant Stress in Parkinson`s or Alzheimer`s Disease“

Ahlskog et al. 1995 bestimmten im Rahmen einer kontrollierten Querschnittstudie diverse oxidative Stressmarker (Schwerpunkt: Malondialdehyde) im Serum von insgesamt 55 Probanden, die an Morbus Parkinson (mit/ohne medikamentöse Therapie), an einer Alzheimer-Demenz oder an Diabetes mellitus erkrankt waren. Das Hauptziel der Studie war eine Unterscheidung neurodegenerativer Erkrankungen anhand Bestimmung der Serumspiegel der, mit oxidativem Stress assoziierten Marker. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Markern, darunter Harnsäure, und Morbus Parkinson bzw. Alzheimer-Demenz konnte nicht festgestellt werden.

Erstautor; Studiendesign	(Ahlskog, Uitti et al. 1995), analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	86 Probanden
Population; Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD) (n=12): 73.8 (57-88) J, 4M/8W Morbus Parkinson (n=43): Unbehandelt n=16, 57.7 (26-76) J, 10M/6W; Behandelt n=27, 64.4 (35-80) J, 21M/6W Diabetes mellitus (n=16): 57.3 (21-81) J, 5M/11W Kontrollgruppe, gesund (n=15): 64.4 (46-85) J, 3M/12W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Morbus Parkinson (fachärztlich gesichert) mit oder ohne dopaminerg wirksame Therapie. Alzheimer-Demenz (DSM-III-R, NINCDS-ADRDA) Laboruntersuchung (nüchtern).
Ausschlusskriterien	Einnahme von ASS, non-steroidale antientzündliche Substanzen, Corticosteroide, immunsuppressive Therapie, Diabetes mellitus, ischämische vaskuläre Erkrankungen, Organversagen, systemische rheumatologische Erkrankung, Krebs, Mangelernährung.
Dauer der Studie	Einmalige Messung.
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Ausschluss ASS, non-steroidale antientzündliche Substanzen, Corticosteroide, immunsuppressive Therapie. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Vergleich oxidativer Stressparameter (Schwerpunkt: Malondialdehyde, 5-S-Cysteinyl-Dopa, α -Tocopherol, Harnsäure) im Serum von neurodegenerativen Erkrankungen (Parkinson und Alzheimer-Demenz).

Beobachtungen	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte (keine Werte benannt) waren bei M. Parkinson, Alzheimer-Demenz und der Kontrolle nahezu identisch. Eine signifikante Korrelation zwischen Harnsäure und weiterer mit oxidativem Stress assoziierten Marker wurde nicht beobachtet. Die durchschnittlichen Serumwerte der weiteren Marker (Ausnahme Malondialdehyde bei Diabetes mellitus) unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant.
Ergebnis	Kein Zusammenhang zwischen mit oxidativem Stress assoziierten Serummarkern (u.a. Harnsäure) und Alzheimer-Demenz bzw. Morbus Parkinson.

4.4.2 (Carantoni, Zuliani et al. 2000) „Alzheimer Disease and Vascular Dementia: Relationships with Fasting Glucose and Insulin Levels“

Carantoni et al. (Carantoni, Zuliani et al. 2000) untersuchten in ihrer analytischen Querschnittsstudie Probanden mit vaskulärer Demenz, Probanden mit Alzheimer-Demenz, sowie eine gesunden Kontrollgruppe bezüglich eines evtl. Zusammenhangs zwischen Blutzucker-/Insulinspiegel und der Entwicklung einer Demenz. An Diabetes mellitus Erkrankte wurden ausgeschlossen. Dabei zeigte sich, dass normoglykämische Probanden, die an Demenz erkrankt waren, häufiger höhere Nüchternblutzuckerspiegel und Insulinspiegel aufwiesen, während kein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte zu verzeichnen war.

Erstautor; Studiendesign	(Carantoni, Zuliani et al. 2000); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	123 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n= 24 (Anzahl diskrepant im Vergleich zur Angabe bei Geschlecht), 83 ± 7 J; 6M/14W Vaskuläre Demenz (VD): n=33, 84 ± 3 J; 9M/24W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, MMST > 24/30): n=66, 85 ± 2; 32M/34W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	VD (NINDS-AIREN), AD (NINDS-ADRDA); CCT, Leber-, Nieren-, Schilddrüsenfunktion, Venenerkrankung, Folsäure, Vitamin B 12, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Diabetes mellitus, Medikamente, die den Glucose-/Fettstoffwechsel beeinflussen.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Hachinski-Ischämie-Skala, Katz's activity of daily living, Instrumental activity of daily living.

Medikation	Ausschluss Medikamente, die den Glucose-/Fettstoffwechsel beeinflussen, keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Nüchternblutzucker und Insulinspiegel bei Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz.
Beobachtungen	Hachinski-Ischämie-Skala (AD: 3.4 ± 1.8; VD: 8.1 ± 2). AD-Gruppe: 42% art. Hypertonie, 40% KHK. VD-Gruppe: 81% art. Hypertonie, 42% KHK. Kontrolle: 33% art. Hypertonie, 0% KHK. Nüchtern-BZ und Insulinspiegel der AD- und VD-Gruppe lag signifikant höher ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.01$), Cholesterin, LDL, HDL, Albumin waren niedriger. Nach Berücksichtigung der Geschlechterverteilung, BMI u. Albumin: AD-/VD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle: Nüchtern-Blutzucker ($p < 0.01$ und $p < 0.05$) und Nüchtern-Insulin ($p < 0.05$ für beide Gruppen) waren signifikant erhöht. Ein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte der Demenz-Gruppen im Vergleich zur Kontrolle zeigte sich nicht. Tendenziell lagen die Harnsäurespiegel in der VD-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen höher. Harnsäurespiegel mg/dl: VD: 6 ± 0.3 AD: 5 ± 0.5 Kontrolle: 5 ± 1
Ergebnis	Nicht an Diabetes mellitus erkrankte Probanden mit vaskulärer und Alzheimer-Demenz zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Werte von Nüchternblutzucker und Insulinspiegel. Keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz, sowie vaskulärer Demenz.

4.4.3 (Pulido, Jimenez-Escrig et al. 2005) „Study of plasma antioxidant status in Alzheimer’s disease“

Pulido et al. (Pulido, Jimenez-Escrig et al. 2005) veröffentlichten 2004 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 42 Probanden (Probanden mit Alzheimer-Demenz und Kontrollgruppe) um den Zusammenhang zwischen APOE-Genotyp und der antioxidativen Gesamtkapazität im Plasma bei Alzheimer-Demenz näher zu beleuchten. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Wert der antioxidativen Gesamtkapazität (darunter auch Harnsäure) und Alzheimer-Demenz mit APOE 4/4-Genotyp, während kein signifikanter Unterschied zwischen der gesamten Alzheimer-Gruppe und der Kontrollgruppe zu verzeichnen war.

Erstautor; Studiendesign	(Pulido, Jimenez-Escrig et al. 2005) Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
-------------------------------------	--

Anzahl d. Untersuchten	42 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=20, 69 ± 4 J, 9M/11W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n= 22, 61 ± 10 J, 10M/12W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	AD (NINDCS-ADRDA). Bestimmung des Apolipoprotein E Genotyps, der antioxidativen Gesamtkapazität des Plasmas. Bei 27 Probanden: Bestimmung eines Markers der Proteinoxidation (2-amino-adipic semialdehyde).
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Apolipoprotein E Genotyp und der antioxidativen Gesamtkapazität, sowie einem Biomarker der Proteinoxidation und Alzheimer-Demenz.
Beobachtungen	In den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemessenen Plasmaantioxidantien, darunter auch Harnsäure. Harnsäure (µmol/l): AD-Gruppe 242 ± 70 versus Kontrolle 285 ± 98. Nach Klassifizierung des APOE Genotyps und Einteilung in Gruppen (APOE 3/3, APOE 3/4) zeigte sich in der AD/APOE 4/4-Gruppe eine signifikante Minderung der oxidativen Gesamtkapazität im Plasma im Vergleich zur AD/APOE 3/4-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte zeigte sich in den beiden Gruppen nicht. Der Harnsäurewert zeigte eine negative Korrelation mit dem Biomarker der Proteinoxidation, dessen Wert im Vergleich zwischen AD-Gruppe versus Kontrolle keinen signifikanten Unterschied aufwies.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedriger antioxidativer Gesamtkapazität im Plasma und Alzheimer-Demenz mit APOE 4/4-Genotyp. Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewert und Alzheimer-Demenz.

4.4.4 (Bowman, Shannon et al. 2010) „Uric Acid as a CNS Antioxidant“

Bowman et al. (Bowman, Shannon et al. 2010) veröffentlichten 2010 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 32 Probanden mit leichter bis mäßiger Alzheimer-Demenz. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum, sowie im Liquor und der Entwicklung kognitiver Funktionen bei Alzheimer-Demenz im Verlauf eines Jahres. Es

zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum und im Liquor. Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Abbau und Harnsäurespiegeln im Serum bzw. im Liquor ergab sich nicht.

Publikation; Studiendesign	(Bowman, Shannon et al. 2010); Deskriptive Längsschnittstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	32 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD leicht/mäßig): n=32, 71 ± 7 J, 12M/10W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit leichter bis mäßiger Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA und Clinical Dementia Rating Scale (CDR) 0.5-1) Körperliche Untersuchung, Krankenanamnese, MMST, CDR, ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-kognitive Subskala), Hachinski Ischämie Skala, Geriatric Depression Skala. Blutentnahme, lumbale Liquorpunktion, Bestimmung u.a. von Harnsäure, Ascorbinsäure.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Basisuntersuchung und Follow-up-Untersuchung nach 1 Jahr.
Testbatterie	MMST, CDR, ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-kognitive Subskala), Hachinski Ischämie Skala, Geriatrische Depressionsskala.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln im Serum, sowie im Liquor und kognitiver Abbau bei Alzheimer-Demenz
Beobachtungen	Die Harnsäurewerte im Liquor lagen ca. 10-fach niedriger im Vergleich zum Serum, während die Ascorbinsäurewerte im Liquor höher lagen. 8 Probanden wiesen eine Blut-Hirn-Schrankenstörung auf (Albumin-Index ≥ 9.0). Der durchschnittliche Score des MMST lag bei 19 ± 5 und nahm in der Follow-up Untersuchung im Sinne eines kognitiven Abbaus um durchschnittlich 3.3 ± 3.8 ab. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Harnsäurewerte im Liquor und Alter, Geschlecht oder Ausprägung der Alzheimer-Demenz. In der Follow-up-Untersuchung war ein kognitiver und funktionaler Abbau zu verzeichnen, dieser war jedoch weder mit den Harnsäurewerten im Serum, noch mit den Harnsäurewerten im Liquor assoziiert. Mit jeder Zunahme der Serum-Harnsäure um 1µmol/l war eine Zunahme der Harnsäure im Liquor um 5% zu beobachten (p<0.001). Die Harnsäurewerte im Liquor lagen bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke um 6.2µmol/l höher (p=0.028). Mit jeder Zunahme der Serum-Ascorbinsäure um 1µmol/l war eine Zunahme der Harnsäure im Liquor um 6% zu beobachten (p=0.028). Eine Korrelation zwischen Serum-Ascorbinsäure und Serum-Harnsäure zeigte sich nicht.

Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum und Harnsäurespiegel im Liquor. Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Progredienz einer Alzheimer-Demenz innerhalb eines Jahres.
-----------------	--

4.4.5 (Iuliano, Monticolo et al. 2010) „Vitamin E and Enzymatic/Oxidative Stress-Driven Oxysterols in Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes and Alzheimer’s Disease“

2010 publizierten Iuliano et al (Iuliano, Monticolo et al. 2010) über einen Zusammenhang zwischen Vitamin E und mit oxidativem Stress assoziierten Markern bei Alzheimer-Demenz und leichter kognitiver Beeinträchtigung. Die Autoren untersuchten hierfür 114 Probanden und unterschieden dabei zwischen Alzheimer-Demenz, sowie zwei Unterformen der leichten kognitiven Beeinträchtigung (a-MCI (amnesic single-domain MCI), md-MCI (multi-domain MCI)). Dabei wurden auch die Harnsäurewerte bestimmt, ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Harnsäurespiegel ergab sich nicht. Zudem ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen mit oxidativem Stress assoziierten Markern, Vitamin E und kognitiver Beeinträchtigung.

Erstautor; Studiendesign	(Iuliano, Monticolo et al. 2010); Analytische Querschnittsstudie, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	114 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Alzheimer-Demenz (AD): n=37, 76.03 ± 7.9 J, 10M/27W a-MCI: n=24, 68.42 ± 5.4 J, 18M/6W md-MCI: n=29, 70.86 ± 6.6 J, 12M/17W Kontrolle: n=24, 69.83 ± 6.4 J, 9M/15W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	a-MCI (amnesic single-domain MCI), md-MCI (multi-domain MCI) (diagnostische Empfehlungen Petersen et al), AD (NINCDS-ADRDA) im Anfangsstadium der Erkrankung, MMST, Mental Deterioration Battery, Bestimmung im Serum: Oxysterole, α-Tocopherol, Lipide, Glucose, Kreatinin, Harnsäure.
Ausschlusskriterien	Erkrankungen wie Diabetes mellitus, COPD, Asthma bronchiale, hämatologische/onkologische Erkrankungen, Vitamin B 12 oder Folsäure- Mangel, perniziöse Anämie, gastrointestinale Erkrankungen, Nieren- /Lebererkrankungen, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypothyreoidismus, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Alkohol-, Medikamentenabhängigkeit, Hinweis für neoplastische/parenchymale Veränderungen im cMRT.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.

Testbatterie	MMST, Mental Deterioration Battery.
Medikation	Ausschluss von psychotropen Substanzen, Acetylcholinesterasehemmer, Antioxidantien, lipidsenkende Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Markern der Lipidoxidation, sowie Vitamin E und Alzheimer-Demenz, sowie leichte kognitive Beeinträchtigung.
Beobachtungen	Die AD-Gruppe war älter im Vergleich zu allen anderen Gruppen, weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich nicht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der gemessenen Blutparameter, darunter auch Harnsäure, zwischen den Gruppen. Harnsäurewert mg/dl: AD 4.95 ± 1.63 , a-MCI 5.12 ± 1.19 , md-MCI 4.95 ± 1.38 , Kontrolle 4.82 ± 0.91 . In sämtlichen Gruppen zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Vitamin E und Cholesterin ($p < 0.0001$). Eine signifikante Abnahme des Vitamin E mit zunehmendem kognitivem Abbau fand sich in der AD-Gruppe erst nach Anpassung/Korrektur der Werte (Cholesterin) ($p = 0.0064$).
Ergebnis	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen mit oxidativem Stress assoziierten Markern und Alzheimer-Demenz, sowie leichte kognitive Beeinträchtigung.

4.4.6 (Annanmaki, Pohja et al. 2011) „Uric acid and cognition in Parkinson’s disease: A follow-up study“

Zunächst publizierten Annanmaki et al. (Annanmaki, Pessala-Driver et al. 2008) 2008 die Ergebnisse ihrer Sekundärstudie „Uric acid associates with cognition in Parkinson’s disease“ basierend auf dem Probandenpool ihrer früheren Studie (Annanmaki, Muuronen et al. 2007). Sie untersuchten hierfür die Harnsäurewerte und kognitive Leistungsfähigkeit von 40 Probanden mit Morbus Parkinson. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer schlechteren kognitiven Leistung in spezifischen, neuropsychologischen Teiltests.

Basierend auf dem Probandenpool ihrer 2008 veröffentlichten Untersuchung publizierten Annanmaki et al. (Annanmaki, Pohja et al. 2011) 2011 die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung nach durchschnittlich 3 Jahren, basierend auf dem früheren Probandenpool (Probanden mit Morbus Parkinson und eine gesunde Kontrollgruppe). Die Harnsäurewerte im Serum und im Urin blieben im Verlauf stabil und es zeigte sich ein überaus langsamer kognitiver Abbau. Ein schwacher Zusammenhang zeigte sich zwischen Urin-Harnsäurewerten und Teildomänen der Kognition.

Publikation; Studiendesign	(Annanmaki, Pohja et al. 2011);
---------------------------------------	---------------------------------

	Analytische, prospektive Längsschnittstudie, Sekundärstudie der Publikation „Uric acid associates with cognition in Parkinson’s disease“, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	Initial 40 Probanden. Nach Abbruch (Tod, schwere Erkrankung etc.): 28 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Morbus Parkinson: n=28, 63.3 ± 6.3 J, 61% M Kontrollgruppe (altersangepasst, Ehepartner): n=12, 63.4 ± 4.0 J, 33% M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Diagnose nicht länger als 10 Jahre, Alter 50-70 Jahre. Erhebung der Ernährung, Schulbildung, MMST, WAIS-R, Wechsler Memory Scale, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, Beck-Depressions-Inventar, CogniSpeed for Windows 1.0. Bestimmung von Homocystein, Harnsäure im Serum (nüchtern) und im Urin, Vitamin B12, Folsäure, Hämoglobin und Kreatinin.
Ausschlusskriterien	Diuretika, harnsäuresenkende Therapie, Eisenspeichererkrankung, Demenz.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 3.4 Jahre. Eine Follow-up-Untersuchung.
Testbatterie	MMST, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), Beck-Depressions-Inventar, CogniSpeed for Windows 1.0.
Medikation	Ausschluss Diuretika, harnsäuresenkende Therapie. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und kognitiver Funktion bei Morbus Parkinson
Beobachtungen	Durchschnittliche Harnsäurewerte im Serum (µmol/l): 284.5 ± 73.0 und im Follow-up 285.0 ± 63.8; Kontrolle 309.1 ± 87.5. Die Harnsäurewerte waren damit im 3-jährigen Follow-up weitgehend stabil. Durchschnittliche Harnsäurewerte im Urin (µmol/l): 3.6 ± 1.1 und im Follow-up 3.1 ± 0.8; Kontrolle 3.2 ± 1.0. Die Harnsäurewerte im Serum/Urin waren in der Gruppe mit Morbus Parkinson nicht mit der Dauer der Erkrankung assoziiert. Der durchschnittliche Homocysteinwert im Serum (µmol/l) stieg im Follow-up signifikant an (10 ± 2.7, Follow-up 13 ± 5.0, p=0.04) und korrelierte weder mit der Dauer des Morbus Parkinson, noch mit neuropsychologischen Parametern. Der durchschnittliche BMI der Probanden blieb bis zum Follow-up stabil und die Probanden der unterschiedlichen Gruppen unterschieden sich nicht in ihrem Ernährungsstil. Die initialen Harnsäurewerte zeigten keinen Zusammenhang mit den neuropsychologischen Parametern in der Follow-up-Untersuchung. Lediglich zwei neuropsychologische Parameter zeigten eine Verschlechterung im Verlauf (Wortflüssigkeit p=0.04, Vigilanz p=0.0001).

	In zwei Untertests des WAIS-R zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit den Urin-Harnsäurewerten ($p=0.005$) der Follow-up-Untersuchung.
Ergebnis	Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum und kognitivem Abbau bei Morbus Parkinson im longitudinalen Verlauf. Harnsäurewerte im Serum und im Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verändert. Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Urin-Harnsäurewerten (die jedoch im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant niedriger lagen) und Teildomänen der Kognition.

4.4.7 (González-Aramburu, Sánchez-Juan et al. 2014) „Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson’s disease“

González-Aramburu et al. (González-Aramburu, Sánchez-Juan et al. 2014) veröffentlichten 2014 die Ergebnisse ihrer Untersuchung (Sekundärstudie) von 343 Probanden mit Morbus Parkinson. Es handelte sich dabei um den Probandenpool einer früheren Untersuchung der Autoren (Gonzalez-Aramburu, Sanchez-Juan et al. 2013). Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenzrisiko bei Morbus Parkinson, der sich in der Untersuchung nicht bestätigte.

Publikation; Studiendesign	(González-Aramburu, Sánchez-Juan et al. 2014) Deskriptive Querschnittsstudie, Sekundärstudie eine Kohortenstudie der Autoren (2013), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	343 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Morbus Parkinson: $n=343$, 63.4 ± 11.3 J, 43% W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), keine kognitive Beeinträchtigung bei Erstdiagnose Morbus Parkinson. Erhebung demographischer Daten, kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum), neurologische Untersuchung mit Evaluation der Kognition (Movement Disorders Society Task Force (Level 1). Bestimmung (Nüchternblutentnahme) von Harnsäure, Genotypisierung der Risikoallele und Definition eines genetischen Risikoscores im Zusammenhang mit niedrigen Harnsäurewerten.
Ausschlusskriterien	Kognitive Beeinträchtigung vor Erstdiagnose Morbus Parkinson.
Dauer der Studie	Einmalige Untersuchung.
Testbatterie	MMST.

Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und dem Risiko einer Demenz bei Morbus Parkinson.
Beobachtungen	72 Probanden (21%) erfüllten die Kriterien einer Parkinson-Demenz. Probanden mit Demenz zeigten ähnliche Harnsäurewerte (mg/dl) im Vergleich zu den Probanden ohne Demenz (5.04 ± 1.7 versus 5.35 ± 1.4, $p=0.12$). Auch nach Anpassung von Alter und Geschlecht zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Probanden mit höheren Harnsäurewerten entwickelten im Vergleich zu Probanden mit niedrigen Harnsäurewerten gleich häufig eine Demenz (17.1% versus 26.4%, $p=0.24$). Probanden mit Demenz waren im Vergleich signifikant länger und schwerer an Morbus Parkinson erkrankt und zeigten schlechtere Ergebnisse im MMST-Score, dennoch zeigte sich für keinen der Parameter eine Korrelation mit Harnsäure. Eine Korrelation zwischen erhöhtem genetischen Risikoscore und Parkinson-Demenz zeigte sich nicht.
Ergebnis	Keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenzrisiko bei Morbus Parkinson

4.4.8 (Vannorsdall, Kueider et al. 2014) „Higher Baseline Serum Uric Acid is Associated with Poorer Cognition but Not Rates of Cognitive Decline in Women“

Vannorsdall et al. (Vannorsdall, Kueider et al. 2014) veröffentlichten 2014 die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 423 weiblichen Probanden zwischen 70 und 79 Jahren im Rahmen einer Teilstudie der Kohortenstudie „WHAS II“ (longitudinale Studie über den Zusammenhang zwischen Komorbidität und Behinderung bei älteren Frauen) (Fried, Bandeen-Roche et al. 1999). Fokus der Studie war der Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einer verminderten kognitiven Leistung. Höhere initiale Harnsäurewerte waren häufiger mit verminderter Aufmerksamkeit und einem verminderten Arbeitsgedächtnis, jedoch nicht mit einem höheren kognitiven Abbau im Verlauf assoziiert.

Erstautor; Studiendesign	(Vannorsdall, Kueider et al. 2014); Deskriptive, prospektive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „WHAS II“, Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	423 Probanden (193 Abbrüche durch Tod und durch Verlust)
Population, Alter und Geschlecht	n=423, 73.9 ± 2.8 J, 100% W

Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Frauen zwischen 70-79 Jahre, der englischen Sprache mächtig, in der Lage, ein Telefoninterview zu führen, MMST-Score zwischen 24-30 bei der Erhebung der Basisdaten, Schwierigkeiten in maximal einem der folgenden Bereiche: Mobilität/Übungstoleranz, Funktion der oberen Extremitäten, Selbstfürsorge, Aktivitäten des täglichen Lebens. Erfassung der Krankengeschichte, Medikamentenanamnese, körperliche/neurologische Untersuchung, neuropsychologische Testung, Alkoholanamnese, BMI, Schulbildung. Blutuntersuchung von Harnsäure (Basisbestimmung und bis zum 2. Follow-up), CRP, Interleukin-6.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	9 Jahre (5 Follow-up-Untersuchungen nach 1.5, 3, 6, 7.5 und 9 Jahren).
Testbatterie	Global cognitive function, MMST, Trail Making Test, Hopkins Verbal Learning Test, Brief Test of Attention (ab Follow-up 3-6 zusätzlich: Pattern Comparison Test, Uhrentest); ab Follow-up 4-6 zusätzlich: Digit Span, Wortflüssigkeit.
Medikation	Erfassung der Einnahme von Diuretika. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verminderten kognitiven Funktionen bei älteren, selbständig lebenden Frauen.
Beobachtungen	48.7% der Probanden litten an Hypertonus, 7.5% an Diabetes, 5.4% an Schlaganfall, 31.6% tranken Alkohol und 2.3% nahmen Diuretika ein. Harnsäurewerte bei Basisbestimmung: 1.9 bis 12.5mg/dl. Bei 312 Probanden lagen die Harnsäurespiegel im Normalbereich (2.4-6.0mg/dl), durchschnittlich 4.76 mg/dl $\pm$ 0.84. Bei 4 Probanden lagen die Harnsäurespiegel unterhalb des Normbereichs, durchschnittlich bei 1.98 mg/dl $\pm$ 0.5. Bei 107 Probanden lagen die Harnsäurewerte oberhalb des Normbereichs, bei 7.27 mg/dl $\pm$ 1.1. Die Harnsäurewerte der Basisbestimmung waren nicht mit dem MMST-Score assoziiert. In den Modellen mit und ohne Anpassung der demographischen Variablen waren höhere Basis-Harnsäurewerte mit einer schlechteren Leistung der motorischen Geschicklichkeit ($p=0.068$) und des Arbeitsgedächtnisses ($p=0.048$) assoziiert. Eine Verminderung der kognitiven Leistung war im longitudinalen Verlauf bei nahezu allen Probanden zu verzeichnen. Im longitudinalen Model ergab sich kein Zusammenhang zwischen Harnsäureausgangswert und späterer kognitiver Beeinträchtigung.
Ergebnis	Initial höhere Harnsäurewerte waren bei Frauen tendenziell mit verminderter Aufmerksamkeit und einem verminderten Arbeitsgedächtnis, jedoch im Verlauf nicht mit einem kognitiven Abbau assoziiert.

4.4.9 (Sleeman, Lawson et al. 2019) „Urate and Homocystein: Predicting Motor and Cognitive Changes in Newly Diagnosed Parkinson’s Disease“

Für ihre Untersuchung, die sie 2019 publizierten, nutzten Sleeman et al. (Sleeman, Lawson et al. 2019) den Probandenpool der Kohortenstudie „Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation in Parkinson’s disease“ (ICICLE-PD) (Duncan, Khoo et al. 2014). Die Autoren untersuchten Probanden mit Morbus Parkinson, sowie eine gesunde Kontrollgruppe in Follow-up-Untersuchungen nach 18, 36 und 54 Monaten. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen initial niedrigen Harnsäurewerten und im Verlauf reduzierter motorischer Funktionen. Eine Assoziation zwischen Harnsäure und kognitiver Funktion bzw. deren Verlauf bei Morbus Parkinson ergab sich hingegen nicht.

Publikation; Studiendesign	(Sleeman, Lawson et al. 2019) Analytische, prospektive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation in Parkinson’s disease“ (ICICLE-PD), Sekundäranalyse
Anzahl d. Untersuchten	253 Probanden (Follow-up-Untersuchung nach 54 Monaten: Abbruch n=93, nicht mehr kontaktierbar oder Tod)
Population, Alter und Geschlecht	Morbus Parkinson (PD): n=154, 66.4 ± 10.4 J, 100M/54W Kontrolle (gesund, altersangepasst): n=99, 67.9 ± 8.2 J, 54M/45W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson’s Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria). Erfassung demographischer Daten, Dauer der Erkrankung, Komorbiditäten, medikamentöse Therapie, Nikotin- und Alkoholkonsum. Erfassung der motorischen Symptome. Erfassung prämorbid IQ, geriatrische Depressionsskala, MMST, MOCA. Einmalige Bestimmung im Serum (nüchtern): Harnsäure, Homocystein, Vitamin B12, Folsäure.
Ausschlusskriterien	Signifikante kognitive Beeinträchtigung (MMST<24), Demenz, sekundäres Parkinson-Syndrom, unzureichende Englischkenntnisse, psychiatrische Erkrankung und Behandlung mit COMT-Hemmern und Bewegungsstörung (nur in der Kontrollgruppe).
Dauer der Studie	54 Monate (Basiserhebung und 3 Follow-up-Untersuchungen nach 18, 36 und 54 Monaten).
Testbatterie	Geriatrische Depressionsskala, MMST, MOCA.
Medikation	Keine COMT-Hemmer. Allopurinol (5 Probanden der PD-Gruppe und 1 Proband der Kontrolle).
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und motorischer, sowie kognitiver Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson
Beobachtungen	Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und Raucherstatus. Probanden

	der PD-Gruppe litten häufiger an früheren Schlaganfällen/TIAs im Vergleich zur Kontrolle ($p < 0.01$), gleichwohl gab es keine Unterschiede bezüglich ischämischer Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Gicht und Diabetes mellitus Typ 2. Bei der Evaluation nach 54 Monaten nahmen noch 91 PD-Probanden und 69 Kontrollprobanden teil (Abbruch: nicht mehr kontaktierbar oder Tod). Die verbliebenen Probanden der Gruppen wiesen bei Einschluss eine längere Schulbildung, bessere Motorik und höhere Scores im MOCA ($p = 0.018$) auf. Die Harnsäurewerte lagen bei Männern signifikant höher als bei Frauen ($p < 0.001$). Die Harnsäurespiegel ($\mu\text{mol/l}$) der PD-Gruppe lagen niedriger im Vergleich zur Kontrolle, bei Einschluss (302.7 ± 77.9 versus 331.4 ± 77.9, $p < 0.01$), nach 18 Monaten (301.9 ± 77.0 versus 339.4 ± 90.7, $p < 0.01$) und nach 36 Monaten (305.0 ± 76.4 versus 331 ± 79.7, $p < 0.05$). Innerhalb der Gruppen zeigten die Harnsäurewerte keine signifikante Veränderung. Homocystein lag bei Einschluss in der PD-Gruppe signifikant höher ($p < 0.01$) im Vergleich zur Kontrolle und stieg im Verlauf in beiden Gruppen an. Initial niedrige Harnsäurewerte ($p < 0.001$) und höhere Homocysteinwerte ($p < 0.05$) waren mit einem Abbau der motorischen Funktionen assoziiert. Höhere Homocysteinwerte waren im Verlauf mit rückläufigen MOCA-Scores ($p < 0.01$) assoziiert, während der Harnsäurewert und Kognition nicht assoziiert waren.
Ergebnis	Kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und motorischen Defiziten bei Morbus Parkinson.

4.4.10 (Veselý, Koriťáková et al. 2019) „The contribution of cerebrovascular risk factors, metabolic and inflammatory changes to cognitive decline in Parkinsons’s disease: preliminary observations“

2019 veröffentlichten Veselý et al. (Veselý, Koriťáková et al. 2019) die Ergebnisse ihrer Untersuchung von 58 Probanden mit Morbus Parkinson. Im Fokus der Studie stand die Suche nach einem Modell für Risikofaktoren, das die Konversion von normaler kognitiver Funktion in eine leichte kognitive Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson prognostiziert. Ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistungsfähigkeit ergab sich nicht. Niedrigere Harnsäurewerte in Verbindung mit zahlreichen Risikofaktoren und verminderter Aktivität im Bereich der Alltagsaktivitäten waren tendenziell mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung assoziiert.

APublikation; Studiendesign	(Veselý, Koriťáková et al. 2019) Analytische, prospektive Längsschnittstudie, Originalarbeit
--	--

Anzahl d. Untersuchten	58 Probanden (Abbruch: 11 Probanden)
Population, Alter und Geschlecht	Morbus Parkinson ohne kognitive Beeinträchtigung (CN): n=40, 62.8 ± 7.9 J, 25M/15W Morbus Parkinson mit kognitiver Beeinträchtigung (MCI): n=18, 66.8 ± 8.2 J, 9M/9W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), ADL (Activity of daily living), Barthel Index, ausführliche Anamnese, QRISK2 (Bestimmung von Risikofaktoren Alter, Geschlecht, erhöhtes Cholesterin, Blutdruck/Therapie, Diabetes, Raucherstatus, BMI, chronische Nierenerkrankung), Messung der Intima-Media-Dicke, neuropsychologische Testung. Bestimmung im Serum: Harnsäure, Folsäure, Vitamin B12, Cholesterin, Homocystein, Interleukin 6, C3/C4-Komplement im Serum.
Ausschlusskriterien	Entzündliche Systemerkrankung, schwere andere Erkrankung. Therapie mit Antidepressiva, Anticholinergika, Acetylcholinesteraseinhibitoren, Statine, harnsäuresenkende Medikation, Vitamin B12, Folsäure.
Dauer der Studie	2 Jahre (Basisuntersuchung zwischen 2012 und 2013 und eine Follow-up-Untersuchung nach 2 Jahren zwischen 2014 und 2015).
Testbatterie	MMST, Addenbrooke's cognitive examination (ACE), Benton-Test, Uhrentest, Wortflüssigkeitstest, Subtests Wechsler Memory Scale.
Medikation	Keine Therapie mit Antidepressiva, Anticholinergika, Acetylcholinesteraseinhibitoren, Statine, harnsäuresenkender Medikation, Vitamin B12, Folsäure.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren, metabolischen und Entzündungsparametern und kognitivem Abbau bei Morbus Parkinson.
Beobachtungen	Follow-up nach 2 Jahren: 11 Probanden konvertierten in die MCI-Gruppe und 23 Probanden zeigten keine kognitive Beeinträchtigung. Die Probanden der MCI-Gruppe entwickelten keine Demenz. 11 Probanden konnten nicht nachuntersucht werden (keine weiteren Angaben). Die Probanden, die zur MCI-Gruppe konvertierten waren bei Einschluss älter (p=0.015) und wiesen einen höheren QRISK2 auf (p=0.008). Probanden mit einer Kombination von höherem QRISK2 (OR=1.16, CI 1.03-1.31, p=0.014), niedrigeren Harnsäurespiegeln (OR=0.99, CI 0.97-1.00, p=0.133) und verminderter ADL (OR=0.68, CI 0.46-1.02, p=0.064) hatten innerhalb 2 Jahren ein höheres Risiko von der NC- in die MCI-Gruppe zu konvertieren. Die Harnsäurewerte (µmol/l) der beiden Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (CN: 264.7 ± 70.9 versus MCI: 259.9 ± 74.4, p=0.614). Die Probanden der MCI-Gruppe zeigten im Vergleich zur CN-Gruppe u.a. höhere Spiegel von Interleukin 6 (p=0.009) und höhere Äquivalenzdosen von L-Dopa (p=0.010).

Ergebnis	Hinweis für eine Assoziation zwischen systemischen medizinischen Faktoren und einem kognitiven Abbau bei Morbus Parkinson. Kein unabhängiger Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition.
-----------------	--

4.5 Studien mit Zusammenhang zwischen Gicht und/oder harnsäuresenkender Medikation und Demenzrisiko

4.5.1 (Hong, Lan et al. 2015) „Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study“

Hong et al. (Hong, Lan et al. 2015) publizierten 2015 ihre Ergebnisse über eine Untersuchung von 143.521 Probanden deren Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Es handelte sich dabei um die verschlüsselten Daten der nationalen Krankenversicherung in Taiwan. Die Autoren überprüften in einem Follow-up von durchschnittlich 4,5 Jahren, wie viele der an Gicht Erkrankten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Gicht eine Demenz entwickelten. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen Gicht und einem geringeren Risiko an Demenz zu erkranken.

Erstautor; Studiendesign	(Hong, Lan et al. 2015) Retrospektive Kohortenstudie (Auswertung verschlüsselter Daten der National Health Insurance=Nationale Krankenversicherung), Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	143.521 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Gicht: n=28.779, 63.5 ± 9.7 J, 63.4%M Kontrolle (ohne Gicht, Alter, Geschlecht, Indexdatum angepasst): n=114.742, 63.5 ± 9.7 J, 63.3%M
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Gicht (gemäß ICD-9-CM, mindestens zweimal dokumentiert), Index-Datum (Erstdiagnose Gicht) Follow-up: Demenz (gemäß ICD-9-CM) und Einteilung in vaskuläre/nicht-vaskuläre Demenz, sowie Alzheimer-Demenz Komorbiditäten: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Herzfehler, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma, ischämischer Schlaganfall, Malignom, chronische Nierenerkrankung, Arrhythmie, Morbus Parkinson.
Ausschlusskriterien	Erstdiagnose Gicht vor dem 50. Lebensjahr, Ausschluss der Diagnose Demenz bei den Basiserhebungen bzw. vor Erstdiagnose Gicht.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 4.3 ± 2.1 Jahre (Basiserhebung 2005, Ende der Auswertung: Ende 2008).
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Keine Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Gicht und Entwicklung einer Demenz.
Beobachtungen	In den einzelnen Gruppen bestand kein signifikanter Altersunterschied, der Männeranteil lag in beiden Gruppen höher. In der Gicht-Gruppe traten häufiger Komorbiditäten auf.

	1.214 der Gicht-Gruppe entwickelten im Follow-up eine Demenz (Inzidenz: 9.51 pro 1000), während in der Kontrolle 5.634 Probanden (Inzidenz: 12.54 pro 1000 Probanden) eine Demenz entwickelten. Auch nach statistischer Anpassung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten war das Risiko der Gicht-Gruppe eine Demenz zu entwickeln signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle (HR: 0.77, 95% CI: 0.72-0.82, $p<0.001$). Die in beiden Gruppen aufgetretenen Demenzerkrankungen wurden in vaskuläre/nicht-vaskuläre und Alzheimer-Demenz unterteilt. In allen Demenz-Untergruppen war Gicht mit einem niedrigeren Risiko für Demenz assoziiert (nicht-vaskuläre Demenz HR: 0.77, 95% CI: 0.72-0.83, $p<0.001$, vaskuläre Demenz HR: 0.76, 95% CI: 0.65-0.88, $p<0.001$). (Nicht im Studien-Fließtext ausgeführt aber in Tabelle 2 ersichtlich: Das Risiko war in allen Demenz-Untergruppen bei behandelter Gicht geringer, im Vergleich zur unbehandelten Gicht.)
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Gicht und einem verminderten Demenzrisiko.

4.5.2 (Lu, Dubreuil et al. 2016) „Gout and the risk of Alzheimer’s disease: a population-based, BMI-matched cohort study“

2016 publizierten Lu et al. (Lu, Dubreuil et al. 2016) die Ergebnisse ihrer retrospektiven Kohortenstudie, im Rahmen derer sie Daten von Hausärzten des National Health Systems auswerteten (Basisdaten und Follow-up-Daten nach durchschnittlich 5 Jahren) um den Zusammenhang zwischen Gicht und der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz zu analysierten. Dabei war Gicht mit einem verringerten Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz assoziiert.

Erstautor; Studiendesign	(Lu, Dubreuil et al. 2016); Retrospektive Kohortenstudie basierend auf den Daten von „The Health Improvement Network“ (Datenbank für elektronische Patientenakten von Hausärzten des National Health Service England), Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	298.029 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit AD/Gicht: $n=59.224$, 65.3 ± 12.2 J, $41.950M/17.274W$ Kontrolle (ohne AD/Gicht; Alter, Aufnahmedatum, Jahr der Registrierung, BMI angepasst): $n=238.805$, 65.3 ± 12.1 J, $169.749M/69.056W$ (Negative Kontrollgruppe: Osteoarthritis versus angepasste, gesunde Kontrolle)
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Gicht/AD (anhand Diagnosecodes),

	Erhebung von Komorbiditäten (ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus). BMI; Nikotin-, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, kardiovaskuläre Medikation.
Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Dauer der Studie	Retrospektive Betrachtung von Basisdaten und Follow-up-Daten nach durchschnittlich 5 Jahren.
Testbatterie	Keine Angaben
Medikation	Kardiovaskuläre Medikation, in Gichtgruppe Unterscheidung mit/ohne Anti-Gicht-Therapie
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Gicht und dem Risiko einer Alzheimer-Demenz
Beobachtungen	Gicht-Gruppe versus Kontroll-Gruppe: Höherer Männeranteil, höherer Alkoholkonsum, häufigere Arztbesuche, häufigere kardiovaskuläre Erkrankungen, häufigerer Gebrauch kardiovaskulär wirksamer Medikamente. Kumulative Inzidenz von Alzheimer-Demenz in der Gicht-Gruppe versus Kontroll-Gruppe: HR 0.71 (95% CI 0.62-0.80). Nach Anpassung von Geschlecht, Alter, sozioökonomischer Status und kardiovaskuläre Erkrankungen: HR 0.76 (95% CI 0.66-0.87). Der inverse Effekt persistierte auch in den einzelnen Subgruppen (Geschlecht, Alter, sozioökonomischer Status, kardiovaskuläre Erkrankungen). Gicht mit kardiovaskulären Erkrankungen und Demenzrisiko: HR 0.65 (95% CI 0.45-0.92, p=0.12). Gicht ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenzrisiko: HR 0.78 (95% CI 0.65-0.93, p=0.12). Die Beobachtungen persistierten auch in der Gichtgruppe, die mit harnsäuresenkenden Präparaten behandelt wurden (31.799). In Gruppe mit Osteoarthritis ergab sich kein Zusammenhang mit AD.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Gicht und einem verminderten Demenzrisiko.

4.5.3 (Engel, Gomm et al. 2018) „Hyperuridemia and dementia – case-control study“

Engel et al. (Engel, Gomm et al. 2018) werteten für ihre Studie die Daten über 137.640 Probanden aus den Jahren 2004 bis 2013 aus. Es handelte sich dabei um den Datenpool (Diagnoseschlüssel/verordnete Medikation) der Allgemeinen Ortskrankenkasse, AOK, aus ambulanter/stationärer Behandlung. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Demenz unter Berücksichtigung der harnsäuresenkenden Medikation. Es fand sich ein leicht signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperurikämie/Gicht (mit oder ohne harnsäuresenkende Therapie) und einem verminderten Demenzrisiko.

Publikation; Studiendesign	(Engel, Gomm et al. 2018) Retrospektive, analytische Längsschnittstudie (Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse, AOK, aus ambulanter/stationärer Behandlung), Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	137.640 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Probanden mit Demenz: n=27.528, 74.0 ± 6.5 J, 36.9%M/63.1%W Kontrolle (Angepasst an Alter/Geschlecht): n=110.112, 73.9 ± 6.5 J, 36.9%M/63.1%W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden über 60 Jahre, Demenz-Diagnose in 75% aller Quartale ab erstmaliger Diagnosestellung, ambulante/stationäre ICD-10-Codes: G30 (Morbus Alzheimer), F00 (Alzheimer-Demenz), F01 (vaskuläre Demenz), F02 (Demenz bei anderen Erkrankungen), F03 (nicht näher bezeichnet Demenz), F05.1 (Delir bei Demenz), G31.1 (Senile Degeneration des Gehirns), G31.82 (Demenz mit Lewy-Körperchen), G31.9 (Degenerative Erkrankung des Nervensystems, nicht näher bezeichnet).
Ausschlusskriterien	Follow-up-Dauer unter 3 Jahre, Demenz bei Studienbeginn.
Dauer der Studie	Retrospektive Auswertung von Daten aus den Jahren 2004-2013. Basisdaten (2004), mindestens 2 Jahre Dauer bis zur Erstdiagnose Demenz (Indexdatum). Beobachtungsdauer: 2004 bis Beginn der Verzögerungszeit bis zum Indexdatum. Kürzeste Follow-up-Dauer: 3 Jahre.
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Erfassung harnsäuresenkender Medikation.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und Demenz unter Berücksichtigung einer harnsäuresenkenden Medikation.
Beobachtungen	Aufteilung aller Probanden in 6 Untergruppen (keine Erkrankung/Hyperurikämie/Gicht) und keine medikamentöse Therapie/Einnahme von harnsäuresenkenden Substanzen (Unterscheidung: gelegentliche Einnahme (nicht länger als drei Quartale) oder regelmäßige Einnahme). Durchschnittsalter bei Demenz-Erstdiagnose: 80.9 ± 6.3 Jahre. 23.370 Probanden erhielten harnsäuresenkende Medikamente: Allopurinol (98.4%), Benzbromarone (1,8%), Allopurinol-Kombinationspräparat (1.3%), Febuxostat (0.2%), Probenecid (0.06%) und Rasburicase (0.01%). Analyse der verordneten durchschnittlichen Tagesdosis von Allopurinol: 0.4g/Tag. Bei 2.379 Probanden mit Hyperurikämie/Gicht/harnsäuresenkende Medikation wurde eine Demenz-Diagnose benannt. Probanden mit Hyperurikämie/Gicht/mit oder ohne harnsäuresenkende Medikation hatten ein leicht signifikantes, reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Demenz (ohne Medikamente: OR 0.94, CI 0.89-0.98, p=0.0065; gelegentliche Medikation: OR 0.89, CI 0.83-0.95, p<0.001; regelmäßige Medikation: OR 0.89, CI 0.85-0.94, p<0.001).

	Bei Probanden ohne Hyperurikämie/Gicht/mit oder ohne harnsäuresenkende Medikation zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Nach Anpassung von Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Polypharmazie (5 oder mehr Verordnungen zusätzlich zur harnsäuresenkenden Medikation), Komorbiditäten (Depression, Schlaganfall, ischämische Herzerkrankung, cerebrovaskuläre Erkrankung, Polyarthrit, Diabetes mellitus, Atherosklerose, Hypertonie, Niereninsuffizienz, Hyperlipidämie): Die Einnahme harnsäuresenkender Medikamente (OR 0.94, CI 0.90-0.99, p=0.01), Hyperurikämie (OR 0.94, CI 0.90-0.98, p=0.0025) und Hypertonie (OR 0.92, CI 0.89-0.96, p<0.001) waren mit einem leicht reduzierten Risiko für die Entwicklung einer Demenz assoziiert.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Hyperurikämie oder Gicht mit regelmäßiger oder gelegentlicher harnsäuresenkender Therapie und leicht vermindertem Demenzrisiko.

4.5.4 (Singh and Cleveland 2018) „Gout and dementia in the elderly: a cohort study of Medicare claims“

Die Ergebnisse ihrer retrospektiven Kohortenstudie veröffentlichten Singh et al. (Singh and Cleveland 2018) 2018. Sie werteten hierfür die Daten von 1.712.821 Probanden (Daten des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten) in einem definierten Zeitraum aus. Dabei wurden die Daten von Probanden mit, respektive ohne Diagnose einer Gicht und ohne diagnostische Verschlüsselung einer Demenz erfasst und bis zur Entwicklung einer Demenz, respektive bis zum Studienende ausgewertet. Im Ergebnis ergab sich ein Zusammenhang zwischen Gicht und einem erhöhten Demenzrisiko.

Erstautor; Studiendesign	(Singh and Cleveland 2018) Kohortenstudie, retrospektiv, Originalarbeit
Anzahl d. Untersuchten	1.712.821 Probanden (Daten des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten)
Population, Alter und Geschlecht	n=1.712.821, 75.2 ± 7.5 J, 729.781M/983.040W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit Gicht (ICD-9-CM; diese Diagnose musste der Demenzdiagnose zeitlich vorausgehen). Erfassung sämtlicher Komorbiditäten; Behandlung mit Statinen, Beta-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Allopurinol und Febuxostat.
Ausschlusskriterien	Ausschluss der Diagnose Demenz bei Einschluss.
Dauer der Studie	Einmalige Auswertung der Daten im Beobachtungszeitraum (2005 bis 2012, durchschnittliche Follow-up-Zeit 922.5 Tage).

Testbatterie	Keine.
Medikation	Einschluss von Statinen, Beta-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Allopurinol und Febuxostat.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen Gicht (unabhängig von deren Behandlung) und Demenzrisiko.
Beobachtungen	111.656 Probanden entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Demenz. Demenz/ohne Gicht: n=106.346 Demenz/mit Gicht: n=5.310 Die Probanden, die eine Demenz entwickelten waren 5 Jahre älter, häufiger Frauen, wiesen einen höheren Charlson-Romano-Index (Korbiditäten-Index) und eine höhere Prävalenz aller Charlson-Romano-Korbiditäten auf (jeweils $p < 0.0001$). Die Diagnose Gicht war ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz (HR: 1.15, 95%CI, 1.12, 1.18, $p < 0.0001$). Bei Gicht und Altersbereich 75 Jahre und älter (im Vergleich 65-75 Jahre) war das Risiko eine Demenz zu entwickeln nochmals deutlich höher (HR: 3.53, 95%CI, 3.48, 3.58, $p < 0.0001$), bei den über 85-Jährigen (HR: 7.81, 95%CI, 7.68, 7.95, $p < 0.0001$). Die Subgruppen unterschieden sich im Hinblick auf Alter und Geschlecht nur gering. Gicht war außerdem signifikant mit Demenz assoziiert bei Probanden ohne koronare Herzerkrankung, Hyperlipidämie, Diabetes, arterielle Hypertonie ($p < 0.0001$). Probanden mit Gicht hatten, im Vergleich zu Probanden ohne Gicht, ein 15-18% höheres Risiko eine Demenz zu entwickeln. Weibliches Geschlecht und eine größere Anzahl von Korbiditäten waren mit einem höheren Demenzrisiko signifikant assoziiert ($p < 0.0001$).
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Gicht und einem erhöhten Demenzrisiko.

4.5.4.1 (Singh and Cleveland 2018) „Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis“

2018 publizierten Singh et al (Singh, Cleveland et al. 2018) die Ergebnisse einer Teilstudie ihrer Kohortenstudie im Rahmen der sie die Daten von 42.704 Probanden auswerteten. Es handelte sich dabei um die retrospektive Untersuchung von Daten des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten. Im Fokus der Studie stand der Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat und dem Risiko eine Demenz zu entwickeln. Es ergab sich eine Assoziation zwischen einem verminderten Demenzrisiko und einer dosisabhängigen Therapie mit Allopurinol und Febuxostat.

Erstautor; Studiendesign	(Singh, Cleveland et al. 2018); Teilstudie einer retrospektiven Kohortenstudie der Autoren
Anzahl d. Untersuchten	42.704 Probanden (Daten des Ministeriums für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten)
Population, Alter und Geschlecht	n=42.704, 76.0 ± 7.38 J, 22.125M/20.579W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Probanden mit einer Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat, initiale Therapie, keine Verordnung von Allopurinol oder Febuxostat in den letzten 365 Tagen vor Einschluss. Erfassung der Dosierung und der Dauer der Therapie. Erfassung von Komorbiditäten via Charlson-Romano Komorbiditäten Index Score.
Ausschlusskriterien	Ausschluss der Diagnose Demenz bei Einschluss.
Dauer der Studie	Durchschnittlich 922.5 Tage (einmalige Auswertung der Daten im Beobachtungszeitraum: 1-180 Tage, 181-365 Tage und länger als ein Jahr).
Testbatterie	Keine.
Medikation	Einschluss von Statinen, Beta-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat und dem Demenzrisiko.
Beobachtungen	2.591 Probanden entwickelten im Beobachtungszeitraum eine Demenz. Die Inzidenz einer Demenz (pro 100.000 Personen-Tage) lag bei einer Therapie mit Allopurinol bei 10 und nahm mit steigender Dosierung (<200mg/Tag, 200-299mg/Tag, >300mg/Tag) ab (12, 9, 8). Bei einer Therapie mit Febuxostat lag die Inzidenz bei 9 (pro 100.000 Personen-Tage) und nahm mit steigender Dosierung (40mg/Tag und 80mg/Tag) ab (9 und 8). Bei der Schätzung von Kausaleffekten (Propensity Score Matching Analyse) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Febuxostat- und Allopurinol-Therapie im Hinblick auf das Demenzrisiko (HR 0.79, 95% CI, 0.61-1.03, p<0.09). Beim Vergleich von Allopurinol <200mg/Tag und Allopurinol >200mg/Tag, war die höhere Dosierung mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.80, 95% CI, 0.64-0.98, p=0.03). Beim Vergleich von Allopurinol <200mg/Tag und Febuxostat 40mg/Tag, war Febuxostat mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.64, 95% CI, 0.47-0.86, p=0.003). Beim Vergleich einer Therapie mit Allopurinol 1 bis 180 Tage versus länger dauernder Allopurinol- oder Febuxostat-Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Demenzrisiko.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Dosierungen von Allopurinol, sowie Febuxostat und geringerem Demenzrisiko.

4.5.5 (Chuang, Wang et al. 2020) „Association Between Use of Anti-gout Preparations and Dementia: Nested Case-Control Nationwide Population-Based Cohort Study“

Basierend auf den Daten der nationalen Krankenversicherung Taiwans untersuchten Chuang et al. (Chuang, Wang et al. 2020) 3.242 an Gicht erkrankte Probanden, die mit harnsäuresenkenden Medikamenten (insbesondere Benzbromaron, Allopurinol, Sulfinpyrazone) therapiert wurden. Im Fokus der Studie stand die Assoziation zwischen der Einnahme von harnsäuresenkenden Substanzen und dem Risiko eine Demenz zu entwickeln. Die Einnahme von Benzbromaron war mit einem verminderten Demenzrisiko assoziiert, während sich für die anderen Medikamente kein signifikanter Zusammenhang ergab.

Publikation; Studiendesign	(Chuang, Wang et al. 2020); Retrospektive Kohortenstudie (basierend auf der Datenbank der nationalen Krankversicherung Taiwans)
Anzahl d. Untersuchten	3.242 Probanden
Population, Alter und Geschlecht	Gicht mit Demenz: n=1.621, 76.9 ± 7.1 J, 970M/651W Gicht ohne Demenz: n=1.621, 76.9 ± 7.1 J, 970M/651W
Einschlusskriterien; Basisbestimmungen	Gicht: Probanden ≥50 Jahre mit neu diagnostizierter Gicht (ICD-9-CM, 274) und einer 6-monatigen Behandlung mit Anti-Gicht-Medikation (Allopurinol, Benzbromaron, Probenecid) zwischen 2000-2008. Demenz gemäß ICD-9-CM, 290.0-290.4, 294.1, 331.0-331.2, neu diagnostiziert während zwei ambulanten oder einer stationären Behandlung und nach der Diagnose Gicht. Index-Datum: 5 Jahre nach der Einnahme von Anti-Gicht-Präparaten. Einteilung der Probanden in Gicht mit Demenz und Gicht ohne Demenz (Alter, Geschlecht und Datum der Erstdiagnose Gicht angepasst). Erfassung der ICD-Codes von Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, chronische Leber-/Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Autoimmunerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, Depression, Morbus Parkinson).
Ausschlusskriterien	Keine Angaben.
Dauer der Studie	Einmalige Auswertung (5 Jahre nach der Einnahme von Anti-Gicht-Präparaten).
Testbatterie	Keine Angaben.
Medikation	Einschluss harnsäurebeeinflussende Medikation, Warfarin, Statine. Keine weiteren Angaben.
Fokus der Studie	Zusammenhang zwischen der Einnahme von harnsäuresenkenden Medikamenten und Demenz.
Beobachtungen	In der Demenz-Gruppe war im Vergleich zur Gruppe ohne Demenz die Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, COPD,

	kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Depression und Morbus Parkinson erhöht (jeweils $p < 0.001$). Auch die Einnahme von Warfarin war höher ($p = 0.012$). Das häufigste Präparat zur Behandlung der Gicht war Benzbromaron (73.7% Demenz-Gruppe, 77.5% Gruppe ohne Demenz, $p = 0.013$), gefolgt von Allopurinol (29.4% Demenz-Gruppe, 27% Gruppe ohne Demenz). Longitudinales Demenz-Risiko: Erhöhtes Risiko bei Probanden mit Diabetes mellitus (OR, 1.21; 95% CI, 1.03-1.43), mit COPD (OR, 1.31; 95% CI, 1.10-1.55) und Schlaganfall (OR, 2.76; 95% CI, 2.35-3.24). Die Einnahme von Benzbromaron war mit einem reduzierten Risiko für Demenz assoziiert (OR, 0.81; 95% CI, 0.68-0.97). Die Einnahme von Benzbromaron (≥ 180 Tage) war mit einem signifikant niedrigeren Demenzrisiko assoziiert: (OR, 0.72; 95% CI, 0.58-0.89). Bei Probanden im Alter von 50-64 Jahren war die Einnahme von Benzbromaron für < 90 Tage (OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.76) und ≥ 180 Tage (OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.76) mit einem verminderten Demenzrisiko assoziiert. Bei Probanden ≥ 65 Jahre war die Einnahme von Benzbromaron ≥ 180 Tage mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert (OR, 0.73; 95% CI, 0.59-0.92). Die Einnahme von Allopurinol zeigte keine Assoziation mit dem Demenzrisiko.
Ergebnis	Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von harnsäuresenkenden Präparaten (konkret Benzbromaron) und einem verminderten Demenzrisiko insbesondere im Alter von 50-64 Jahren.

5 Diskussion

Die Gicht gehört mit einer steigenden Prävalenz von weltweit 0.6% zu den häufigsten Ursachen von Gelenkentzündungen und ist mit zahlreichen Komorbiditäten (insbesondere kardiovaskulär und renal), sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ferner verursachen die ansteigenden Inzidenzen erhöhte Gesundheitskosten, beispielsweise durch steigende Hospitalisierungen (Kiltz, Buschhorn-Milberger et al. 2021), sowie, laut einer schwedischen Studie, höhere volkswirtschaftliche Kosten infolge einer höheren Anzahl von Arbeitsfehltagen (Sigurdardottir, Drivelegka et al. 2018).

Das Ziel einer Therapie der Gicht ist die Senkung des Harnsäurespiegels. Die Zielwerte $<6\text{mg/dl}$ bzw. $<7\text{mg/dl}$ werden nur selten erreicht und Gründe hierfür sind unter anderem die defizitäre Medikamentencompliance, respektive die mangelhafte Medikamentenadhärenz (Kessing 2020).

Publikationen wie „Gicht statt Demenz“ (FAZ.Net 2015) in der Laienpresse führen nicht nur zu einem öffentlichen Aufsehen, sondern begünstigen eine verminderte Medikamentenadhärenz.

So stellten sich in der Facharztpraxis von Frau Professor Dr. Gresser besorgte Patienten vor und äußerten ihre Bedenken, inwieweit ihre harnsäuresenkende Therapie mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden sein könnte und inwiefern es nicht sinnvoller sei, das Medikament abzusetzen.

Die Sorgen der Patienten sind im Hinblick auf die weltweit ansteigenden Inzidenzen bzw. Prävalenzen der Demenz nachvollziehbar. 2015 litten weltweit 47 Millionen Menschen an einer Demenz und es wird erwartet, dass sich diese Anzahl alle 20 Jahre verdoppeln wird (Perneckzy 2019).

Sollte es tatsächlich Hinweise darauf geben, dass ein niedriger Harnsäurespiegel zu kognitiven Defiziten oder einer Demenz beiträgt?

Sollte es tatsächlich Hinweise dafür geben, dass die Therapie der Gicht und damit auf längere Sicht die Senkung von Gesundheitskosten, sowie der Mortalität, durch die Begünstigung einer Demenz genau das Gegenteil bewirkt?

Im Ergebnisteil wurden gezielt Studien ausgewertet, in denen auf den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition, sowie einer Demenz eingegangen wurde. Ferner wurden Studien ausgewertet, die den Zusammenhang zwischen Gicht, sowie harnsäuresenkender Therapie und Demenzrisiko untersuchten.

Die Ziele und das Datenkollektiv der 69 ermittelten Publikationen waren mit Hinweisen auf Harnsäurewerte und Kognition, respektive Demenz sehr unterschiedlich.

Die vorliegende Auswertung basiert somit auf einem heterogenen Datenkollektiv, wodurch der direkte Vergleich der Arbeiten miteinander erschwert ist.

5.1 Harnsäurewerte und Einfluss auf die Kognition

Insgesamt fand sich bei 27 Publikationen ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung und/oder Demenz.

Bei 15 Publikationen fand sich ein Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung und/oder Demenz.

Einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und vermindertem Demenzrisiko oder besserer kognitiver Leistung beschrieben elf Publikationen:

Euser et al. (Euser, Hofman et al. 2009) fanden nach Anpassung von kardiovaskulären Risikofaktoren einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem verminderten Demenzrisiko. Irizarry et al. (Irizarry, Raman et al. 2009) fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und langsamerem kognitiven Abbau. Li et al. (Li, Dong et al. 2010) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und besserer kognitiver Leistung bei Männern, jedoch nicht bei Frauen. Eine positive Korrelation zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Leistungsfähigkeit, sowie Muskelkraft bei Älteren fanden Wu et al. (Wu, Zhang et al. 2013). Eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurespiegeln und einem protektiven Effekt im Hinblick auf einen kognitiven Abbau fanden Ye et al. (Ye, Lee et al. 2016). Kueider et al. (Kueider, An et al. 2017) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem im Verlauf langsameren Abbau in Teilbereichen der Kognition bei Männern, jedoch nicht bei Frauen. Liu et al. (Liu, Wang et al. 2017) fanden eine Assoziation zwischen Harnsäurewerten im oberen Normbereich und besserer kognitiver Leistung, während sich bei Hyperurikämie kein Zusammenhang ergab. Tuven et al. (Tuven, Soysal et al. 2017) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und besserer kognitiver Funktion, jedoch nur in Abwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren. Wang et al. (Wang, Wu et al. 2017) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten im Vergleich zu niedrigeren Werten und einer besseren kognitiven Leistung, jedoch keine Assoziation im Verlauf. Scheepers et al. (Scheepers, Jacobsson et al. 2019) fanden eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem verminderten Demenzrisiko bei Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz. Chen et al. (Chen, Li et al. 2021) konnten einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition feststellen, wobei höhere Harnsäurewerte mit einem geringeren Risiko der Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung assoziiert waren.

10 Publikationen fanden keine Assoziation zwischen Harnsäurewerten und Kognition oder Demenz:

Ahlskog et al. (Ahlskog, Uitti et al. 1995) konnten in ihrer Untersuchung als Nebenbefund keinen Zusammenhang zwischen den Harnsäurewerten und spezifischen neurodegenerativen Erkrankungen ableiten. Carantoni et al. (Carantoni, Zuliani et al. 2000) konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenz finden. Auch Pulido et al. (Pulido, Jimenez-Escrig et al. 2005) fanden keinen Unterschied zwischen den Harnsäurewerten bei Alzheimer-Demenz und einer gesunden Kontrollgruppe. Bowman et al. (Bowman, Shannon et al. 2010) fanden keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im Serum, sowie im Liquor und kognitivem Abbau bei Alzheimer-Demenz. Auch Iuliano et al. (Iuliano, Monticolo et al. 2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen den Harnsäurewerten und der Kognition finden. Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und schlechterer neuropsychologischer Leistung bei Morbus Parkinson fanden Annanmaki et al. (Annanmaki, Pessala-Driver et al. 2008). In einer Follow-up Untersuchung (Annanmaki, Pohja et al. 2011) bestätigte sich der initiale Zusammenhang nicht mehr. Keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und erhöhtem Demenzrisiko bei Morbus Parkinson fanden González-Aramburu et al. (González-Aramburu, Sánchez-Juan et al. 2014). Keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und späterer kognitiver Beeinträchtigung bei älteren Frauen fanden Vannorsdall et al. (Vannorsdall, Kueider et al. 2014). Sleeman et al. (Sleeman, Lawson et al. 2019) fanden keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition bei Morbus Parkinson. Keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Kognition fanden Veselý et al. (Veselý, Koriťáková et al. 2019).

5.2 Harnsäurewerte und kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenzform

Ein Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung fand sich in vier Publikationen:

Eine Assoziation zwischen verminderten peripheren Antioxidantien (darunter Harnsäure) und leichter kognitiver Beeinträchtigung fanden Rinaldi et al. (Rinaldi, Polidori et al. 2003). Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Dysfunktion fanden Mendez-Hernandez et al. (Mendez-Hernandez, Salas-Pacheco et al. 2015). Molshatzki et al. (Molshatzki, Weinstein et al. 2015) fanden bei Männern mit chronischen kardiovaskulären Erkrankungen einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer verminderten kognitiven Leistung nach 10 Jahren. Xue et al. (Xue, Liu et al. 2017) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und leichter kognitiver Beeinträchtigung.

Zwei Publikationen beschrieben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurespiegeln und Demenz oder gemischter Demenz:

Gackowski et al. (Gackowski, Rozalski et al. 2008) fanden in ihrer Studie als Nebenfund niedrigere Harnsäurewerte bei Probanden mit gemischter Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Kandasamy et al. (Kandasamy, Gopalakrishnan et al. 2020) fanden, wenn auch bei geringer Stichprobengröße, einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten, sowie Hypourikämie und Demenz.

Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz fanden 15 Publikationen:

Einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Harnsäurewerten bei Alzheimer-Demenz im Vergleich zu einer dementen Kontrolle fanden Kasa et al. (Kasa, Bierma et al. 1989). Signifikant niedrigere Harnsäurewerte bei Alzheimer-Demenz fanden Maesaka et al. (Maesaka, Wolf-Klein et al. 1993). Einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Harnsäurewerten im Liquor bei Alzheimer-Demenz und höheren Liquor-Harnsäurewerten bei vaskulärer Demenz fanden Tohgi et al. (Tohgi, Abe et al. 1993). Einen Zusammenhang zwischen verminderten peripheren Antioxidantien (Plasma; darunter Harnsäure) und Alzheimer-Demenz fanden Rinaldi et al. (Rinaldi, Polidori et al. 2003). Niedrigere Harnsäurewerte bei Alzheimer-Demenz fanden Polidori et al. (Polidori, Mattioli et al. 2004). Auch Kim et al. (Kim, Pae et al. 2006) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz. Eine Assoziation zwischen oxidativem Stress, sowie als Nebenfund niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz fanden Zafrilla et al. (Zafrilla, Mulero et al. 2006). Can et al. (Can, Varlibas et al. 2013) beobachteten einen signifikant niedrigen Serum-Harnsäurewert bei Probanden mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch Cankurtaran et al. (Cankurtaran, Yesil et al. 2013) stellten einen signifikant niedrigeren Serum-Harnsäurewert bei Probanden mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zur kognitiv nicht beeinträchtigten Kontrollgruppe fest. Al-khateeb et al. (Al-khateeb, Althaher et al. 2015) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz. In der Studie von Hatanaka et al. (Hatanaka, Hanyu et al. 2015) konnte eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz (jedoch nicht bei vaskulärer Demenz oder gemischter Demenz) beobachtet werden. Pu et al. (Pu, Xu et al. 2017) fanden eine Assoziation zwischen niedrigen Plasma-Antioxidantien, darunter Harnsäure, und fortschreitender Alzheimer-Demenz. Kim et al. (Kim, Byun et al. 2020) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und mit Alzheimer-Demenz assoziierten cerebralen Glucose-Hypometabolismus. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz fanden Boccardi et al. (Boccardi, Carino et al. 2021). Trapp et al. (Trapp, Mihailova et al. 2021) fanden einen Zusammenhang zwischen Hypourikämie und Alzheimer-Demenz.

Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz beschrieben zwei Publikationen:

Niedrigere Harnsäurewerte bei vaskulärer Demenz fanden Polidori et al. (Polidori, Mattioli et al. 2004). Eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz fanden Xu et al. (Xu, Wang et al. 2017).

Fünf Publikationen fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei Morbus Parkinson oder Parkinson-Demenz:

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und motorischen, sowie kognitiven Einbußen bei Morbus Parkinson fanden Pan et al. (Pan, Gao et al. 2013). Moccia et al. (Moccia, Picillo et al. 2014) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und einer Zunahme von nicht-motorischen Symptomen im frühen Stadium von Morbus Parkinson. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Harnsäurewerten bei Morbus Parkinson und einem höheren Risiko nach vier Jahren eine leichte kognitive Beeinträchtigung zu entwickeln, fanden Pellecchia et al. (Pellecchia, Savastano et al. 2016). Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und beeinträchtigter Kognition bei Morbus Parkinson fanden Lee et al. (Lee, Park et al. 2018). Shi et al. (Shi, Zheng et al. 2021) fanden eine Assoziation zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten bei Morbus Parkinson.

Eine Publikation fand einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Demenz mit Lewy-Körperchen:

Maetzler et al. (Maetzler, Stapf et al. 2011) fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten im Liquor und Demenz mit Lewy-Körperchen.

Einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung fanden acht Publikationen:

Schretlen et al. (Schretlen, Inscore et al. 2007) fanden einen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten im oberen Normbereich und einer verminderten Leistung in Teildomänen der kognitiven Leistung. Afsar et al. (Afsar, Elsurur et al. 2011) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bei chronischer Niereninsuffizienz. Signifikant höhere Harnsäurewerte bei Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden Cervellati et al. (Cervellati, Cremonini et al. 2013). Verhaaren et al. (Verhaaren, Vernooij et al. 2013) fanden einen Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurewerten und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit bzw. verringertem Volumen der weißen Hirnsubstanz. Cicero et al. (Cicero, Desideri et al. 2015) fanden bei ihren Untersuchungen im Jahre 2012 bei Probanden mit

eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit höhere Harnsäurewerte im Vergleich zu Probanden mit regelrechter Kognition. Beydoun et al. (Beydoun, Canas et al. 2016) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und rascherem kognitiven Abbau (visuelle Erinnerung/Visuokonstruktion) in allen Gruppen, sowie Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und verbesserter Leistung im Bereich Aufmerksamkeit/Arbeitsgeschwindigkeit bei älteren Männern. Perna et al. (Perna, Mons et al. 2016) fanden bei Frauen einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Dysfunktion, während sich bei Männern kein Zusammenhang ergab. Alam et al. (Alam, Wu et al. 2020) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem rascheren kognitiven Abbau im Verlauf.

Zwei Publikationen konnten einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurespiegeln und Demenz oder gemischter Demenz finden:

Ruggiero et al. (Ruggiero, Cherubini et al. 2009) fanden eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und einem erhöhten Risiko eine Demenz zu entwickeln. Latourte et al. (Latourte, Soumare et al. 2017) fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem erhöhten Demenzrisiko (bei vaskulärer und gemischter Demenz) bei Älteren.

Einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz fanden fünf Publikationen.

Cascalheira et al. (Cascalheira, João et al. 2009) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten (jedoch nur in Kombination mit anderen Parametern) und Alzheimer-Demenz. Während Baldeiras et al. in ihrer Querschnittstudie von 2008 (Baldeiras, Santana et al. 2008) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Harnsäure und einer kognitiven Beeinträchtigung, respektive Demenz erkennen konnten, zeichnete sich in der Follow-up-Studie (longitudinale Beobachtung des MCI-Kollektivs aus 2008) eine signifikante Zunahme des Serum-Harnsäurespiegels in der Gruppe, die eine Demenz entwickelte, ab. Signifikant höhere Harnsäurewerte bei Probanden mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden Cervellati et al. (Cervellati, Cremonini et al. 2013). Zuliani et al. (Zuliani, Passaro et al. 2018) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz. Li et al. (Li, Ma et al. 2021) fanden eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und präklinischer Alzheimer-Krankheit.

Zwei Studien ergaben einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz:

Latourte et al. (Latourte, Soumare et al. 2017) fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und erhöhten Risiko für vaskuläre Demenz. Serdarevic et

al. (Serdarevic, Stanciu et al. 2020) fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und ischämischem Hirninfarkt bzw. vaskulärer Demenz.

Die unterschiedlichen Betrachtungen des Ausmaßes der kognitiven Beeinträchtigung, respektive der Art der Demenz erschwert die Vergleichbarkeit der einzelnen Publikationen.

In 26 Studien wurde lediglich die Assoziation zwischen Harnsäurewerten und einer Demenzdiagnose überprüft, während in anderen Studien die kognitive Leistungsfähigkeit und ihre Assoziation mit den Harnsäurewerten statistisch konkret betrachtet wurde.

13 Studien führten keine testpsychologische Untersuchung durch, während 57 Studien umfangreiche Assessment-Tools einsetzten. Die Spannbreite reichte dabei vom Einsatz des Minimental-Status-Test oder des Non-Motor Symptoms Questionnaire bis hin zu einer umfangreichen Testbatterie, die in der Lage ist detaillierte Domänen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu überprüfen. Eine Studie setzte darüber hinaus ein telefonisches Interview als Assessment-Tool ein (Perna, Mons et al. 2016).

Ferner ist nicht auszuschließen, dass sich die Diagnostik einzelner Demenzformen im Laufe der Zeit verändert. So könnte beispielsweise eine Alzheimer-Demenz auch eine vaskuläre Ursache bzw. Komponente aufweisen.

Nur ein Teil der Untersuchungen setzten für die Diagnostik eine cerebrale Bildgebung (beispielsweise Boccardi, Carino et al. 2021, Gackowski, Rozalski et al. 2008) oder zusätzlich eine SPECT-Untersuchung ein (Baldeiras, Santana et al. 2010).

Durch das umfangreiche Spektrum von Untersuchungsinstrumenten zur Erfassung einer kognitiven Störung, respektive einer Demenz ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert (Then, Luck et al. 2013).

5.3 Harnsäurewerte und harnsäurebeeinflussende Medikation

Von den 27 Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz fanden, schlossen zehn Publikationen eine Therapie mit harnsäuresenkenden Medikamenten und eine Publikation konkret die Therapie mit Allopurinol aus, während eine Studie eine harnsäuresenkende Therapie einschloss. Eine gesonderte statistische Betrachtung erfolgte nicht. 15 Publikationen beinhalteten keine Angaben bezüglich einer harnsäuresenkenden Therapie.

Von den 15 Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz fanden, schlossen zwei Publikationen die Therapie mit harnsäuresenkenden Medikamenten ein und vier Publikationen schlossen diese aus. Neun Publikationen beinhalteten keine Angaben bezüglich einer harnsäuresenkenden Therapie.

Elf Publikationen fanden keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz. Davon schlossen zwei Studien harnsäuresenkende Medikamente aus und eine Publikation eine harnsäuresenkende Therapie ein. Bei acht Publikationen fanden sich keine Daten bezüglich einer harnsäuresenkenden Therapie.

Eine ähnlich heterogene Situation bot sich in sämtlichen Gruppen im Hinblick auf harnsäurebeeinflussende Medikamente, wie beispielsweise die Einnahme von Diuretika oder Acetylsalicylsäure, die den Harnsäurespiegel neben anderen Medikamenten beeinflussen können (Kellner 2010).

Sämtliche betrachteten Publikationen verzichteten auf die Erhebung von Medikamentenspiegeln um die Adhärenz zu überprüfen und etwaige Einflüsse auf den Harnsäurespiegel zu kontrollieren.

Die unterschiedlichen oder fehlenden Daten im Hinblick auf eine harnsäuresenkende oder harnsäurebeeinflussende Medikation erschwert die Vergleichbarkeit und Beurteilbarkeit der Ergebnisse.

5.4 Harnsäurewerte und Komorbiditäten, Ernährung, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität

Das Spektrum bezüglich der Erhebung von Komorbiditäten zeigte in der Zusammenschau sämtlicher Studien, vermutlich auch in Abhängigkeit von deren Fokus, eine große Spannweite. So erhoben manche Publikationen nur wenige Daten (exemplarisch: Cascalheira, João et al. 2009; Can, Varlibas et al. 2013; Euser, Hofman et al. 2009; Iuliano, Monticolo et al. 2010) während andere einen umfangreichen Katalog an Komorbiditäten für ihre Studien (exemplarisch: Kim, Byun et al. 2020; Tuven, Soysal et al. 2017 etc.) oder beispielsweise ein ausführliches Lipidprofil erhoben (Molshatzki, Weinstein et al. 2015). Ein ähnlich breites Spektrum zeichnete sich bei der Definition der Ausschlusskriterien ab.

Zwölf Publikationen erhoben Daten zur Ernährung und drei Publikationen zum Lebensstil ihrer Probanden. Eine Studie erfasste die Daten eines Ernährungstagebuchs über drei Tage (Zafrilla, Mulero et al. 2006), während zwei Veröffentlichungen, die Daten zur Ernährung via Tools erhoben (Cankurtaran, Yesil et al. 2013, Kueider, An et al. 2017). Drei Publikationen erfassten Daten zum Lebensstil, während drei Studien Daten zu körperlicher Aktivität erhoben (Cicero, Desideri et al. 2015, Li, Dong et al. 2010, Rinaldi, Polidori et al. 2003).

Zahlreiche Publikationen erhoben Daten des Body-Mass-Index, wobei das Körpergewicht nicht mit den Harnsäurewerten assoziiert ist (Wolfram und Gröbner 2013).

20 Publikationen erwähnten Daten bezüglich eines Alkoholkonsums, wobei auch hier die Daten zwischen detaillierten Angaben (nie/früher/aktiv; Kim, Byun et al. 2020), zeitlichen

Eingrenzungen (kein Konsum in den letzten 4 Wochen; Tuven, Soysal et al. 2017) oder bloßer Angabe eines Konsums variierten.

Ein ähnlicher Befund zeigte sich bei der Betrachtung der Publikationen im Hinblick auf den Nikotinkonsum.

Die Harnsäurespiegel sind von vielen Faktoren abhängig und beispielsweise mit Ernährung, Nierenerkrankungen, metabolischem Syndrom, arterieller Hypertonie (Major 2019), Diabetes mellitus (Park, Jo et al. 2020) und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (Kanbay, Segal et al. 2013).

In der Untersuchung von Cascalheira et al. (Cascalheira, João et al. 2009) lag beispielsweise der Anteil der an Diabetes mellitus Erkrankten in der Kontrollgruppe bei 8,6% und in den Untersuchungsgruppen bei 15%. Aufgrund der Interaktionen mit dem Harnsäurespiegel ist eine Verfälschung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Bei Hatanaka et al. (Hatanaka, Hanyu et al. 2015) lag wiederum die Anzahl der vaskulären Risikofaktoren in der Kontrollgruppe höher.

Der Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und Alkoholkonsum (Bode, Bode et al. 1977), sowie Ernährung (Kiltz, Alten et al. 2016) ist ebenfalls belegt. Der Wegfall eines Alkoholkonsums, beispielsweise bei progredient dementen Patienten, könnte zur Beeinflussung des Harnsäurespiegels, konkret zu niedrigeren Harnsäurewerten, beitragen. Neun Publikationen, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiven Defiziten fanden, berücksichtigten den Alkoholkonsum.

Auch für die Entwicklung einer Demenz gelten neben Nikotin-/Alkoholkonsum (Bickel 2006), Übergewicht (Norton, Matthews et al. 2014), Depression (Reischies, Geiselman et al. 1997), beispielsweise Bluthochdruck und weitere metabolisch-vaskuläre Risikofaktoren als begünstigend (Gonder, von Schacky et al. 2019). Ferner ist das Essverhalten von an einer Demenz Erkrankten oftmals verändert und ist beispielsweise durch eine verminderte oder vermehrte Menge der Nahrungsaufnahme und/oder einer Vorliebe für Süßigkeiten geprägt (Cipriani, Carlesi et al. 2016). Primär nutritive Effekte auf die Harnsäure sind damit nicht auszuschließen.

Die alterierten Ernährungsgewohnheiten, begleitet von weiteren Stoffwechselveränderungen, beispielsweise einer physiologischen Niereninsuffizienz (Banas, Amann et al. 2014) können wiederum den Harnsäurespiegel beeinflussen.

Die Heterogenität der Daten bezüglich Komorbiditäten, Ernährung, Alkohol-/Nikotinkonsum, sowie körperlicher Aktivität beeinträchtigen die Vergleichbarkeit der einzelnen Publikationen.

5.5 Harnsäurewerte und Population, sowie longitudinaler Verlauf

Die Zusammensetzung des Kollektivs der Studien verdeutlicht ein breites Spektrum und zeigt Differenzen im Hinblick auf die Anzahl, das Alter und die Geschlechterverteilung.

Vannorsdall et al. (Vannorsdall, Kueider et al. 2014) untersuchten beispielsweise ausschließlich ein weibliches Kollektiv.

Li et al. (Li, Dong et al. 2010) untersuchten eine überdurchschnittliche betagte Population (90- bis 100-Jährige), während Li et al. (Li, Ma et al. 2021) Probanden zwischen 40 bis 90 Jahren in ihre Untersuchung einschlossen.

In der Studie von Cervellati et al. (Cervellati, Cremonini et al. 2013) zeigte sich beispielsweise ein deutlicher Altersunterschied zwischen Demenzgruppe (durchschnittlich 77,9 Jahre) und Kontrollgruppe (durchschnittlich 65,7 Jahre). In der Publikation von Can et al. (Can, Varlibas et al. 2013) war die Kontrollgruppe im Vergleich zur Demenzgruppe knapp 8 Jahre jünger.

Bei 47 Publikationen handelte es sich um Querschnittsstudien. Von 47 Längsschnittstudien werteten 14 Publikationen retrospektiv Daten aus, während zehn Studien die Daten prospektiv erfassten. Die Beobachtungszeiträume der longitudinalen Studien differierten zwischen einem Jahr (Bowman, Shannon et al. 2010) und 24 Jahren (Alam, Wu et al. 2020).

In der Gruppe der Studien, die einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz fanden, handelte es sich um 25 Querschnittsstudien und zwei Längsschnittstudien. Eine retrospektive Betrachtungsweise wählte davon eine Publikation, während die andere Längsschnittstudie prospektiv angelegt war.

In der Gruppe der Studien, die einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz fanden, handelte es sich um elf Querschnittsstudien und vier longitudinale Studien, wovon drei Publikationen prospektiv angelegt waren und eine Arbeit retrospektiv Daten auswertete.

Die Studien die keinen Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz fanden, beinhalteten fünf prospektive Längsschnittstudien, sowie fünf Querschnittsstudien.

Die Gruppe der Studien, die einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einer besseren kognitiven Leistung ableiten konnte, beinhaltete fünf retrospektive Längsschnittstudien, zwei prospektive Längsschnittstudien und vier Querschnittstudien.

Bei Frauen ist die Menopause durch Hormonveränderungen (Abnahme der Östrogenspiegel) mit einem Anstieg der Harnsäurespiegels assoziiert (Loew and Staib 1996). Eine Hormonersatztherapie in der Menopause kann wiederum zu einer Absenkung des Harnsäurespiegels beitragen (Hak and Choi 2008).

Die Harnsäurespiegel unterliegen auch mit zunehmendem Alter und damit mit der Dauer des longitudinalen Verlaufs einer Studie, zahlreichen Einflüssen (physiologische Niereninsuffizienz, Veränderung der Ernährung etc.).

Die Häufigkeit einer kognitiven Beeinträchtigung oder einer dementiellen Entwicklung nimmt mit steigendem Alter zu (Stoppe 2008) und damit ist das Risiko einer Demenzentwicklung in Studien mit langer Dauer unabhängig von Außeneinflüssen erhöht. Eine Studie untersuchte beispielsweise Bewohner eines Pflegeheims und damit ausschließlich Probanden, die ohnehin über ein höheres Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung verfügen (Mendez-Hernandez, Salas-Pacheco et al. 2015).

Die heterogenen Populationen und die unterschiedliche Dauer der einzelnen Studien erschweren deren Vergleichbarkeit.

Ferner ist anzumerken, dass die überwiegende Anzahl von Querschnittsstudien die Aussagekraft bezüglich kausaler Zusammenhänge einschränkt (Benesch and Steiner 2018) und diese die anzunehmenden Fluktuationen des Harnsäurespiegels nur bedingt erfassen können.

5.6 Studien zu Gicht, respektive harnsäuresenkende Therapie und Demenzrisiko

Bei den vier Originalarbeiten und einer Sekundäranalyse handelt es sich um Publikationen, die ausschließlich auf der retrospektiven Auswertung von Gesundheitsdaten von Krankenversicherungen basieren.

Hong et al. (Hong, Lan et al. 2015) fanden eine Assoziation zwischen Gicht und einem verminderten Demenzrisiko. Harnsäuresenkende oder harnsäurebeeinflussende Medikamente wurden dabei nicht berücksichtigt. Ferner lagen keine Daten zu Harnsäurewerten vor.

Einen Zusammenhang zwischen Gicht und einem verminderten Risiko von Alzheimer-Demenz fanden Lu et al. (Lu, Dubreuil et al. 2016). Auch diese Studie basierte ausschließlich auf den Daten der Krankenversicherung Englands. Die Autoren berücksichtigten bei ihren Auswertungen die harnsäuresenkende Medikation.

Engel et al. (Engel, Gomm et al. 2018) fanden bei der Auswertung von Daten einer Krankenkasse einen Zusammenhang zwischen Gicht/Hyperurikämie und einem leicht verminderten Demenz-Risiko, unabhängig von der Einnahme einer harnsäuresenkenden Medikation.

Einen Zusammenhang zwischen Gicht und einem erhöhten Demenzrisiko fanden Singh et al. (Singh und Cleveland 2018). Ferner fanden die Autoren in ihrer Sekundärstudie (Singh and Cleveland 2018) einen Zusammenhang zwischen höheren Dosierungen von Allopurinol und Febuxostat (jeweils harnsäuresenkende Medikation) und einem geringeren Demenzrisiko.

Einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benzbromaron (harnsäuresenkendes Medikament) und einem verminderten Demenzrisiko insbesondere im Alter zwischen 50 und 64 Jahren fanden Chuang et al. (Chuang, Wang et al. 2020). Die Untersuchung berücksichtigte dabei sowohl die Einnahme harnsäurebeeinflussender, als auch harnsäuresenkender Medikamente.

Sämtliche Studien beinhalten keine Daten bezüglich der Harnsäurewerte, womit eine Einschätzung der eigentlichen Harnsäurespiegel nicht möglich ist. So sind nicht bei allen Gichtanfällen die Harnsäurewerte erhöht (Gross 2021). Ferner ist nicht auszuschließen, dass, Adhärenz vorausgesetzt, Harnsäurespiegel auch unter Therapie erhöht sind.

Die Diagnosen Gicht, sowie Demenz basieren in den Untersuchungen ausschließlich auf den Auswertungen der Codes der ICD-9 oder ICD-10-Klassifikation. Dabei bleibt unklar, ob es sich um eine fachärztlich fundierte Diagnosestellung handelt. Die Nutzung und Auswertung von Sekundärdaten ist vermutlich für die Gesundheitsökonomie unerlässlich, dennoch besteht hier auch die Gefahr einer Anfälligkeit für Störfaktoren oder gegebenenfalls Fehlinterpretationen (Reinhold, Andersohn et al. 2011).

Die Auswertung der medikamentösen Therapie erfolgte anhand von Verordnungen/Rezeptierungen und eine Überprüfung der Medikamentenadhärenz ist auf diesem Weg nicht möglich.

Obgleich die Daten dieser Publikationen für gesundheitsökonomische Aspekte sicherlich unerlässlich sind, ist eine Auswertung im Hinblick auf die Fragestellung inwieweit eine Senkung der Harnsäurespiegel das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung oder gar Demenz erhöht, nur sehr eingeschränkt zu bewerten.

5.7 Metanalysen

Auch Metaanalysen, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz befassen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Khan et al. (Khan, Quinn et al. 2016) schlossen 46 Studien in ihre Metaanalyse ein und fanden unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der Demenzform. Eine schwache Assoziation zeigte sich zwischen niedrigen Harnsäurewerten und Demenz. Ein deutlicherer Zusammenhang fand sich zwischen Harnsäurewerten und Alzheimer-Demenz und Parkinson-Demenz. Eine Korrelation zwischen Harnsäurewerten und MMST-Scores fand sich nicht. In der Metaanalyse dominiert die Anzahl von Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien gegenüber Langzeitstudien.

Zhou et al. (Zhou, Zhong et al. 2021) werteten in ihrer Metaanalyse 23 Publikationen aus und fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigeren Harnsäurewerten und ein potentiell erhöhtes Risiko für Alzheimer-Demenz, sowie Parkinson-Demenz, jedoch nicht für vaskuläre

Demenz. Die Autoren analysierten die einzelnen Publikationen insbesondere unter Fokussierung der Harnsäuregradienten.

11 Studien schlossen Chen et al. (Chen, Guo et al. 2014) für ihre Metaanalyse im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegeln und Alzheimer-Demenz ein. Einen signifikanten Unterschied der Harnsäurewerte fanden die Autoren nicht.

In der Metaanalyse von Du et al. (Du, Xu et al. 2016) wurden 24 Publikationen ausgewertet. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einem verminderten Risiko für Alzheimer-Demenz. In der Untersuchung dominieren Fall-Kontroll-Studien, während nur drei Langzeitstudien eingeschlossen wurden.

Die Metaanalysen verdeutlichen nochmals die heterogenen Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und Demenz.

Die Auswahl der Publikationen differiert zwischen den einzelnen Metaanalysen nicht nur in der Anzahl, sondern auch in der Art der Studien bzw. deren Auswahl.

6 Limitationen

Die verfügbaren Publikationen sind in einem Ausmaß unterschiedlich, dass ein Vergleich der Ergebnisse sehr schwierig ist.

In fast allen Studien sind die Angaben zu eingenommenen Medikamenten ungenau oder unvollständig.

Soweit Zusammenhänge mit der Einnahme von harnsäuresenkenden Medikamenten untersucht wurden, erfolgte dies ausnahmslos ohne Analyse der Arzneimittelspiegel und damit ohne Beleg der Medikamenteneinnahme.

Die Analysen von Versicherungsdaten basieren auf Informationen, für die keine standardisierte einheitliche Datenerfassung belegt ist.

Der Bereich „Harnsäure“ ist in vielen Studien nicht das zentrale Studienobjekt, sondern Nebenprodukt einer mit anderen Zielen konzipierten Untersuchung.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage: gibt es einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und der Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen oder Demenz?

Immer wieder wird in den Medien darüber berichtet, dass niedrige Harnsäurewerte das Risiko z.B. für die Entwicklung einer Demenz erhöhen könnten, und in der Folge setzen Patienten ihre harnsäuresenkende Medikation ab.

Nun weiß man aber inzwischen, dass hohe Harnsäurespiegel nicht nur zu Gichtanfällen und Harnsäuretophi führen können, sondern dass hohe Harnsäure ein eigenständiger Risikofaktor für Atherosklerose, Niereninsuffizienz, Fettleber oder Herzrhythmusstörungen – um nur das Wichtigste zu nennen – ist, und dass eine Normalisierung der Harnsäurespiegel diese Risiken deutlich reduziert.

Da diese Behandlung bedeutsam ist, ist es wichtig, die Frage zu klären, ob es einen wissenschaftlichen Beleg gibt, dass niedrige Harnsäurewerte andere Krankheiten wie etwa Demenz verursachen können.

Um die Frage zu klären, wurden 41 Originalarbeiten und 28 Sekundäranalysen ausgewertet, die sich in ihrer Methodik und in ihren Ergebnissen deutlich unterschieden.

23 Originalarbeiten und vier Sekundäranalysen fanden einen Zusammenhang zwischen niedrigen Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung bzw. Demenz.

Hingegen fanden sechs Originalarbeiten und neun Sekundäranalysen eine Assoziation zwischen höheren Harnsäurewerten und kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz.

10 Sekundäranalysen und eine Originalarbeit konnten einen Zusammenhang zwischen höheren Harnsäurewerten und einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit finden, während sechs Originalarbeiten und sechs Sekundäranalysen keinen Zusammenhang fanden.

Die verfügbaren Publikationen zum Thema sind so grundsätzlich unterschiedlich, dass ein sinnvoller Vergleich der einzelnen Studien kaum möglich ist. Es fand sich nicht eine Studie, die die Frage eines Zusammenhangs zwischen Höhe des Harnsäurespiegels und der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen als zentrales Studienziel hatte.

In der Zusammenschau der verfügbaren Studienergebnisse ergibt sich folgendes Ergebnis:

Die verschiedenen Studien kommen zu unterschiedlichen, teils divergierenden, Ergebnissen. Es gibt keinen wissenschaftlichen Konsens dafür, dass niedrige Harnsäurespiegel das Risiko für die Entwicklung von kognitiven Beeinträchtigungen oder Demenz erhöhen.

8 Literaturverzeichnis

Afsar, B., R. Elsurer, A. Covic, R. J. Johnson and M. Kanbay (2011). "Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease." *Am J Nephrol* 34(1): 49-54.

Ahlskog, J. E., R. J. Uitti, P. A. Low, G. M. Tyce, K. K. Nickander, R. C. Petersen and E. Kokmen (1995). "No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease." *Mov Disord* 10(5): 566-573.

Al-khateeb, E., A. Althaher, M. Al-khateeb, H. Al-Musawi, O. Azzouqah, S. Al-Shweiki and Y. Shafagoj (2015). "Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians." *J Alzheimers Dis* 44(3): 859-865.

Alam, A. B., A. Wu, M. C. Power, N. A. West and A. Alonso (2020). "Associations of serum uric acid with incident dementia and cognitive decline in the ARIC-NCS cohort." *J Neurol Sci* 414: 11686: 1-17.

Ames, B. N., R. Cathcart, E. Schwiers and P. Hochstein (1981). "Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 78(11): 6858-6862.

Annanmaki, T., A. Muuronen and K. Murros (2007). "Low plasma uric acid level in Parkinson's disease." *Mov Disord* 22(8): 1133-1137.

Annanmaki, T., A. Pessala-Driver, L. Hokkanen and K. Murros (2008). "Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* 14(7): 576-578.

Annanmaki, T., M. Pohja, T. Parviainen, P. Hakkinen and K. Murros (2011). "Uric acid and cognition in Parkinson's disease: a follow-up study." *Parkinsonism Relat Disord* 17(5): 333-337.

Antoniak, M., M. Pugliatti, R. Hubbard, J. Britton, S. Sotgiu, A. D. Sadovnick, I. M. Yee, M. A. Cumsille, J. A. Bevilacqua and S. Burdett (2003). "Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population." *Neuroepidemiology* 22(6): 316-325.

Baldeiras, I., I. Santana, M. T. Proenca, M. H. Garrucho, R. Pascoal, A. Rodrigues, D. Duro and C. R. Oliveira (2008). "Peripheral oxidative damage in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* 15(1): 117-128.

Baldeiras, I., I. Santana, M. T. Proenca, M. H. Garrucho, R. Pascoal, A. Rodrigues, D. Duro and C. R. Oliveira (2010). "Oxidative damage and progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment." *J Alzheimers Dis* 21(4): 1165-1177.

Banas, M., K. Amann und E. Schaeffner (2014). "Nierenveränderungen im Alter." *Der Nephrologe* 9(1): 11-19.

Bardin, T. und P. Richette (2017). "Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options." *BMC Med* 15(1): 123.

Benesch, M. and E. Steiner (2018). *Klinische Studien lesen und verstehen*, UTB.

Bengtsson, C., G. Blohmé, L. Hallberg, T. Hällström, B. Isaksson, K. Korsan-Bengtson, G. Rybo, E. Tibblin, G. Tibblin and H. Westerberg (1973). "The study of women in Gothenburg 1968-1969--a population study. General design, purpose and sampling results." *Acta Med Scand* 193(4): 311-318.

Beydoun, M. A., J. A. Canas, G. A. Dore, H. A. Beydoun, O. S. Rostant, M. T. Fanelli-Kuczmarski, M. K. Evans and A. B. Zonderman (2016). "Serum Uric Acid and Its Association with Longitudinal Cognitive Change Among Urban Adults." *J Alzheimers Dis* 52(4): 1415-1430.

Bickel, H. (2006). "Rauchen und Alkoholkonsum als Risikofaktoren einer Demenz im Alter." *Sucht* 52(1): 48-59.

Boccardi, V., S. Carino, E. Marinelli, M. Lapenna, G. Caironi, A. R. Bianco, R. Cecchetti, C. Ruggiero and P. Mecocci (2021). "Uric acid and late-onset Alzheimer's disease: results from the ReGAI 2.0 project." *Aging Clin Exp Res* 33(2): 361-366.

Boccardi, V., M. Conestabile Della Staffa, M. Baroni, S. Ercolani, M. F. Croce, C. Ruggiero and P. Mecocci (2017). "Prevalence and Correlates of Behavioral Disorders in Old Age Subjects with Cognitive Impairment: Results from the ReGAI Project." *J Alzheimers Dis* 60(4): 1275-1283.

Bode, C., J. Bode, C. Pohl, H. Dürr and G. Martini (1977). Einfluß einer chronischen Alkoholzufuhr auf die Ausscheidung von Harnsäure und Harnsäuremetaboliten im Urin. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Springer*: 415-417.

Bowman, G. L., J. Shannon, B. Frei, J. A. Kaye and J. F. Quinn (2010). "Uric acid as a CNS antioxidant." *J Alzheimers Dis* 19(4): 1331-1336.

Byun, M. S., D. Yi, J. H. Lee, Y. M. Choe, B. K. Sohn, J. Y. Lee, H. J. Choi, H. Baek, Y. K. Kim, Y. S. Lee, C. H. Sohn, I. Mook-Jung, M. Choi, Y. J. Lee, D. W. Lee, S. H. Ryu, S. G. Kim, J. W. Kim, J. I. Woo and D. Y. Lee (2017). "Korean Brain Aging Study for the Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's Disease: Methodology and Baseline Sample Characteristics." *Psychiatry Investig* 14(6): 851-863.

Can, M., F. Varlibas, B. Guven, O. Akhan and G. A. Yuksel (2013). "Ischemia modified albumin and plasma oxidative stress markers in Alzheimer's disease." *Eur Neurol* 69(6): 377-380.

Cankurtaran, M., Y. Yesil, M. E. Kuyumcu, Z. A. Ozturk, B. B. Yavuz, M. Halil, Z. Ulger, E. S. Cankurtaran and S. Ariogul (2013). "Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* 33(4): 1051-1058.

Carantoni, M., G. Zuliani, M. R. Munari, K. D'Elia, E. Palmieri and R. Fellin (2000). "Alzheimer disease and vascular dementia: relationships with fasting glucose and insulin levels." *Dement Geriatr Cogn Disord* 11(3): 176-180.

Carrillo, M. C., L. J. Bain, G. B. Frisoni and M. W. Weiner (2012). "Worldwide Alzheimer's disease neuroimaging initiative." *Alzheimers Dement* 8(4): 337-342.

Cascalheira, J. F., S. S. João, S. S. Pinhanços, R. Castro, M. Palmeira, S. Almeida, M. C. Faria and F. C. Domingues (2009). "Serum homocysteine: Interplay with other circulating and genetic factors in association to Alzheimer's type dementia." *Clinical Biochemistry* 42(9): 783-790.

Cervellati, C., E. Cremonini, C. Bosi, S. Magon, A. Zurlo, C. M. Bergamini and G. Zuliani (2013). "Systemic oxidative stress in older patients with mild cognitive impairment or late onset Alzheimer's disease." *Curr Alzheimer Res* 10(4): 365-372.

Chen, C., X. Li, Y. Lv, Z. Yin, F. Zhao, Y. Liu, C. Li, S. Ji, J. Zhou and Y. Wei (2021). "High blood uric acid is associated with reduced risks of mild cognitive impairment among older adults in China: a 9-year prospective cohort study." *Frontiers in aging neuroscience* 13: 1-8.

Chen, X., X. Guo, R. Huang, Y. Chen, Z. Zheng and H. Shang (2014). "Serum Uric Acid Levels in Patients with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis." *PLOS ONE* 9(4): e94084: 1-9.

Chuang, T. J., Y. H. Wang, J. C. Wei and C. J. Yeh (2020). "Association Between Use of Anti-gout Preparations and Dementia: Nested Case-Control Nationwide Population-Based Cohort Study." *Front Med (Lausanne)* 7: 607808: 1-10.

Cicero, A. F., G. Desideri, G. Grossi, R. Urso, M. Rosticci, S. D'Addato, C. Borghi and G. Brisighella Heart Study (2015). "Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: data from the Brisighella Study." *Intern Emerg Med* 10(1): 25-31.

Cipriani, G., C. Carlesi, C. Lucetti, S. Danti and A. Nuti (2016). "Eating behaviors and dietary changes in patients with dementia." *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®* 31(8): 706-716.

De Giorgi, A., F. Fabbian, M. Pala, R. Tiseo, C. Parisi, E. Misurati and R. Manfredini (2015). "Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function "Gout kills more wise men than simple"." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(4): 640-646.

Descovich, G. C. (1990). "The Brisighella Heart Study: an interim report." *Eur Heart J* 11 Suppl H: 32-37.

Deuschl, G. und W. Maier (2016). "S3-Leitlinie Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie." Online www.dgn.org/leitlinien.

Du, N., D. Xu, X. Hou, X. Song, C. Liu, Y. Chen, Y. Wang and X. Li (2016). "Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk." *Mol Neurobiol* 53(4): 2594-2599.

Duncan, G. W., T. K. Khoo, S. Y. Coleman, C. Brayne, A. J. Yarnall, J. T. O'Brien, R. A. Barker and D. J. Burn (2014). "The incidence of Parkinson's disease in the North-East of England." *Age Ageing* 43(2): 257-263.

Engel, B., W. Gomm, K. Broich, W. Maier, K. Weckbecker and B. Haenisch (2018). "Hyperuricemia and dementia - a case-control study." *BMC Neurol* 18(1): 131, 1-7.

Engel, B. and H. Prautzsch (2019). "Häufige Gichtanfälle und chronische Gicht." *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin S2e-Leitlinie*.

Euser, S. M., A. Hofman, R. G. Westendorp and M. M. Breteler (2009). "Serum uric acid and cognitive function and dementia." *Brain* 132(Pt 2): 377-382.

Evans, M. K., J. M. Lepkowski, N. R. Powe, T. LaVeist, M. F. Kuczmarski and A. B. Zonderman (2010). "Healthy aging in neighborhoods of diversity across the life span (HANDLS): overcoming barriers to implementing a longitudinal, epidemiologic, urban study of health, race, and socioeconomic status." *Ethn Dis* 20(3): 267-275.

FAZ.Net (2015). Gicht statt Demenz. <http://www.faz.net/aktuell/wissen/medizin-ernaehrung/alzheimer-niedriges-demenz-risiko-bei-gicht-kranken-13623889.html>.

- Ferrucci, L. (2008). "The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(12): 1416-1419.
- Ferrucci, L., S. Bandinelli, E. Benvenuti, A. Di Iorio, C. Macchi, T. B. Harris and J. M. Guralnik (2000). "Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI study." *J Am Geriatr Soc* 48(12): 1618-1625.
- Fried, L. P., K. Bandeen-Roche, J. D. Kasper and J. M. Guralnik (1999). "Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study." *J Clin Epidemiol* 52(1): 27-37.
- Fujinaga, S., A. Ito, M. Nakagawa, T. Watanabe, Y. Ohtomo and T. Shimizu (2013). "Posterior reversible encephalopathy syndrome with exercise-induced acute kidney injury in renal hypouricemia type 1." *Eur J Pediatr* 172(11): 1557-1560.
- Gackowski, D., R. Rozalski, A. Siomek, T. Dziaman, K. Nicpon, M. Klimarczyk, A. Araszkiewicz and R. Olinski (2008). "Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia." *J Neurol Sci* 266(1-2): 57-62.
- Glantzounis, G. K., E. C. Tsimoyiannis, A. M. Kappas and D. A. Galaris (2005). "Uric acid and oxidative stress." *Curr Pharm Des* 11(32): 4145-4151.
- Goldbourt, U., D. Brunner, S. Behar and H. Reicher-Reiss (1998). "Baseline characteristics of patients participating in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study." *European heart journal* 19 Suppl H: H42-47.
- Gonder, U., C. von Schacky, N. Worm, B. Lechner, M. Bock and K. Lechner (2019). "Demenz und metabolisch-vaskuläre Risikofaktoren: Möglichkeiten der Prävention." *Dtsch Med Wochenschr* 144(17): 1212-1217.
- Gonzalez-Aramburu, I., P. Sanchez-Juan, S. Jesus, A. Gorostidi, E. Fernandez-Juan, F. Carrillo, M. Sierra, P. Gomez-Garre, M. T. Caceres-Redondo, J. Berciano, J. Ruiz-Martinez, O. Combarros, P. Mir and J. Infante (2013). "Genetic variability related to serum uric acid concentration and risk of Parkinson's disease." *Mov Disord* 28(12): 1737-1740.
- González-Aramburu, I., P. Sánchez-Juan, M. Sierra, E. Fernández-Juan, C. Sánchez-Quintana, J. Berciano, O. Combarros and J. Infante (2014). "Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 20(6): 637-639.
- Gresser, U., B. Gathof and N. Zöllner (1990). "Uric acid levels in southern Germany in 1989. A comparison with studies from 1962, 1971, and 1984." *Klin Wochenschr* 68(24): 1222-1228.
- Gross, M. (2021). "Harnsäure." *MMW-Fortschritte der Medizin* 163(19): 62-63.
- Hak, A. E. and H. K. Choi (2008). "Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Arthritis research & therapy* 10(5): 1-7.
- Hatanaka, H., H. Hanyu, R. Fukasawa, K. Hirao, S. Shimizu, H. Kanetaka and T. Iwamoto (2015). "Differences in peripheral oxidative stress markers in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia patients." *Geriatr Gerontol Int* 15 Suppl 1: 53-58.

Hofman, A., M. M. Breteler, C. M. van Duijn, G. P. Krestin, H. A. Pols, B. H. Stricker, H. Tiemeier, A. G. Uitterlinden, J. R. Vingerling and J. C. Witteman (2007). "The Rotterdam Study: objectives and design update." *Eur J Epidemiol* 22(11): 819-829.

Hong, J. Y., T. Y. Lan, G. J. Tang, C. H. Tang, T. J. Chen and H. Y. Lin (2015). "Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study." *Arthritis Res Ther* 17: 139: 1-7.

Huang, S. Y., J. X. Zhu, X. N. Shen, W. Xu, Y. H. Ma, H. Q. Li, Q. Dong, L. Tan and J. T. Yu (2020). "Prevalence of the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study." *J Alzheimers Dis* 75(2): 483-492.

Irizarry, M. C., R. Raman, M. A. Schwarzschild, L. M. Becerra, R. G. Thomas, R. C. Peterson, A. Ascherio and P. S. Aisen (2009). "Plasma urate and progression of mild cognitive impairment." *Neurodegener Dis* 6(1-2): 23-28.

Iuliano, L., R. Monticolo, G. Straface, I. Spoletini, W. Gianni, C. Caltagirone, P. Bossu and G. Spalletta (2010). "Vitamin E and enzymatic/oxidative stress-driven oxysterols in amnesic mild cognitive impairment subtypes and Alzheimer's disease." *J Alzheimers Dis* 21(4): 1383-1392.

Kanbay, M., M. Segal, B. Afsar, D.-H. Kang, B. Rodriguez-Iturbe and R. J. Johnson (2013). "The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease." *Heart* 99(11): 759-766.

Kandasamy, S., S. Gopalakrishnan, M. Kavitha, G. Harish and P. Cerline (2020). "The Association between Serum Uric Acid Level and Dementia in Geriatric Population—A Case—Control Study." *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY* 8(4): 40-44.

Kasa, M., T. J. Bierma, F. Waterstraat, Jr., M. Corsaut and S. P. Singh (1989). "Routine blood chemistry screen: a diagnostic aid for Alzheimer's disease." *Neuroepidemiology* 8(5): 254-261.

Kellner, H. (2010). "Gelenk über Nacht schmerzhaft geschwollen." *MMW-Fortschritte der Medizin* 152(51): 38-39.

Kessing, R. (2020). "Gicht-Patienten erreichen selten Therapieziele." *Aktuelle Rheumatologie* 45(03): 213-213.

Khan, A. A., T. J. Quinn, J. Hewitt, Y. Fan and J. Dawson (2016). "Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis." *Age (Dordr)* 38(1): 16: 1-11.

Kiltz, U., R. Alten, M. Fleck, K. Krüger, B. Manger, U. Müller-Ladner, H. Nüßlein, M. Reuss-Borst, A. Schwarting and H. Schulze-Koops (2016). "Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich)." *Zeitschrift für Rheumatologie* 75(2): 11-60.

Kiltz, U., V. Buschhorn-Milberger, K. Vaupel and J. Braun (2021). "Gicht: aktuelle Epidemiologie, Komorbiditäten, Komplikationen und sozioökonomische Konsequenzen." *Aktuelle Rheumatologie* 46(01): 36-41.

Kim, J. W., M. S. Byun, D. Yi, J. H. Lee, S. Y. Jeon, K. Ko, G. Jung, H. N. Lee, J. Y. Lee, C. H. Sohn, Y. S. Lee, S. A. Shin, Y. K. Kim and D. Y. Lee (2020). "Serum Uric Acid, Alzheimer-Related Brain Changes, and Cognitive Impairment." *Front Aging Neurosci* 12: 160: 1-9.

- Kim, T. S., C. U. Pae, S. J. Yoon, W. Y. Jang, N. J. Lee, J. J. Kim, S. J. Lee, C. Lee, I. H. Paik and C. U. Lee (2006). "Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease." *Int J Geriatr Psychiatry* 21(4): 344-348.
- Kivipelto, M., F. Mangialasche, H. M. Snyder, R. Allegri, S. Andrieu, H. Arai, L. Baker, S. Belleville, H. Brodaty and S. M. Brucki (2020). "World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia." *Alzheimer's & Dementia* 16(7): 1078-1094.
- Kueider, A. M., Y. An, T. Tanaka, M. H. Kitner-Triolo, S. Studenski, L. Ferrucci and M. Thambisetty (2017). "Sex-Dependent Associations of Serum Uric Acid with Brain Function During Aging." *J Alzheimers Dis* 60(2): 699-706.
- Latourte, A., A. Soumare, T. Bardin, F. Perez-Ruiz, S. Debette and P. Richette (2017). "Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study." *Ann Rheum Dis* 77:328-335.
- Lee, H. R., J. H. Park, S. W. Han and J. S. Baik (2018). "Cognition, Olfaction and Uric Acid in Early de novo Parkinson's Disease." *J Mov Disord* 11(3): 139-144.
- Li, J., B. R. Dong, P. Lin, J. Zhang and G. J. Liu (2010). "Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians." *Exp Gerontol* 45(5): 331-335.
- Li, L. L., Y. H. Ma, Y. L. Bi, F. R. Sun, H. Hu, X. H. Hou, W. Xu, X. N. Shen, Q. Dong, L. Tan, J. L. Yang and J. T. Yu (2021). "Serum Uric Acid May Aggravate Alzheimer's Disease Risk by Affecting Amyloidosis in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study." *J Alzheimers Dis* 81(1): 389-401.
- Liu, M., Y. He, B. Jiang, L. Wu, S. Yang, Y. Wang and X. Li (2014). "Association between Serum Uric Acid Level and Metabolic Syndrome and Its Sex Difference in a Chinese Community Elderly Population." *Int J Endocrinol* 2014: 754678: 1-9.
- Liu, M., J. Wang, J. Zeng and Y. He (2017). "Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly." *BMC Neurol* 17(1): 146: 1-6.
- Loew, D. und A. Staib (1996). *Gicht. Klinische Pharmakologie*, Springer-Verlag: 597-607.
- Löffler, W. (1990). *Hypourikämie. Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushalts*, Springer: 453-481.
- Löw, M., C. Stegmaier, H. Ziegler, D. Rothenbacher and H. Brenner (2004). "Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER-Studie)." *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129(49): 2643-2647.
- Lu, N., M. Dubreuil, Y. Zhang, T. Neogi, S. K. Rai, A. Ascherio, M. A. Hernan and H. K. Choi (2016). "Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study." *Ann Rheum Dis* 75(3): 547-551.
- Lv, Y., C. Mao, Z. Yin, F. Li, X. Wu and X. Shi (2019). "Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS): a cohort profile." *BMJ Open* 9(10): e026513.

- Maesaka, J. K., G. Wolf-Klein, J. M. Piccione and C. M. Ma (1993). "Hypouricemia, Abnormal Renal Tubular Urate Transport, and Plasma Natriuretic Factor(s) in Patients with Alzheimer's Disease." *Journal of the American Geriatrics Society* 41(5): 501-506.
- Maetzler, W., A. K. Stapf, C. Schulte, A. K. Hauser, S. Lerche, I. Wurster, E. Schleicher, A. Melms and D. Berg (2011). "Serum and cerebrospinal fluid uric acid levels in lewy body disorders: associations with disease occurrence and amyloid-beta pathway." *J Alzheimers Dis* 27(1): 119-126.
- Major, T. (2019). "Harnsäurespiegel im Serum: genetische und ernährungsbedingte Einflüsse." *Dtsch Med Wochenschr*: 144.
- Mendez-Hernandez, E., J. Salas-Pacheco, L. Ruano-Calderon, A. Tellez-Valencia, J. Cisneros-Martinez, M. Barraza-Salas and O. Arias-Carrion (2015). "Lower uric Acid linked with cognitive dysfunction in the elderly." *CNS Neurol Disord Drug Targets* 14(5): 564-566.
- Moccia, M., M. Picillo, R. Erro, C. Vitale, K. Longo, M. Amboni, G. Santangelo, E. Spina, A. De Rosa and G. De Michele (2014). "Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients?" *Parkinsonism & related disorders* 20(7): 772-775.
- Molshatzki, N., G. Weinstein, J. Y. Streifler, U. Goldbourt and D. Tanne (2015). "Serum uric acid and subsequent cognitive performance in patients with pre-existing cardiovascular disease." *PLoS One* 10(3): e0120862: 1-11.
- Norton, S., F. E. Matthews, D. E. Barnes, K. Yaffe and C. Brayne (2014). "Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data." *The Lancet Neurology* 13(8): 788-794.
- Pan, M., H. Gao, L. Long, Y. Xu, M. Liu, J. Zou, A. Wu, X. Wei, X. Chen, B. Tang and Q. Wang (2013). "Serum uric acid in patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a cross-sectional study." *Neuroimmunomodulation* 20(1): 19-28.
- Park, J. H., Y. I. Jo and J. H. Lee (2020). "Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia." *Korean J Intern Med* 35(6): 1291-1304.
- Pellecchia, M. T., R. Savastano, M. Moccia, M. Picillo, P. Siano, R. Erro, A. Vallenga, M. Amboni, C. Vitale, G. Santangelo and P. Barone (2016). "Lower serum uric acid is associated with mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: a 4-year follow-up study." *J Neural Transm (Vienna)* 123(12): 1399-1402.
- Perna, L., U. Mons, B. Schottker and H. Brenner (2016). "Association of cognitive function and serum uric acid: Are cardiovascular diseases a mediator among women?" *Exp Gerontol* 81: 37-41.
- Pernecky, R. (2019). "Dementia prevention and reserve against neurodegenerative disease." *Dialogues in clinical neuroscience* 21(1): 53.
- Petersen, R. C., R. G. Thomas, M. Grundman, D. Bennett, R. Doody, S. Ferris, D. Galasko, S. Jin, J. Kaye, A. Levey, E. Pfeiffer, M. Sano, C. H. van Dyck and L. J. Thal (2005). "Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment." *N Engl J Med* 352(23): 2379-2388.
- Pineda, C., C. Soto-Fajardo, J. Mendoza, J. Gutiérrez and H. Sandoval (2020). "Hypouricemia: what the practicing rheumatologist should know about this condition." *Clin Rheumatol* 39(1): 135-147.

- Polidori, M. C., P. Mattioli, S. Aldred, R. Cecchetti, W. Stahl, H. Griffiths, U. Senin, H. Sies and P. Mecocci (2004). "Plasma antioxidant status, immunoglobulin g oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia." *Dement Geriatr Cogn Disord* 18(3-4): 265-270.
- Prautzsch, H. (2021). "Gicht und Hyperurikämie." *Allgemeinmedizin up2date* 2(01): 27-36.
- Pu, Z., W. Xu, Y. Lin, J. He and M. Huang (2017). "Oxidative Stress Markers and Metal Ions are Correlated With Cognitive Function in Alzheimer's Disease." *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 32(6): 353-359.
- Pulido, R., A. Jimenez-Escrig, L. Orensanz, F. Saura-Calixto and A. Jimenez-Escrig (2005). "Study of plasma antioxidant status in Alzheimer's disease." *Eur J Neurol* 12(7): 531-535.
- Reinhold, T., F. Andersohn, F. Hessel, B. Brüggengjürgen and S. N. Willich (2011). "Die Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) zur Beantwortung gesundheitsökonomischer Fragestellungen – eine Potenzialanalyse." *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 16(03): 153-159.
- Reischies, F. M., B. Geiselman, R. Gessner, S. Kanowski, M. Wagner, F. Wernicke and H. Helmchen (1997). "Demenz bei Hochbetagten Ergebnisse der Berliner Altersstudie." *Der Nervenarzt* 68(9): 719-729.
- Rinaldi, P., M. C. Polidori, A. Metastasio, E. Mariani, P. Mattioli, A. Cherubini, M. Catani, R. Cecchetti, U. Senin and P. Mecocci (2003). "Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* 24(7): 915-919.
- Ruggiero, C., A. Cherubini, F. Lauretani, S. Bandinelli, M. Maggio, A. Di Iorio, G. Zuliani, C. Dragonas, U. Senin and L. Ferrucci (2009). "Uric acid and dementia in community-dwelling older persons." *Dement Geriatr Cogn Disord* 27(4): 382-389.
- Scheepers, L., L. T. H. Jacobsson, S. Kern, L. Johansson, M. Dehlin and I. Skoog (2019). "Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study." *Alzheimers Dement* 15(6): 754-763.
- Schretlen, D. J., A. B. Inscore, H. Jinnah, V. Rao, B. Gordon and G. D. Pearlson (2007). "Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults." *Neuropsychology* 21(1): 136-140.
- Serdarevic, N., A. E. Stanciu, L. Begic and S. Uncanin (2020). "Serum Uric Acid Concentration in Patients with Cerebrovascular Disease (Ischemic Stroke and Vascular Dementia)." *Med Arch* 74(2): 95-99.
- Shi, X., J. Zheng, J. Ma, Z. Wang, W. Sun, M. Li, S. Huang and S. Hu (2021). "Low serum uric acid levels are associated with the nonmotor symptoms and brain gray matter volume in Parkinson's disease." *Neurol Sci*. doi: 10.1007/s10072-021-05558-8, Online ahead print.
- Sigurdardottir, V., P. Drivelegka, A. Svärd, L. T. H. Jacobsson and M. Dehlin (2018). "Work disability in gout: a population-based case-control study." *Ann Rheum Dis* 77(3): 399-404.
- Singh, J. A. and J. D. Cleveland (2018). "Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis." *Arthritis Res Ther* 20(1): 167: 1-9.

- Singh, J. A. and J. D. Cleveland (2018). "Gout and dementia in the elderly: a cohort study of Medicare claims." *BMC Geriatr* 18(1): 281: 1-8.
- Sleeman, I., R. A. Lawson, A. J. Yarnall, G. W. Duncan, F. Johnston, T. K. Khoo and D. J. Burn (2019). "Urate and Homocysteine: Predicting Motor and Cognitive Changes in Newly Diagnosed Parkinson's Disease." *J Parkinsons Dis* 9(2): 351-359.
- So, A. (2007). "Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Therapie der Gicht [New knowledge on the pathophysiology and therapy of gout]." *Zeitschrift für Rheumatologie* 66(7): 562-567.
- So, A. and B. Thorens (2010). "Uric acid transport and disease." *J Clin Invest* 120(6): 1791-1799.
- Stoppe, G. (2008). "Demenz." *PiD-Psychotherapie im Dialog* 9(01): 43-47.
- Then, F. S., T. Luck, F. Jacobi, K. Berger, S. Weyerer, H.-J. Grabe, M. A. Busch, M. Wagner and S. G. Riedel-Heller (2013). "Erfassung leichter kognitiver Störungen und demenzieller Erkrankungen in epidemiologischen Studien." *Psychiatrische Praxis* 40(04): 183-191.
- Tohgi, H., T. Abe, S. Takahashi and T. Kikuchi (1993). "The urate and xanthine concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with vascular dementia of the Binswanger type, Alzheimer type dementia, and Parkinson's disease." *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 6(2): 119-126.
- Trapp, M., A. Mihailova, N. Kakurina and M. Murovska (2021). Significance of Hypouricaemia in the Development of Neurodegenerative Diseases. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, 75(2): 92-98.
- Tuven, B., P. Soysal, G. Unutmaz, D. Kaya and A. T. Isik (2017). "Uric acid may be protective against cognitive impairment in older adults, but only in those without cardiovascular risk factors." *Exp Gerontol* 89: 15-19.
- Vannorsdall, T. D., A. M. Kueider, M. C. Carlson and D. J. Schretlen (2014). "Higher baseline serum uric acid is associated with poorer cognition but not rates of cognitive decline in women." *Exp Gerontol* 60: 136-139.
- Verhaaren, B. F., M. W. Vernooij, A. Dehghan, H. A. Vrooman, R. de Boer, A. Hofman, J. C. Witteman, W. J. Niessen, M. M. Breteler, A. van der Lugt and M. A. Ikram (2013). "The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam Scan Study." *Neuroepidemiology* 41(1): 29-34.
- Veselý, B., E. Koriťáková, N. I. Bohnen, D. Vizslayová, S. Királová, P. Valkovič, E. Kurča and I. Rektor (2019). "The contribution of cerebrovascular risk factors, metabolic and inflammatory changes to cognitive decline in Parkinson's disease: preliminary observations." *J Neural Transm (Vienna)* 126(10): 1303-1312.
- Wang, T., Y. Wu, Y. Sun, L. Zhai and D. Zhang (2017). "A Prospective Study on the Association between Uric Acid and Cognitive Function among Middle-Aged and Older Chinese." *J Alzheimers Dis* 58(1): 79-86.
- Williams, O. (1989). "The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study-design and objectives." *American journal of epidemiology* 129(4): 687-702.
- Zöllner, N. (Hrsg.) (2013). "Hyperurikämie, Gicht und andere Störungen des Purinhaushalts" Springer-Verlag: 426-434.

Wu, J. H., X. H. Ren, Q. Zhang, J. L. Deng, B. R. Dong and H. M. Wu (2007). "[Social functions of the longevous elderly population in Dujiangyan]." *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 38(3): 484-487.

Wu, Y., D. Zhang, Z. Pang, W. Jiang, S. Wang and Q. Tan (2013). "Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive function among Chinese aged 50-74 years." *Geriatr Gerontol Int* 13(3): 672-677.

Xu, Y., Q. Wang, R. Cui, K. Lu, Y. Liu and Y. Zhao (2017). "Uric acid is associated with vascular dementia in Chinese population." *Brain Behav* 7(2): e00617, 1-7.

Xue, L., Y. Liu, H. Xue, J. Xue, K. Sun, L. Wu and P. Hou (2017). "Low uric acid is a risk factor in mild cognitive impairment." *Neuropsychiatric disease and treatment* 13: 2363-2367.

Ye, B. S., W. W. Lee, J. H. Ham, J. J. Lee, P. H. Lee, Y. H. Sohn and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). "Does serum uric acid act as a modulator of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker related cognitive decline?" *Eur J Neurol* 23(5): 948-957.

Zafrilla, P., J. Mulero, J. M. Xandri, E. Santo, G. Caravaca and J. M. Morillas (2006). "Oxidative stress in Alzheimer patients in different stages of the disease." *Curr Med Chem* 13(9): 1075-1083.

Zhao, Y., Y. Hu, J. P. Smith, J. Strauss and G. Yang (2014). "Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS)." *Int J Epidemiol* 43(1): 61-68.

Zhou, Z., S. Zhong, Y. Liang, X. Zhang, R. Zhang, K. Kang, H. Qu, Y. Xu, C. Zhao and M. Zhao (2021). "Serum Uric Acid and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in aging neuroscience* 13: 60.

Zuliani, G., A. Passaro, C. Bosi, J. M. Sanz, A. Trentini, C. M. Bergamini, D. Seripa, A. Greco, M. Squerzanti, R. Rizzo, G. Valacchi and C. Cervellati (2018). "Testing a Combination of Markers of Systemic Redox Status as a Possible Tool for the Diagnosis of Late Onset Alzheimer's Disease." *Dis Markers* 2018: 2576026: 1-9.

9 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer`s Disease Assessment Scale
BMI	Body-Mass-Index
CCT	craniale Computertomographie
CDR	Clinical Dementia Rating
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
DSST	Digit Symbol Substitution Test
DWRT	Delayed Word Recall Test
MCI	Mild Cognitive Impairment
MID	Multiinfarktdemenz
MD	gemischte Demenz
MMST	Mini Mental Status Test
MoCA-Test	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimers`s Disease and Related Disorders Association
NINCDS-AIREN	National Institue of Neurological Disorders and Stroke and l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
PD	Parkinson Demenz
SPECT	Single-photon Emission Computed Tomography
VD	Vaskuläre Demenz
WFT	Word Fluency Test

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ursula Gresser für die interessante Fragestellung und die stets engagierte Betreuung.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Ehemann, der mich in meinem beruflichen Werdegang stets unterstützt hat.

11 Eidesstattliche Versicherung

Cicha, Nicole Barbara

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

MACHEN NIEDRIGE HARNSÄUREWERTE KRANK? DER VERSUCH EINER KLÄRUNG ANHAND DER VERFÜGBAREN WISSENSCHAFTLICHEN LITERATUR AM BEISPIEL KOGNITIVER BEEINTRÄCHTIGUNG UND DEMENZ

selbständig verfasst, mich außer den angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Brunnthal, 19.01.2022

Nicole Cicha

12 Anhang

Im Anhang befindet sich die Übersichtstabelle mit allen ausgewerteten Publikationen.

Die Auflistung erfolgte in alphabetischer Reihenfolge nach dem Nachnamen des Erstautors.

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Afsar et al (2011)	Deskriptive Querschnittsstudie; Einmalige Untersuchung; 247 Probanden	n=247, 60.5 ± 11.0 J, 118M/129W Probanden mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60ml/min/1.73m ²)	Demenz, Depression, Therapie mit Antidepressiva, akute koronare Herzerkrankung, akute cerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Erkrankung, Hyper- oder Hypoparathyreoidismus, schwere Anämie, Gicht, Therapie mit harnsäuresenkenden Substanzen, Alkoholkonsum	MMST	Einschluss von Alphablockern, Betablockern, Calciumkanalblock ern, ACE- Inhibitoren, Angiotensin- Rezeptor-Blocker, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, keine weiteren Angaben	Die durchschnittlichen MMST-Scores nahmen mit ansteigendem Quartil (höhere Harnsäurewerte) ab (p=0.019) und waren mit den Harnsäurewerten korreliert (p<0.001).	Probanden mit Nieren- insuffizienz
Ahlskog et al (1995)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 86 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD) (n=12): 73.8 (57-88) J, 4M/8W Morbus Parkinson (n=43): Unbehandelt n=16, 57.7 (26-76) J, 10M/6W; Behandelt n=27, 64.4 (35-80) J, 21M/6W Diabetes mellitus (n=16): 57.3 (21-81) J, 5M/11W Kontrollgruppe, gesund (n=15): 64.4 (46-85) J, 3M/12W Morbus Parkinson (fachärztlich gesichert)	Einnahme von ASS, non- steroidale antientzündliche Substanzen, Corticosteroide, immunsuppressive Therapie, Diabetes mellitus, ischämische vaskuläre Erkrankungen, Organversagen, systemische rheumatologische Erkrankung, Krebs, Mangelernährung	Keine Angaben	Ausschluss von ASS, non-steroidale antientzündliche Substanzen, Corticosteroide, immunsuppressive Therapie, keine weiteren Angaben	Keine Assoziation zwischen Harnsäure, sowie weiterer Marker des oxidativen Stresses und Alzheimer-Demenz, sowie Morbus Parkinson	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		mit oder ohne dopaminerg wirksame Therapie. Alzheimer-Demenz (DSM-III-R, NINCDS- ADRDA)					
Alam et al (2020)	Deskriptive Längsschnittstudie; Teilstudie einer Kohortenstudie; Durchschnittlich 24.1 Jahre; 3 Follow-up-Unter- suchungen; 11.169 Probanden	Probanden ohne Demenz und ohne kardiovaskuläre Erkrankung. 56.7 ± 5.7 J, 58.7% W	Demenz, kardiovaskuläre Erkrankungen, cerebraler Insult, GFR ≤ 15ml/min/1,73m ² : 12	Delayed Word Recall Test, Digit Symbol Substitution Test, Word Fluency Test	Einschluss antihypertensive und/oder diuretische Medikation, keine weiteren Angaben	Höhere Harnsäurewerte verglichen mit niedrigen Harnsäurewerten waren im Verlauf mit einem kognitiven Abbau (-0.149, 95%CI, -0.246- 0.052) assoziiert. Höhere Harnsäurewerte waren nach Anpassung (kardiovaskuläre Risikofaktoren) nicht mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (HR, 1.03; 95% CI, 0.88, 1.21).	Lange Zeitachse
Al-khateeb et al (2015)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 81 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=41, 71.50 ± 9.11 J, 25M/15W Kontrolle (ohne mnestische Defizite): n=40, 68.46 ± 8.13 J, 25M/16W Probanden mit Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA, Clinical Dementia Rating Skala 1- 2 (leichte bis	Hypercholesterinämie, Hypertonie, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, psychiatrische Erkrankung, harnsäuresenkende Medikation, lipidsenkende Medikation, psychotrop wirksame Medikation, Substanzmissbrauch.	MMST	Ausschluss harnsäure- senkende Medikation, keine weiteren Angaben	AD-Gruppe: Die Harnsäurewerte (mg/dl) lagen signifikant unter den Werten der Kontrolle: 5.05 ± 1.28 versus 5.78 ± 1.70 (p=0.033). Keine Assoziation zwischen MMST-Score und Harnsäure.	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		mittelgradige AD), MMST-Score ≥ 11).					
Annanmaki et al (2008)	Deskriptive Querschnittsstudie, Sekundärstudie: einmalige Untersuchung; 40 Probanden	Morbus Parkinson: n=40, 60.8 $\pm$ 6.5 J, 23M/17W Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Diagnose nicht länger als 10 Jahre, Alter 50-70 Jahre	Diuretika, harnsäuresenkende Therapie, Eisenspeichererkrankung, Demenz	MMST, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), Beck-Depressions- Inventar, CogniSpeed for Windows 1.0	Ausschluss Diuretika, harnsäure- senkende Therapie, keine weiteren Angaben	Harnsäurewerte im Serum/Urin: Keine Korrelation mit den MMST-Scores. Niedrige Harnsäurewerte im Serum waren mit einem schlechteren Ergebnis in Untertests des WAIS-R (Vervollständigung von Bildern, Ähnlichkeiten erkennen) (p=0.02), des BADS (p=0.04) und längeren Reaktions- geschwindigkeit (p=0.001) assoziiert.	Überprüfung zahlreicher Domänen der Kognition
Annanmaki et al (2011) Sekundärstu- die	Analytische Längsschnittstudie; Follow-up- Untersuchung nach durchschnittlich 3.4 Jahren; 40 Probanden; Abbruch n=12	Morbus Parkinson: n=28, 63.3 $\pm$ 6.3 J, 61% M Kontrollgruppe (altersangepasst, Ehepartner): n=12, 63.4 $\pm$ 4.0 J, 33% M Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Diagnose nicht länger als 10 Jahre, Alter 50-70 Jahre.	Diuretika, harnsäuresenkende Therapie, Eisenspeichererkrankung, Demenz	MMST, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), Beck-Depressions- Inventar, CogniSpeed for Windows 1.0	Ausschluss Diuretika, harnsäure- senkende Therapie, keine weiteren Angaben	Kein Zusammenhang zwischen initialen Harnsäurewerten und neuropsychologischen Parametern im Follow- up. Lediglich zwei neuropsychologische Parameter zeigten eine signifikante Verschlechterung im Verlauf (Wortflüssigkeit p=0.04, Vigilanz p=0.0001).	Überprüfung zahlreicher Domänen der Kognition im Längsverlauf

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Baldeiras et al (2008)	analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung: 146 Probanden	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=85, 71.1±0.8 Jahre; 37M/48W Alzheimer-Demenz (AD): n=42. 73.0±1.2 Jahre; 21M/21W Kontrolle (gesund, Alter angepasst): n=37, 68.4±1.8; 10M/27W) MCI (amnestische MCI oder multi-domain MCI) oder leichte Alzheimer- Demenz (Clinical Dementia Rating CDR 0.5-1, DSM-IV, NINCDS- ADRDA).	Akute Erkrankungen	MMST, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Clinical Dementia Rating Scale (CDR)	AD: alle Probanden mit anticholinerg Therapie. MCI: 32% Therapie mit Cholinesterasehem- mern. Alle Probanden: Ausschluss von Nahrungsergänzun- gsmitteln bzw. Antioxidantien. Keine weiteren Angaben.	In allen Gruppen: Positive Korrelation zwischen Harnsäurewerten und totaler Antioxidantienstatus (p<0.001). Kein Zusammenhang zwischen Harnsäure und MCI/AD oder MMST.	
Baldeiras et al. (2010) Sekundär- studie	deskriptive Längsschnittstudie, Sekundärstudie; maximal 2 Jahre oder bis zur Entwicklung einer Demenz; Follow-up- Untersuchung alle 6 Monate; 85 Probanden	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): 71.1±0.8 Jahre; 37M/48W MCI (amnestische MCI oder multi-domain MCI)	Demenz, schwerwiegende psychiatrische/körperlich e Erkrankung, ausgeprägte vaskuläre zerebrale Alterationen	MMST, Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), Clinical Dementia Rating Scale, Disability Assessment for Dementia	MCI: 31 von 70 Probanden anticholinerge Therapie, 18 Probanden erhielten Statine; keine Nahrungsergänzun- gsmittel, keine weiteren Angaben	Beide Gruppen: Harnsäurewerte im Serum nahmen im Verlauf zu (p<0.05) (Plasma-Harnsäure in mM, MCI: 0.32, initial: 0.25 ± 0.01, AD: 0.27, initial: 0.23 ± 0.01, Anm.: genaue Werte der Grafik schwer ablesbar und im Text nicht konkret erwähnt). MCI/mit Demenz: Abnahme des zellulären Vitamin E war mit verminderten MMST-	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
						Scores assoziiert ($p < 0.001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen MMST-Scores und weiteren Parametern (darunter auch Harnsäure) war nicht zu beobachten.	
Beydoun et al (2016)	Teilstudie der Kohortenstudie „Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span, HANDLS“, retrospektiv; Durchschnittlich 4.64 ± 0.93 Jahre; eine Follow-up-Untersuchung; 2.630 Probanden	Frauen über 50 Jahre: $n=686, 56.7 \pm 0.3$ J Männer über 50 Jahre: $n=525, 56.6 \pm 0.3$ J Frauen unter 50 Jahre: $n=802, 40.6 \pm 0.4$ J Männer unter 50 Jahre: $n=617, 40.7 \pm 0.4$ J Probanden ohne Demenz, mit Daten des MMST, sowie Harnsäurewerten	Demenz, keine weiteren Angaben	MMST, California Verbal Learning Test, Digit Span Forward and Backwards Test, Benton Visual Retention Test, Animal Fluency Test, Brief Test of Attention, Uhrentest	7.5% der Probanden nahmen Diuretika ein, keine weiteren Angaben	In der Gruppe der älteren Männer war eine signifikante Zunahme der Harnsäurewerte mit einer langsameren Verschlechterung in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgeschwindigkeit ($p < 0.001$) assoziiert. Eine Verschlechterung im Benton Visual Retention Test war in allen Gruppen mit höheren initialen Harnsäurewerten assoziiert ($p < 0.001$)	Längere Zeitachse
Boccardi et al (2021)	Analytische Querschnittsstudie, Teilstudie basierend auf den Daten der „Rete Geriatrica Alzheimer-Geriatric Network on	Alzheimer-Demenz (AD): $n=72, 81.26 \pm 4.58$ J, 16M/56W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): $n=95, 78.51 \pm 5.66$ J, 37M/58W	Erhöhte Infektionsparameter (CRP, Leukozyten, Blutsenkung), akute Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen,	MMST, CDR, Geriatric Depression Scale, Aktivitäten des täglichen Lebens	Ausschluss antiinflammatorischer Substanzen (ASS, NSAID in den letzten 3 Monaten),	Von allen gemessenen Laborparametern zeigten nur die Harnsäure-Spiegel einen signifikanten Unterschied ($p < 0.001$) zwischen den Gruppen.	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	Alzheimer's disease“ (ReGAI 2.0 project); einmalige Untersuchung; 323 Probanden	Kontrolle (ohne kognitive Defizite, Alter und Bildungsniveau angepasst): n=65, 777.80 ± 6.09 J, 35M/30W Probanden mit MCI: amnestische MCI oder nicht-amnestische MCI (Kriterien nach Petersen). Probanden mit Alzheimer-Demenz (nach Standard- Forschungskriterien)	immunologische/hämatol ogische Erkrankungen, Behandlung mit antiinflammatorischen Substanzen (ASS, NSAID in den letzten 3 Monaten)		keine weiteren Angaben.	Die Harnsäurewerte der AD-Gruppe lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (P=0.001).	
Bowman et al (2010)	Deskriptive Längsschnittstudie; Follow-up- Untersuchung nach 1 Jahr; 32 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD leicht/mäßig): n=32, 71 ± 7 J, 12M/10W Probanden mit leichter bis mäßiger Alzheimer- Demenz (NINCDS-ADRDA und Clinical Dementia Rating Scale (CDR) 0.5-1)	Keine Angaben	MMST, CDR, ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale- kognitive Subskala), Hachinski Ischämie Skala, Geriatrische Depressionsskala	Keine Angaben	Follow-up nach 1 Jahr: Es war ein kognitiver und funktionaler Abbau zu verzeichnen, dieser war jedoch weder mit den Harnsäurewerten im Serum, noch mit den Harnsäurewerten im Liquor assoziiert. Die Zunahme der Serum- Harnsäure um 1µmol/l war mit einer Zunahme der Harnsäure im Liquor um 5% assoziiert (p<0.001).	Harnsäure im Serum und im Liquor im Längsverlauf
Can et al (2013)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 64 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=32, 76.1±5.6J; 18M/14W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, Alter	Erkrankungen wie Bluthochdruck, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie,	MMST, Uhren- Test, CDR	Keine Angaben	Die Serum- Harnsäurewerte (mg/dl) lagen in der AD-Gruppe (4.51±1.03) signifikant niedriger im Vergleich zur	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		und Geschlecht angepasst): n=32, 68.6±6.3J; 16M/16W Demenz (NINCDS- ADRDA, DSM IV)	kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren-, Lebererkrankungen, TIA, Malignome etc.; Substanzmissbrauch (Drogen, Alkohol, Nikotin).			Kontrolle (5.30±1.50) (p<0.05).	
Cankurtaran et al (2013)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 1.696 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=143, 73.52±6.25J; 51M/92W; Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, Alter und Geschlecht angepasst): n=1553, 72.45±8.85J; 588M/965W Demenz (DSM-IV, NINCDS-ADRDA)	Dialyse, Malignom, schwere Lebererkrankung, Mangelernährung, Gicht, Infektionen, Entzündungen	MMST, Uhren- Test, CDR, Mini Nutritional Assessment Tool	AD: 9,80% Antidiuretika; 1,40% harnsäuresenkend e Medikation. Kontrolle: 16,50% Antidiuretika; 2,40% harnsäure- senkende Medikation, keine weiteren Angaben.	Mit fortschreitendem Demenz-Stadium sanken die Harnsäurewerte ab (p=0.002). Die Harnsäurewerte waren neben arterieller Hypertonie und weiteren Parametern ein unabhängiger Prognosefaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (OR: 0.879. 95% CI 0.788- 0.981, p=0.021).	
Carantoni et al (2000)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 123 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n= 24 (Anzahl diskrepant im Vergleich zur Angabe bei Geschlecht), 83 ± 7 J; 6M/14W Vaskuläre Demenz (VD): n=33, 84 ± 3 J; 9M/24W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, MMST > 24/30): n=66, 85 ± 2; 32M/34W	Diabetes mellitus, Medikamente, die den Glucose- /Fettstoffwechsel beeinflussen	MMST, Hachinski- Ischämie-Skala, Katz's activity of daily living, Instrumental activity of daily living	Ausschluss Medikamente, die den Glucose- /Fettstoffwechsel beeinflussen, keine weiteren Angaben	AD-/VD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle: Nüchtern-Blutzucker (p<0.01 und p<0.05) und Nüchtern-Insulin (p<0.05 für beide Gruppen) waren signifikant erhöht. Ein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte der Demenz-Gruppen im	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		VD (NINDS-AIREN), AD (NINDS-ADRDA)				Vergleich zur Kontrolle zeigte sich nicht.	
Cascalheira et al (2009)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 55 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=19, durchschnittlich 76 J, 10M/9W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n=36, durchschnittlich 71 J, 18M/18W Demenz (NINCDS- ADRDA)	Cerebrovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung, Leber- /Nierenerkrankung, Hypo- /Hyperparathyreoidismus , Hypercholerinämie, Nikotin-/Alkoholkonsum, Einnahme von Kortikosteroiden/Vitamin präparaten, Mangelernährung. Weibliche Probanden: Prämenopausal, Hormontherapie	MMST	Ausschluss Kortikosteroide, Vitaminpräparate, keine weiteren Angaben	Harnsäurewerte (mg/dl): AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle (AD 5.3, 4.0-5.7 versus Kontrolle 4.4, 4.2-4.8). Höhere Harnsäurewerte waren im Model (mit anderen Parametern) als Prädiktor für Alzheimer- Demenz assoziiert: OR=2.42 (1.08-5.42), p<0.02.	
Cervellati et al (2013)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 334 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=101, 77.9 ± 5.6 J, 74.0% W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=134, 75.3 ± 6.7 J, 59.8% W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n=99, 65.7 ± 9.0 J, 83.5% W, Demenz (NINCDS- ADRDA), leichte kognitive Beeinträchtigung	Cerebrovaskuläre Erkrankungen, schwere Herz-/Leber- /Nierenerkrankung, Depression, Vitamin B12- Mangel, schwere COPD, Malignom	Global Deterioration Scale, MMST	Ausschluss nicht- steroidale Antiphlogistika, Antibiotika, Steroide. Keine weiteren Angaben	Die Harnsäurewerte (µmol/l) lagen bei MCI (376.0±10.9) und AD (369.0±10.9) im Vergleich zur Kontrolle (328.1±17.6) signifikant höher (jeweils p<0.05).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Chen et al (2021)	Kohortenstudie, retrospektiv (Teilstudie im Rahmen der HABCS- Studie; Healthy Aging and Biomarkers Cohort Study); 9 Jahre (3 Follow-up- Untersuchungen: 2012, 2014, 2017); 3.103 Probanden	n= 3.103, 85.1 ± 11.7 J, 1.435 M/1.688 W, Alter ≥ 65 J	Kognitive Beeinträchtigung	MMST	Keine Angaben	486 Probanden entwickelten (15,7%) eine MCI. Nach Anpassung von Störfaktoren: Die Quartile mit den höchsten Harnsäurewerten zeigte im Vergleich zur Quartile mit den niedrigsten Harnsäurewerten ein um 27% geringeres Risiko, eine MCI zu entwickeln (HR 0,67; 95% CI: 0.51- 0.88).	Lange Zeitachse, Fokus MCI
Chuang et al (2020)	Retrospektive Kohortenstudie; einmalige Untersuchung; 3.242 Probanden	Gicht mit Demenz: n=1.621, 76.9 ± 7.1 J, 970M/651W Gicht ohne Demenz: n=1.621, 76.9 ± 7.1 J, 970M/651W Gicht: Probanden ≥50 Jahre mit neu diagnostizierter Gicht (ICD-9-CM) und einer 6- monatigen Behandlung mit Anti-Gicht- Medikation (Allopurinol, Benzbromaron, Probenecid) zwischen 2000-2008. Demenz gemäß ICD-9- CM, nach der Diagnose Gicht	Keine Angaben	Nein	Einschluss Anti- Gicht- Medikation (Benzbromaron, Allopurinol etc.), Warfarine, Statine. Keine weiteren Angaben	Die Einnahme von Benzbromaron war nach Anpassung von Risikofaktoren mit einem geringeren Demenz- Risiko assoziiert (OR=0.81, 95% CI: 0.68- 0.97, p=0.021).	Auswertung der Daten der nationalen Krankenversic- herung.

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Cicero et al (2015)	Retrospektive, deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie (Brisighella Heart Study); einmalige Auswertung; 288 Probanden	n= 288, 69 ± 6 J, 108 M/ 180 W; Unbeeinträchtigte Alltagsaktivitäten	Depression (Beck- Depressions-Skala>9), pharmakologische Behandlung, kardiovaskuläre Erkrankung, neurodegenerative Erkrankung, Diabetes, Gicht	MMST, Beck- Depressions-Skala	27% der Probanden wurden mit Antihypertensiva und 21% der Probanden mit Statinen behandelt, keine weiteren Angaben	Die Harnsäurewerte lagen in der Gruppe mit kognitiven Defiziten signifikant höher im Vergleich zu kognitiv nicht beeinträchtigten Probanden (Harnsäure mg/dl: 6.4 ± 1.9 versus 5.3 ± 1.5, p<0.001).	
Engel et al (2018)	Retrospektive, analytische Längsschnittstudie; Follow-up-Dauer mindestens 3 Jahre; 137.640 Probanden	Probanden mit Demenz: n=27.528, 74.0 ± 6.5 J, 36.9%M/63.1%W Kontrolle (Angepasst an Alter/Geschlecht): n=110.112, 73.9 ± 6.5 J, 36.9%M/63.1%W, Probanden über 60 Jahre, Demenz-Diagnose in 75% aller Quartale ab erstmaliger Diagnosestellung	Follow-up-Dauer unter 3 Jahre, Demenz bei Studienbeginn, weniger als 75% aller Quartale ab Diagnosestellung Demenz	Keine Angaben	Einschluss Harnsäure- senkender Medikation	Die Einnahme harnsäuresenkender Medikamente (OR 0.94, CI 0.90-0.99, p=0.01), Hyperurikämie (OR 0.94, CI 0.90-0.98, p=0.0025) und Hypertonie (OR 0.92, CI 0.89-0.96, p=<0.001) waren mit einem leicht reduzierten Risiko für die Entwicklung einer Demenz assoziiert.	Daten der Allgemeinen Ortskranken- kasse, AOK, aus ambulanter /stationärer Behandlung
Euser et al (2009)	Prospektive Kohortenstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „The Rotterdam Study“; durchschnittlich 11.1 Jahre; Betrachtung einer Follow-up- Untersuchung; 4.618 Probanden;	Probanden: n=4.618, 69.4 ± 8.6 J, 61% W Probanden ohne Demenz, ohne Schlaganfall und mit Daten der kognitiven Testung	Demenz, Schlaganfall, fehlende kognitive Testung	MMST, 4. Verlaufs- erhebung: Letter- Digit Substitution Test, Word Fluency Test, Stroop Test, 15- Word Learning Test	Keine Angaben	In der Quartile höchster Harnsäurewert versus Quartile niedrigster Wert zeigte sich ein Zusammenhang zwischen höheren Basis- Harnsäurewerten und längerfristig besserer kognitiver Leistungsfähigkeit, jedoch erst nach	Lange Zeitachse

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	Abbruch: 2.894					Anpassung der kardiovaskulären Risikofaktoren (HR 0.73, CI 95% 0.55-0.97, p=0.05).	
Gackowski et al (2008)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 51 Probanden	Probanden mit gemischter Demenz (AD/VD): n=18, 75 (53- 84) J, 8M/10W Gesunde Kontrolle (Ernährung, Körpergewicht, Nikotinabusus an AD/VD angepasst): n=33, Alter: keine Angaben, 14M/19W MMST (Scores zwischen 1 und 20/30), Alzheimer- Demenz (DSM-IV)	Fehlende Demenz- Diagnose	MMST	Keine Angaben	Die Mittelwerte der Biomarker der oxidativen DNA-Schädigung (Urin/Leukozyten/Liquor) waren in der AD/VD- Gruppe im Vergleich zur Kontrolle sowohl im Urin (p=0.0378), als auch im Liquor (p=0.0221) signifikant erhöht Als Nebebefund wird erwähnt, dass die Harnsäure-Werte in der AD/VD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle niedriger lagen (p=0.0358).	
González-Aramburu et al (2014)	Deskriptive Querschnittsstudie, Sekundärstudie eine Kohortenstudie der Autoren (2013); einmalige Untersuchung; 343 Probanden	Morbus Parkinson: n=343, 63.4 ± 11.3 J, 43% W Probanden mit idiopathischen Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), keine kognitive Beeinträchtigung bei	Kognitive Beeinträchtigung vor Erstdiagnose Morbus Parkinson	MMST	Keine Angaben	Probanden mit höheren Harnsäurewerten entwickelten im Vergleich zu Probanden mit niedrigen Harnsäurewerten gleich häufig eine Demenz (17.1% versus 26.4%, p= 0.24).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		Erstdiagnose Morbus Parkinson					
Hatanaka et al (2015)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 176 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=72, 79.4 ± 6.6 J, 22M/50W Vaskuläre Demenz (VD): n=27, 82.1 ± 7.6 J, 14M/13W Gemischte Demenz (MD): n=24, 81.2 ± 5.2 J, 11M/13W Randomisierte Kontrolle ohne kognitive Beeinträchtigung: n=53, 83.2 ± 8.9 J, 24M/29W Demenz (AD: NINCDS- ADRDA; VD: NINDS- AIREN, multiple lakunäre Infarkte oder andere zerebrovaskuläre Veränderungen im MRT; MD: AD, subcorticale vaskuläre Veränderungen, DSM IV)	Maligne Erkrankungen, schwerwiegende kardiale oder pulmonale Erkrankung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, infektiöse Erkrankungen, Erkrankungen mit immunsuppressiver Therapie, Nikotinabusus, Mangelernährung	MMST	Ausschluss: Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst, Einnahme von Antioxidantien oder Vitamine Nicht ausgeschlossen wurden Antihypertensiva, Statine, Cholesterin- esteraseinhibitoren	In der AD-Gruppe waren die Harnsäurewerte im Vergleich zur Kontrolle signifikant reduziert (p<0.05). Ein Zusammenhang zwischen den MMST- Scores und den Plasmaantioxidantien ergab sich nicht.	
Hong et al (2015)	Retrospektive Kohortenstudie (Auswertung verschlüsselter Daten der National Health Insurance=Nationale Krankenversicherung);	Probanden mit Gicht: n=28.779, 63.5 ± 9.7 J, 63.4%M Kontrolle (ohne Gicht, Alter, Geschlecht, Indexdatum angepasst): n= 114.742, 63.5 ± 9.7 J, 63.3%M	Erstdiagnose Gicht vor dem 50. Lebensjahr, Ausschluss der Diagnose Demenz bei den Basiserhebungen bzw. vor Erstdiagnose Gicht	Keine Angaben	Keine Angaben	In allen Demenz- Untergruppen war Gicht mit einem niedrigeren Risiko für Demenz assoziiert (nicht- vaskuläre Demenz HR: 0.77, 95% CI: 0.72-0.83, p<0.001, vaskuläre	Daten der nationalen Kranken- versicherung

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	durchschnittlich 4.3 ± 2.1 Jahre; 143.521 Probanden	Gicht (gemäß ICD-9-CM, mindestens zweimal dokumentiert), Index-Datum (Erstdiagnose Gicht)				Demenz HR: 0.76, 95% CI: 0.65-0.88, p<0.001).	
Irizarry et al (2009)	Deskriptive Längsschnittstudie (im Rahmen der „Mild Cognitive Impairment Study“= randomisierte, placebokontrollierte, doppel verblindete Studie über Donepezil, Vitamin E, Placebo und verzögerte Progression MCI/AD), einmalige Auswertung; maximal 3 Jahre: 747 Probanden	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=747, 72.9 ± 7.3 J, 417M/352W Randomisiert (Donepezil 5-10mg p.o./d, Vitamin E 2,000 IU p.o./d, Placebo) MCI (laut Daten der „Mild Cognitive Impairment Study“ nach Kriterien von Petersen)	Keine Angaben	ADAS-cog, MMST, Memory delayed-recall, Clinical Dementia Rating	Einschluss von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Thiaziden, keine weiteren Angaben	Kein Zusammenhang zwischen initialen Harnsäurespiegeln und der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. In der longitudinalen Analyse ergab sich, in der Placebo-Gruppe, eine signifikante Interaktion (p=0.008) zwischen Harnsäurewerten und Zeit. Höhere Harnsäurewerte waren in der Placebo-Gruppe mit einem langsameren kognitiven Abbau assoziiert.	
Iuliano et al (2010)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 114 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=37, 76.03 ± 7.9 J, 10M/27W a-MCI: n=24, 68.42 ± 5.4 J, 18M/6W md-MCI: n=29, 70.86 ± 6.6 J, 12M/17W Kontrolle: n=24, 69.83 ± 6.4 J, 9M/15W a-MCI (amnestic single-domain MCI), md-MCI	Erkrankungen wie Diabetes mellitus, COPD, Asthma bronchiale, hämatologische/onkologische Erkrankungen, Vitamin B 12 oder Folsäure-Mangel, perniziöse Anämie, gastrointestinale Erkrankungen, Nieren-/Lebererkrankungen,	MMST, Mental Deterioration Battery	Ausschluss von psychotropen Substanzen, Acetylcholinesteras ehemmer, Antioxidantien, lipidsenkende Medikation	Es fanden sich in allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Harnsäurewerte.	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		(multi-domain MCI) (diagnostische Empfehlungen Petersen et al), AD (NINCDS- ADRDA) im Anfangsstadium der Erkrankung	endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypothyreoidismus, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, Alkohol-, Medikamentenabhängigk eit, Hinweis für neoplastische/parenc hymale Veränderungen im cMRT				
Kandasamy et al (2020)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 100 Probanden	Demenz: n=50, 69.68 ± 4.1 J, 56%M/44%W Kontrolle (ohne Demenz): n=50, 70.04 ± 4.3 J, 56%M/44%W Demenz (DSM-V, NINCDS-ADRDA)	Demenz vor dem 65. Lebensjahr, sekundäre Demenzformen (durch Kopfverletzung, Hirntumor, Vitaminmangel, Schilddrüsenerkrankung), Hyperurikämie, Gicht, Psoriasis, Malignome, Nierenerkrankungen, Alkohol- und Drogenkonsum	MMST	Keine Angaben	Die durchschnittlichen Harnsäurewerte lagen in der Demenz-Gruppe deutlich niedriger im Vergleich zur Kontrolle (p<0.0001). Hinweise für eine Prävalenz von Hypourikämie in der Demenz-Gruppe (p<0.1).	Hypourikämie
Kasa et al (1989)	Retrospektive, analytische Querschnittsstudie (Datenauswertung von Klinikpatienten); einmalige Untersuchung; 118 Probanden	118 Probanden Alzheimer-Demenz (AD): n=47, 71.1, 71.1 ± 7.1 J, 47 M Kontrolle: n=71 (n=17 senile Demenz, n=1 präsenile Demenz, n=38 vaskuläre Demenz, n=1 vaskuläre Demenz +	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Die Harnsäurewerte der AD-Gruppe lagen im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger (mg/dl, AD 4.93 ± 1.40, Kontrolle 6.06 ± 2.11, p<0.01).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		depressive Symptome, n=5 Alkoholdemenz, n=2 katatonies Syndrom, n=1 affektive Psychose, n=2 unspezifische affektive Psychose), 74.6 ± 10.6 J, 71M, Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA)					
Kim et al (2006)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 202 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=101, 73.5 ± 8.4 J, 41M/60W Kontrolle (Probanden ohne Demenz): n=101, 73.2 ± 3.0 J, 45M/56W, Alzheimer-Demenz (DSM IV, NINCDS-ADRDA)	Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, weitere psychiatrische Erkrankung, Nikotin- /Alkoholkonsum (in den letzten 6 Monaten).	MMST	Ausschluss von Antidementiva, sonst keine Angaben	Die Harnsäurewerte lagen in der AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger (p<0.0001). Eine Korrelation zwischen Harnsäurewert und MMST-Score ergab sich nicht.	
Kim et al (2020)	Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's Disease“, KBASE-Studie; einmalige Untersuchung; 430 Probanden	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=139, 57-90 J, 47M/92W Keine kognitive Beeinträchtigung (CN): n=291, 55-87 J, 142M/149W CN: Ausschluss Demenz, MCI; CDR 0 MCI (gemäß CERAD), CDR 0,5 klinische/neuropsycholog ische Untersuchung (CERAD-K)	Schwere psychiatrische Erkrankung, neurologische oder andere Erkrankungen, die die Kognition beeinflussen könnten, Kontraindikationen für MRT-Scan, Analphabetismus, schwere Visusminderung, Schwerhörigkeit, schwerwiegende Beeinträchtigungen der Kommunikation, Einnahme einer	CERAD-K (MMST und WLR=Word List Recall)	Keine Prüfsubstanz, keine weiteren Angaben	Niedrige Harnsäurewerte waren mit einem signifikant verminderten Score im WLR (p=0.017) und damit mit einer verminderten kognitiven Leistung assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäurewert und MMST ergab sich nicht. Die Gruppe mit niedrigen Harnsäurewerten wies im Vergleich zur Kontrolle einen	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
			Prüfsubstanz, Schwangerschaft oder Stillen			geringeren BMI (p=0.004) und einen geringeren cerebralen Glucosemetabolismus (p=0.028) auf.	
Kueider et al (2017)	Retrospektive, deskriptive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ (BLSA); Follow-up-Dauer: keine Angaben; durchschnittlich 2.5 Follow-up- Untersuchung; 1.451 Probanden	Männer: n=729, 65.8 ± 14.1 J Frauen: n=722, 62.5 ± 13.7 J Probanden ohne Demenz	Initial: keine Angaben; leichte kognitive Beeinträchtigung oder Demenz in einer Follow- up-Untersuchung	Trail Making Test Teil B, Digit Span Backward Test, Uhrentest, Card Rotation Test, MMST	Einschluss harnsäurebeeinflus- sende Medikation.	Höhere Basis- Harnsäurewerte waren bei Männern im Verlauf mit einem langsameren Abbau im Bereich der Aufmerksamkeit ($\beta=0.006$; 95% CI 0.0004, 0.01; p=0.03), sowie im Bereich visuospatiale Fähigkeiten ($\beta=0.007$; 95% CI 0.001, 0.01; p=0.01) assoziiert. Bei Frauen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Basis- Harnsäurewerten und kognitiver Leistung im Verlauf.	
Latourte et al (2017)	Kohortenstudie, retrospektive Teilstudie im Rahmen der Kohortenstudie „The Three-City Dijon Study“ (3C-Dijon); Durchschnittlich 10.1 Jahre (Basisuntersuchung zwischen 1999 bis	Probanden: n=1598, 72.4 ± 4.1 J, 38.3 %M Nicht institutionalisierte Probanden ≥65 Jahre, keine Demenz-Diagnose (MMST-Score > 24), cMRT-Daten	Harnsäuresenkende Therapie, Hirntumor	MMST, Isaacs Set Test	Ausschluss harnsäure- senkende Therapie	Das Demenz-Risiko war bei Q4 (höchste Harnsäurewerte) versus Q1 (niedrigste Harnsäurewerte) signifikant erhöht (HR=1.90, 95% CI 1.10- 3.29, p=0.008). Der Zusammenhang zwischen höheren	Lange Zeitachse, circa 10 Jahre

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	2001, 6 Follow-up- Untersuchungen alle 2 Jahre); 1598 Probanden					Harnsäurespiegeln und Demenz war bei vaskulärer oder gemischter Demenz ausgeprägter (HR=6.41, 1.20-34.29, p=0.022) im Vergleich zur Alzheimer- Demenz (HR=1.89, 0.94- 3.83, p=0.06).	
Lee et al (2018)	Deskriptive Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 196 Probanden	Morbus Parkinson: n=196, 67.4 ± 9.07 J, 83M/113W Probanden mit Erstmanifestation eines idiopathischen Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria)	Sekundäres Parkinson- Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom, depressives Syndrom (major depression), Nikotinkonsum, Therapie mit Diuretika, harnsäuresenkende Medikation, BMI >25 oder <19	MMST, MOCA- Test, Hamilton Depressionsskala	Keine Therapie mit Diuretika, keine harnsäure- senkende Medikation	Die Harnsäurewerte korrelierten bei Probanden im Frühstadium eines Morbus Parkinson positiv mit den MMST- und MOCA-Scores (MMST p=0.017 und MOCA p=0.010), niedrige Harnsäurewerte waren mit verminderter kognitiver Leistung assoziiert.	
Li et al (2021)	Analytische Querschnittsstudie basierend auf den Daten der Kohortenstudie „Chinese Alzheimer's Biomarker and Lifestyle“ (CABLE- Studie); einmalige Untersuchung;	n=839, 62.16 ± 10.93 J, 484M/355W Probanden zwischen 40 bis 90 Jahre, ohne kognitive Beeinträchtigung oder kognitiv nicht beeinträchtigte Probanden mit präklinischer Alzheimer- Demenz/leichter	ZNS-Infektion, Epilepsie, Multiple Sklerose, andere neurologische Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, schwere systemische Erkrankungen (z.B. Malignom), positive Familienanamnese für	MMST, MOCA	Ausschluss harnsäure- senkender Medikation. Diuretika und ASS berücksichtigt	Probanden mit präklinischer Alzheimer- Erkrankung wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrolle signifikant höhere Harnsäurespiegel auf (p=0.007). Probanden mit Amyloid β-Pathologie wiesen signifikant höhere	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	839 Probanden	kognitiver Beeinträchtigung	genetische Erkrankungen. Probanden mit harnsäuresenkender Therapie			Harnsäurewerte auf (p=0.017).	
Li et al (2010)	Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Project of Longevity and Aging in Dujiangyan“ (PLAD) von 2005;	Frauen/ohne kognitive Defizite: n=382, 94 ± 3.5 J Männer/ohne kognitive Defizite: n=115, 93 ± 3.1 J Frauen/ohne kognitive Defizite: n=86, 93 ± 3.2 J Männer/kognitive Defizite: n=111, 93 ± 2.9 J, Probanden über 90 Jahre	Schlaganfall, Probanden mit Demenz (Alzheimer- Demenz, Parkinson- Demenz), die nicht in der Lage waren den MMST durchzuführen, Medikamente die, die Harnsäure beeinflussen.	Einmalige Untersuchung	Ausschluss von harnsäure- beeinflussender Medikation	Bei Männern waren höhere Harnsäurewerte mit einem geringeren Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung assoziiert (OR: 0.996, 95% CI, 0.992-1.000). Bei Frauen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewert und Kognition.	Überdurch- schnittlich betagte Population
Liu et al (2017)	Retrospektive Querschnittsstudie basierend auf dem Probandenpool einer früheren Studie der Autoren (Liu, He et al. 2014)	n=2.102, 60-95 J, 848M/1254W Probanden ≥ 60 Jahre	Keine Angaben	MMST	Keine Angaben	Harnsäurespiegel im oberen Normbereich waren bei beiden Geschlechtern signifikant mit einer verminderten Prävalenz von MCI (p=0.030) und höheren Scores im MMST (p=0.031) assoziiert.	
Lu et al (2018)	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf den Daten von „The Health Improvement Network“ (Datenbank für elektronische	Probanden mit AD/Gicht: n=59.224, 65.3 ± 12.2 J, 41.950M/17.274W Kontrolle (ohne AD/Gicht; Alter, Aufnahmedatum, Jahr der Registrierung, BMI	Keine Angaben	Keine Angaben	Erwähnung kardio- vaskulärer Medikation, in Gicht-Gruppe Unterscheidung mit oder ohne harnsäure-	Gicht war tendenziell mit einem niedrigeren Demenzrisiko assoziiert (mit kardiovaskulären Erkrankungen: HR 0.65 (95% CI 0.45-0.92, p=0.12; ohne	Daten des National Health Service England

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	Patientenakten von Hausärzten des National Health Service England); retrospektive Betrachtung von Basisdaten und Follow-up-Daten nach durchschnittlich 5 Jahren; 298.029 Probanden	angepasst): n=238.805, 65.3 ± 12.1 J, 169.749M/69.056W (Negative Kontrollgruppe: Osteoarthritis versus angepasste, gesunde Kontrolle) Gicht/AD (anhand Diagnosecodes)			senkende Therapie	kardiovaskuläre Erkrankungen: HR 0.78 (95% CI 0.65-0.93, p=0.12). Die Beobachtungen persistierten auch in der Gichtgruppe, die mit harnsäuresenkenden Präparaten behandelt wurden.	
Maesaka et al (1993)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 35 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=18, 79.2 ± 1.8 J, Multiinfarktdemenz (MID): n=6, 80.2 ± 2.2 J, Kontrolle (ohne Demenz, Alter und Geschlecht angepasst): n= 11, 76.7 ± 1.6 J, Geschlechterverteilung: Keine Angaben Begleitende Clearance-Messungen bei Ratten Probanden mit Demenz: AD (NINDCS-DSM-III), MID (DSM-III)	Herzinsuffizienz, Malignome, Lebererkrankung, andere zerebrale Alterationen	MMST	AD: Haloperidol (n=3), Atenolol (n=1), MID: Digoxin (n=6), ASS (n=3), Atenolol (n=1) Kontrolle: Hydrochlorothiazid (n=1), Captopril (n=1) Keine antihypertensive oder diuretische Medikation	Harnsäure im Serum lag in der AD-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur MID-Gruppe (p<0.05) und im Vergleich zur Kontrolle (p<0.02). Die fraktionierte Ausscheidung von Harnsäure in der Niere war signifikant höher im Vergleich zu den anderen Gruppen (jeweils p<0.005).	
Maetzler et al (2011)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Messung, 171 Probanden	LBD (Lewy-Body-Disorders): n=95 unterteilt in PDND (Parkinson ohne Demenz): n=55, 69 (54-82) J, 29M/26W	Keine diuretische oder harnsäuresenkende Medikation, keine weiteren Angaben	MMST	Ausschluss diuretischer oder harnsäuresenkender Medikation	Die Harnsäurewerte im Serum waren weder mit dem Alter, noch mit der Dauer der Demenzerkrankung oder den MMST-Scores assoziiert.	Harnsäurewerte im Liquor und Demenz mit Lewy-Körperchen

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		PDD (Parkinson mit Demenz): n=20, 71 (50-84) J, 1 OM/10W DLB (Demenz mit Lewy-Körperchen): n=20, 69 (50-84) J, 12M/8W Kontrolle (ohne Demenz/ohne Parkinson): n= 76, 61 (45-86) J, 27M/49W Alter $\geq$ 45 J, diagnostizierter Morbus Parkinson PD (UK Parkinsons's disease society), Demenz (DSM-IV), DLB (McKeith criteria for clinical diagnosis of probable DLB)				Bei Parkinson/ohne Demenz lagen die Harnsäurewerte im Liquor signifikant höher als in der Parkinson mit Demenz- und in der LBD-Gruppe ($p=0.03$). Die Harnsäurewerte korrelierten positiv mit β -Amyloid (PDND: $p=0.49$; PDD/DLB: $p=0.10$), jedoch nicht in der LBD-Gruppe.	
Méndez-Hernández (2015)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 62 Probanden	Probanden mit kognitiver Beeinträchtigung: n=35, 76.8 ± 6.7 J, 7M/28W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n= 27, 76.7 ± 1.6 J, 9M/18W ≥ 60 Jahre	Nieren-/Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Gicht, Nikotin-/Alkoholkonsum, kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, arterielle Hypertonie. Einnahme von antiinflammatorischen Substanzen, Thiazid-Diuretika, Acetylsalicylsäure, Allopurinol	MMST	Ausschluss von anti-inflammatorischen Substanzen, Thiazid-Diuretika, Acetylsalicylsäure, Allopurinol.	In der Post-hoc-Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen absinkenden Harnsäurespiegeln im Serum und niedrigen Scores im MMST im Vergleich zur Kontrolle (Leichte kognitive Beeinträchtigung: $p<0.01$, mittlere kognitive Beeinträchtigung: $p=0.004$, schwere kognitive	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
						Beeinträchtigung: p=0.009).	
Moccia et al (2014)	Deskriptive Querschnittstudie, einmalige Untersuchung, 80 Probanden	Probanden mit Morbus Parkinson: n=80, 59.3 ± 7.9 J, 51M/29W Erstdiagnose vor maximal 2 Jahren, ohne dopaminerg wirksame Therapie), ohne signifikanten cerebralen Veränderungen im cMRT oder cCT.	Sekundäres Parkinson- Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom (z. B. Multisystematrophie etc.), Nikotinkonsum, metabolische Erkrankungen (z.B. Gicht), kardiale Erkrankungen, BMI >25 oder <19	MMST, NMSQuest	Ausschluss von Diuretika, nicht- steroidale anti- inflammatorische Medikamente	Die Harnsäurewerte waren mit dem Score des NMSQuest (und damit mit der Anzahl non- motorischer Symptome, insbesondere Aufmerksamkeit/Erinner- ung) in der Regressionsanalyse negativ korreliert (p=0.001)	Nicht- motorische Symptome im frühen Stadium Morbus Parkinson
Molshatzki et al (2015)	Deskriptive Längsschnittstudie, Teilstudie der plazebo- kontrollierten randomisierten klinischen Studie „BIP“; Bezafibrate Infarction Prevention (1990- 1997); Betrachtungszeitraum durchschnittlich 9.8 ± 1.7 Jahre. 446 Probanden	n=446, 62.3 ± 6.4 J (bei Aufnahme in BIP-Studie), 100% M Probanden mit Myokardinfarkt (vor 6 Monaten bis 5 Jahren) und/oder stabile Angina pectoris (seit 2 Jahren), Lipidprofil (Cholesterin 180-250mg/dl, LDL ≤180mg/dl, HDL≤45mg/dl, Triglyzeride ≤300mg/dl	Diabetes mellitus, insulinabhängig; hepatisches oder Nierenversagen; Schlaganfall	Neurotrax Computerized Cognitive Battery	26 Probanden wurden mit Diuretika therapiert, keine weiteren Angaben.	Niedrige Harnsäurewerte waren mit beeinträchtigter cerebrovaskulärer Reaktivität und höherer Carotis Intima-Media- Dicke assoziiert. Niedrige Harnsäurewerte waren bei älteren Probanden (>65 Jahre) mit verminderter kognitiver Leistung assoziiert: Globale kognitive Scores (p=0.016), exekutive Scores (p=0.018) und Aufmerksamkeit (p<0.001).	Probanden mit chronischen kardio- vaskulären Erkrankungen, lange Zeitachse

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Pan et al (2013)	Analytische Querschnittstudie, einmalige Untersuchung, 160 Probanden	Probanden mit Morbus Parkinson (PD): n=80, 60.25 ± 12.24 J, 41M/39W Probanden mit vaskulärem Parkinson- Syndrom (VD): n= 80, 68.98 ± 9.58, 48M/32W Kontrollgruppe (Alter angepasst, gesund): Keine weiteren Angaben zu Anzahl, Alter, Geschlecht.	Zusätzliche neurologische/psychiatris- che Erkrankung, Erkrankungen, die sich auf nicht-motorische Symptome auswirken können (Schmerzsyndrome etc.), Morbus Parkinson mit mittelgradiger/schwerer kognitiver Beeinträchtigung.	MMST, NMS-Skala	Einschluss dopaminerge Medikamente. Keine weiteren Angaben	PD-Gruppe: signifikanter Zusammenhang zwischen Harnsäure und schlechteren Ergebnissen im MMST (p=0.034), sowie NMSS (p=0.005). Die durchschnittlichen Harnsäurewerte (µmol/l) der VP-Gruppe lagen höher im Vergleich zur PD-Gruppe: 319.23 versus 281.46 (p=0.017). PD-Gruppe: Quartil mit den niedrigsten Harnsäurewerten war u.a. mit einer Zunahme der motorischen Symptome und verminderter Aufmerksamkeit/ Erinnerung assoziiert (p=0.017).	
Pellecchia et al (2016)	Deskriptive Längsschnittstudie, Teilstudie einer longitudinalen Studie über Probanden im frühen Stadium eines Morbus Parkinson; Durchschnittlich 4 Jahre; eine Follow-up- Untersuchung; 40 Probanden	Probanden mit Morbus Parkinson: n=40, 59.3 ± 8 J, 25M/17W Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria), Beginn der Erkrankung nicht länger als 2 Jahr zurückliegend, ohne Therapie mit	Sekundäres Parkinson- Syndrom, familiäres Parkinson-Syndrom, atypisches Parkinson- Syndrom (Multisystematrophie, corticobasiläres Syndrom etc.), Demenz mit Lewy- Körperchen, zerebrale Läsionen im cMRT oder cCT. Probanden mit leichter kognitiver	Trail Making Test, Stroop Color- Word Test, verbales Gedächtnis, Uhrentest, Rey- Osterrieth Complex Figure Test, Frontal Assessment Battery, The Benton	Ausschluss von harnsäure- beeinflussender Medikation (Diuretika, anti- inflammatorische Substanzen etc.)	Alter (OR=1.16, 95% CI 1.03-1.30, p=0.009) und Harnsäurewerte (OR=0.54, 95% CI 0.3- 0.98, p=0.0044) waren signifikante Prädiktoren für die Entwicklung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung im 4- jährigen Verlauf.	Zeitachse von 4 Jahren

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		dopaminergen Substanzen	Beeinträchtigung bei Einschluss in die Studie. Harnsäurebeeinflussende Medikation (Diuretika, antiinflammatorische Substanzen etc.), Nikotinkonsum, metabolische oder kardiale Erkrankungen, BMI > 25 oder < 19.	Judgement of Line Orientation Test, Hospital Anxiety Depression Scale.			
Perna et al (2016)	Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie im Rahmen einer Kohortenstudie „ESTHER Study“; einmalige Untersuchung; 1144 Probanden	Männer: n=489, 73.8 ± 2.7 J, Frauen: n=655, 74.0 ± 2.8 J, Probanden mit COGTEL (Cognitive Telephone Screening Instrument) zur Erfassung der kognitiven Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen) und Harnsäurewert- Messungen	Keine Angaben	COGTEL (Cognitive Telephone Screening Instrument)	Keine Angaben	Höhere Harnsäurespiegel waren nur bei Frauen signifikant mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert (p=0.0034) und dieser Zusammenhang wurde durch eine zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankung verstärkt.	
Polidori et al (2004)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 141 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD, MMST: 20.4 ± 3/30): n=63, 76.8 ± 6.9 J, 17M/46W Vaskuläre Demen (VD, MMST: 19.8 ± 3/30): n=23, 78.0 ± 6.5 J, 9M/14W	Angsterkrankungen, depressive Erkrankungen, Nikotin-/Alkoholkonsum, Organversagen, Mangelernährung, Dyslipidämie, Veränderungen des Proteinmetabolismus,	MMST	Ausschluss von Eisenpräparaten, sowie Antioxidantien, keine weiteren Angaben	Die AD- und die VD- Gruppe zeigten im Vergleich zur Kontrolle niedrigere Plasmaspiegel aller nicht enzymatischer Antioxidantien, darunter auch Harnsäure (μmol/l):	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		Kontrolle (ohne Demenz, MMST 28.7 ± 1): n= 55, 75.7 ± 7.3 J, 19M/36W Demenz AD/VD (NINCDS-ADRDA, NINCDS-AIREN)	Einnahme von Eisenpräparaten, sowie Antioxidantien			AD-Gruppe: 199.0 ± 52.0 (p<0.001) VD-Gruppe: 193.6 ± 46.6 (p<0.001) Kontrolle: 312.9 ± 82.3.	
Pu et al (2017)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 165 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD, leicht): n=28, 73.36 (5.98) J, 21M/19W Alzheimer-Demenz (AD, mittel): n=42, 75.78 (6.74) J, 23M/19W Alzheimer-Demenz (AD, schwer): n=55, 77.83 (6.47) J, 30M/25W Altersangepasste Kontrolle (ohne Demenz): n= 40, 74.17 (6.54) J, 21M/19W Fachärztliche Untersuchung, AD (NINCDS-ADRDA, DSM-III)	Schizophrenie, schwere depressive oder Angststörung, Morbus Parkinson, frontotemporale Demenz, Morbus Huntington, cerebrovaskuläre Erkrankungen, kognitive Beeinträchtigung aufgrund anderer Erkrankungen (Trauma, ZNS-Tumoren, Infektionen, metabolischen Erkrankungen, Normaldruckhydrozephalus), Folsäure-/Vitamin B 12-Mangel, Hypothyreoidismus, Alkoholabhängigkeit, Korsakow-Syndrom, Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungen-, Leber-, Nierenerkrankung, Anämie, gastrointestinale	MMST, Hachinski Ischämie Skala, CDR.	Ausschluss von Antidementiva/Antipsychotika in den letzten zwei Wochen, keine weiteren Angaben	Die Harnsäurewerte der AD-Gruppe (schwer) (p=0.014) und der AD-Gruppe (mittel) (p=0.045) lagen signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle und eine signifikant positive Korrelation zwischen MMST Scores und Harnsäurewerten (p=0.034) war zu verzeichnen.	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
			Erkrankung, Epilepsie, Einnahme von Antidementiva/Antipsych otika in den letzten zwei Wochen.				
Pulido et al (2005)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 42 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD): n=20, 69 ± 4 J, 9M/11W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n= 22, 61 ± 10 J, 10M/12W AD (NINDCS-ADRD)	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Kein signifikanter Unterschied der Harnsäurewerte in den beiden Gruppen. Der Harnsäurewert zeigte eine negative Korrelation mit dem Biomarker der Proteinoxidation, dessen Wert im Vergleich zwischen AD-Gruppe versus Kontrolle keinen signifikanten Unterschied aufwies.	
Rinaldi et al (2003)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 141 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD) (MMST 13.5 ± 6.5/30): n=63, 76.8 ± 6.9 J, 17M/46W Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) (MMST 26.9 ± 2.0/30): n=25, 75.8 ± 4.8 J, 11M/14W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung, MMST 28.1 ± 1.4/30): n= 53, 75.8 ± 7.2 J, 20M/36W	Angststörungen, Depression, Nikotinkonsum, Alkoholabusus, Organversagen, Mangelernährung, Dyslipidämie, Veränderungen des Proteinmetabolismus, Einnahme von Antioxidantien	MMST, Uhrentest	Keine Einnahme von Antioxidantien, keine weiteren Angaben	AD-Gruppe und MCI- Gruppe zeigten im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedrigere Plasmaspiegel von Harnsäure (µmol/l). AD-Gruppe: 199.0 ± 51.9 (p<0.001) MCI-Gruppe: 191.0 ± 22.2 (p<0.001) Kontrolle: 312.9 ± 82.3. In der AD-Gruppe und der MCI-Gruppe lagen die Plasmaspiegel	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		Alzheimer-Demenz: (NINDCS-ADRDA) (Schweregrad nach CDR) MCI: Clinical Dementia Rating Scale 0,5				sämtlicher gemessener Antioxidantien im Vergleich zur Kontrolle niedriger.	
Ruggiero et al (2009)	Analytische Querschnittsstudie, Teilstudie einer Kohortenstudie „InCHIANTI =Invecchiare (Altern) in Chianti“; einmalige Untersuchung; 1016 Probanden	Demenz: n=60, 84.2 ± 7.33J, 22M/38W Keine kognitive Beeinträchtigung: n=956, 73.26 ± 6.76 J, 433M/523W Probanden ≥ 60 Jahre, Demenz (DSM-IV)	Gicht, leichte kognitive Beeinträchtigung	MMST	15 Probanden mit harnsäure- senkender Medikation (Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon), keine weiteren Angaben	Höhere Harnsäurewerte waren mit einem höheren Demenzrisiko assoziiert (OR: 3.06; 95% CI: 1.10-5.52; p=0.0323) im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten Gruppe (OR: 2.34; 95% CI: 0.87-6.24; p=0.0895). Dieser Zusammenhang zeigte keine signifikante Veränderung nach Ausschluss der Probanden mit harnsäuresenkender Medikation.	
Scheepers et al (2019)	Kohortenstudie, Teilstudie einer Kohortenstudie („Prospective Population Study of Women in Gothenburg“; Daten des Zensusregisters), retrospektive Auswertung;	n=1.447, 47.4 ± 6.2 J, 100%W Frauen mit Geburtsjahr 1908, 1914, 1918, 1922 und 1930.	Diagnose Demenz bei Einschluss	Comprehensive Psychopathologic al Rating Scale, Gottfries-Brane- Steen-Scale, MMST, Alzheimer's Disease Assessment Scale, Clinical Dementia Rating Scale.	Antihypertensiva, harnsäure- senkende Medikation (Allopurinol, Probenecid) berücksichtigt	Höhere Harnsäure- konzentrationen waren in der AD- und VD- Gruppe mit einem niedrigeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.81; 95% CI, 0.72-0.91)	Lange Zeitachse: 33.1 ± 10.6 J.

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	durchschnittliche Follow-up-Dauer: 33.1 ± 10.6 J.; 1.462 Probanden; 28% Abbruch durch Tod						
Schretlen et al (2007)	Deskriptive Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 96 Probanden	Männer: n=48, 73.7 ± 7.6 Jahre Frauen: n=48, 72.4 ± 7.8 Jahre Probanden ≥ 65 Jahre	≤ 60 Jahre, Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Nierenversagen, schwere Hirnverletzung, Meningeom, MMST < 24/30 Punkte, harnsäuresenkende Medikation	Wechsler- Intelligenztest (seven-subtest), Hopkins Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test, Peceptual Comparison Test, Wortflüssigkeits- Test, Rey Complex Figure Test	Ausschluss harnsäure- senkende Medikation, keine weiteren Angaben	Probanden mit höheren Harnsäurewerten erzielten im Vergleich zu Probanden mit niedrigen/moderaten Harnsäurewerten signifikant häufiger unterdurchschnittliche Leistungen in drei von sieben kognitiven Domänen (Arbeitsgeschwindigkeit (OR=5.91; 95% CI 2.14- 16.29), verbales Lernen/Merkfähigkeit (OR=2.71; 95% CI 1.01- 7.31), Arbeitsgedächtnis (OR=3.51; 95% CI 1.30- 9.46)).	
Serdarevic et al (2020)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Erhebung bzw. bei Probanden mit ischämischen Insult Kontrolle der Harnsäurewerte 7 und 14 Tage nach Ereignis;	Probanden mit ischämischem Insult: n=100, 73.12, 66-81 J, 100% M Probanden mit vaskulärer Demenz (VD): n=100, 73.74, 69-80 J, 100% M	Vaskuläre Erkrankungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, periphere AVK; akute Infektionen, Neoplasma, Leukämie, Myelom, Tumorlysis-Syndrom, Gicht, Nierenerkrankung,	Keine neuropsychologis- che Untersuchung	Kontroll-Gruppe: Keine Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst (Kortikosteroide, Colchizin, Allopurinol) oder	Signifikant höhere Harnsäurewerte zeigten sich in allen Phasen der Gruppe mit ischämischem Insult im Vergleich zur Kontrolle (p=0.0008 bei Aufnahme	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	100 Probanden	Kontroll-Gruppe (gesund): n=100, 69.74, 65-75 J, 100%M Männliche Probanden > 65Jahre, erstmaliger Schlaganfall (cCT und 2- wöchige stationäre Behandlung), vaskuläre Demenz (cCT und cMRT, Hachinski-Score ≥ 7 , ischämischer Hirninfarkt in den letzten 3-6 Jahren)	Lebererkrankung, Schilddrüsendysfunktion, Laktatazidose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, exzessiver Alkoholkonsum, länger andauerndes Hungerstadium, Ketoazidose. Kontrolle: Medikation, die den Harnsäurespiegel beeinflusst oder mit Kreatinin interferiert		mit Kreatinin interferiert (Katecholamine, Levodopa, α - Methyldopa, Rifampicin, Cephalosporine und Calcium)	und $p < 0.0001$, 7 und 14 Tage nach Aufnahme). Probanden mit vaskulärer Demenz: Die Harnsäurespiegel ($\mu\text{mol/l}$) lagen im Vergleich zur Kontrolle signifikant höher (321.25 ± 85.75 versus 263 ± 62.5 , $p = 0.025$).	
Shi et al (2021)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 156 Probanden	Morbus Parkinson (PD): n=88, 62.2 ± 6.36 J, 52.9% M Kontroll-Gruppe (gesund): n=68, $62.71 \pm$ 7.0 J, 44.9% M Probanden mit idiopathischen Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria)	Sekundäres Parkinson- Syndrom, atypisches Parkinson-Syndrom (Multisystematrophie, corticobasiläres Syndrom etc.), kardiovaskuläre/cerebrov askuläre Erkrankungen, akute oder chronische Infektionen, operativer Eingriff in den letzten 3 Monaten, akute oder chronische Leber- /Nierenerkrankung, auffällige Kreatininwerte, Hormontherapie.	Pittsburgh Sleep Quality Index, Non-Motor Symptom Scale, Wasserschluck- Test, Hamilton- Angst-Skala, Hamilton- Depressionsskala, MMST, Apathie Evaluationsskala	Keine Therapie mit Hormon- präparaten, keine weiteren Angaben	Die Harnsäurewerte waren mit den Scores des MMST positiv ($p = 0.000$, laut Originalarbeit) und mit den Scores der Angst- und Depressionsskala, sowie weiterer Test negativ korreliert. Die Harnsäurewerte lagen in der PD-Gruppe mit kognitiver Beeinträchtigung (MMST-Score < 26, 65.9% aller Probanden mit Morbus Parkinson) signifikant niedriger im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten PD- Gruppe ($p < 0.001$).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Singh et al (2018)	Kohortenstudie, retrospektiv; einmalige Auswertung der Daten im Beobachtungs- zeitraum (2005 bis 2012, durchschnittliche Follow-up-Zeit 922.5 Tage); 1.712.821 Probanden	n=1.712.821, 75.2 ± 7.5 J, 729.781M/983.040W Probanden mit Gicht (ICD-9-CM; diese Diagnose musste der Demenzdiagnose zeitlich vorausgehen)	Ausschluss der Diagnose Demenz bei Einschluss	Keine	Einschluss von Statinen, Beta- Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Allopurinol und Febuxostat	Die Diagnose Gicht war ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz (HR: 1.15, 95%CI, 1.12, 1.18, p<0.0001).	Daten des Ministeriums für Gesundheits- pflege
Singh et al (2018)	Teilstudie einer retrospektiven Kohortenstudie der Autoren (siehe oben); durchschnittlich 922.5 Tage; 42.704 Probanden	n=42.704, 76.0 ± 7.38 J, 22.125M/20.579W Probanden mit einer Therapie mit Allopurinol oder Febuxostat, initiale Therapie, keine Verordnung von Allopurinol oder Febuxostat in den letzten 365 Tagen vor Einschluss.	Ausschluss der Diagnose Demenz bei Einschluss	Keine	Einschluss von Statinen, Beta- Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer	Beim Vergleich von Allopurinol <200mg/Tag und Allopurinol >200mg/Tag, war die höhere Dosierung mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.80, 95% CI, 0.64- 0.98, p=0.03). Beim Vergleich von Allopurinol <200mg/Tag und Febuxostat 40mg/Tag, war Febuxostat mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert (HR 0.64, 95% CI, 0.47- 0.86, p=0.003).	
Sleeman et al (2019)	Analytische Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts	Morbus Parkinson (PD): n=154, 66.4 ± 10.4 J, 100M/54W Kontrolle (gesund, altersangepasst): n=99, 67.9 ± 8.2 J, 54M/45W	Signifikante kognitive Beeinträchtigung (MMST<24), Demenz, sekundäres Parkinson- Syndrom, unzureichende Englischkenntnisse,	Geriatrische Depressionsskala, MMST, MOCA	Keine COMT- Hemmer. Allopurinol (5 Probanden der PD- Gruppe und 1	Die Harnsäurespiegel der PD-Gruppe lagen niedriger im Vergleich zur Kontrolle, bei Einschluss (p<0.01), nach 18 Monaten (p<0.01) und	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	with Longitudinal Evaluation in Parkinson's disease" (ICICLE-PD); 54 Monate; 3 Follow-up- Untersuchungen); 253 Probanden; Abbruch n=93	Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria)	psychiatrische Erkrankung und Behandlung mit COMT- Hemmern und Bewegungsstörung (nur in der Kontrollgruppe)		Proband der Kontrolle)	nach 36 Monaten (p<0.05). Keine Assoziation zwischen Harnsäurewert und Kognition.	
Tohgi et al (1993)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 56 Probanden	Alzheimer-Demenz: n=10, 68 ± 8 Jahre, Erkrankungsdauer: 3.9 ± 2.1 Jahre Vaskuläre Demenz: n=15, 69 ± 6 Jahre, Erkrankungsdauer: 3.8 ± 4.1 Jahre Morbus Parkinson: n=11. 67 ± 6 Jahre, 2.4 ± 0.8 Jahre Zerebrale Infarzierung ohne Demenz: n=6, 70 ± 6 Jahre, 3.8 ± 2.1 Jahre Kontrolle (Probanden ohne Demenz, die sich einer Hämorrhoidektomie unterzogen): n= 14, 68 ± 6 Jahre Probanden mit Alzheimer-/vaskulärer Demenz: gemäß DSM-III- R, Hachinski-Ischämie-	Hirnfarkte (Durchmesser > 3cm), vaskulär bedingtes Parkinson-Syndrom, progressive supranukleäre Parese, striato-nigrale Degeneration, olivopontocerebelläre Atrophie	MMST	Zwei Wochen vor Messung keine medikamentöse Therapie	Die Harnsäurewerte im Liquor lagen bei vaskulärer Demenz signifikant höher (p<0.001) und bei Alzheimer-Demenz signifikant niedriger (p<0.05) im Vergleich zur Kontrolle.	Harnsäurewer- te im Liquor

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		Skala, NINCDS-ADRDA, CCT und cMRT. Morbus Parkinson: klinische Anamnese, Symptome, CCT, cMRT					
Trapp et al (2021)	Deskriptive Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 77 Probanden	Probanden mit neurodegenerativer Erkrankung (Alzheimer- Demenz/vaskuläre Demenz): n=45, 81 ± 10 J, 19M/26W Probanden ohne neurodegenerative Erkrankung: n=32, 70 ± 13 J, 9M/23W Probanden Erkrankungen mit Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz (gemäß ICD-10), mit bekannten Harnsäurewerten, ohne Symptome, die im Zusammenhang mit den Harnsäurewerten stehen könnten und ohne Behandlung der Harnsäurewerte.	Hohe Kreatinin-Werte > 110µmol/l, chronische Nierenerkrankungen	Keine Angaben	Ausschluss harnsäure- beeinflussender Medikation	Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und vaskulärer Demenz (p=0.45), während Alzheimer-Demenz signifikant häufiger mit Hypourikämie assoziiert war (p=0.001).	
Tuven et al (2017)	Deskriptive Querschnittsstudie (Datenpool einer geriatrischen Klinik), retrospektiv; einmalige Auswertung	n=1.374, 76.72 ± 8.76 J, 64.1% W Probanden ohne Demenz, mit Demenz (DSM-IV), einschließlich leichter kognitiver	Delir, psychotisches Syndrom, therapierefraktäre major Depression, akutes cerebrovaskuläres Ereignis, gastrointestinale	MMST, MOCA, geriatrische Depressions- Skala, Aktivitäten des täglichen Lebens	Ausschluss Therapie mit Allopurinol	Die Prävalenz einer Demenz lag in der Hyperurikämie-Gruppe bei 13.3 % versus 21.5% in der Gruppe ohne Hyperurikämie (p=0.029).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	1.374 Probanden	Beeinträchtigung, Alzheimer-Demenz (AD), Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD), behaviorale frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz (VD), Normaldruckhydrozephalus (NPH), Parkinson-Demenz (PD)	Blutung, Sepsis, akutes Nierenversagen, akute koronare Herzerkrankung, akutes Leberversagen, akute respiratorische Erkrankung mit Behandlung auf einer Intensivstation in den letzten vier Wochen, Alkohol-/Nikotinkonsum, Erkrankungen, die mit Hyperurikämie oder kognitiver Dysfunktion assoziiert sind, Therapie mit Allopurinol, gemischte Demenz oder leichte kognitive Beeinträchtigung			Die Prävalenz einer Demenz war in der Gruppe mit niedrigeren Harnsäurewerten, sowie ohne Komorbiditäten, signifikant höher im Vergleich zur Hyperurikämie-Gruppe ohne Komorbiditäten ($p < 0.014$)	
Vannorsdall et al (2014)	Deskriptive Längsschnittstudie (Teilstudie der Kohortenstudie „WHAS II“) 9 Jahre; 5 Follow-up-Untersuchungen; 423 Probanden; 193 Abbrüche	n=423, 73.9 ± 2.8 J, 100% W Frauen zwischen 70-79 Jahre, der englischen Sprache mächtig, in der Lage, ein Telefoninterview zu führen, MMST-Score zwischen 24-30 bei der Erhebung der Basisdaten, Schwierigkeiten in maximal einem der folgenden Bereiche: Mobilität/Übungstoleranz, Funktion der	Keine Angaben	Global cognitive function, MMST, Trail Making Test, Hopkins Verbal Learning Test, Brief Test of Attention (ab Follow-up 3-6 zusätzlich: Pattern Comparison Test, Uhrentest); ab Follow-up 4-6 zusätzlich: Digit Span, Wortflüssigkeit.	Erfassung der Einnahme von Diuretika, keine weiteren Angaben.	Die Harnsäurewerte der Basisbestimmung waren nicht mit dem MMST-Score assoziiert. In den Modellen mit und ohne Anpassung der demographischen Variablen waren höhere Basis-Harnsäurewerte mit einer schlechteren Leistung der motorischen Geschicklichkeit ($p = 0.02$ und $p < 0.07$) und des Arbeitsgedächtnisses	100% weibliche Probanden

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		oberen Extremitäten, Selbstfürsorge, Aktivitäten des täglichen Lebens.				(p=0.03 und p<0.05) assoziiert.	
Verhaaren et al (2013)	Deskriptive Querschnittsstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „The Rotterdam Study“: einmalige Untersuchung; 814 Probanden	n=814, 62.0 ± 5.4 J, 50.9%W Probanden ≥ 55 Jahre	Demenz, MRT- Kontraindikationen, kortikale Infarkte im MRT	Verbaler Lerntest (15-WLT), Stroop Test, Letter-Digit Substitution Task, Wortflüssigkeits- test	Einschluss von Diuretika, Zytostatika, harnsäuresenkend er Medikation	In der Hyperurikämie- Gruppe verglichen mit normalen Harnsäurewerten war ein signifikanter Zusammenhang (p<0.01) zwischen Harnsäurewerten und einer verminderten kognitiven Funktion (insbesondere Informations- /Arbeitsgeschwindigkeit und exekutive Funktionen) zu verzeichnen -0.28 (95% CI: -0.48; -0.08). Zudem war in der Hyperurikämie-Gruppe ein Zusammenhang zwischen Harnsäurewerten und geringerem Volumen der weißen Hirnsubstanz im Vergleich zur Gruppe mit normalen Harnsäurewerten zu beobachten -0.27 (95% CI: -0.43; -0.11).	Harnsäure und Hirnvolumen

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Vesely et al (2019)	Analytische Längsschnittstudie; 2 Jahre; 1 Follow-up- Untersuchung; 58 Probanden; 11 Abbrüche	Morbus Parkinson ohne kognitive Beeinträchtigung (CN): n=40, 62.8 ± 7.9 J, 25M/15W Morbus Parkinson mit kognitiver Beeinträchtigung (MCI): n=18, 66.8 ± 8.2 J, 9M/9W Probanden mit idiopathischem Morbus Parkinson (UK Parkinson's Disease Brain Bank clinical diagnostic criteria)	Entzündliche Systemerkrankung, schwere andere Erkrankung. Therapie mit Antidepressiva, Anticholinergika, Acetylcholin- esteraseinhibitoren, Statine, harnsäuresenkende Medikation, Vitamin B12, Folsäure	MMST, Addenbrooke's cognitive examination (ACE), Benton- Test, Uhrentest, Wortflüssigkeitste- st, Subtests Wechsler Memory Scale	Ausschluss Therapie mit Antidepressiva, Anticholinergika, Acetylcholinesteras- einhemmern, Statine, harnsäuresenkend- er Medikation, Vitamin B12, Folsäure	Die Harnsäurewerte ($\mu\text{mol/l}$) der beiden Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (CN: 264.7 ± 70.9 versus MCI: 259.9 ± 74.4 , $p=0.614$).	
Wang et al (2017)	Deskriptive Längsschnittstudie, Teilstudie der Kohortenstudie „China Health and Retirement Longitudinal Study“ (CHARLS); Durchschnittlich 1.33 – 2.42 Jahre; 1 Follow-up- Untersuchung; 12.798 Probanden	Männer: n=5.979, 59.6 ± 8.8 Jahre bis 61.0 ± 9.8 Jahre Frauen: n=6.849, 57.4 ± 9.1 Jahre bis 60.8 ± 10.0 Jahre, Probanden ≥ 45 Jahre	Probanden mit unvollständiger neuropsychologischer Testung (Basiserhebung und Follow-up)	Episodic memory and mental intactness in CHARLS (direkter/verzöger- ter Abruf von Wörtern, Serial- Sevens-Test, Abfrage der Orientierung, Abzeichnen eines Bildes. Zusammenfassun- g des Ergebnisses in eine globale kognitive Funktion)	Keine Angaben	Männer: Verglichen mit dem niedrigsten Harnsäure-Quartil war das dritte Quartil mit einer besseren globalen kognitiven Funktion ($p=0.044$), sowie einem besseren episodischen Gedächtnis assoziiert ($p=0.003$). Das höchste Quartil war mit einer besseren globalen Funktion assoziiert ($p=0.011$). Frauen: Eine positive Relation war zwischen dem höchsten Harnsäure-Quartil und	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
						besserer kognitiver Leistung zu verzeichnen ($p \leq 0.046$).	
Wu et al (2013)	Retrospektive, deskriptive Querschnittsstudie basierend auf den Daten der „Qingdao University Chinese Aging Study“ (QUCAS); einmalige Auswertung; 2.006 Probanden	n=2.006, 50-74 Jahre Details unter Harnsäure- Tertile (mmol/l) aufgeführt: <257.75: 60.2 ± 6.9 J, 78.5% W ≥257.75 - ≤359.00: 27, 60.4 ± 6.9 J, 59.5% W >359.00: 31.2 ± 7.1 J, 43.3% W Probanden zwischen 50- 74 Jahren	Keine Angaben	MMST	Keine Angaben	Die Harnsäurewerte zeigten eine positive Korrelation mit den MMST-Scores ($p=0.001$). Mit aufsteigendem Harnsäure-Quartil nahm die Prävalenz einer kognitiven Beeinträchtigung ab (7.9%, 4.9%, 3.1%; $p=0.012$). Höhere Harnsäurewerte waren mit einem verminderten Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung assoziiert (OR: 1.002, 95% CI 1.000-1.004, $p=0.022$).	
Xu et al (2017)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung 208 Probanden	Vaskuläre Demenz (VD): n=127, 67.4 ± 7.8 J, 69M58W Kontrollgruppe (ohne kognitive Defizite, angepasst an Ernährungsgewohnheiten, Alter, BMI, Bildungsniveau): n=81, 68.1 ± 8.2 J, 43M/38W	Psychische Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung, Malignom, harnsäuresenkende Medikation, Abhängigkeitserkrankungen.	MMST	Keine harnsäure- senkende Medikation, keine weiteren Angaben	In der VD-Gruppe lagen die Harnsäurewerte im Vergleich zur Kontrolle niedriger ($p<0.001$) und die Harnsäurewerte waren positiv mit den MMST-Scores korreliert ($p=0.022$).	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
		Probanden mit vaskulärer Demenz (DSM-IV, NINCDS-AIREN)					
Xue et al (2017)	Analytische Querschnittsstudie, einmalige Untersuchung; 115 Probanden	Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI): n=57, 68.21 ± 4.49 J, 36M/22W Kontrolle (keine kognitive Beeinträchtigung, Alter/Geschlecht angepasst): n=58, 68.32 ± 5.87, 34M/23W Probanden mit MCI und > 60 Jahre, Beeinträchtigung des Gedächtnisses < 3 Monaten, MMST (Score ≤ 26), Global Deterioration Scale (GDS) (Score 2 oder 3), Alltagsaktivitäten- Skala (Score < 16), Demenzkriterien nicht erfüllt	Blindheit, Taubheit, Schwierigkeiten im sprachlichen Ausdruck, Schizophrenie, affektive Erkrankung, organisch psychische Störungen, geistige Behinderung, Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Parkinson-Demenz, organische Hirnerkrankung mit dementiellem Syndrom, Hinweise für Depression oder Angsterkrankung in der Hamilton Depressions Skala, Einnahme von Medikamenten, die den Harnsäurespiegel beeinflussen	MMST, Global Deterioration Scale	Ausschluß von Medikamenten, die den Harnsäurespiegel beeinflussen	Die Harnsäurewerte der MCI-Gruppe lagen im Vergleich zur Kontrolle signifikant niedriger (p=0.026). In beiden Gruppen war eine positive Korrelation zwischen den MMST- Scores bzw. den einzelnen Domänen des MMST und den Harnsäurewerten zu beobachten (p<0.05). In der multivariaten Regressionsanalyse ergaben sich Hinweise dafür, dass niedrige Harnsäurewerte zu einer kognitiven Beeinträchtigung beitragen könnten (OR: 0.999, 95% CI, 0.988- 1.000).	
Ye et al (2016)	Analytische Längsschnittstudie, Teilstudie/Daten der ADNI (multizentrische longitudinale Neuroimaging Studie);	Frauen: n=466, 72.7 ± 7.4 J, leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) (n=244), Demenz (n=85), gesund (n=137) Männer: n=598, 74.5 ± 7.3 J, leichte kognitive	Keine Angaben	MMST, ADAS-cog	Keine Angaben	Höhere Harnsäurewerte waren unabhängig von β- Amyloid im Liquor mit einem langsameren kognitiven Abbau assoziiert (p<0.001),	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
	Durchschnittlich 2.9 Jahre; 1 Follow-up- Untersuchung; 1.064 Probanden	Beeinträchtigung (MCI) (n=352), Demenz (n=112), gesund (n=134) Gesunde Probanden, Probanden mit MCI (keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten, Gedächtnisverlust, CDR 0.5, MMST Score ≥ 24), Probanden mit Alzheimer-Demenz (NINCDS-ADRDA, AD Assessment Scale- Cognitive Subscal=ADAS- cog)				insbesondere bei Frauen, assoziiert.	
Zafrilla et al (2006)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 93 Probanden	Alzheimer-Demenz (AD leicht/mittelgradig): n=36, 73.5 $\pm$ 2.9 J, 16M/20W Alzheimer-Demenz (AD schwer): n=30, 76.0 $\pm$ 3.5 J, 10M/20W Kontrolle (ohne mnestische Defizite/neurologische Erkrankung: n=27, 74.0 $\pm$ 1.5 J, 11M/16W Probanden mit Alzheimer-Demenz (DSM-III, NINCDS- ADRDA)	Frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Erkrankung während der Studienteilnahme, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Hinweise für Morbus Parkinson, Nikotinkonsum	MMST	15 Probanden der Alzheimer- Demenz-Gruppe (schwer) wurden mit cholinergen Substanzen therapiert, keine weiteren Angaben	Die Harnsäurewerte lagen in den beiden AD- Gruppen signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle ($p \leq 0.05$). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich im Hinblick auf die Proteinoxidation. Die Lipidoxidation lag bei AD (schwer) höher ($p < 0.05$) im Vergleich zur Kontrolle.	

Studie	Methodik (Design; Dauer; Follow-up; Zahl; Abbruch)	Kollektiv/ Einschlusskriterien	Ausschluss- kriterien	Assessment Tools	Medikamente, die den Harnsäurewert beeinflussen	Ergebnis	Besonder- heiten
Zuliani et al (2018)	Analytische Querschnittsstudie; einmalige Untersuchung; 174 Probanden	Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn (LOAD leicht/mittelgradig): n=90, 77 ± 6 J, 74% W Kontrolle (ohne kognitive Beeinträchtigung): n=84, 69.9 ± 9 J, 89% W Probanden ≥ 65 Jahre. Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn (LOAD): gemäß NINDCS-ARDB (MMST-Score: 18-23; Clinical Dementia Rating Scale: 1-2)	Leber-, Nierenerkrankung, chronische obstruktive Lungenerkrankung, genetisch bedingter Herzfehler, Neoplasma, Einnahme von nicht- steroidalen antiinflammatorischen Substanzen, Antibiotika und Steroide	MMST, CDR	Ausschluss von nicht-steroidalen antiinflammatorisc hen Substanzen, Antibiotika und Steroide, keine weiteren Angaben	Die Harnsäurespiegel waren in der LOAD- Gruppe im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht (p<0.01).	