

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (bzw. von Renin, Aldosteron und deren Ratio) für die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Florian Ferdinand Geyer
aus Stuttgart – Bad Canstatt

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. P. Wild

2. Gutachter: PD Dr. I. Hermanns

Tag der Promotion: 08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	6
2. Literaturdiskussion	7
2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) - Grundlagen und Wirkungen.....	7
2.2 Die vaskuläre Funktion und deren Messung	11
2.3 Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei kardiovaskulären Erkrankungen	21
3. Material und Methoden	23
3.1 Studienstichprobe	23
3.2 Referenzgruppe	24
3.3 Blutproben	25
3.4 Direkte Reninkonzentration (DRC)	25
3.5 Aldosteronkonzentration (ARC).....	27
3.6 Aldosteron-zu-Renin-Verhältnis (ARR).....	28
3.7 Peripheral Arterial Tonometry (PAT).....	28
3.7.1 Reaktiver Hyperämieindex, modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI).....	31
3.7.2 Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo))	31
3.8 Statistik.....	32
4. Ergebnisse.....	34
4.1 Charakteristika der Studienstichprobe	34
4.2 Charakteristika der Referenzgruppe.....	40
4.3 Spearman-Korrelationsanalyse von Renin, Aldosteron und der ARR mit Parametern der vaskulären Funktion	44
4.4 Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen	45
4.4.1 Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR in der Studienstichprobe	45
4.4.2 Geschlechtsspezifische Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR.....	48
4.4.3 Geschlechtsspezifische Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo)) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR.....	54
5. Diskussion	60
6. Zusammenfassung	80
7. Literaturverzeichnis	82
8. Anhang	92
Danksagung	117
Lebenslauf	118

Abkürzungsverzeichnis

A. – Arteria

ACTH - Adrenocorticotropes Hormon

ADMA - asymmetrisches Dimethylarginin

ARC – aldosterone concentration = Aldosteronkonzentration

ARR – aldosterone-to-renin-ratio = Aldosteron-Renin-Quotient bzw.
Aldosteron-Renin-Verhältnis

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

CLIA - Chemilumineszenz-Immunoassey

CVD - Kardiovaskuläre Erkrankung

CVH - kardiovaskulären Gesundheit

DAG - Diacylglycerin

DBP – diastolic blood pressure = Diastolischer Blutdruck

DRC – direct renin concentration = Direkte Reninkonzentration

FMD – flow mediated dilation = Durch Fluss vermittelte Dilatation

fRHI – reactive hyperemia index modifiziert nach der Framingham Heart Study

FRS – Framingham Risk Score

HR – heart rate = Herzfrequenz

ln(MeanBLo) – natural logarithm of baseline amplitude of digital pulsatile volume
changes of occluded arm

L-FMC – low-flow mediated constriction = niedrig-Fluss vermittelte Konstriktion

meanBLo - baseline amplitude of digital pulsatile volume changes of occluded arm

MI – Myokardinfarkt

PAH – primärer Hyperaldosteronismus

PAT - peripherarterielle Tonometrie

pAVK - Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI – percutaneous coronary intervention = perkutane Koronarintervention

RAAS – Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RHI – reactive hyperemia index = reaktiver Hyperämieindex

RLU – Relative Lichteinheiten (relative light units)

SBP – systolic blood pressure = Systolischer Blutdruck

WHtR – waist to height ratio = Taille zu Größe – Verhältnis

WHR – waist to hip ratio = Taille zu Hüft-Verhältnis

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakteristika der Studienstichprobe (N= 14740).....	34
Tabelle 2: Verteilung der Parameter für die vaskuläre Funktion in der gesamten Studienstichprobe und geschlechtsspezifisch.....	37
Tabelle 3: Verteilung von Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$] in der Studienstichprobe.....	38
Tabelle 4: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Studienstichprobe.....	38
Tabelle 5: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Studienstichprobe.....	38
Tabelle 6: Verteilung von Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$] in der Studienstichprobe, nach Alter.....	39
Tabelle 7: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Studienstichprobe, nach Alter.....	39
Tabelle 8: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Studienstichprobe, nach Alter.....	39
Tabelle 9: Charakteristika der Referenzgruppe (N= 1297).....	40
Tabelle 10: Verteilung der vaskulären Funktion in der Referenzgruppe, Männer und Frauen.....	41
Tabelle 11: Verteilung von Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$] in der Referenzgruppe.....	42
Tabelle 12: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Referenzgruppe.....	42
Tabelle 13: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Referenzgruppe.....	42
Tabelle 14: Verteilung von Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$] in der Referenzgruppe, nach Alter.....	43
Tabelle 15: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Referenzgruppe, nach Alter.....	43
Tabelle 16: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Referenzgruppe, nach Alter.....	43
Tabelle 17: Spearman-Korrelation nach Geschlecht, altersadjustiert.....	45
Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin.....	46
Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Aldosteron.....	46
Tabelle 21: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis.....	47
Tabelle 22: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI).....	49
Tabelle 23: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Aldosteron (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI).....	51
Tabelle 24: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI).....	53
Tabelle 25: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe ($\ln(\text{MeanBLo})$) mit Renin (der β -Schätzer bezieht sich auf die $\ln(\text{MeanBLo})$).....	55
Tabelle 26: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe ($\ln(\text{MeanBLo})$) mit Aldosteron (der β -Schätzer bezieht sich auf die $\ln(\text{MeanBLo})$).....	57
Tabelle 27: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe ($\ln(\text{MeanBLo})$) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (der β -Schätzer bezieht sich auf die $\ln(\text{MeanBLo})$).....	59
Tabelle A1: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Studienstichprobe....	99
Tabelle A2: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron – Studienstichprobe.....	100
Tabelle A3: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio - Studienstichprobe.....	101
Tabelle A4: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin - Männer.....	101
Tabelle A5: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron - Männer.....	102
Tabelle A6: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer.....	103
Tabelle A7: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Frauen.....	103
Tabelle A8: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron – Frauen.....	104
Tabelle A9: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen.....	105
Tabelle A10: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo} [\text{mm}])$ mit Renin – Studienstichprobe.....	106
Tabelle A11: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo} [\text{mm}])$ mit Aldosteron – Studienstichprobe.....	106
Tabelle A12: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo} [\text{mm}])$ mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Studienstichprobe.....	107

Tabelle A13: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Renin – Männer	108
Tabelle A14: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron – Männer	109
Tabelle A15: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer	109
Tabelle A16: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Renin – Frauen	110
Tabelle A17: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron – Frauen	111
Tabelle A18: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen	111
Tabelle A19: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin - Studienstichprobe	112
Tabelle A20: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Studienstichprobe	112
Tabelle A21: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Studienstichprobe	113
Tabelle A22: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin – Männer	113
Tabelle A23: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Männer	113
Tabelle A24: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer	113
Tabelle A25: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin – Frauen	114
Tabelle A26: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Frauen	114
Tabelle A27: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen	114
Tabelle A28: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Renin – Studienstichprobe	114
Tabelle A29: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron – Studienstichprobe	115
Tabelle A30: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron-Renin-Verhältnis – Studienstichprobe	115
Tabelle A31: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Renin – Männer	115
Tabelle A32: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron – Männer	115
Tabelle A33: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer	116
Tabelle A34: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Renin – Frauen	116
Tabelle A35: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit Aldosteron – Frauen	116
Tabelle A36: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: $\ln(\text{MeanBLo [mm]})$ mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: EndoPAT™2000 Device.....	28
Abb. 2: Angelegtes EndoPAT™2000 - System	30
Abb. 3: EndoPAT™2000 – Sensor	30
Abb. 4: Messung des fRHI.....	31
Abb. 5 Verteilung fRHI in der Studienstichprobe mit Median 0,662 (0,327/0,940).....	36
Abb. 6 Verteilung ln(MeanBLo) in der Studienstichprobe mit Median 6,10 (5,37/6,71).....	37
Abb. 7 Spearman-Korrelogramm RAAS und vaskuläre Funktion, altersadjustiert	44
Abb. A1: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe	92
Abb. A2: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe.....	92
Abb. A3: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe.....	93
Abb. A4: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch .	93
Abb. A5: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch	94
Abb. A6: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch	94
Abb. A7: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht.....	95
Abb. A8: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht	95
Abb. A9: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht	96
Abb. A10: Boxplot: fRHI nach Renin-Quartilen und nach Geschlecht	96
Abb. A11: Boxplot: fRHI nach Aldosteron-Quartilen und nach Geschlecht.....	97
Abb. A12: Boxplot: fRHI nach Aldosteron-Renin-Verhältnis in Quartilen und nach Geschlecht	97
Abb. A13: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Renin-Quartilen und nach Geschlecht.....	98
Abb. A14: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Aldosteron-Quartilen und nach Geschlecht	98
Abb. A15: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Aldosteron-Renin-Verhältnis in Quartilen und nach Geschlecht	99

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Bereits seit geraumer Zeit ist bekannt, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine eminent wichtige Stellgröße für den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt und den totalen peripheren Widerstand darstellt (welcher mitbestimmend für den systemischen Blutdruck ist). Es reguliert langfristig den Blutdruck des Menschen und passt ihn an die alltäglichen Bedürfnisse an. (1-5)

Nach den aktuellen Erkenntnissen sind Angiotensin II und Aldosteron auch an den Umbauvorgängen auf zellulärer Ebene, beispielsweise im Rahmen des „cardiac remodeling“ nach einem Myokardinfarkt oder an der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung, beteiligt (6, 7). Es stellte sich nun die Frage inwieweit die Aktivität des RAAS einen messbaren Einfluss auf die vaskuläre Funktion der Gefäße des Menschen nimmt. Die bisherigen Möglichkeiten zur Messung der vaskulären Funktion beschränken sich auf invasive oder, aufgrund der hierzu notwendigen identischen Rahmenbedingungen und Abläufe in der Anwendung, eher komplizierte Verfahren wie die flow-mediated Dilation (FMD). Bei der flow-mediated Dilation wird die Arteria brachialis (A. brachialis) mittels 2D-Ultraschallbild dargestellt. Anschließend wird der Durchmesser der A. brachialis in Ruhe gemessen. Es folgt eine Okklusion der A. brachialis mittels einer Blutdruckmanschette über 5 Minuten. Die Okklusion wird aufgehoben, der Durchmesser der A. brachialis nach einer definierten Zeit im Rahmen der reaktiven Hyperämie erfasst und ins Verhältnis zum Durchmesser der A. brachialis in Ruhe gesetzt. (8-11) Das EndoPAT™2000-System, das die Fingerplethysmographie (PAT = peripherarterielle Tonometrie) zur Bestimmung der Reaktion der Widerstandsgefäße auf eine Hyperämie nach Okklusion nutzt, ist eine gut reproduzierbare und standardisierbare Methode zur Messung der Gefäßfunktion der Widerstandsgefäße. Die Parameter, die mittels Fingerplethysmographie erhalten werden, Pulsamplitude in Ruhe (meanBLo) und der reaktive Hyperämieindex modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI), wurden bereits für Studien genutzt, in denen die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße ermittelt und in einen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. den kardiovaskulären Risikofaktoren gebracht wurde (8, 12-42). Auch deshalb werden diese Parameter (meanBLo und fRHI) daher im Rahmen dieser Studie verwendet.

In großen klinischen Studien können aus Biomaterialbanken Aldosteron und Renin als Parameter des RAAS-Systems reproduzierbar gemessen werden. (41, 43-45)

Die Bestimmung der Ratio von Aldosteron zu Renin dient bisher dem Screening auf eine sekundäre arterielle Hypertonie im Rahmen eines Conn-Syndroms (primärer Hyperaldosteronismus) (46-48), hat aber auch das Potential Missverhältnisse von Aldosteron zu Renin aufzuzeigen, die unabhängig von einem Aldosteron produzierenden Adenom (Conn-Adenom) oder einer bilateralen Nebennierenhyperplasie entstehen. Nach den Erfahrungen der Arbeitsgruppe lässt sich Angiotensin II als weiterer wichtiger Parameter des RAAS aus Biobankproben nur unter großem Aufwand nachweisen, da dieses kleine Peptid beim Auftauen durch Peptidasen rasch abgebaut wird.

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den, bereits heute in den Laboratorien geläufigen, Messparametern des RAAS (Renin, Aldosteron) und der nicht-invasiven Messung der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße durch reaktive Hyperämie, mittels dem EndoPAT™2000-System.

Hieraus ergibt sich die Fragestellung: Gibt es einen, von den bekannten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen (Diabetes, Adipositas, Rauchen, etc.) unabhängigen, Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße?

2. Literaturdiskussion

2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) - Grundlagen und Wirkungen

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist eine der wichtigsten Stellgrößen der Homöostase des Wasser- bzw. Elektrolythaushaltes und dient dem Erhalt eines ausreichenden Blutdrucks zur Versorgung der Gewebe und der Organe des Körpers mit Blut und den darin enthaltenen Nährstoffen und Substraten (1-5). Renin wird aus dem juxtaglomerulären Apparat auf folgende Reize oder Einflüsse ausgeschüttet: Volumenmangel, Hyponatriämie, Hypotonie und β 1-Stimulation. Schließlich bewirken auch die natriuretischen Peptide eine Ausschüttung von Renin. Renin ist eine Protease, deren einziges Substrat, das in der Leber und dem Fettgewebe gebildet, Angiotensinogen ist. Aus Angiotensinogen wird so, vermittelt durch Renin, das Dekapeptid Angiotensin I. Das Angiotensin I wiederum wird vom Angiotensin-Converting-Enzym 1 (ACE1), das überwiegend in Lunge und Nieren vorkommt, zum

Oktapeptid Angiotensin II (1-8) verkürzt. (1, 49, 50) Das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) dagegen lässt aus Angiotensin I das Angiotensin (1-9) und aus Angiotensin II das Angiotensin (1-7) entstehen. Angiotensin (1-9) wiederum wird durch ACE1 zu Angiotensin (1-7) umgesetzt, das schließlich über den MAS-Rezeptor dem AT₁-Rezeptor entgegengesetzte Reaktionen bewirkt. Es wurden für Angiotensin (1-7) natriuretische, antithrombotische, antihypertrophe, antifibrotische und antiarrhythmische Effekte beschrieben. Desweiteren werden ihm eine Protektion vor Herzinsuffizienz, eine Abschwächung der Plaquebildung und eine Verbesserung der vaskulären Dysfunktion im Rahmen des metabolischen Syndroms zugerechnet. Die Aminopeptidase A (APA) generiert aus Angiotensin II das Angiotensin III, welches wiederum durch die Aminopeptidase N (APN) zu Angiotensin IV umgesetzt wird. Es wurde vermutet, dass das Angiotensin IV auf den AT₄-Rezeptor wirken könnte. Letztlich bleibt die Wirkung des Angiotensin IV aktuell jedoch unklar. (49, 51)

Angiotensin II erhöht das Extrazellulärvolumen indem es die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus der Niere, die Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde und die Sekretion des antidiuretischen Hormones aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert. Zusätzlich bewirkt es zentral, in den zirkumventrikulären Organen, ein Durstgefühl und Salzappetit. An den glatten Muskelzellen der Gefäße bewirkt es eine Kontraktion, was damit zur Vasokonstriktion und zur Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes führt. Es stimuliert die Proliferation und die Hypertrophie von glatten Muskelzellen (z.B. die vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC), fördert oxidativen Stress, reduziert den renalen Blutfluss und führt zur Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen und Faktoren die eine Fibrose und das Remodeling fördern. Außerdem führt es zu einer endothelialen Dysfunktion. (1, 12, 49, 51) Die genannten Wirkungen werden über Angiotensin II, im speziellen die AT₁-Rezeptoren, vermittelt. Bei den AT₁-Rezeptoren handelt es sich um G_s-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Nach Bindung von Angiotensin II an den AT₁-Rezeptor wird die Phospholipase C aktiviert und nachfolgend Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat gebildet. Inositoltriphosphat führt zur Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration aus intrazellulären Speichern und hierüber zum erhöhten Einstrom von Calcium durch die Kanäle der Zellmembran. Calcium und DAG aktivieren die Proteinkinase C und Calcium-Calmodulin-Kinasen (MLCK). Die Kinasen lösen schließlich durch Phosphorylierung die, durch Angiotensin II vermittelten, oben genannten Effekte aus. Die Calcium-Calmodulin-Kinasen (MLCK) phosphoryliert

Myosin. Die Proteinkinase C phosphoryliert die Proteinphosphatase 1 und hemmt dadurch die Myosinphosphatase (MLCP). Außerdem wird zusätzlich, vermittelt über einen den Zytokinen ähnlichen Effekt, ein Umbauprozess an den Arterien und den Myozyten des Herzens ausgelöst. (1, 50-52) Der AT₂-Rezeptor vermittelt, in den meisten Fällen, eine dem AT₁-Rezeptor entgegengesetzte Wirkung. Hierzu zählen beispielsweise die Vasodilatation sowie die Hemmung von Wachstum, Fibrosierung und Entzündung. An ihm wirken Angiotensin II, Angiotensin III, Angiotensin IV und Angiotensin-(1-7). Es scheint jedoch Angiotensin III (Ang III) der bevorzugte Agonist am AT₂-Rezeptor zu sein. (49, 51) Unter manchen Umständen kann der AT₂-Rezeptor jedoch auch AT₁-Rezeptor-ähnliche Wirkungen auslösen. Dies wurde z.B. für das Herz gezeigt. Eine übermäßige Expression des AT₂-Rezeptors verringert hier die positiven Effekte. (49)

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde, nach Stimulation der Aldosteron-Synthase durch Angiotensin II, einen extrazellulären Kaliumüberschuss mit Anschwellen der Zellen, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), gebildet und durch Angiotensin II ausgeschüttet. Im Sinne einer negativen Rückkopplung wird die Freisetzung von Aldosteron durch Angiotensin II und eine abfallende Kaliumkonzentration im Blut gehemmt. Auch die Veränderungen des Natrium-/Kaliumspiegels und das atriale natriuretische Peptid (ANP) beeinflussen die Freisetzung von Aldosteron. Der Hauptwirkort von Aldosteron liegt im distalen Nephron. Hier wird nach Bindung an den Mineralokortikoidrezeptor (MR), durch Veränderung der Genexpression von Kinasen, eine vermehrte Expression von luminalen Natriumkanälen, luminalen Kaliumkanälen und der basolateralen Natrium-Kalium-ATPase ausgelöst. Hierdurch kommt es zur Natriumrückresorption und einer vermehrten Ausscheidung von Kalium im distalen Tubulus des Nephrons. Hierüber ist Aldosteron an der Volumen- und Blutdruckregulation des Körpers beteiligt. (1, 49, 53) Aldosteron führt außerdem zu einem erhöhten Salzappetit, Veränderungen an den Arterien wie Hypertrophie und Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) und Veränderungen an den Endothelzellen (was zur vermehrten Steifigkeit der Gefäße führt), renaler Entzündung, einer erhöhten Kollagensynthese durch myokardiale Fibroblasten im Rahmen des cardiac remodeling und kann, durch seinen Einfluss auf den Elektrolythaushalt, zum Tod von Myozyten führen. Über die Veränderung an den Endothelzellen kann Aldosteron zu einer Reduktion der eNOS-vermittelten NO-Freisetzung führen, was

eine endotheliale Dysfunktion bedingen kann. (1, 49, 53-57) Eine Erhöhung des Aldosteronspiegels, der jedoch noch im physiologischen Rahmen liegt, ist ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung eines arteriellen Hypertonus. (49, 58) Ein Risikofaktor ist aktuell definiert als messbare Variable, die in kausalem Zusammenhang zu einer erhöhten Frequenz einer Erkrankung steht und eine signifikante, unabhängige Vorhersage zulässt, dass ein erhöhtes Risiko besteht diese Erkrankung zu erwerben. (59) Bei Frauen führt ein erhöhter Aldosteronspiegel außerdem zu einer, am ehesten konzentrischen, Hypertrophie des linken Ventrikels (Zunahme von linksventrikulärer Wanddicke und relativer Wanddicke, Abnahme des diastolischen linksventrikulären Volumens). (60) Über die Wirkungen des Aldosterons führen der primäre und der sekundäre Hyperaldosteronismus zu einer arteriellen Hypertonie und teilweise zur therapieresistenten Hypertonie. Daher werden Aldosteronantagonisten hier zur Therapie genutzt, wobei diese möglicherweise auch eine zentrale Inhibition des Sympathikus bewirken. (1, 49) Das Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) wird zur Diagnostik bei einem Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus genutzt. (46, 61)

Angiotensin II führt über seine Wirkung am AT₁-Rezeptor zur Erhöhung der Aktivität der NADPH-Oxidase, die reaktive Sauerstoffspezies produziert. (62) Neuere Studien zeigten, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron System zusätzlich durch reaktive Sauerstoffspezies beeinflusst wird. Die reaktiven Sauerstoffspezies wirken hierbei direkt oder indirekt auf Angiotensinogen, Renin, den Prorenin-Rezeptor, das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE), das Angiotensin-Konversionsenzym II (ACE II), Angiotensin II, Angiotensin (1-7), die Angiotensin II – Rezeptoren (AT₁, AT₂), den Mineralokortikoid-Rezeptor, den MAS-Rezeptor und Aldosteron. Anzumerken ist jedoch, dass zum aktuellen Zeitpunkt, aufgrund fehlender klinischer Studien, eine Aussage bezüglich der Bedeutung der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems durch reaktive Sauerstoffspezies nicht möglich ist. (63) Eine Überaktivität des RAAS, z.B. durch Fehlregulation, kann schädliche Veränderungen auslösen, die schließlich zur Entstehung von arterieller Hypertonie, Aneurysmata, Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung, Schlaganfällen, Gefäßverletzungen und dem Altern von Gefäßen beitragen können. Eine Verbindung besteht auch zwischen einer Überstimulation der AT₁-Rezeptoren und linksventrikulärer Hypertrophie, Arrhythmien, einer vaskulären Hypertrophie der Media, Atherosklerose und Glomerulosklerose. (49, 51) Östrogen verstärkt den vasodilatatorischen Arm des

RAAS. Dies geschieht über eine Erhöhung von Angiotensinogen, der ACE2, der AT₂-Rezeptordichte und der eNOS. Im Gegenzug reduziert Östrogen Renin, die ACE, die AT₁-Rezeptordichte und die Untereinheiten der NADPH-Oxidase Nox1 bzw. Nox2. Es kommt dadurch zu einer erhöhten NO-Freisetzung, verstärkter AT₂-Rezeptorstimulation und weniger reaktiven Sauerstoffspezies. Testosteron dagegen erhöht Renin, ACE und die AT₁-Rezeptordichte. Zusätzlich reguliert es die AT₂-Rezeptoren herunter und begünstigt so den vasokonstriktorisches Arm des RAAS. (49, 51, 64) Zu Beginn einer Therapie mit Inhibitoren des RAAS kommt es innerhalb der ersten Wochen zu einem Angiotensin II/Aldosteron-Escape-Phänomen. Der Effekt der RAAS-Inhibitoren bleibt jedoch zum Teil bestehen. Eine verstärkte Blockade des RAAS brachte jedoch keine Vorteile, da die negativen Effekte wie Hyperkaliämie, Nierenversagen und Hypotonie überwogen. (49)

2.2 Die vaskuläre Funktion und deren Messung

Das Endothel spielt eine zentrale Rolle sowohl in der vaskulären Homöostase als auch in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. (65) Eine Evaluation der vaskulären Funktion, also der Fähigkeit des Endothels und der glatten Muskelzellen durch Mediatoren den Blutfluss zu regulieren, wird bereits seit geraumer Zeit durchgeführt. Nachdem das Endothel nicht mehr nur als Gewebeschicht der Blutgefäße betrachtet und Stickstoffmonoxid (NO) als ein Hauptmediator der Vasodilatation entdeckt wurde, startete die Entwicklung von verschiedensten Verfahren zur Messung der endothelialen Funktion. Die endotheliale Dysfunktion ist eine pathologische Situation, in der die vasokonstriktorisches gegenüber den vasodilatatorischen Faktoren überwiegen. Dies ist hauptsächlich einer verringerten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) geschuldet. (66, 67) Stickstoffmonoxid beeinflusst die vaskuläre Funktion maßgeblich. In einer Studie, die nach Erfassung der unbeeinflussten reaktiven Hyperämie verschiedene Stoffe in die Arteria brachialis infundierte, konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase die stärkste Reduktion der mittels Fingerplethysmographie gemessenen reaktiven Hyperämie ergab. (68) Es wird daher angenommen, dass das Gleichgewicht zwischen Angiotensin II und Stickstoffmonoxid (NO) die Ausprägung der vaskulären und endothelialen Funktion bestimmt. (65)

NO wird intrazellulär, stimuliert durch erhöhte Schubspannung, eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration oder durch muskarinerge Rezeptoren, von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) aus L-Arginin gebildet. Auch eine basale NO-

Synthese findet statt, um die vasokonstriktorische Wirkung des sympathischen Nervensystems zu balancieren. NO wiederum stimuliert dann die lösliche Guanylatzyklase (sGC) in den glatten Muskelzellen, sodass zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) entsteht und die Proteinkinase G (cGMP-abhängige Kinase I) aktiviert. Die cGMP-abhängige Kinase I führt zu einer Hyperpolarisation, welche durch eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit der durch Kalzium aktivierten Kaliumkanäle zustande kommt, die eine Hemmung des Agonisten-gesteuerten Kalziumeinstroms bewirkt. Desweiteren phosphoryliert die cGMP-abhängige Kinase I das IP3-Rezeptor-assoziierte-cGMP-Kinase-Substrat (IRAG), was die Agonisten-gesteuerte Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verhindert. Diese Mechanismen führen zur Reduktion des intrazellulären Kalziums und damit schlussendlich zur Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur und zur Erweiterung des Gefäßes (Vasodilatation). (1, 13, 14, 67, 69) Stickstoffmonoxid beeinflusst auch einige protektive Mechanismen des Endothels. Es hemmt die Expression von proinflammatorischen Cytokinen, Chemokinen und Leukozytenadhäsionsmolekülen, die Proliferation von Gefäßmuskelzellen, die Thrombozytenadhäsion und -aggregation und die Produktion des Tissue factor. (70-73) Alle Verfahren zur Bestimmung der vaskulären Funktion erfassen die Fähigkeit des Endothels und der glatten Muskelzellen auf einen bestimmten Reiz mit einer bestimmten Reaktion zu antworten. Hierzu zählen die vom Endothel abhängige Vasodilatation nach intraarterieller Infusion von vasoaktiven Substanzen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung mit Messung über einen Doppler-Flussführungsdraht, die invasiv gemessene Plethysmographie der Unterarmperfusion, die flussvermittelte Vasodilatation (FMD = Flow-mediated dilation), die durch geringen Blutfluss vermittelte Vasokonstriktion (L-FMC), die peripherarterielle Tonometrie im Rahmen der reaktiven Hyperämie und die kürzlich entwickelte strömungsvermittelte Dilatation in abgegrenzten Zonen (ezFMD). (15, 66, 74, 75) Bei der vom Endothel abhängigen und unabhängigen Vasodilatation nach intraarterieller Infusion von vasoaktiven Substanzen wird, im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung, ein Doppler-Flussführungsdraht eingeführt und anschließend, über einen kleinen Katheter der in der jeweiligen proximalen Koronararterie platziert wurde, eine Infusion der vasoaktiven Substanzen (genutzt werden Acetylcholin und Adenosin) durchgeführt. Anschließend werden Veränderungen des Gefäßdurchmessers über die quantitative Koronarangiographie und die Flussbeschleunigung über den Doppler-Draht erfasst. Die Flussbeschleunigung wird zur Beurteilung der Reaktivität kleinerer Gefäße auf

Vasodilatantien verwendet. (66, 74, 75) Für die Ermittlung der invasiv gemessenen Plethysmographie der Unterarmperfusion wird, nach arterieller Punktion der Arteria brachialis, vor und nach Infusion vasoaktiver Substanzen in die A. brachialis, die Perfusion des Unterarmes mittels venöser Plethysmographie in beiden Armen erfasst. (15, 66, 75) Bei der flow-mediated Dilation (FMD) wird die Arteria brachialis (A. brachialis) mittels 2D-Ultraschallbild dargestellt. Anschließend wird der Durchmesser der A. brachialis in Ruhe gemessen. Es folgt eine Okklusion der A. brachialis mittels einer Blutdruckmanschette über 5 Minuten. Die Okklusion wird aufgehoben, der Durchmesser der A. brachialis im Rahmen der reaktiven Hyperämie erfasst und ins Verhältnis zum Durchmesser der A. brachialis in Ruhe gesetzt. (8-11, 15) Da die FMD bezüglich der Produktion vasoaktiver Substanzen in Ruhe keine Aussage treffen kann wurde die L-FMC entwickelt. Zur Beurteilung der durch einen geringen Blutfluss vermittelten Vasokonstriktion (L-FMC) wird die Arteria radialis mittels 2D-Ultraschallbild dargestellt und der Durchmesser in Ruhe erfasst. Anschließend wird eine Druckmanschette, die distal der Ultraschallsonde angelegt wurde, auf einen suprasystolischen Druck aufgepumpt und anschließend die Vasokonstriktion, in den letzten 30 Sekunden einer 5-minütigen Okklusion, als Antwort auf den verminderten Blutfluss und die verminderte Schubspannung gemessen. (66, 76, 77) Die Durchführung der peripherarteriellen Tonometrie im Rahmen der reaktiven Hyperämie, unter Nutzung des EndoPAT™2000-Systems, wird ausführlich im Methodenteil dieser Studie erläutert. Das System ermittelt nicht-invasiv die Funktion der Mikrovaskulatur der Finger und damit der Widerstandsgefäße. (16, 75) Das in jüngerer Zeit entwickelte Verfahren, die strömungsvermittelte Dilatation in abgegrenzten Zonen (ezFMD), benötigt, im Gegensatz zur FMD, kein Ultraschallgerät. Die strömungsvermittelte Dilatation in abgegrenzten Zonen (ezFMD) ist ein nichtinvasives Verfahren und ermittelt das Ausmaß der Vasodilatation über ein oszillometrisches Signal, das von einem, an eine Oberarmdruckmanschette angebrachten, Sphygmomanometer generiert wird. Die ezFMD korreliert signifikant mit der FMD, misst jedoch die Veränderung des vaskulären Volumens und nicht den Gefäßdurchmesser. Die Messung der ezFMD ist einfacher und weniger störungsanfällig als die FMD. (75)

Zu beachten bezüglich der peripherarteriellen Tonometrie im Rahmen der reaktiven Hyperämie ist, dass der reaktive Hyperämieindex als Parameter der reaktiven Hyperämie, die mittels des EndoPAT™2000-Systems erhoben wird, in den verschiedenen Studien teilweise unterschiedlich berechnet wird. Der reaktive Hyperämieindex (RHI) ist das Verhältnis der post- zu prä-Okklusion ermittelten

peripherarteriellen Tonometrie, korrigiert für den basalen vaskulären Tonus des Testarmes. Teilweise wird auch der natürliche Logarithmus des RHI (\ln_RHI) verwendet, der ebenfalls, da der RHI die Grundlage bildet, den Basiskorrekturfaktor beinhaltet. (78) Im Gegensatz hierzu ist der reaktive Hyperämieindex modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI) der natürliche Logarithmus des Verhältnisses zwischen der post- zu prä-Okklusion gemessenen peripherarteriellen Tonometrie des Testarmes im Verhältnis zum entsprechenden Verhältnis des Kontrollarmes. Zur Berechnung des fRHI wird jedoch kein Basiskorrekturfaktor genutzt und es fließen ausschließlich die hyperämischen Pulsamplituden im Zeitintervall 90 – 120 Sekunden nach Aufhebung der Okklusion der Arteria brachialis in die Berechnung ein. (17, 78) In der klinischen Risikoeinschätzung für eventuelle Präventionsmaßnahmen werden die Methoden bisher jedoch nicht eingesetzt und sie finden bisher keine Berücksichtigung in den Behandlungsleitlinien der kardiovaskulären Erkrankungen. (15, 66, 74, 75) Zu Beginn handelte es sich noch um invasive Techniken, die im Laufe der Zeit von nicht-invasiven Messmethoden abgelöst wurden. Die obenstehenden Methoden erlauben dabei die Beurteilung der vaskulären bzw. endothelialen Funktion in den jeweils genutzten Gefäßgebieten (Leitungsgefäßen oder Widerstandsgefäßen) bzw. in der jeweiligen Lokalisation des Gefäßbettes. (66, 75) Personen, die beispielsweise nach dem Framingham Risk Score ein mittleres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen, könnten eventuell von einer ergänzenden Messung der vaskulären Funktion profitieren und ihr individuelles Risiko so besser eingeschätzt werden. (66) Die vaskuläre Funktion und die peripherarterielle Fingertonometrie im Rahmen der reaktiven Hyperämie werden bereits seit 2003 miteinander in Verbindung gebracht. (15, 79) Für die L-FMC konnte eine Assoziation zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und einer beeinträchtigten L-FMC nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigte sich eine Verbindung zwischen der L-FMC und dem Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung. (76) Für die FMD konnte gezeigt werden, dass eine beeinträchtigte FMD, unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem signifikant erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einherging. (80, 81) Es gibt Hinweise darauf, dass eine generalisierte Verschlechterung der vaskulären Funktion bereits eine frühe Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen kann. (13, 75, 82) Auch wenn FMD und fRHI beides Messungen der vaskulären Funktion sind, scheinen sie verschiedene Bereiche der Vaskulatur zu erfassen. Eine Korrelation zwischen diesen beiden Messmethoden konnte nicht nachgewiesen werden. (9, 15, 83) Unterschieden wird das Gefäßsystem

des Menschen in die Leitungsgefäße und die Widerstandsgefäße wie zum Beispiel die Mikrovaskulatur der Finger (Kapillaren). Endothelzellen geben verschiedene vasoaktive Substanzen ab. Vasodilatatorisch wirken beispielsweise NO, Prostazyklin und der vom Endothel stammende hyperpolarisierende Faktor. Vasokonstriktorisch wirken Endothelin-1, Angiotensin II, Prostaglandin H₂, reaktive Sauerstoffspezies und Thromboxan A₂. (15, 84-88) Die endotheliale Dysfunktion ist einer der ersten Faktoren in der Entstehung der Atherosklerose. Verschiedene Maßnahmen konnten die vaskuläre Funktion verbessern. Hierzu zählen Antihypertensiva (beispielsweise Hemmstoffe des Angiotensin-Conversions-Enzyms, AT₁-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker, β-Rezeptorblocker), Statine und Insulin-Sensitizer (Glitazone = Thiazolidindione). Auch eine Ersatztherapie mit L-Arginin, Östrogen, Kofaktoren der NO-Synthese und antioxidative Vitamine führten eine Verbesserung herbei. Schließlich haben auch Veränderungen des Lebensstils (wie z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsreduktion, diätetische Maßnahmen (z.B. eine Ernährung reich an Omega-3-Fettsäuren), Beenden des Rauchens und Verzicht auf Kochsalz) eine Verbesserung der vaskulären Funktion bewirken können. (15, 65, 66, 89) Der fRHI zeigte sich bei den Probanden, die mehr als 3 Faktoren der kardiovaskulären Gesundheit (CVH) erfüllten, erhöht, was einer besseren vaskulären Funktion entspricht. Faktoren der kardiovaskulären Gesundheit sind im Speziellen das Nichtrauchen, ein BMI < 25 kg/m², körperliche Aktivität, eine optimierte Diät, ein unbehandelter Cholesterinspiegel < 200 mg/dL, ein unbehandelter Nüchternblutzuckerwert < 100 mg/dL und ein unbehandelter Blutdruck < 120/80 mmHg. (18, 19) Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der vaskulären Funktion, die über wiederholte Messungen der FMD bestimmt wurde, mit einer Reduktion der zukünftigen kardiovaskulären Ereignisse zusammenhängt. (66, 90, 91) Auch wenn eine koronare Herzerkrankung bisher nicht bestand, konnte bei post-menopausalen Frauen, die unter Bluthochdruck litten und bei denen eine endotheliale Dysfunktion trotz antihypertensiver Therapie bestehen blieb, ein stark erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. (66, 92) Östrogen löst endothelabhängige und -unabhängige vasodilatatorische Effekte aus. Dies geschieht beispielsweise über NO, cGMP, cAMP und Kaliumkanäle. Testosteron dagegen wirkt den vasodilatatorischen Effekten entgegen und übt direkte vasokonstriktorische Effekte aus. (49, 51, 64, 93) Die bisherigen Erfahrungen legen jedoch nahe, dass nicht jede Therapie, die die vaskuläre Funktion verbessert, auch zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt. (65)

Patienten mit einer endothelialen Dysfunktion zeigten, verglichen mit Patienten die eine erhaltene Endothelfunktion aufwiesen, ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. (65, 70, 94-96) Auch erhöhte Marker im zirkulierenden Blut, wie das lösliche interzelluläre Adhäsionsmolekül (ICAM) oder der Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA), wiesen unabhängig von anderen Faktoren auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse hin. (65) Eine Beeinträchtigung der vaskulären Funktion konnte nachgewiesen werden bei anormalem Scherstress, einer Zunahme von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA - einem endogenen Hemmstoff der endothelialen NO-Synthase), einer Zunahme von Vasokonstriktoren (Angiotensin II, Endothelin-1, Noradrenalin), einer Entzündungsreaktion und der Inaktivierung von NO durch reaktive Sauerstoffspezies. (15, 20, 75, 97, 98) Auch metabolische Faktoren wie Hyperhomocysteinämie, Lipoprotein-Reste (sogenannte Remnants) oder Hyperglykämie können akut die endotheliale Funktion beeinträchtigen. (70, 99-101) Die Inaktivierung von NO durch reaktive Sauerstoffspezies scheint eine besondere Rolle zu spielen, da unter anderem bei Patienten mit Diabetes mellitus (Typ I und II), arterieller Hypertonie, Rauchern, metabolischem Syndrom oder positiver Familienanamnese die Gabe von Vitamin C zu einer Verbesserung der vaskulären Funktion führte. (14) Rauchen beeinträchtigt die vaskuläre Funktion beispielsweise durch eine verminderte Aktivität der eNOS und eine hohe Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies, wobei die endotheliale Dysfunktion nach Beendigung des Rauchens reversibel ist. (13) Passend hierzu zeigten sich auch Dyslipidämie, Hyperhomocysteinämie, Diabetes mellitus (Typ I und II), arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz und erektile Dysfunktion mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert. Es besteht ein Synergismus der einzelnen Risikofaktoren bezüglich der Einschränkung der vaskulären Funktion. (13, 14, 21) Der RHI ist bei Patienten mit Schlaganfällen oder Herzinsuffizienz vermindert. (21) NO zeigt in Leitungs- und Widerstandsgefäßen vorrangig eine Wirkung auf die vaskuläre Funktion. Auf der Ebene der Mikrozirkulation dagegen bewirkt es eine Veränderung des Metabolismus der Gewebe. (66, 75, 102) Bei jungen Rauchern, die sich zur Abklärung von Thoraxschmerzen vorstellten, zeigte sich, nachdem die vaskuläre Funktion invasiv durch intrakoronare Infusion von Acetylcholin gemessen wurde, ein signifikant gehäuftes Auftreten einer epikardialen endothelialen Dysfunktion. Die mikrovaskuläre Funktion (Widerstandsgefäße) blieb jedoch erhalten. (75, 103) Weitere Studien haben bereits gezeigt, dass eine Assoziation zwischen einer, mittels peripherarterieller

Fingertonometrie erhobenen, vaskulären Dysfunktion und den kardiovaskulären Risikofaktoren (wie beispielsweise männliches Geschlecht, Body-Mass-Index, Verhältnis Gesamtcholesterin zu HDL, Diabetes mellitus, Rauchen und lipidsenkende Medikamente und steigendes Alter) bzw. kardiovaskulären Erkrankungen besteht. (17, 22, 23) Für Afroamerikaner konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. (24) Zusätzlich zeigte sich für Afroamerikaner eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, unabhängig von einer Assoziation zur vaskulären Dysfunktion, die mittels reaktiver Hyperämie (fRHI) erhoben wurde. (25) Auch die Nutzung des RHI zur nicht-invasiven Diagnostik von Patienten mit koronarer mikrovaskulärer endothelialer Dysfunktion steht im Raum. Ein RHI von $< 1,35$ zeigte mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 85% gute Eigenschaften um Patienten mit einer koronaren vaskulären Dysfunktion zu identifizieren. (22) Eine kleine Studie mit 49 Teilnehmern untersuchte, ob bei Patienten, die im Rahmen eines ST-Streckenhebungsinfarktes (STEMI) und der primären perkutanen koronaren Intervention (PCI) eine no-reflow Situation zeigten, eine höhere vaskuläre Dysfunktion besteht als bei denen mit einer normal-flow Situation. Ein signifikanter Unterschied der mikrovaskulären Funktion konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Probandenzahl begrenzt ist. (104) Die mit dem System EndoPAT™ 2000 gemessene vaskuläre Funktion (RHI) ergab bei mehreren Messungen über einen längeren Zeitraum stabile Werte. Eine Anwendung der über den RHI gemessenen vaskulären Funktion in klinisch-pharmazeutischen Studien wurde jedoch nicht befürwortet, da die Ergebnisse vermuten lassen, dass der RHI nicht zur Beurteilung der vaskulären Funktion, in Populationen mit Größenverhältnissen die üblicherweise in klinischen pharmakologischen Studien verwendet werden, geeignet ist (105) In einer finnischen Studie wurde gezeigt, dass der fRHI mit einigen kardio-metabolischen Risikofaktoren negativ-assoziiert ist. Die stärksten Prädiktoren für einen geringeren fRHI sind demnach ein niedriges HDL, männliches Geschlecht, Übergewicht und das Rauchen. (26) Der fRHI ist in der Lage eine unabhängige Vorhersage bezüglich des Eintrittes von unerwünschten kardialen Ereignissen abzugeben. (15, 16, 27-29) Hierzu zählt der Tod aus kardiovaskulärer Ursache, ein Myokardinfarkt, eine Revaskularisierung oder ein stationärer Krankenhausaufenthalt aus kardialer Ursache. In der Gutenberg-Gesundheits-Studie (Gutenberg Health Study - GHS) konnte gezeigt werden, dass die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße, erhoben über den fRHI und die Pulsamplitude in Ruhe, unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren, mit dem HbA1c assoziiert sind. (8) Die Erhebung des

fRHI und der Pulsamplitude in Ruhe könnten damit die frühe Identifizierung von Patienten ermöglichen, die einen Prädiabetes oder gar einen Diabetes mellitus Typ II entwickeln. (8) Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Rate der unerwünschten kardialen Ereignisse bei Patienten mit einem fRHI von $<0,4$ erhöht ist. (16) Die durch die periphere, arterielle Tonometrie gemessene vaskuläre Funktion korrelierte, bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, signifikant mit dem Knöchel-Arm-Index (ABI). Mehrere atherosklerotisch bedingte Zustände könnten diese Ergebnisse jedoch erheblich beeinflusst haben. (30) Die Wahrscheinlichkeit, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, ist höher, je niedriger der RHI ist. Da die untere Grenze des Normalbereiches des RHI nicht eindeutig definiert ist, entnahmen die Autoren ihrer Studie, dass, bei dem Probanden mit dem geringeren RHI-Wert, die Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzerkrankung um 80% höher ist, wenn sich der RHI um mehr als 1, im Vergleich zu den anderen Probanden, unterscheidet. (31) Die chronische Niereninsuffizienz scheint mit einer Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur assoziiert zu sein, nicht jedoch mit einer endothelialen Dysfunktion, die mittels FMD erhoben wurde. (32) Für den fRHI und damit die reaktive Hyperämie der Widerstandsgefäße konnte aber gezeigt werden, dass die vaskuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant beeinträchtigt ist und mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung korreliert. Eine schwere endotheliale Dysfunktion ist, bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz, ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse. (33) Bei weiteren Analysen konnte eine gute Reliabilität der, mit dem System EndoPAT™ 2000 erhobenen, endothelialen Dysfunktion bei einer diabetischen Nephropathie nachgewiesen werden. (34, 35) Auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (sowohl bei erhaltener als auch bei reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion) konnte eine moderate Reliabilität der, mit dem System EndoPAT™ 2000 erhobenen, vaskulären Funktion gezeigt werden. (34, 35) Schließlich vermutet man, dass eine Verstärkung der Schubspannung, z.B. im Rahmen von Training, vasokonstriktive Mediatoren reduziert und gleichzeitig die Aktivität der endothelialen NO-Synthase erhöht. (75, 106-108) In der jüngeren Vergangenheit gab es Versuche die vaskuläre Funktion über photoplethysmographische Messungen zu erfassen. Man kam hier zu der Interpretation, dass die Pulslaufzeit (PTT = pulse transit time) der myogenen Komponente in der frühen Phase der reaktiven Hyperämie und die Amplitude der Photoplethysmographie der metabolischen Komponente der reaktiven Hyperämie entspricht. (109) Die Pulslaufzeit wurde bestimmt, indem mittels EKG die R-Zacke,

welche der Entstehung der Pulswelle am Herz entspricht, registriert wurde und dann die Zeit bis zum Beginn der Pulswelle, die mittels Photoplethysmographie am rechten Mittelfinger abgeleitet wird, gemessen wird. (109) Eine aktuelle Untersuchung ergab eine signifikante Beziehung zwischen der mikrozirkulatorischen Perfusion der Unterarmhaut, der Sauerstoffsättigung und der peripheren, arteriellen Tonometrie. Die lokale Erhitzung und die reaktive Hyperämie waren als nützliche Provokationen für die Haut erfasst worden. Die genauen Regulationsmechanismen des Blutflusses und der Sauerstoffversorgung während dieser Tests sind aktuell jedoch noch unklar. (110)

Die Pulsamplitude in Ruhe (meanBLo) ist eine Variable, die ebenfalls mit dem EndoPAT™ 2000 erhoben wird. Die Pulsamplitude in Ruhe spiegelt den vaskulären Tonus der Widerstandsgefäße in Ruhe, den Pulsdruck, die Dichte und die Compliance wieder. (24, 36, 111) Der vaskuläre Tonus ist definiert als der Grad der Vasokonstriktion eines Gefäßes relativ zu seinem maximal dilatierten Gefäßdurchmesser. (93) Bei Afroamerikanern zeigte sich eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit dem männlichen Geschlecht, dem Body-Mass-Index, einer Dyslipidämie und erhöhten Nüchtern glukosewerten. Die Pulsamplitude in Ruhe wurde im Rahmen dieser Studie gar als die stärkste erklärende Variable gewertet. (24) In einer anderen Studie, die die Assoziation des fRHI mit den kardiovaskulären Risikofaktoren untersuchte, zeigte sich eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Geschlecht, dem systolischen und diastolischen Blutdruck, dem Body-Mass-Index, einer Dyslipidämie bestimmt aus dem Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL, Rauchen und einer lipidsenkenden Medikation. (17) In der Studie von Ljungman et al (111) wurde die Assoziation zwischen der Pulsamplitude in Ruhe und der Luftverschmutzung gezeigt. Für den fRHI konnte dies nicht nachgewiesen werden. Wenn Feinstaub (PM_{2,5}), schwarzer Kohlenstoff oder die Partikelzahl in der Luft erhöht sind, dann geht dies mit einer erhöhten Pulsamplitude in Ruhe einher. (111) Für den RHI und die Pulsamplitude in Ruhe konnte gezeigt werden, dass sie direkt mit Übergewicht assoziiert sind. Bei Übergewicht liegt daher eine vaskuläre Dysfunktion vor, der RHI ist erniedrigt und die Pulsamplitude in Ruhe erhöht. (37) Metabolisch gesunde, adipöse Individuen zeigten gegenüber metabolisch gesunden, normalgewichtigen Individuen eine beeinträchtigte mikrovaskuläre Funktion. (36) Die Beeinträchtigung ist jedoch geringer ausgeprägt als bei metabolisch kranken, adipösen Individuen. Die vaskuläre Funktion ist also bei adipösen Individuen beeinträchtigt, wobei die Beeinträchtigung bei metabolisch

kranken adipösen Individuen stärker ist als bei metabolisch gesunden Adipösen. Männliches Geschlecht, eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung und metabolische Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Body-Mass-Index, Blutzucker, Triglyzeride, Gesamtcholesterin-HDL-Verhältnis) waren mit einer höheren Pulsamplitude in Ruhe und einer geringeren reaktiven Hyperämie (fRHI) assoziiert. (36) Eine 3-fach erhöhte Pulsamplitude in Ruhe und eine um 60 Sekunden verzögerte und geringer ausgeprägte, maximale reaktive Hyperämie wurden als charakteristisch für eine vaskuläre Dysfunktion gewertet. Die Pulsamplitude in Ruhe war negativ assoziiert mit HDL und dem systolischen Blutdruck, positiv assoziiert dagegen mit dem Alter und dem Hüftumfang. Es wurde außerdem gezeigt, dass der fRHI, zu einem nicht unerheblichen Ausmaß, von der Pulsamplitude in Ruhe beeinflusst wird. Je höher die Pulsamplitude in Ruhe, desto geringer der fRHI und damit die vaskuläre Funktion. (38) Der RHI ist negativ- und die meanBLo positiv-assoziiert mit dem Durchmesser der Arteria brachialis (A. brachialis). Frauen zeigten einen kleineren Durchmesser der A. brachialis und einen größeren RHI. Der Durchmesser der A. brachialis kann daher die Unterschiede des RHI zwischen den Geschlechtern beeinflussen. Die Adjustierung des RHI für den Durchmesser der A. brachialis verbesserte die Vorhersagekraft für eine koronare Herzerkrankung. Aufgrund der Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit dem RHI führte eine Adjustierung für die Pulsamplitude in Ruhe ebenfalls zu einer besseren Vorhersagekraft des RHI für eine koronare Herzerkrankung. (112) Eine Untersuchung der vaskulären Funktion bei Vorhofflimmern zeigte, nach Adjustierung für die Herzfrequenz und die kardiovaskulären Risikofaktoren, eine negative Assoziation zwischen Vorhofflimmern und der Pulsamplitude in Ruhe. Vorhofflimmern führt also zu einer verringerten Pulsamplitude in Ruhe. Zuvor, ohne Adjustierung, hatten die Probanden mit Vorhofflimmern noch signifikant höhere Werte der Pulsamplitude in Ruhe. Die vaskuläre Funktion ist also unter Vorhofflimmern beeinträchtigt, wobei die Veränderungen von FMD, RHI und dem Durchmesser der A. brachialis durch das Alter und die klassischen Risikofaktoren vermittelt werden. (39) Die nicht-invasiv gemessene vaskuläre Funktion wies bei prämenopausalen Frauen die niedrigsten Werte der Pulsamplitude in Ruhe auf. Auch der Durchmesser der A. brachialis war bei ihnen am kleinsten. Gleichzeitig zeigten sie, mit dem größten RHI, die stärkste Antwort auf Hyperämie. Die Pulsamplitude in Ruhe und der Durchmesser der A. brachialis stiegen bei postmenopausalen Frauen an und zeigten die größten Werte bei Männern. Männer zeigten die geringsten RHI-Werte. Die weiblichen Hormone und der menopausale Status erklärten die Unterschiede jedoch nicht

komplett. (40) Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) bzw. den verbundenen Argininderivaten und den Messungen der vaskulären Funktion. Es besteht sowohl eine negative Assoziation zwischen ADMA bzw. N-monomethy L-Arginin (L-NMMA) und dem fRHI, als auch eine positive Assoziation zwischen L-Arginin bzw. dem L-Arginin zu ADMA-Verhältnis und dem fRHI. Die Assoziationen wurden beeinflusst durch das Alter, das Geschlecht und das Gewicht (gemessen am Body-Mass-Index). Bei Männern war die Pulsamplitude in Ruhe größer als bei Frauen und der fRHI kleiner als bei Frauen. (20)

Die Zuverlässigkeit und Reproduktionsfähigkeit der Parameter des EndoPAT™ 2000 (fRHI und meanBLo) zwischen verschiedenen Messungen wurde in mehreren Studien untersucht und konnte bestätigt werden. (9, 113-115) Eine Analyse, die Messparameter aus drei großen bevölkerungsbasierten Kohortenstudien einschloss, konnte außerdem zeigen, dass die signifikanten Assoziationen der Risikofaktoren mit der vaskulären Funktion, in der Richtung ihrer Assoziation, über alle 3 Kohorten konsistent waren. Jegliche Verzerrung aufgrund von Heterogenität hing dabei eher vom Grad der Assoziation ab als davon, ob sie vorhanden sind. (36)

2.3 Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei kardiovaskulären Erkrankungen

Die arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor betrifft weltweit eine Vielzahl an Menschen. (116, 117) Sie ist nicht nur weit verbreitet, sondern teilweise auch ausgesprochen schwer zu therapieren. (117-119) Als therapieresistente Form tritt sie vermehrt bei Personen auf, die bereits unter anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas oder einer chronischen Niereninsuffizienz leiden. (53, 117) Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflusst das Auftreten einer arteriellen Hypertonie. Regulationsstörungen des RAAS zeigten sich sowohl mit dem Verlauf als auch mit der Entstehung einer arteriellen Hypertonie assoziiert. (53, 117) Für Aldosteron konnte gezeigt werden, dass auch Erhöhungen innerhalb der physiologischen Grenzwerte zu erhöhten Blutdruckwerten und der Entstehung einer arteriellen Hypertonie führen können. (58, 117) Die Wirkung von Aldosteron auf den Blutdruck kann, wie bereits im vorherigen Abschnitt näher beschrieben, beispielsweise über eine Erhöhung der Sympathikusaktivität, die Natrium- und Flüssigkeitsrückresorption in der Niere oder Änderungen von Struktur oder Funktionalität der Gefäße erfolgen. (53, 117) Zusätzlich kommt es, wie obenstehend

beschrieben, zu Veränderungen an Gefäßen und Organen, die Schäden verursachen können. (57, 117) Die Aldosteron-Renin-Ratio zeigte sich, nach dem Alter, als zweitstärkster unabhängiger Prädiktor des mittleren systolischen Blutdrucks und als wichtigster Prädiktor des mittleren diastolischen Blutdrucks. (47, 117) Außerdem konnte dargestellt werden, dass erhöhte Aldosteronspiegel, die jedoch im physiologischen Normbereich liegen, unabhängig von den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergehen. (117, 120) Ein Begriff, der die Auswirkungen des innerhalb der physiologischen Grenzwerte liegenden Aldosterons subsummieren soll, der relative Aldosteronüberschuss, wurde eingeführt. (117, 121) Das Aldosteron wird hier relativ zum Renin gesetzt, was aufgrund nicht erfolgter Erhebung der Natriumaufnahme nicht ganz unumstritten ist. (122) Sowohl Salz als auch Fettleibigkeit führen zur Aktivierung der Mineralokortikoidrezeptoren. Die abnormale Aktivierung des Aldosteron-Mineralokortikoidrezeptor-Signalwegs kann die Entwicklung von salzempfindlichem Bluthochdruck und einer Nierenschädigung im Rahmen des metabolischen Syndromes bedingen. (117, 123) Humane Adipozyten sind in der Lage potente releasing Faktoren für Mineralokortikoide auszuschütten, sodass sich hier eine Verbindung zwischen den beiden bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas und Bluthochdruck vermuten lässt. (117, 124) Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Assoziation zwischen einem unangemessen aktiven RAAS und einer Insulinresistenz bei metabolischem Syndrom besteht. Dies gilt für die Signalwege über Angiotensin II/AT₁-Rezeptor bzw. Mineralokortikoid/Mineralokortikoidrezeptor. (117, 125) Die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen, deren Auswirkungen durch arterielle Hypertonie noch verschärft werden. Oxidativer Stress, Entzündungsreaktionen, eine Aktivierung des Immunsystems, miRNA und Hyperglykämie führen so über Atherosklerose sowohl zu mikrovaskulären als auch zu makrovaskulären Erkrankungen. (126) Auch lokale Renin-Angiotensin-Aldosteron Systeme, insbesondere das der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), spielen eine wichtige Rolle und beeinflussen in vielfältiger Weise kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus. (52) Lokal produziertes Angiotensin entsteht nicht zwangsläufig parallel zum Angiotensin im Blut, weshalb die positiven Effekte der RAAS-Inhibition nicht ausschließlich durch die Veränderung des Angiotensins im Blut erklärt werden können. (49)

Für Renin und damit eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde eine Assoziation mit der atherosklerotischen Belastung sowohl bei bestehendem als auch bei nicht bestehendem Diabetes mellitus Typ II nachgewiesen. Eine erhöhte Reninkonzentration war, unabhängig von den Risikofaktoren, assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zeigten schwerere Erkrankungen der Karotiden, eine erhöhte Steifheit der Arterien und eine verminderte vaskuläre Funktion (RHI). Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II zeigte sich außerdem eine schwache, von den Risikofaktoren unabhängige, Beziehung zwischen einem hohen Reninspiegel und einer reduzierten reaktiven Hyperämie (RHI). (12) Der natürliche Logarithmus der reaktiven Hyperämie (\ln_{RHI}) korreliert signifikant mit dem systolischen Blutdruck, dem diastolischen Blutdruck, dem Aldosteronspiegel und der Plasmareninaktivität. Nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht blieb die Assoziation des \ln_{RHI} mit dem Aldosteronspiegel signifikant. (41) Die Assoziation des \ln_{RHI} mit der Plasmareninaktivität, nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, ist in der Publikation von Kishimoto et al (41) nicht angegeben. Bei Patienten mit idiopathischem Hyperaldosteronismus ist die Endothelfunktion der Mikrovaskulatur (Anmerkung: In dieser Arbeit wird hierfür die Bezeichnung „Vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße“ genutzt) (\ln_{RHI}) und bei Patienten mit einem Aldosteron produzierenden Adenom die Endothelfunktion der Mikro- und der Makrovaskulatur, im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie, beeinträchtigt. (41) Zusätzlich wurde eine Verbesserung des RHI unter Therapie mit Renin-Inhibitoren festgestellt. (42)

3. Material und Methoden

3.1 Studienstichprobe

Es handelt sich bei der Gutenberg-Gesundheits-Studie (GHS, Gutenberg-Health-Study) um eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie, in die zufällig ausgewählte Probandinnen und Probanden aus der Stadt Mainz und der Region Mainz/Bingen, die bei Aufnahme in die Studie ein Alter von 35 bis 74 Jahren erreicht hatten, eingeschlossen wurden. Die Datensätze, aus denen die zufälligen, möglichen Teilnehmer/-innen ausgewählt und anschließend die Anschreiben versandt wurden, wurden vom zuständigen Einwohnermeldeamt zur Verfügung gestellt. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden bei Aufnahme in die Studie nach ihrer medizinischen Vorgeschichte befragt, einer standardisierten, detaillierten

Eingangsuntersuchung unterzogen (Dauer: 5 Stunden) und Proben zur Erstellung einer Biobank entnommen. (127) Die Studie wurde vom Ethikkomitee der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz positiv begutachtet und alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen hatten, vor Beginn der Studienuntersuchungen, eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. In der Gutenberg-Gesundheits-Studie wurden insgesamt 15010 Probandinnen und Probanden rekrutiert, von denen 14740 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in diese Analyse eingeschlossen wurden. Ausgeschlossen, wurden diejenigen Probanden und Probandinnen in den jeweiligen Analysen, deren Ergebnisse der Messungen der vaskulären Funktion bzw. der Renin- oder der Aldosteronkonzentration nicht vorlagen. In die Analysen der vaskulären Funktion (fRHI/meanBLo) gingen schließlich 10363 Probanden in die Studienstichprobe und 991 Probanden in die Referenzgruppe ein. Bei 14740 Probanden konnte die Renin und Aldosteronkonzentration gemessen werden.

3.2 Referenzgruppe

Die Referenzgruppe war eine Subgruppe der Studienstichprobe und wurde nach den folgenden Kriterien selektiert: Renin ≤ 1660 $\mu\text{U}/\text{mL}$, Aldosteron ≤ 100 ng/dL , Kalium ≥ 3.5 mmol/l , eGFR ≥ 60 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Zusätzlich bestand bei der Referenzgruppe keine positive Anamnese für maligne Erkrankungen, keine arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen, Dyslipidämie, Familienvorgeschichte für Myokardinfarkt/Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Schlaganfall. Die vorstehenden Faktoren wurden aus der Referenzgruppe ausgeschlossen, da in vorherigen Studien eine Assoziation der vaskulären Funktion mit diesen Faktoren gezeigt wurde. (8, 12-42) Es durfte keine Medikation eingenommen werden, die den Gruppen (ATC-Codes in der Klammer) der Protonenpumpenhemmer (a02), Antidiabetika (a10), Mineralstoffe (a12), Antithrombotische Mittel (b01), Herztherapeutika (c01, z.B. Nitrate (c01d)), Antihypertensiva (c02), Diuretika (c03), Betablocker (c07), Kalziumkanalblocker (c08), Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (c09, ACE-Inhibitoren (c09a/b), ATII-Rezeptor-Blocker ggf. Kombination (c09c/d), ATII-Rezeptor-Blocker (c09c), Renin-Antagonisten (c09xa)), Lipidsenker (c10), andere Gynäkologika (g02), Kontrazeptiva (g03), Corticosteroide zur systemischen Anwendung (h02), Antiphlogistika und Antirheumatika (m01), Gichtmittel (m04), Ophtalmika (s01), Psycholeptika (n05) und Psychoanaleptika (n06) entspricht. Die vorgenannten

Medikamente wurden in der Referenzgruppe ausgeschlossen, weil diese, wie von der eigenen Arbeitsgruppe in der Dissertation von Sarah Matheis (128) gezeigt, einen Einfluss auf die Renin- und Aldosteronkonzentration hatten. Auch mit der vaskulären Funktion wurde für einen Teil der obenstehenden Medikamente bereits eine Assoziation nachgewiesen. (15, 65, 66, 89) Außerdem wurden Medikamente der Gruppen (ATC Codes in der Klammer) Vitamine (a11), Antianämika (b03) und Mittel bei erektiler Dysfunktion (g04be) ausgeschlossen, die aufgrund ihres Wirkmechanismus einen mutmaßlichen Einfluss auf die vaskuläre Funktion haben konnten. (15, 65, 66, 89)

3.3 Blutproben

Die Blutproben wurden zu Beginn der Eingangsuntersuchung im Studienzentrum entnommen. Hierbei wurde strikt nach dem Studienprotokoll vorgegangen. Das gesamte an den Stationen der Untersuchung eingesetzte Personal war mit dem Studienprotokoll und dem Umgang mit Blutproben vertraut. Nach Entnahme wurde die Blutprobe umgehend in das Aufbereitungslabor für Bioproben der Präventiven Kardiologie und Präventiven Medizin verbracht und sofort gemäß Studienprotokoll (Zentrifugieren, Pipettieren in die vorbereiteten 0,75 ml Standard PP-Röhrchen, Verschluss der 0,75 ml Standard PP-Röhrchen) verarbeitet. Anschließend wurden die Proben, innerhalb von 2 Stunden ab dem Zeitpunkt der Blutabnahme, bei -80°C bis zu ihrer Verwendung eingelagert. Zur Analyse der Blutproben (EDTA-Plasma) wurden diese in einem 20°C Wasserbad für exakt 10 Minuten aufgetaut und durch auf- und abpipettieren durchmischt. Im Anschluss wurden 500 µl der Blutprobe (EDTA-Plasma) direkt in die Probengefäße pipettiert, auf das Analysegerät LIAISON® der Firma DiaSorin (Italien) verbracht und die Analyse gestartet.

3.4 Direkte Reninkonzentration (DRC)

Bislang erfolgte die überwiegende Mehrheit der Messungen von Renin über die Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Für die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) wurde die Fähigkeit des Renin genutzt, Angiotensin I aus Angiotensinogen zu generieren. Die PRA gab an wieviel Angiotensin I pro Zeiteinheit produziert wurde. Gemessen wurde die PRA bisher mittels kompetitiver Radioimmunassays (RIA), wobei es zwischenzeitlich auch weiterentwickelte Verfahren wie die Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) gab. (43) Ein Nachteil der Plasma-Renin-Aktivität war, dass es sich hierbei um ein indirektes Verfahren handelt und die PRA

daher vom Angiotensinogenspiegel abhängig war. Bei körperlichen Zuständen, in denen das Angiotensinogen erniedrigt war, konnte die PRA daher falsch niedrige Werte liefern. (48) Dies galt beispielsweise für schwere Herzinsuffizienz und Leberzirrhose. (129) Eine Alternative zur Plasma-Renin-Aktivität stellte die direkte Messung des im Plasma befindlichen Renin über ein Immunoassay dar. Der so ermittelte Parameter wurde direkte Reninkonzentration (DRC) genannt. (43) Die direkte Reninkonzentration war einfacher zu messen und bot eine bessere Präzision zwischen verschiedenen Laboratorien. (44) Desweiteren bestand die Möglichkeit einer Kalibrierung nach einem internationalen Referenzstandard. (45)

Zur Analyse der DRC in dieser Studie wurde das LIAISON®-Gerät der Firma DiaSorin (Italien) genutzt. Die DRC wurde mittels eines industriell gefertigten, zweiseitigen Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) mit Reagenzien der Firma DiaSorin (LIAISON® Direct Renin, REF 310470) gemessen. Hierfür wurden industriell gefertigte Integrale genutzt. Es handelte sich um magnetische Partikel, die mit monoklonalen Anti-Renin/Prorenin-Antikörpern der Maus beschichtet waren. Die Partikel, die Probe (EDTA-Plasma) sowie ein Konjugat aus monoklonalen Anti-Renin-Antikörpern der Maus und einem Isoluminolderivat wurden in einem Reaktionsmodul (REF 319130) vermischt und für 27 min inkubiert. Die Anti-Renin-Antikörper banden nur an diejenigen Antikörper, die an die magnetischen Partikel gebunden und von Renin besetzt waren, da sie spezifisch für Renin waren. Nach einer Auswaschphase wurde der Farbstoff mittels Starterlösung (REF 319102) aktiviert und das ausgestrahlte Licht wurde mittels eines Photomultipliers in relativen Lichteinheiten gemessen. Die DRC war direkt proportional zum ausgestrahlten Licht. Alle Messungen wurden mit derselben Charge der diagnostischen Integrale durchgeführt. Die gesamte Laufzeit pro Direct-Renin-Assey auf dem LIAISON®-Gerät betrug 39 Minuten. Es wurde sich für die Nutzung der Messung der direkten Reninkonzentration (DRC) entgegen der Bestimmung der Reninaktivität entschlossen, da so die Renin- und Aldosteronmessungen simultan durchgeführt werden konnten und für DRC eine gute Probenstabilität beschrieben war. (130-132) Weitere Bestandteile der diagnostischen Reagenzien der diagnostischen Integrale waren Rinderserumalbumin, PBS-Puffer, <0,1% Natriumazid, nichtspezifisches IgG der Maus, 0,2% ProClin® 300 (Rohm and Haas Co.) und Konservierungsmittel. Kontrollen wurden mit den LIAISON® Control Direct Renin (REF 310471), gemäß Bedienungsanleitung täglich und mit jedem neu verwendeten Integral, durchgeführt. Ebenso wurde, gemäß den Herstellervorgaben, eine

regelmäßige Kalibrierung mit den, den Integralen beigefügten, LIAISON® Direct Renin-Kalibrierlösungen durchgeführt. (133) Zur internen Validierung erfolgte zusätzlich ein Linearitätstest mit gepooltem Plasma gesunder Probanden der untersuchten Stichprobe. Aufgrund einer rechtsschiefen Verteilung erfolgte für die Analysen anschließend eine Logarithmierung der gemessenen DRC mit dem natürlichen Logarithmus.

3.5 Aldosteronkonzentration (ARC)

Die Aldosteronkonzentration wurde am LIAISON®-Gerät der Firma DiaSorin zeitgleich zur Messung der direkten Reninkonzentration gemessen. Hierfür wurde ebenso ein industriell gefertigtes Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) mit Reagenzien der Firma DiaSorin (LIAISON® Aldosterone, REF 310450) in dem LIAISON®-Gerät genutzt. Die Messung der quantitativen Aldosteronkonzentration funktionierte etwas unterschiedlich zur Messung der direkten Reninkonzentration, da hierfür andere Antikörper genutzt wurden und es sich hierbei um ein kompetitives Verfahren handelte. Die magnetischen Partikel waren mit Anti-Schaf-Antikörpern beschichtet und Anti-Aldosteron-Antikörper des Schafes waren an die vorherigen Antikörper gebunden. In einem ersten Schritt wurde das EDTA-Plasma der Studienteilnehmer, gemeinsam mit den beschichteten magnetischen Partikeln, in einem Reaktionsmodul (REF 319130) vermischt und das im Plasma enthaltene Aldosteron band an die Anti-Aldosteron-Antikörper. Nach einer Inkubationsphase wurde ein Polymerkonjugat aus Aldosteron und einem Isoluminolderivat zugegeben. Anschließend folgte erneut eine Inkubationsphase. Die gesamte Inkubationszeit betrug 37 Minuten. Nach der zweiten Inkubation erfolgte ein Waschzyklus, der das ungebundene Material entfernte. Nach Zugabe der Starterlösung (REF 319102) kam es nun zu einer Chemolumineszenzreaktion und das emittierte Lichtsignal wurde mittels eines Photomultipliers in relativen Lichteinheiten gemessen. Die Aldosteronkonzentration war umgekehrt proportional zur gemessenen Lichtintensität. Die gesamte Laufzeit pro Aldosteron-Assey auf dem LIAISON®-Gerät betrug 52 Minuten. Auch bei der Aldosteronmessung erfolgten alle Messungen mit derselben Charge der diagnostischen Integrale. Weitere Bestandteile der diagnostischen Reagenzien der diagnostischen Integrale waren Phosphatpuffer/Rinderserumalbumin (BSA), Phosphatpuffer/Danazol, <0,1% Natriumazid, EDTA, Esel- und Schafserum, das Konservierungsmittel ProClin® 300 (Rohm and Haas Co.), Gentamicinsulfat und ein inerter gelber Farbstoff. Kontrollen wurden mit den LIAISON® Aldosterone Control

Sets (REF 310451), gemäß Bedienungsanleitung täglich und mit jedem neuen Integral, durchgeführt. Ebenso wurde, gemäß den Herstellervorgaben, eine regelmäßige Kalibrierung mit den, den Integralen beigefügten, LIAISON® Aldosterone-Kalibrierlösungen durchgeführt. (134) Zur internen Validierung erfolgte zusätzlich ein Linearitätstest mit gepooltem Plasma gesunder Probanden der untersuchten Stichprobe. Aufgrund einer rechtsschiefen Verteilung erfolgte für die Analysen anschließend eine Logarithmierung der gemessenen ARC mit dem natürlichen Logarithmus.

3.6 Aldosteron-zu-Renin-Verhältnis (ARR)

Das Aldosteron-zu-Renin-Verhältnis (Aldosteron-Renin-Ratio, ARR) wurde bisher hauptsächlich für das Screening bezüglich eines primären Hyperaldosteronismus verwendet. (47, 48) Cut-off-Werte für die ARR, die den Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus erhärten, wurden in der aktuellen Richtlinie (im Jahr 2016) der amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie veröffentlicht. (46)

Das Aldosteron-zu-Renin-Verhältnis (ARR) ist ein statistischer Wert, der durch die Division von ARC und DRC gebildet wird. Die ARR entstand daher durch die folgende Berechnung: $\text{ARC ng/dL} / \text{DRC } \mu\text{U/mL}$. Zur Berechnung der ARR in der linearen Regressionsanalyse wurde in dieser Studie, aufgrund einer linksschiefen Verteilung, der natürliche Logarithmus des Quotienten von ARC durch DRC genutzt, also $\text{ARR} = \ln[\text{ARC ng/dL} / \text{DRC } \mu\text{U/mL}]$.

3.7 Peripheral Arterial Tonometry (PAT)

Zur Erfassung der Pulsamplitude wurde das System EndoPAT™ 2000 der Firma Itamar Medical aus Caesarea, Israel, verwendet.



Abb. 1: EndoPAT™2000 Device (Quelle: Itamar Medical Ltd, 2019, <http://www.itamar-medical.com/atherosclerosis-a-symptom-of-endothelial-dysfunction/>)

Dieses System ermittelt nicht-invasiv die Funktion der Mikrovaskulatur der Finger und damit der Widerstandsgefäße. (16, 75) Hierfür verwendet es an beiden Körperseiten einen Finger des Probanden um pneumatisch beidseitig simultan die Pulsamplitude, über die Volumenänderung der Finger, die durch die eintreffende Pulswelle entsteht, zu erfassen. Der Zeigefinger wird hierfür vom Hersteller empfohlen und wurde daher auch in dieser Studie genutzt (siehe Abb. 2). Die PAT-Sensoren bauen ein gleichmäßiges Druckfeld über den distalen zwei Dritteln und der Spitze der Zeigefinger auf und halten dieses während der Messung aufrecht. Die PAT-Sensoren bestehen jeweils aus zwei Kompartimenten, der Pufferregion und der Messregion (siehe Abb. 3). Jedes Kompartiment erfüllt hierbei eine wichtige Funktion. Durch diese Bauweise sollen falsche venöse Signale verhindert, der Biosensor am Finger fest fixiert und ein distales venöses Pooling (welches einen veno-arteriellen Reflex auslösen und damit zu einer Vasokonstriktion führen könnte) verhindert werden. Zusätzlich führt der gleichmäßige, subdiastolische Druck dazu, dass die arterielle Wandspannung abnimmt und hierdurch ein größerer, dynamischer Bereich des gemessenen PAT-Signals erzeugt wird. (135)

Anwendung: Die Basiseinheit des Systems wurde über zwei pneumoelektrische Schläuche mit den PAT-Sensoren verbunden. Anschließend wurde über diese der Druck auf das Kapillarbett pneumatisch aufgebaut und aufrechterhalten. (78) Da es sich bei dem EndoPAT™-System um ein computerbasiertes System handelt, wurde die Basiseinheit außerdem mit einem Computer verbunden, auf dem die Auswertungssoftware installiert wurde. In den durchgeführten Messungen diente jeweils der linke Zeigefinger als Kontrolle und wurde simultan zur Messung am okkludierten Zeigefinger erfasst. Die Messung begann in Ruhe. Der Proband war hierbei nüchtern und befand sich in liegender Position. Anschließend erfolgte, während die Erfassung des PAT-Signals fortgesetzt wurde, die Okklusion der Arteria brachialis mit einer Blutdruckmanschette über 5 Minuten. Die Okklusion wurde dann beendet und über weitere 5 Minuten das PAT-Signal abgeleitet. Die Ergebnisse wurden danach automatisch durch einen Computeralgorithmus innerhalb des EndoPAT-Programmes abgeleitet und der fRHI bzw. die meanBLo berechnet. Das Programm berechnete zusätzlich weitere Parameter, die nicht im Rahmen dieser Dissertation genutzt, aber in der Korrelationsanalyse ebenfalls überprüft wurden. Im Anschluss wurden die jeweiligen Messungen auf ihre Qualität überprüft und gegebenenfalls von der Studie ausgeschlossen. Die Qualität wurde als nicht ausreichend bewertet, wenn relevante

Signalstörungen auftraten, die Verschlussdauer außerhalb des Zielbereiches lag oder ein Signal trotz Verschluss der Brachialarterie abgeleitet wurde. Sämtliche Probandinnen und Probanden wurden dieser Messung, im Rahmen der Eingangsuntersuchung, unterzogen, falls sie die Untersuchung nicht abgelehnt haben. Einige Datensätze, die zu Beginn der Untersuchungen erfasst wurden, waren aufgrund eines Problems bei der Datenübertragung leider unlesbar und standen damit für die Auswertung nicht zur Verfügung.

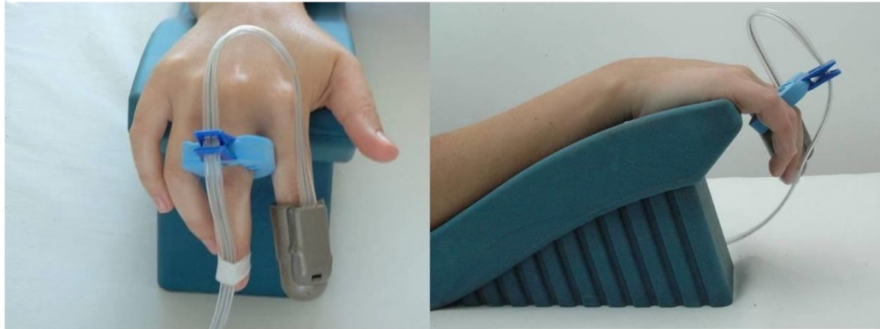


Abb. 2: Angelegtes EndoPAT™2000 - System (Quelle: Itamar EndoPAT™2000 Device User Manual, Software Version 3.7.x, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel, S. 45). (78)

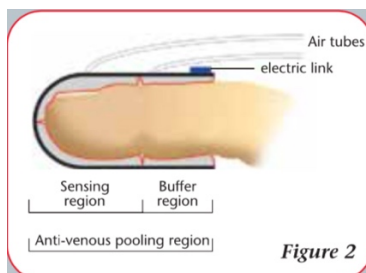


Abb. 3: EndoPAT™2000 – Sensor (Quelle: Figure 2, Assessing Endothelial Function Overview & Scientific Validation of EndoPAT, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel, S. 3). (135)

Der obenstehende Vorgang der Messung wurde bereits in einigen Publikationen, sowohl aus der Gutenberg-Gesundheits-Studie als auch initial aus der Framingham-Heart-Study, beschrieben. (9, 10, 17, 74)

Im Rahmen dieser Dissertation wurden aus den Messergebnissen der reaktive Hyperämieindex modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI) und die, mit dem natürlichen Logarithmus, logarithmierte Pulsamplitude des Messfingers in Ruhe ($\ln(\text{MeanBLo})$) verwendet.

3.7.1 Reaktiver Hyperämieindex, modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI)

Der fRHI wird berechnet durch $\ln[(X_{ht}/X_{h0})/(X_{ct}/X_{c0})]$. X entspricht hierbei der gemessenen Pulsamplitude, h steht für den Test-Finger (hyperäm), c für den Kontroll-Finger (control), t für das Zeitintervall der Messung (time) und 0 für die baseline Werte (siehe Abb. 4). Aufgrund des nicht-linearen Zusammenhangs zwischen der baselinemessung und der hyperämien Messung sowie der nicht gleichverteilten Fehler wird das Ergebnis unter Verwendung des natürlichen Logarithmus logarithmiert. Der fRHI nutzt zur Berechnung, im Gegensatz zum RHI, keinen Basiskorrekturfaktor und ausschließlich die hyperämien Pulsamplituden im Zeitintervall 90 – 120 Sekunden nach Aufhebung der Okklusion der Arteria brachialis, da hier die stärkste Verbindung zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und dem PAT-Quotienten besteht. (17) Der fRHI wurde durch einen Computeralgorithmus, der obenstehende Formel nutzte, innerhalb des EndoPAT-Programmes automatisch abgeleitet, berechnet und ausgegeben.

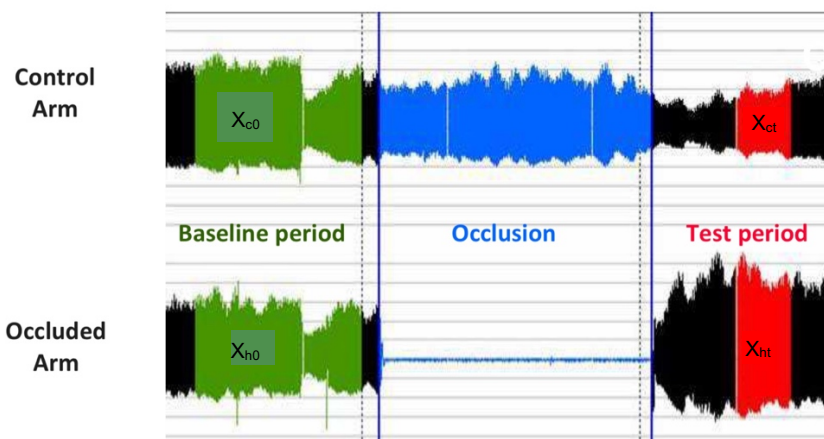


Abb. 4: Messung des fRHI. Es entspricht X_{ht} der Pulsamplitude bei Hyperämie (90-120 ms nach Okklusion), X_{h0} der Pulsamplitude in Ruhe, X_{ct} der Pulsamplitude des Kontrollarmes zum Zeitpunkt der Hyperämie (90-120 ms nach Okklusion) und X_{c0} der Pulsamplitude des Kontrollarmes in Ruhe (Quelle: in Anlehnung an Scherbakov et al) (21)

3.7.2 Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo))

Bei der meanBLo handelt es sich um den Mittelwert der PAT-Signalamplitude in der Baseline-Periode des okkludierten Armes (X_{h0}). Der Wert wurde durch einen Computeralgorithmus innerhalb des EndoPAT-Programmes abgeleitet, berechnet und ausgegeben. Aufgrund einer rechtsschiefen Verteilung wurden anschließend, zur

statistischen Auswertung, die Ergebnisse mit dem natürlichen Logarithmus logarithmiert.

3.8 Statistik

Die Analysen wurden nach einem a priori erstellten statistischen Analyseplan durchgeführt. Die deskriptiven Daten wurden in Form von absoluter und relativer Häufigkeit sowie mit Mittelwerten, Median und der Standardabweichung beschrieben. Aufgrund der schief verteilten Werte für die ARC und DRC wurden diese zur Normalverteilung zunächst logarithmisch-transformiert. Für die Analyse der Assoziation der Determinanten ARC, DRC und ARR auf den fRHI und die MeanBLo wurde eine explorativ-deskriptive Herangehensweise mit den entsprechenden p-Werten als kontinuierliches Maß für Evidenz und einem Orientierungs-p-Wert von 0,005 gewählt.

Initial erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman. Hier wurde nach linearen Zusammenhängen zwischen den Messungen der vaskulären Funktion und Renin, Aldosteron bzw. deren Ratio gesucht. Zusätzlich erfolgte ebenfalls eine Korrelationsanalyse nach Spearman, die den Zusammenhang von Renin, Aldosteron und deren Ratio mit anderen Parametern, die im Rahmen der Untersuchung der Probanden erhoben wurden, untersuchte. Ergänzend erfolgte jeweils eine altersadjustierte Korrelationsanalyse nach Spearman. Die Verteilung der Ergebnisse der Parameter fRHI bzw. $\ln(\text{MeanBLo})$ bei der PAT-Messung der vaskulären Funktion wurde in Histogrammen und Tabellen dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung der Alters-/Quartils-Verteilung der, im Rahmen dieser Dissertation erhobenen, Parameter erfolgte außerdem die Erstellung von Boxplots, die im Anhang (Abb. A1 – A15) abgebildet wurden. In einem weiteren Modell wurde die Rolle des systolischen und diastolischen Blutdrucks auf seine mögliche Funktion als intermediäre Variable untersucht. Ein Confounder (Störfaktor) ist sowohl mit der Determinante als auch mit der abhängigen Variable assoziiert und kann daher die Beurteilung des direkten Einflusses der Determinante auf die abhängige Variable erschweren, falls er nicht bekannt ist. (136) Eine intermediäre Variable (intermediärer Faktor) ist, ähnlich eines Confounders, mit der Determinante und der abhängigen Variable assoziiert. Im Gegensatz zu einem Confounder bedingt die Determinante jedoch die intermediäre Variable, welche dann zwischen der Determinante und der abhängigen Variable, im

Sinne einer Kausalkette, vermittelt. (136, 137) Die zugehörigen Tabellen wurden im Anhang (siehe Tabellen A19 – A36) angefügt.

Es erfolgten dann multivariable lineare Regressionsanalysen für fRHI bzw. $\ln(\text{MeanBLo})$ als abhängige Variablen, adjustiert für die möglichen Determinanten $\ln(\text{DRC } [\mu\text{U/mL}])$, $\ln(\text{ARC } [\text{ng/dL}])$ und $\ln(\text{ARR } [\text{ng/dL}]/[\mu\text{U/mL}])$ und weitere Kovariablen (unabhängige Variablen: Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, positive Familienanamnese für Myokardinfarkt/Schlaganfall, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, chronische Lebererkrankung, systolischer Blutdruck in mmHg, diastolischer Blutdruck in mmHg, die medikamentöse Therapie mit verschiedenen Präparaten (aufgeteilt in Gruppen nach ATC: c01/c02/c03/c04/c07/c08/c09/c10/g03/g04be/n06ab) und Hormon-Ersatz-Therapie). Für die kardiovaskulären Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall) und vorbestehende Erkrankungen (Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und chronische Lebererkrankung) wurde adjustiert, da in vorherigen Studien bereits eine Assoziation der vaskulären Funktion mit diesen Faktoren gezeigt wurde. (8, 12-42) Für die Medikamente der ATC-Codes c01, c02, c03, c07, c08, c09, c10, g03 und n06ab wurde von der eigenen Arbeitsgruppe in der Dissertation von Sarah Matheis (128) gezeigt, dass diese einen Einfluss auf die Renin- und Aldosteronkonzentration haben. Auch mit der vaskulären Funktion wurde für einen Teil der obenstehenden Medikamente bereits eine Assoziation nachgewiesen. (15, 65, 66, 89) Außerdem wurde für Medikamente adjustiert (periphere Vasodilatoren (c04), Mittel bei erektiler Dysfunktion (g04be) und Hormonersatztherapie), die aufgrund ihres Wirkmechanismus einen mutmaßlichen Einfluss auf die vaskuläre Funktion haben konnten. (15, 65, 66, 89)

Die statistische Analyse wurde von einem der institutsinternen Statistiker mit Hilfe des Programms „R“ in der Version 3.6.0 (R Core Team 2019, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Das Programm „R“ in der Version 3.6.0 steht unter <https://www.r-project.org> unentgeltlich zum Download zur Verfügung.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienstichprobe

Die folgenden Charakteristika der Studienstichprobe wurden im Rahmen dieser Untersuchung erhoben (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakteristika der Studienstichprobe (N= 14740)

Variable	Alle (14740)	Männer (7474)	Frauen (7266)
Geschlecht (Frauen)	49.3% (7266)	0% (0)	100.0% (7266)
Alter [j]	55.0±11.1	55.2±11.1	54.7±11.1
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:			
Diabetes	9.3% (1369)	11.4% (849)	7.2% (520)
Adipositas	25.2% (3715)	26.2% (1959)	24.2% (1756)
Rauchen	19.5% (2864)	20.9% (1557)	18.0% (1307)
Arterielle Hypertonie	49.8% (7333)	54.6% (4082)	44.8% (3251)
Dyslipidämie	44.2% (6517)	54.5% (4071)	33.7% (2446)
Familienanamnese für MI/Schlaganfall	22.1% (3261)	20.3% (1514)	24.0% (1747)
Kontinuierliche kardiovaskuläre Risikofaktoren:			
BMI [kg/m ²]	26.6 (23.9/30.0)	27.3 (24.9/30.2)	25.7 (22.8/29.8)
Größe [cm]	170±10	177±7	164±7
Taille zu Größe - Verhältnis	0.555±0.080	0.563±0.071	0.547±0.088
Taille zu Hüft-Verhältnis	0.925±0.091	0.981±0.070	0.868±0.074
Systolischer Blutdruck [mmHg]	132±17	134±16	129±18
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	82.5±9.5	83.9±9.4	81.1±9.4
Herzfrequenz [1/min]	68.9±10.8	67.9±11.1	70.0±10.5
Cholesterin [mmol/l]	221±41	216±40	225±41
HDL [mg/dl]	57.4±15.6	50.4±12.4	64.5±15.4
LDL [mg/dl]	139±36	139±35	139±36
LDL/HDL	2.58±0.93	2.88±0.94	2.28±0.82
Triglyceride [mg/dl]	105.0 (78.0/148.0)	117.0 (85.4/164.0)	96.0 (72.0/130.0)
HbA1c [%]	5.50 (5.20/5.80)	5.50 (5.20/5.80)	5.50 (5.20/5.80)
Erkrankungen:			
Myokardinfarkt (MI)	2.9% (424)	4.4% (328)	1.3% (96)
Schlaganfall	1.8% (269)	2.4% (177)	1.3% (92)
Vorhofflimmern	2.7% (401)	3.7% (275)	1.7% (126)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3.3% (487)	3.6% (269)	3.0% (218)
Koronare Herzerkrankung	4.3% (626)	6.5% (475)	2.1% (151)
Herzinsuffizienz	1.3% (194)	1.3% (99)	1.3% (95)
Tiefe Beinvenenthrombose	3.9% (570)	2.9% (215)	4.9% (355)
Lungenembolie	0.2% (26)	0.1% (8)	0.2% (18)

Tabelle 1 ff: Charakteristika der Studienstichprobe (N= 14740)

Variable	Alle (14740)	Männer (7474)	Frauen (7266)
COPD	4.9% (723)	4.3% (318)	5.6% (405)
Chronische Niereninsuffizienz	4.0% (588)	4.0% (298)	4.0% (290)
Leberzirrhose	0.7% (106)	0.6% (44)	0.9% (62)
Maligne Erkrankung	9.0% (1330)	8.0% (594)	10.1% (736)
Arterielle Erkrankung	9.6% (1388)	12.5% (912)	6.7% (476)
Gerinnungsstörung	0.2% (31)	0.1% (10)	0.3% (21)
Autoimmunerkrankung	2.5% (363)	2.2% (162)	2.8% (201)
Infektion	19.3% (2817)	18.5% (1367)	20.2% (1450)
Biomarker:			
Renin [μ U/mL]	11.50 (5.90/21.20)	14.40 (7.90/25.70)	9.10 (4.60/16.70)
Aldosteron [ng/dL]	7.51 (5.62/10.10)	7.45 (5.55/10.00)	7.55 (5.69/10.10)
Aldosteron/Renin	6.56 (3.52/12.48)	5.26 (2.79/9.40)	8.38 (4.64/16.13)
Medikation:			
Antihypertensiva (c02)	1.0% (150)	1.1% (81)	1.0% (69)
Diuretika (c03)	5.3% (767)	5.2% (381)	5.4% (386)
Betablocker (c07)	17.0% (2482)	17.5% (1289)	16.5% (1193)
Kalziumkanalblocker (c08)	7.3% (1069)	8.2% (608)	6.4% (461)
ACE-Inhibitoren(c09a/b)	14.1% (2061)	17.0% (1255)	11.2% (806)
ATII-Rezeptor-Blocker ggf. Kombination (c09c/d)	10.0% (1465)	10.8% (798)	9.3% (667)
ATII-Rezeptor-Blocker (c09c)	4.9% (711)	5.0% (372)	4.7% (339)
Lipidsenker (c10)	13.3% (1947)	15.6% (1153)	11.0% (794)
Statine (c10aa)	11.6% (1696)	13.5% (998)	9.7% (698)
Kontrazeptiva (g03)	9.0% (1307)	0.3% (24)	17.8% (1283)
Renin-Antagonisten (c09xa)	0.2% (27)	0.2% (16)	0.2% (11)
Aldosteron-Antagonisten (c03da)	0.4% (55)	0.6% (43)	0.2% (12)
PDE-Inhibitoren (g04be)	0.3% (37)	0.5% (36)	0.0% (1)
Serotonin-Wiederaufnahme- Inhibitoren (n06ab)	1.9% (274)	1.2% (85)	2.6% (189)
Hormonersatztherapie	5.2% (765)	0% (0)	10.6% (765)
Nitrate (c01d.)	14.1% (2061)	17.0% (1255)	11.2% (806)
Vasodilatoren	1.1% (160)	1.4% (103)	0.8% (57)
Drospirenolol (g03aa12)	0.4% (60)	0% (0)	0.8% (60)
Vaskuläre Funktion:			
ln(MeanBlo [mm])	5.99 \pm 0.90	6.36 \pm 0.74	5.60 \pm 0.90
fRHI	0.650 \pm 0.416	0.521 \pm 0.378	0.789 \pm 0.410

Aus der Studienstichprobe ergab sich bezüglich des fRHI ein Mittelwert von 0,650 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,416$. Bei Männern lag der Mittelwert des fRHI bei 0,521 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,378$ und bei Frauen bei 0,789 mit einer

Standardabweichung von $\pm 0,410$. Für die $\ln(\text{MeanBLo})$ ergab sich für die Studienstichprobe ein Mittelwert von 5,99 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,90$. Bei Männern ergab der Mittelwert der $\ln(\text{MeanBLo})$ $6,36 \pm 0,74$ und bei Frauen $5,60 \pm 0,90$.

Nach einer, zur Bildung des fRHI notwendigen und im Computeralgorithmus innerhalb des EndoPAT-Programmes automatisch berechneten, Logarithmierung mit dem natürlichen Logarithmus zeigten sich die Daten des fRHI normalverteilt (siehe Abb. 5), während die Daten des RHI schiefverteilt war (nicht gezeigt).

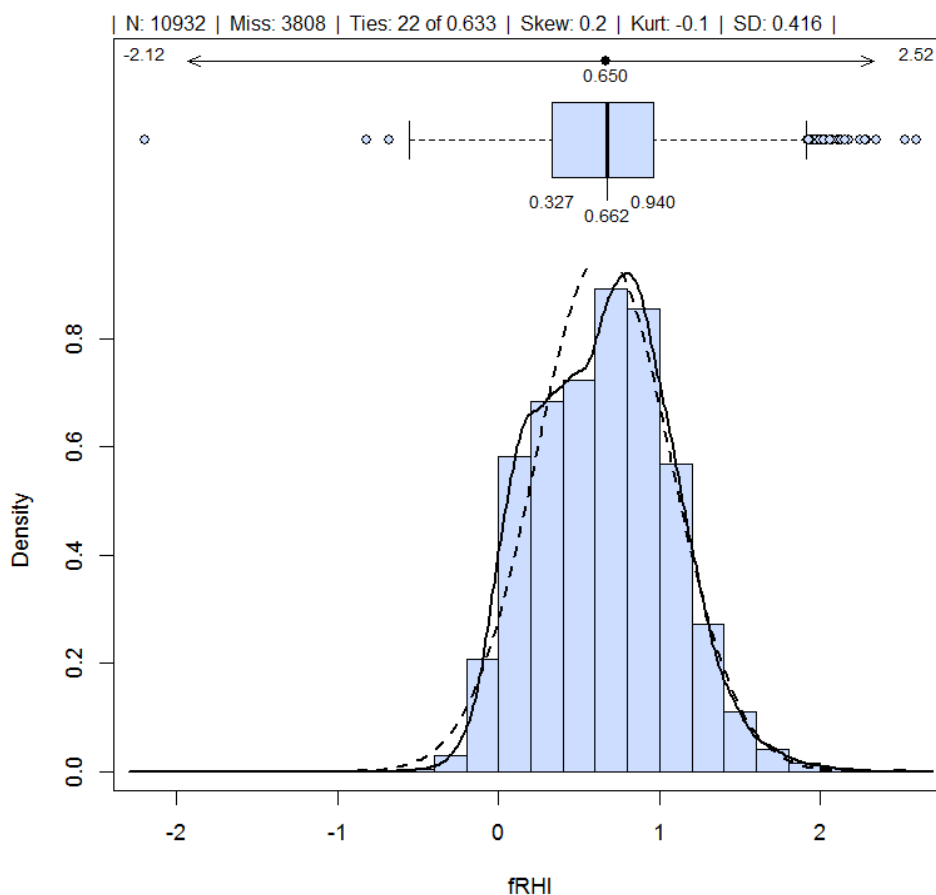


Abb. 5 Verteilung fRHI in der Studienstichprobe mit Median 0,662 (0,327/0,940)

Nach einer Logarithmierung mit dem natürlichen Logarithmus zeigten sich auch die Daten der MeanBLo annähernd normalverteilt (siehe Abb. 6), wohingegen die Daten der MeanBlo zuvor schiefverteilt waren (nicht gezeigt).

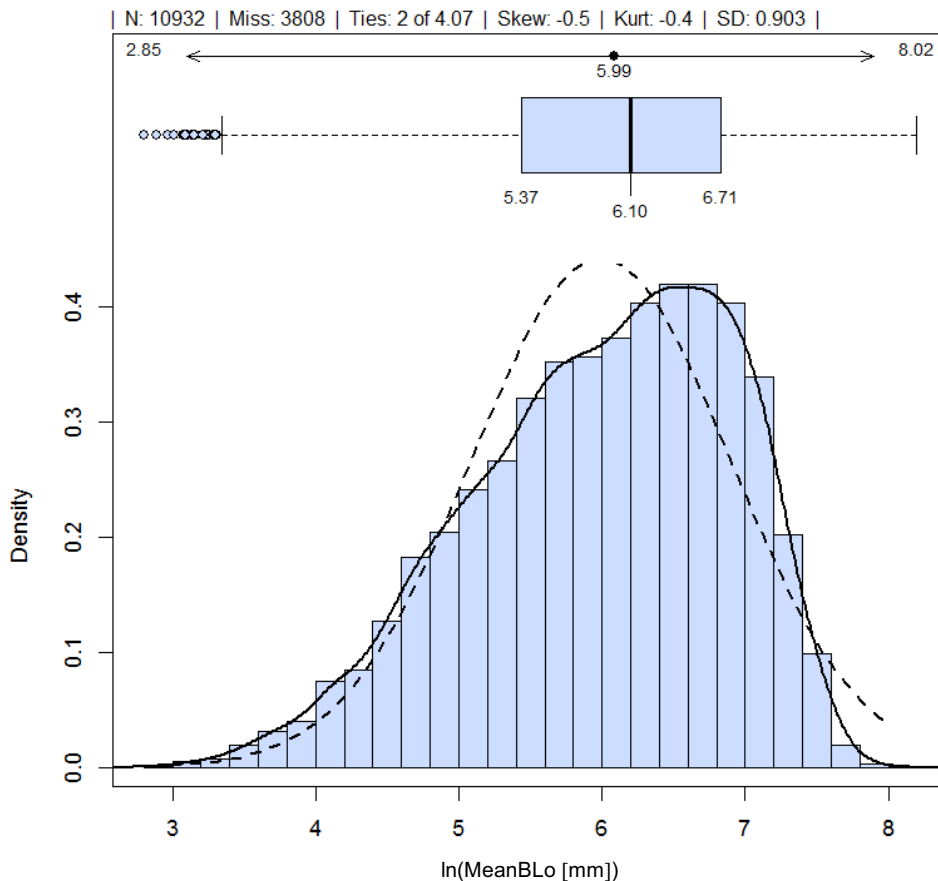


Abb. 6 Verteilung ln(MeanBLo) in der Studienstichprobe mit Median 6,10 (5,37/6,71)

In der Studienstichprobe waren der Median und der Mittelwert für den fRHI sowie die Pulsamplitude in Ruhe vergleichbar. Das bedeutete, dass beide Messwerte symmetrisch verteilt waren (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der Parameter für die vaskuläre Funktion in der gesamten Studienstichprobe und geschlechtsspezifisch

		Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
fRHI	Studienstichprobe	0.650 (0.416)	0.662 (0.327/0.941)	0.450	10932
	Männer	0.521 (0.378)	0.494 (0.221/0.800)	0.428	5649
	Frauen	0.789 (0.410)	0.808 (0.522/1.06)	0.393	5283
ln(MeanBLo[mm])	Studienstichprobe	5.99 (0.903)	6.10 (5.37/6.71)	0.975	10932
	Männer	6.36 (0.741)	6.47 (5.90/6.92)	0.745	5649
	Frauen	5.60 (0.895)	5.61 (4.95/6.29)	0.986	5283

Die Messungen von Renin ergaben in der Studienstichprobe einen Median von 11,5 $\mu\text{U/mL}$ mit einem Interquartilsabstand von 5,90/21,2 $\mu\text{U/mL}$, für Männer 14,7 $\mu\text{U/mL}$ (7,90/25,7 $\mu\text{U/mL}$) und für Frauen 9,10 $\mu\text{U/mL}$ (4,60/16,7 $\mu\text{U/mL}$). Der Mittelwert für die Studienstichprobe ergab 34,4 $\mu\text{U/mL}$ mit einer Standardabweichung von ± 124

$\mu\text{U/mL}$, für Männer $43,1 \mu\text{U/mL} \pm 142 \mu\text{U/mL}$ und für Frauen $25,5 \mu\text{U/mL} \pm 101 \mu\text{U/mL}$ (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Verteilung von Renin [$\mu\text{U/mL}$] in der Studienstichprobe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	43.1 (142)	14.4 (7.90/25.7)	11.6	7474
Frauen	25.5 (101)	9.10 (4.60/16.7)	7.86	7266
Total	34.4 (124)	11.5 (5.90/21.2)	9.93	14740

Die Analysen von Aldosteron ergaben in der Studienstichprobe einen Median von 7,51 ng/dL mit einem Interquartilsabstand von 5,62/10,1 ng/dL, für Männer 7,45 ng/dL (5,55/10,0 ng/dL) und für Frauen 7,55 ng/dL (5,69/10,1 ng/dL). Der Mittelwert in der Studienstichprobe ergab 8,47 ng/dL mit einer Standardabweichung von $\pm 4,83$ ng/dL, für Männer $8,34 \text{ ng/dL} \pm 4,70 \text{ ng/dL}$ und für Frauen $8,60 \text{ ng/dL} \pm 4,95 \text{ ng/dL}$ (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Studienstichprobe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	8.34 (4.70)	7.45 (5.55/10.0)	3.19	7474
Frauen	8.60 (4.95)	7.55 (5.69/10.1)	3.13	7266
Total	8.47 (4.83)	7.51 (5.62/10.1)	3.14	14740

Nach Berechnung des Aldosteron-Renin-Verhältnisses ergab sich für die Studienstichprobe ein Median von 6,56 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ mit einem Interquartilsabstand von 3,52/12,5 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$, für Männer 5,26 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ (2,79/9,40 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$) und für Frauen 8,38 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ (4,64/16,1 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$). Der Mittelwert für die Studienstichprobe ergab 15,7 ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 47,9$ ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$, für Männer $12,1 \pm 44,4$ ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ und für Frauen $19,4 \pm 51,0$ ng/dL/ $\mu\text{U/mL}$ (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Studienstichprobe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	12.1 (44.4)	5.26 (2.79/9.40)	4.40	7474
Frauen	19.4 (51.0)	8.38 (4.64/16.1)	6.96	7266
Total	15.7 (47.9)	6.56 (3.52/12.5)	5.63	14740

Die Messungen von Renin ergaben in der Studienstichprobe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung von Renin [$\mu\text{U/mL}$] in der Studienstichprobe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	30.2 (105)	15.8 (9.60/24.2)	10.2	1563
	45-54	33.8 (107)	13.8 (8.20/22.8)	9.86	1984
	55-64	54.0 (193)	14.1 (7.10/26.6)	12.0	1999
	65-74	51.7 (137)	14.0 (6.90/35.6)	13.8	1928
Frauen	35-44	15.0 (39.3)	10.4 (6.00/16.8)	7.56	1675
	45-54	24.5 (102)	9.20 (5.20/15.5)	7.12	1930
	55-64	28.6 (124)	8.45 (4.10/16.3)	7.64	1902
	65-74	33.3 (110)	8.40 (3.60/18.8)	8.60	1759
Total	35-44	22.4 (78.9)	12.7 (7.50/20.6)	9.19	3238
	45-54	29.2 (104)	11.3 (6.40/19.4)	8.75	3914
	55-64	41.6 (163)	10.9 (5.30/21.1)	10.1	3901
	65-74	42.9 (126)	10.9 (4.90/26.8)	11.3	3687

Wie bereits bei den Messungen von Renin ergaben auch die Messungen von Aldosteron in der Studienstichprobe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Studienstichprobe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	8.09 (3.92)	7.38 (5.60/9.71)	2.97	1563
	45-54	8.17 (4.36)	7.29 (5.47/9.88)	3.13	1984
	55-64	8.46 (5.20)	7.49 (5.57/10.1)	3.20	1999
	65-74	8.60 (5.07)	7.64 (5.53/10.3)	3.45	1928
Frauen	35-44	9.38 (5.95)	8.02 (5.95/10.9)	3.44	1675
	45-54	8.51 (4.79)	7.39 (5.73/9.94)	3.02	1930
	55-64	8.17 (4.40)	7.38 (5.54/9.71)	2.98	1902
	65-74	8.43 (4.55)	7.56 (5.64/10.0)	3.14	1759
Total	35-44	8.76 (5.11)	7.70 (5.78/10.2)	3.16	3238
	45-54	8.33 (4.58)	7.36 (5.59/9.92)	3.10	3914
	55-64	8.31 (4.82)	7.43 (5.56/9.88)	3.10	3901
	65-74	8.52 (4.83)	7.60 (5.60/10.2)	3.26	3687

Wie zuvor bereits Renin und Aldosteron ergaben nun auch die Berechnungen des Aldosteron-Renin-Verhältnisses in der Studienstichprobe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Studienstichprobe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	8.02 (23.3)	4.82 (3.07/7.69)	3.02	1563
	45-54	12.0 (46.9)	5.39 (3.14/8.93)	3.91	1984

Tabelle 8 ff: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Studienstichprobe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Frauen	55-64	12.1 (35.4)	5.47 (2.64/10.8)	5.20	1999
	65-74	15.6 (60.0)	5.44 (2.05/11.3)	5.86	1928
	35-44	13.7 (33.6)	8.11 (5.01/13.2)	5.40	1675
	45-54	16.0 (38.7)	8.25 (4.82/14.8)	6.27	1930
Total	55-64	22.5 (62.7)	8.56 (4.53/18.5)	7.77	1902
	65-74	25.0 (60.9)	8.93 (3.81/20.4)	9.50	1759
	35-44	10.9 (29.2)	6.27 (3.84/10.6)	4.38	3238
	45-54	14.0 (43.1)	6.54 (3.83/11.6)	4.94	3914
	55-64	17.1 (50.8)	6.80 (3.36/13.5)	6.41	3901
	65-74	20.1 (60.6)	6.65 (2.73/15.6)	7.26	3687

Aufgrund der Veränderung der Renin- bzw. Aldosteronkonzentration und der ARR in den verschiedenen Altersgruppen wurde in den folgenden Analysen mit linearer Regression immer für das Alter adjustiert.

4.2 Charakteristika der Referenzgruppe

Die Charakteristika, der im Rahmen dieser Untersuchung gewählten und aus 1297 Probandinnen und Probanden bestehenden Referenzgruppe, wurden erhoben (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Charakteristika der Referenzgruppe (N= 1297)

Referenzgruppe	Alle (1297)	Männer (671)	Frauen (626)
Geschlecht (Frauen)	48.3% (626)	0% (0)	100.0% (626)
Alter [j]	47.6±9.1	47.9±9.6	47.3±8.6
Kontinuierliche kardiovaskuläre Risikofaktoren:			
BMI [kg/m ²]	24.2±2.6	24.8±2.3	23.5±2.8
Größe [cm]	173±9	180±7	166±6
Taille zu Größe - Verhältnis	0.498±0.048	0.504±0.042	0.491±0.054
Taille zu Hüft-Verhältnis	0.882±0.075	0.927±0.053	0.835±0.065
Systolischer Blutdruck [mmHg]	120±10	123±8	117±10
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	77.6±6.3	78.9±5.8	76.2±6.5
Herzfrequenz [1/min]	66.8±9.4	64.9±9.4	68.7±9.1
Cholesterin [mmol/l]	208±34	204±32	211±37
HDL [mg/dl]	62.7±14.0	56.5±11.2	69.3±13.7
LDL [mg/dl]	128.6±29.0	130.6±26.6	126.4±31.3
LDL/HDL	2.14±0.63	2.38±0.58	1.89±0.57
Triglyceride [mg/dl]	81.2±25.7	86.2±26.5	75.7±23.6
HbA1c [%]	5.28±0.40	5.26±0.41	5.29±0.38
Tiefe Beinvenenthrombose	1.5% (19)	0.9% (6)	2.1% (13)
COPD	1.9% (25)	1.6% (11)	2.2% (14)

Tabelle 9 ff: Charakteristika der Referenzgruppe (N= 1297)

Referenzgruppe	Alle (1297)	Männer (671)	Frauen (626)
Leberzirrhose	0.2% (3)	0.3% (2)	0.2% (1)
Gerinnungsstörung	0.3% (4)	0.3% (2)	0.3% (2)
Autoimmunerkrankung	1.9% (25)	1.8% (12)	2.1% (13)
Infektion	15.4% (198)	14.6% (97)	16.2% (101)
Biomarker:			
Renin [μ U/mL]	11.10 (6.70/17.23)	13.20 (8.50/19.20)	9.00 (5.49/14.51)
Aldosteron [ng/dL]	7.14 (5.54/9.34)	7.05 (5.42/9.01)	7.35 (5.63/9.72)
Aldosteron/Renin	6.69 (4.10/10.69)	5.42 (3.44/8.47)	8.21 (5.36/13.81)
Vaskuläre Funktion:			
ln(MeanBlo [mm])	5.76 \pm 0.93	6.18 \pm 0.78	5.31 \pm 0.86
fRHI	0.700 \pm 0.398	0.579 \pm 0.357	0.831 \pm 0.398

Für die Referenzgruppe ergab sich bezüglich des fRHI ein geschlechtsunspezifischer Mittelwert von 0,700 mit einer Standardabweichung von \pm 0,398, für Männer 0,579 \pm 0,357 und für Frauen 0,831 \pm 0,398. Für die ln(MeanBlo) ergab sich ein geschlechtsunspezifischer Mittelwert von 5,76 mit einer Standardabweichung von \pm 0,93, für Männer 6,18 \pm 0,78 und für Frauen 5,31 \pm 0,86 (siehe Tabelle 9). Es bestand ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen.

In der Referenzgruppe waren Median und Mittelwert für den fRHI und die Pulsamplitude in Ruhe vergleichbar. Das bedeutete, dass beide Messwerte symmetrisch verteilt waren (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der vaskulären Funktion in der Referenzgruppe, Männer und Frauen

		Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
fRHI	Referenzgruppe	0.700 (0.398)	0.718 (0.433/0.958)	0.394	991
	Männer	0.579 (0.357)	0.611 (0.308/0.823)	0.383	513
	Frauen	0.831 (0.398)	0.836 (0.601/1.07)	0.350	478
ln(MeanBlo [mm])	Referenzgruppe	5.76 (0.927)	5.84 (5.08/6.46)	1.01	991
	Männer	6.18 (0.779)	6.28 (5.70/6.78)	0.797	513
	Frauen	5.31 (0.857)	5.27 (4.67/5.92)	0.908	478

Die Messungen von Renin ergaben in der Referenzgruppe einen Median von 11,1 μ U/mL mit einem Interquartilsabstand von (6,70/17,2 μ U/mL), bei Männern 13,2 μ U/mL (8,50/19,2 μ U/mL) und bei Frauen 9,00 μ U/mL (5,49/14,5 μ U/mL). Der Mittelwert in der Referenzgruppe ergab 13,0 μ U/mL Renin mit einer

Standardabweichung von $\pm 9,16 \mu\text{U/mL}$, bei Männern $15,1 \mu\text{U/mL} \pm 9,80 \mu\text{U/mL}$ und bei Frauen $10,9 \mu\text{U/mL} \pm 7,85 \mu\text{U/mL}$ (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung von Renin [$\mu\text{U/mL}$] in der Referenzgruppe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	15.1 (9.80)	13.2 (8.50/19.2)	7.71	671
Frauen	10.9 (7.85)	9.00 (5.49/14.5)	6.38	626
Total	13.0 (9.16)	11.1 (6.70/17.2)	7.41	1297

Die Analysen von Aldosteron ergaben in der Referenzgruppe einen Median von $7,14 \text{ ng/dL}$ mit einem Interquartilsabstand von $(5,54/9,34 \text{ ng/dL})$, bei Männern $7,05 \text{ ng/dL}$ $(5,42/9,01 \text{ ng/dL})$ und bei Frauen $7,35 \text{ ng/dL}$ $(5,63/9,72 \text{ ng/dL})$. Der Mittelwert in der Referenzgruppe ergab $7,88 \text{ ng/dL}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 3,86 \text{ ng/dL}$, bei Männern $7,43 \text{ ng/dL} \pm 2,92 \text{ ng/dL}$ und bei Frauen $8,36 \text{ ng/dL} \pm 4,61 \text{ ng/dL}$ (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Referenzgruppe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	7.43 (2.92)	7.05 (5.42/9.01)	2.67	671
Frauen	8.36 (4.61)	7.35 (5.63/9.72)	2.91	626
Total	7.88 (3.86)	7.14 (5.54/9.34)	2.76	1297

Nach Berechnung des Aldosteron-Renin-Verhältnisses ergab sich für die Referenzgruppe ein Median von $6,69 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ mit einem Interquartilsabstand von $(4,10/10,7 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL})$, bei Männern $5,42 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ $(3,44/8,47 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL})$ und bei Frauen $8,21 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ $(5,36/13,8 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL})$. Der Mittelwert in der Referenzgruppe ergab $10,8 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 31,4 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$, bei Männern $7,57 \pm 9,34 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ und bei Frauen $14,3 \pm 43,9 \text{ ng/dL}/\mu\text{U/mL}$ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Referenzgruppe

Geschlecht:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	7.57 (9.34)	5.42 (3.44/8.47)	3.35	671
Frauen	14.3 (43.9)	8.21 (5.36/13.8)	5.54	626
Total	10.8 (31.4)	6.69 (4.10/10.7)	4.34	1297

Die Messungen von Renin ergaben in der Referenzgruppe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung von Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$] in der Referenzgruppe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	17.3 (11.1)	15.3 (9.70/22.5)	8.82	284
	45-54	14.1 (8.21)	12.8 (8.60/17.7)	6.52	224
	55-64	12.3 (7.99)	11.1 (6.33/16.9)	7.71	113
	65-74	13.1 (9.92)	10.6 (6.39/16.3)	6.30	50
Frauen	35-44	11.6 (7.91)	9.95 (6.00/15.6)	6.89	268
	45-54	11.1 (8.67)	9.00 (5.20/14.8)	6.38	241
	55-64	8.88 (5.19)	7.60 (5.04/12.4)	5.34	88
	65-74	8.23 (5.02)	7.20 (4.07/12.5)	5.78	29
Total	35-44	14.5 (10.1)	12.5 (7.60/19.2)	8.15	552
	45-54	12.6 (8.58)	10.7 (6.77/16.5)	6.97	465
	55-64	10.8 (7.09)	9.40 (5.43/14.5)	6.38	201
	65-74	11.3 (8.74)	9.00 (5.93/13.8)	5.49	79

Auch die Messungen von Aldosteron ergaben in der Referenzgruppe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung von Aldosteron [ng/dL] in der Referenzgruppe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	7.57 (3.06)	7.05 (5.53/9.06)	2.65	284
	45-54	7.17 (2.99)	6.80 (5.19/8.80)	2.73	224
	55-64	7.59 (2.65)	7.26 (5.81/9.30)	2.62	113
	65-74	7.43 (2.26)	7.67 (5.70/8.71)	2.53	50
Frauen	35-44	8.83 (5.40)	7.62 (5.64/10.2)	3.25	268
	45-54	8.27 (4.00)	7.49 (5.58/9.62)	2.97	241
	55-64	7.50 (3.87)	6.52 (5.57/8.29)	1.81	88
	65-74	7.38 (2.68)	6.53 (5.63/8.91)	1.91	29
Total	35-44	8.18 (4.40)	7.24 (5.58/9.65)	2.90	552
	45-54	7.74 (3.59)	7.00 (5.36/9.24)	2.68	465
	55-64	7.55 (3.23)	6.98 (5.64/9.13)	2.54	201
	65-74	7.41 (2.41)	7.39 (5.70/8.78)	2.40	79

Wie bereits bei den Messungen von Renin und Aldosteron ergab auch die Berechnung des Aldosteron-Renin-Verhältnisses in der Referenzgruppe altersabhängige Unterschiede (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Referenzgruppe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Männer	35-44	6.26 (5.99)	4.71 (3.19/7.46)	2.76	284
	45-54	7.62 (10.8)	5.37 (3.54/8.17)	3.25	224
	55-64	9.69 (9.90)	7.24 (4.32/11.6)	5.01	113
	65-74	10.1 (14.2)	6.07 (4.43/10.4)	3.70	50
Frauen	35-44	13.1 (34.9)	8.14 (5.19/13.0)	5.40	268
	45-54	15.7 (59.3)	8.36 (5.40/14.0)	5.74	241

Tabelle 16 ff: Verteilung der Aldosteron-Renin-Ratio in der Referenzgruppe, nach Alter

Geschlecht:	Alter:	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	MAD	N
Total	55-64	13.8 (18.6)	8.47 (5.59/13.8)	5.36	88
	65-74	14.7 (13.6)	8.93 (5.57/16.3)	6.83	29
	35-44	9.57 (24.9)	6.22 (3.85/9.66)	4.10	552
	45-54	11.8 (43.5)	6.78 (4.21/10.8)	4.41	465
	55-64	11.5 (14.5)	7.88 (4.91/12.1)	5.23	201
	65-74	11.8 (14.1)	7.59 (4.49/12.9)	4.65	79

Aufgrund der Veränderung der Renin- bzw. Aldosteronkonzentration und der ARR in den Altersgruppen wurde in den folgenden Analysen mit linearer Regression immer für das Alter adjustiert.

4.3 Spearman-Korrelationsanalyse von Renin, Aldosteron und der ARR mit Parametern der vaskulären Funktion

Das Ergebnis der Spearman-Korrelationsanalyse wurde zur besseren Veranschaulichung als Spearman-Korrelogramm dargestellt. Das Spearman-Korrelogramm stellte graphisch eine positive Korrelation mit schwarzen Kreisen und eine negative Korrelation mit weißen Kreisen dar. Die Größe der Kreise kennzeichnete das Ausmaß der Korrelation (siehe Abb. 7).

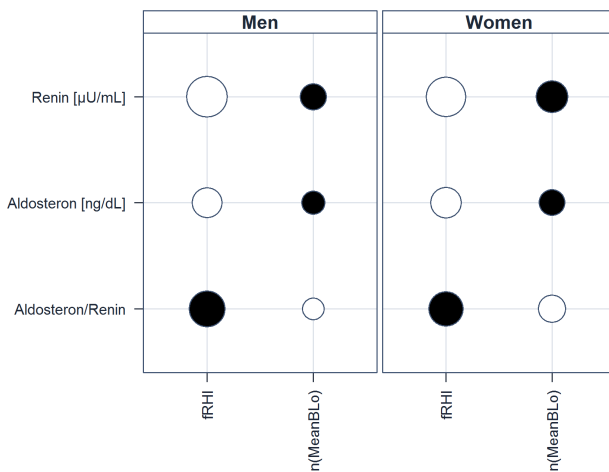


Abb. 7 Spearman-Korrelogramm RAAS und vaskuläre Funktion, altersadjustiert

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich, adjustiert für das Alter, eine Korrelation zwischen den in dieser Untersuchung genutzten Faktoren des RAAS (Renin, Aldosteron und ARR) und dem fRHI bzw. der ln(MeanBLo). Es bestand eine negative Korrelation von Renin und Aldosteron mit dem fRHI für Männer und Frauen. Für das Aldosteron-Renin-Verhältnis zeigte sich eine positive Korrelation mit dem fRHI. Bezüglich der ln(MeanBLo) bestand eine positive Korrelation mit Renin und

Aldosteron für Männer und Frauen. Das Aldosteron-Renin-Verhältnis korrelierte negativ mit der $\ln(\text{MeanBLo})$. Die Korrelation der $\ln(\text{MeanBLo})$ mit den Faktoren des RAAS war im direkten Vergleich jedoch geringer ausgeprägt als die Korrelation des fRHI mit den Faktoren des RAAS (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Spearman-Korrelation nach Geschlecht, altersadjustiert

Geschlecht	Funktionsmessung	Renin [$\mu\text{U}/\text{mL}$]	Aldosteron [ng/dL]	Aldosteron/Renin
Männer	fRHI	-0.16	-0.088	0.13
	$\ln(\text{MeanBLo})$ [mm]	0.068	0.054	-0.046
Frauen	fRHI	-0.15	-0.092	0.11
	$\ln(\text{MeanBLo})$ [mm]	0.099	0.065	-0.073

4.4 Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen

In den folgenden Tabellen der Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalysen wurden, aus Gründen der Übersichtlichkeit, lediglich die statistisch signifikanten und die gezielt untersuchten Parameter aufgeführt. Die vollständigen Tabellen der multivariablen Regressionsanalysen, inklusive aller unabhängigen Variablen, wurden im Anhang (Tabellen A1 – A18) angefügt. In einem weiteren Modell wurde die Rolle des systolischen und diastolischen Blutdrucks auf seine mögliche Funktion als intermediäre Variable untersucht. Die zugehörigen Tabellen wurden ebenfalls im Anhang (Tabellen A19 – A36) angefügt.

4.4.1 Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR in der Studienstichprobe

Für die Messung der vaskulären Funktion mittels EndoPAT™2000 zeigte sich für den fRHI als abhängige Variable eine geschlechtsunspezifische, negative, signifikante Assoziation mit Renin, nach Adjustierung für die in Tabelle 19 genannten Variablen wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie) und kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz). Determinanten für den fRHI waren des weiteren Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer bzw. diastolischer Blutdruck, die metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie), sowie eine chronische Niereninsuffizienz und die zur Blutdruckkontrolle eingesetzten Medikamente (Antihypertensiva (c02), Betablocker (c07), Kalziumkanalblocker (c08)).

Eine Zunahme der Reninkonzentration um eine Standardabweichung ging mit einer Reduktion des fRHI um 0,04 (β -Schätzer) einher (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin

Variable	R ²	N	β -Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1956	10363				
Renin [per SD]			-0.0408	-0.0497	-0.0319	< 0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.243	0.226	0.259	< 0.0001
Alter [10j]			-0.0482	-0.0566	-0.0398	< 0.0001
Diabetes			-0.0786	-0.106	-0.0508	< 0.0001
Adipositas			-0.148	-0.166	-0.129	< 0.0001
Rauchen			-0.0395	-0.0579	-0.0210	< 0.0001
Dyslipidämie			-0.0591	-0.0760	-0.0421	< 0.0001
c02			-0.0992	-0.177	-0.0217	0.012
c07			-0.0376	-0.0610	-0.0141	0.0017
c08			-0.0491	-0.0804	-0.0178	0.0021
Chronische Niereninsuffizienz			0.0558	0.0161	0.0955	0.0059
Systolischer Blutdruck [mmHg]			0.00446	0.00377	0.00514	< 0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]			-0.00117	-0.00232	-0.0000185	0.046

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c03, c04, c09, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

Der fRHI als abhängige Variable war ebenfalls statistisch signifikant assoziiert mit Aldosteron, nach Adjustierung für die in Tabelle 20 genannten Variablen wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Erkrankungen, Medikamente und weitere Kovariablen. Eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Reduktion des fRHI um 0,02 (β -Schätzer) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Aldosteron

Variable	R ²	N	β -Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1924	10363				
Aldosteron [per SD]			-0.0246	-0.0322	-0.0169	< 0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.259	0.243	0.275	< 0.0001
Alter [10j]			-0.0448	-0.0532	-0.0364	< 0.0001
Diabetes			-0.0795	-0.107	-0.0516	< 0.0001
Adipositas			-0.150	-0.168	-0.132	< 0.0001

Tabelle 20 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Aldosteron

Variable	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Rauchen			-0.0409	-0.0594	-0.0224	< 0.0001
Dyslipidämie			-0.0580	-0.0750	-0.0410	< 0.0001
c02			-0.0779	-0.156	-0.000214	0.049
c08			-0.0421	-0.0735	-0.0106	0.0087
c09			-0.0602	-0.0809	-0.0395	< 0.0001
Chronische Niereninsuffizienz			0.0557	0.0158	0.0956	0.0062
Systolischer Blutdruck [mmHg]			0.00455	0.00386	0.00524	< 0.0001

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c03, c04, c07, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie, Leberzirrhose und diastolischen Blutdruck

Der fRHI als abhängige Variable war statistisch signifikant positiv assoziiert mit der ARR, nach Adjustierung für die in Tabelle 21 genannten Kovariablen. Auch mit den zur Blutdruckkontrolle eingesetzten Medikamenten (Antihypertensiva (c02), Betablockern (c07), Kalziumkanalblocker (c08) und den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten (c09)) bestand eine Assoziation. Eine Zunahme des Aldosteron-Renin-Verhältnisses um eine Standardabweichung führte zur Erhöhung des fRHI um 0,03 (β-Schätzer) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis

Variable	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1923	10363				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0278	0.0190	0.0366	< 0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.247	0.230	0.263	< 0.0001
Alter [10j]			-0.0469	-0.0553	-0.0385	< 0.0001
Diabetes			-0.0808	-0.109	-0.0529	< 0.0001
Adipositas			-0.150	-0.168	-0.131	< 0.0001
Rauchen			-0.0404	-0.0589	-0.0219	< 0.0001
Dyslipidämie			-0.0612	-0.0782	-0.0442	< 0.0001
c02			-0.0991	-0.177	-0.0214	0.012
c07			-0.0288	-0.0522	-0.00537	0.016
c08			-0.0528	-0.0842	-0.0215	0.00097
c09			-0.0252	-0.0484	-0.00191	0.034
Chronische Niereninsuffizienz			0.0468	0.00711	0.0866	0.021

Tabelle 21 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis

Variable	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Systolischer Blutdruck [mmHg]			0.00468	0.00400	0.00537	< 0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]			-0.00129	-0.00244	-0.000133	0.029

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c03, c04, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

4.4.2 Geschlechtsspezifische Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR

Aufgrund der statistisch signifikanten Assoziation für den fRHI als abhängige Variable und dem Geschlecht erfolgten weitere multivariable lineare Regressionsanalysen, um die geschlechtsbedingten Unterschiede zu differenzieren.

Bei Männern zeigte sich für den fRHI als abhängige Variable eine negative, statistisch signifikante Assoziation mit Renin, nach Adjustierung für die in Tabelle 22 genannten Variablen. Bei Männern bestand eine Assoziation des fRHI als abhängige Variable mit den Kalziumkanalblockern (c08) und eine Zunahme der Reninkonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Abnahme des fRHI um 0,03 (β-Schätzer) (siehe Tabelle 22).

Auch bei Frauen zeigte sich für den fRHI als abhängige Variable eine statistisch signifikante Assoziation mit Renin, nach Adjustierung für die in Tabelle 22 genannte Variablen. Der fRHI zeigte bei Frauen, neben den auch bei den Männern gezeigten Assoziationen (mit Alter, Rauchen, systolischem bzw. diastolischem Blutdruck, Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie), außerdem eine Assoziation mit einer chronischen Niereninsuffizienz. Bezüglich der Medikation zeigte sich bei Frauen eine Assoziation des fRHI mit Betablockern (c07). Weiter bestand bei Frauen eine Assoziation mit kardial wirkenden Medikamenten wie Herzglykosiden, Antiarrhythmika der Klasse I und III, kardialen Stimulantien und Nitraten (c01) und Kalziumkanalblockern (c08). Bei Frauen führte, unter Berücksichtigung aller Variablen, eine Zunahme der Reninkonzentration um eine Standardabweichung zu einer Abnahme des fRHI um 0,05 (β-Schätzer) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI)

Variable	Männer ($R^2 = 0.1218$; $N = 5318$)		Frauen ($R^2 = 0.1003$; $N = 5045$)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Renin) [per SD]	-0.0305 (-0.0422/-0.0189)	<0.0001	-0.0510 (-0.0646/-0.0374)	<0.0001
Alter [10j]	-0.0484 (-0.0591/-0.0378)	<0.0001	-0.0465 (-0.0598/-0.0332)	<0.0001
Diabetes	-0.0515 (-0.0852/-0.0179)	0.0027	-0.115 (-0.162/-0.0674)	<0.0001
Adipositas	-0.164 (-0.187/-0.141)	<0.0001	-0.129 (-0.157/-0.100)	<0.0001
Rauchen	-0.0381 (-0.0621/-0.0141)	0.0019	-0.0412 (-0.0695/-0.0128)	0.0044
Dyslipidämie	-0.0465 (-0.0677/-0.0252)	<0.0001	-0.0775 (-0.105/-0.0500)	<0.0001
c01	0.0524 (-0.0160/0.121)	0.13	-0.0956 (-0.173/-0.0185)	0.015
c07	-0.00634 (-0.0377/0.0250)	0.69	-0.0653 (-0.100/-0.0303)	0.00026
c08	-0.0403 (-0.0795/-0.00111)	0.044	-0.0665 (-0.117/-0.0160)	0.0099
Chronische Niereninsuffizienz	0.0316 (-0.0217/0.0848)	0.25	0.0790 (0.0195/0.138)	0.0093
Systolischer Blutdruck [mmHg]	0.00366 (0.00275/0.00457)	<0.0001	0.00541 (0.00436/0.00645)	<0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	0.00225 (0.000754/0.00376)	0.0033	-0.00495 (-0.00671/-0.00319)	<0.0001

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c02, c03, c04, c09, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

Wie zu erwarten war, ergab sich auch für Aldosteron bei Männern ein Unterschied zur geschlechtsunspezifischen Analyse. Es bestand weiterhin für den fRHI als abhängige Variable eine statistisch signifikante Assoziation mit Aldosteron, nach Adjustierung für die in Tabelle 23 genannten Kovariablen. Der fRHI zeigte außerdem eine Assoziation mit Alter, Rauchen, systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und den metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie. Nun bestand jedoch lediglich eine statistisch signifikante Assoziation des fRHI mit den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten (c09). Wie in der geschlechtsunspezifischen Analyse führte bei Männern eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung zu einer Abnahme des fRHI um 0,02 (β -Schätzer) (siehe Tabelle 23).

Für Aldosteron ergaben sich bei Frauen, ähnlich den zuvor gezeigten Unterschieden bei Männern, ebenfalls Unterschiede zur geschlechtsunspezifischen Analyse. Es zeigte sich, nach Adjustierung für alle Kovariablen, für den fRHI als abhängige Variable weiterhin eine statistisch signifikante Assoziation mit Aldosteron. Der fRHI zeigte außerdem eine Assoziation mit Alter, Rauchen, systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und den metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Bezüglich der Medikation zeigte sich auch hier eine Assoziation des fRHI mit kardial wirkenden Medikamenten wie Herzglykosiden, Antiarrhythmika der Klasse I und III, kardialen Stimulantien und Nitraten (c01), Kalziumkanalblockern (c08) und den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten (c09). Wie in der geschlechtsunspezifischen Analyse führte bei Frauen eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung zu einer Abnahme des fRHI, hier um 0,03 (β -Schätzer) (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Aldosteron (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI)

Variable	Männer ($R^2 = 0.1203$; $N = 5318$)		Frauen ($R^2 = 0.09462$; $N = 5045$)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Aldosteron) [per SD]	-0.0220 (-0.0322/-0.0118)	<0.0001	-0.0278 (-0.0392/-0.0163)	<0.0001
Alter [10j]	-0.0450 (-0.0557/-0.0344)	<0.0001	-0.0433 (-0.0566/-0.0300)	<0.0001
Diabetes	-0.0516 (-0.0853/-0.0179)	0.0027	-0.118 (-0.165/-0.0708)	<0.0001
Adipositas	-0.164 (-0.187/-0.140)	<0.0001	-0.135 (-0.163/-0.106)	<0.0001
Rauchen	-0.0385 (-0.0625/-0.0145)	0.0017	-0.0437 (-0.0721/-0.0153)	0.0026
Dyslipidämie	-0.0451 (-0.0664/-0.0238)	<0.0001	-0.0766 (-0.104/-0.0490)	<0.0001
c01	0.0480 (-0.0205/0.116)	0.17	-0.101 (-0.178/-0.0239)	0.010
c08	-0.0343 (-0.0736/0.00508)	0.088	-0.0571 (-0.108/-0.00627)	0.028
c09	-0.0620 (-0.0886/-0.0353)	<0.0001	-0.0573 (-0.0896/-0.0250)	0.00051
Chronische Niereninsuffizienz	0.0332 (-0.0202/0.0866)	0.22	0.0766 (0.0168/0.136)	0.012
Systolischer Blutdruck [mmHg]	0.00371 (0.00279/0.00462)	<0.0001	0.00556(0.00451/0.00661)	<0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	0.00291 (0.00139/0.00442)	0.00017	-0.00435 (-0.00612/-0.00257)	<0.0001

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c02, c03, c04, c07, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

Bezüglich des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR) bestand bei Männern für den fRHI als abhängige Variable eine Assoziation mit der ARR. Der fRHI zeigte außerdem eine Assoziation mit Alter, Rauchen, systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie. Wie aus den vorherigen Analysen bereits zu erwarten war, zeigte sich eine Assoziation des fRHI mit den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten (c09) sowie den Kalziumkanalblockern (c08). Eine Zunahme der Aldosteron-Renin-Konzentration um eine Standardabweichung führte bei Männern zu einer Zunahme des fRHI um 0,02 (β -Schätzer) (siehe Tabelle 24).

Für Frauen ergab sich für den fRHI als abhängige Variable eine statistisch signifikante Assoziation mit der ARR, nach Adjustierung für die in Tabelle 24 genannten Kovariablen. Außerdem bestand eine Assoziation des fRHI mit Alter, Rauchen, systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Weiter zeigte sich eine Assoziation des fRHI mit kardial wirkenden Medikamenten wie Herzglykosiden, Antiarrhythmika der Klasse I und III, kardialen Stimulantien und Nitraten (c01), Betablockern (c07) und Kalziumkanalblockern (c08). Wie bei den Männern und in der geschlechtsunspezifischen Analyse zeigte sich bei Frauen, wenn es zur Zunahme der Aldosteron-Renin-Konzentration um eine Standardabweichung kam, eine Zunahme des fRHI. Der fRHI nahm bei Frauen dabei um 0,04 (β -Schätzer) zu (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (der β -Schätzer bezieht sich auf den fRHI)

Variable	Männer ($R^2 = 0.1192$; N = 5318)		Frauen ($R^2 = 0.09546$; N = 5045)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Aldosteron/Renin) [per SD]	0.0194 (0.00790/0.0308)	0.00094	0.0360 (0.0225/0.0495)	<0.0001
Alter [10j]	-0.0478 (-0.0585/-0.0371)	<0.0001	-0.0441 (-0.0574/-0.0308)	<0.0001
Diabetes	-0.0529 (-0.0866/-0.0192)	0.0021	-0.118 (-0.165/-0.0707)	<0.0001
Adipositas	-0.166 (-0.189/-0.142)	<0.0001	-0.131 (-0.159/-0.102)	<0.0001
Rauchen	-0.0391 (-0.0631/-0.0150)	0.0015	-0.0419 (-0.0703/-0.0135)	0.0039
Dyslipidämie	-0.0481 (-0.0693/-0.0268)	<0.0001	-0.0804 (-0.108/-0.0529)	<0.0001
c01	0.0538 (-0.0146/0.122)	0.12	-0.0979 (-0.175/-0.0206)	0.013
c07	0.000817 (-0.0305/0.0322)	0.96	-0.0546 (-0.0897/-0.0196)	0.0023
c08	-0.0429 (-0.0822/-0.00365)	0.032	-0.0714 (-0.122/-0.0207)	0.0058
c09	-0.0368 (-0.0667/-0.00688)	0.016	-0.0130 (-0.0491/0.0232)	0.48
Chronische Niereninsuffizienz	0.0245 (-0.0287/0.0777)	0.37	0.0678 (0.00835/0.127)	0.025
Systolischer Blutdruck [mmHg]	0.00383 (0.00292/0.00474)	<0.0001	0.00568 (0.00464/0.00672)	<0.0001
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	0.00219 (0.000683/0.00370)	0.0044	-0.00512 (-0.00689/-0.00335)	<0.0001

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Vorhofflimmern, Koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c02, c03, c04, c10, g03, g04be, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

4.4.3 Geschlechtsspezifische Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo)) der Widerstandsgefäße mit Renin, Aldosteron und der ARR

Nachdem sich bereits bezüglich des fRHI in den Analysen geschlechtsspezifische Unterschiede gezeigt hatten, wurden bezüglich der ln(MeanBLo) hier direkt die geschlechtsspezifischen Analysen (Tabellen 25, 26 und 27) eingefügt. Die vollständigen Tabellen bezüglich der ln(MeanBLo), inklusive der geschlechtsunspezifischen Analysen und aller unabhängigen Variablen, wurden im Anhang (Tabellen A10 – A18) angefügt.

Für die Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable zeigte sich bei Männern keine Assoziation mit Renin, nach Adjustierung für die in Tabelle 25 genannten Kovariablen. Eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable mit Alter, Vorhofflimmern, diastolischem Blutdruck und metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz bestand jedoch. Bei Männern war, in der das Renin betreffenden Analyse, eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Medikamenten nicht nachweisbar (siehe Tabelle 25).

Im Gegensatz zu der Analyse bei Männern zeigte sich bei Frauen für die Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable eine schwache Assoziation mit Renin. Eine Erhöhung der Reninkonzentration um eine Standardabweichung führte demnach bei Frauen zu einer Zunahme der Pulsamplitude in Ruhe um 0,04 (β -Schätzer). Weiter bestand bei Frauen eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable mit Alter, Rauchen, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, systolischem Blutdruck, metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei Frauen war, in der das Renin betreffenden Analyse, eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Betablockern (c07), Sexualhormonen bzw. Modulatoren der Geschlechtsorgane (g03) und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI – n06ab) nachweisbar (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo)) mit Renin (der β -Schätzer bezieht sich auf die ln(MeanBLo))

Variable	Männer ($R^2 = 0.08674$; N = 5318)		Frauen ($R^2 = 0.1667$; N = 5045)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Renin) [per SD]	0.0153 (-0.00802/0.0386)	0.20	0.0443 (0.0159/0.0728)	0.0023
Alter [10j]	0.0981 (0.0767/0.120)	<0.0001	0.223 (0.196/0.251)	<0.0001
Diabetes	0.0155 (-0.0520/0.0830)	0.65	0.252 (0.153/0.351)	<0.0001
Adipositas	0.351 (0.305/0.398)	<0.0001	0.425 (0.365/0.485)	<0.0001
Rauchen	0.0371 (-0.0111/0.0852)	0.13	0.151 (0.0918/0.211)	<0.0001
Dyslipidämie	0.141 (0.0986/0.184)	<0.0001	0.154 (0.0961/0.211)	<0.0001
Vorhofflimmern	-0.156 (-0.269/-0.0435)	0.0066	-0.0534 (-0.259/0.152)	0.61
pAVK	-0.0301 (-0.143/0.0826)	0.60	-0.165 (-0.301/-0.0286)	0.018
c07	-0.0192 (-0.0820/0.0437)	0.55	0.110 (0.0365/0.183)	0.0034
g03	0.277 (-0.0437/0.597)	0.091	-0.0761 (-0.148/-0.00430)	0.038
g04be	0.0166 (-0.253/0.286)	0.90	0.190 (0.0478/0.333)	0.0089
Chron. Niereninsuffizienz	-0.178 (-0.285/-0.0717)	0.0011	-0.212 (-0.337/-0.0873)	0.00087
syst. Blutdruck [mmHg]	-0.00115 (-0.00298/0.000675)	0.22	-0.00499 (-0.00718/-0.00280)	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]	-0.00711 (-0.0101/-0.00410)	<0.0001	0.00289 (-0.000807/0.00658)	0.13

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c02, c03, c04, c08, c09, c10, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

Für die Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable zeigte sich bei den Männern eine schwache Assoziation mit Aldosteron, nach Adjustierung für die in Tabelle 26 genannten Kovariablen. Die In(MeanBLo) zeigte, mit Aldosteron statt Renin als Determinante, eine Assoziation mit Alter, Vorhofflimmern, diastolischem Blutdruck, metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Medikamenten bestand bei Männern, in der das Aldosteron betreffenden Analyse, nicht. Bei Männern ging eine Erhöhung der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung mit einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,03 (β -Schätzer) einher (siehe Tabelle 26).

Auch bei Frauen zeigte sich, für die Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable, eine schwache Assoziation mit Aldosteron, nach Adjustierung für in Tabelle 26 genannte Kovariablen. Die In(MeanBLo) zeigte bei Frauen, mit Aldosteron als Determinante, eine Assoziation mit Alter, Rauchen, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, systolischem Blutdruck, metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Zusätzlich bestand bei Frauen, in der das Aldosteron betreffenden Analyse, eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Betablockern (c07), Sexualhormonen bzw. Modulatoren der Geschlechtsorgane (g03) und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI – n06ab). Eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung führte bei Frauen zur Zunahme der Pulsamplitude in Ruhe um 0,04 (β -Schätzer) (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo)) mit Aldosteron (der β -Schätzer bezieht sich auf die ln(MeanBLo))

Variable	Männer ($R^2 = 0.08757$; N = 5318)		Frauen ($R^2 = 0.1667$; N = 5045)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Aldosteron) [per SD]	0.0265 (0.00607/0.0470)	0.011	0.0371 (0.0131/0.0610)	0.0024
Alter [10j]	0.0958 (0.0745/0.117)	<0.0001	0.222 (0.194/0.249)	<0.0001
Diabetes	0.0142 (-0.0533/0.0817)	0.68	0.254 (0.155/0.353)	<0.0001
Adipositas	0.349 (0.303/0.396)	<0.0001	0.430 (0.370/0.489)	<0.0001
Rauchen	0.0364 (-0.0117/0.0845)	0.14	0.153 (0.0940/0.213)	<0.0001
Dyslipidämie	0.138 (0.0957/0.181)	<0.0001	0.151 (0.0934/0.209)	<0.0001
Vorhofflimmern	-0.159 (-0.272/-0.0465)	0.0056	-0.0583 (-0.264/0.147)	0.58
pAVK	-0.0268 (-0.139/0.0858)	0.64	-0.169 (-0.305/-0.0330)	0.015
c07	-0.0280 (-0.0892/0.0332)	0.37	0.0800 (0.00918/0.151)	0.027
g03	0.286 (-0.0342/0.606)	0.080	-0.0867 (-0.158/-0.0149)	0.018
g04be	0.00917 (-0.261/0.279)	0.95	0.190 (0.0471/0.332)	0.0091
Chron. Niereninsuffizienz	-0.187 (-0.294/-0.0801)	0.00061	-0.216 (-0.341/-0.0913)	0.00070
syst. Blutdruck [mmHg]	-0.00102 (-0.00285/0.000808)	0.27	-0.00499 (-0.00718/-0.00280)	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]	-0.00775 (-0.0108/-0.00472)	<0.0001	0.00215 (-0.00156/0.00586)	0.26

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c02, c03, c04, c08, c09, c10, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

In der linearen Regressionsanalyse war für Männer keine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable mit dem Aldosteron-Renin-Quotient (ARR) nachweisbar. Es bestanden Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit Alter, Vorhofflimmern, diastolischem Blutdruck, metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz. Eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Medikamenten bestand bei Männern, in der die ARR betreffenden Analyse, nicht (siehe Tabelle 27).

In der die Frauen betreffenden Analyse war ebenfalls keine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe als abhängige Variable mit dem Aldosteron-Renin-Quotient (ARR) nachweisbar. Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit Alter, Rauchen, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, systolischem Blutdruck, metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie sowie einer chronischen Niereninsuffizienz bestanden jedoch. Bei Frauen zeigte sich, in der die ARR betreffenden Analyse, eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Betablockern (c07), Sexualhormonen bzw. Modulatoren der Geschlechtsorgane (g03) und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI – n06ab) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Geschlechtsspezifische lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (ln(MeanBLo)) mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (der β -Schätzer bezieht sich auf die ln(MeanBLo))

Variable	Männer (R ² = 0.08647; N = 5318)		Frauen (R ² = 0.1656; N = 5045)	
	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert	β -Schätzer (unteres 95%- /oberes 95%-Perzentil)	p-Wert
ln(Aldosteron/Renin) [per SD]	-0.00253 (-0.0255/0.0204)	0.83	-0.0247 (-0.0530/0.00363)	0.088
Alter [10j]	0.0971 (0.0756/0.118)	<0.0001	0.221 (0.193/0.249)	<0.0001
Diabetes	0.0165 (-0.0511/0.0840)	0.63	0.256 (0.157/0.355)	<0.0001
Adipositas	0.353 (0.306/0.399)	<0.0001	0.427 (0.368/0.487)	<0.0001
Rauchen	0.0378 (-0.0104/0.0859)	0.12	0.152 (0.0927/0.212)	<0.0001
Dyslipidämie	0.142 (0.0995/0.185)	<0.0001	0.156 (0.0987/0.214)	<0.0001
Vorhofflimmern	-0.155 (-0.268/-0.0421)	0.0071	-0.0559 (-0.261/0.150)	0.59
pAVK	-0.0293 (-0.142/0.0834)	0.61	-0.161 (-0.297/-0.0250)	0.020
c07	-0.0271 (-0.0899/0.0357)	0.40	0.0961 (0.0227/0.170)	0.010
g03	0.276 (-0.0447/0.596)	0.092	-0.0783 (-0.150/-0.00632)	0.033
g04be	0.0177 (-0.252/0.288)	0.90	0.193 (0.0503/0.335)	0.0080
Chron. Niereninsuffizienz	-0.174 (-0.281/-0.0675)	0.0014	-0.202 (-0.326/-0.0769)	0.0015
syst. Blutdruck [mmHg]	-0.00128 (-0.00310/0.000542)	0.17	-0.00526 (-0.00744/-0.00308)	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]	-0.00719 (-0.0102/-0.00416)	<0.0001	0.00298 (-0.000726/0.00668)	0.12

Adjustiert wurde für folgende weitere Variablen: Positive Familienanamnese für CVD, Myokardinfarkt (MI), Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Medikation: c01, c02, c03, c04, c08, c09, c10, n06ab, Hormonersatztherapie und Leberzirrhose

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Assoziation zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße. Hierfür wurden die bereits heute in den Laboratorien geläufigen Messparameter des RAAS (Renin, Aldosteron) und der nicht-invasiven Messung der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße durch reaktive Hyperämie, mittels dem EndoPAT™2000-System, genutzt. Bereits nachgewiesen wurde, dass die vaskuläre Funktion mit den kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist, wodurch das kardiovaskuläre Risiko erhöht sein kann. (13, 17, 22, 23) Da die arterielle Hypertonie ebenfalls zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählt, lässt sich daher vermuten, dass das RAAS, als Regulationsmechanismus des Blutdrucks und des Blutvolumens, ebenfalls unabhängig in die Veränderung der vaskulären Funktion involviert sein könnte.

Im direkten Vergleich ergab, unabhängig vom Geschlecht, die Messung von Renin und Aldosteron in der Studienstichprobe jeweils höhere Plasmakonzentrationen als in der Referenzgruppe. Männer zeigten deutlich höhere Reninkonzentrationen als Frauen und die Aldosteronkonzentration war bei Männern etwas geringer als bei Frauen. Dementsprechend ergaben sich für die ARR bei Männern auch insgesamt kleinere Werte als bei Frauen. Die Plasmakonzentration von Renin zeigte bei Männern, verglichen zwischen der Studienstichprobe und der Referenzgruppe, einen größeren Unterschied als die Plasmakonzentration von Aldosteron. Dagegen ergab die Plasmakonzentration von Aldosteron bei Frauen und geschlechtsunspezifisch, zwischen der Studienstichprobe und der Referenzgruppe, einen größeren Unterschied als die Plasmakonzentration von Renin. Zusätzlich zeigten Frauen, innerhalb der jeweiligen Gruppe, eine etwas höhere Aldosteronkonzentration als Männer. Die Aldosteronkonzentration wies in der Referenzgruppe einen größeren Unterschied zwischen Männern und Frauen auf als in der Studienstichprobe. Vasan et al. zeigten, dass ein erhöhter Aldosteronspiegel, der jedoch noch im physiologischen Normbereich lag, prädisponierend für einen arteriellen Hypertonus bzw. erhöhte Blutdruckwerte war. (58) Aus den im Rahmen dieser Studie an 14740 Teilnehmern erhobenen Ergebnissen konnte abgeleitet werden, dass gegebenenfalls eigene Referenzwerte der Aldosteronkonzentration für Frauen notwendig sind, da bei Frauen die Aldosteronkonzentration generell erhöht war. Ein ausgeprägter Unterschied der

Aldosteronkonzentration zwischen den Geschlechtern, wie ihn Vasan et al. (60) gezeigt hatten, konnte jedoch in der Messung von 14740 Individuen nicht nachvollzogen werden. Dagegen konnte auch eine identische Aldosteronkonzentration bei Männern und Frauen, wie sie Danser et al. (138) beschrieben hatten, in der vorliegenden Untersuchung nicht belegt werden. Die Berechnung des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR), geschlechtsunspezifisch und für Männer, ergab für den Median in der Referenzgruppe größere Werte als in der Studienstichprobe. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei Frauen in der Studienstichprobe größere ARR-Werte als in der Referenzgruppe. Die Differenz der ARR zwischen der Studienstichprobe und der Referenzgruppe war auf die Berechnung der ARR zurückzuführen. Zwar zeigten sowohl Renin als auch Aldosteron in der Studienstichprobe höhere Plasmakonzentrationen als in der Referenzgruppe, aber da die Differenz der Reninkonzentration zwischen Studien- und Referenzgruppe bei Männern größer ausgeprägt war als die Differenz der Aldosteronkonzentration, nahm der Nenner der ARR in der Referenzgruppe stärker ab als der Zähler, was dort größere ARR-Werte bedingte. Bei den Frauen war die Differenz der Aldosteronkonzentration zwischen der Referenzgruppe und der Studienstichprobe, im Vergleich zur Differenz der Reninkonzentration, größer. So wurde in der Referenzgruppe der Zähler stärker reduziert als der Nenner und es zeigten sich hierdurch in der Studienstichprobe höhere ARR-Werte. In der Studienstichprobe zeigte sich bei den jüngeren Individuen geschlechtsunspezifisch eine höhere Reninkonzentration, die mit zunehmendem Alter abnahm. Die Aldosteronkonzentration nahm bei Frauen mit zunehmendem Alter ab. Bei Männern zeigte sich dagegen in der ältesten Individuengruppe die höchste gemessene Aldosteronkonzentration. Geschlechtsunspezifisch war sie im Verlauf zwar steigend, bei den ältesten Individuen war der Anstieg jedoch etwas geringer als bei den jüngsten Probanden. Die ARR war bei Männern, Frauen und geschlechtsunspezifisch im Gesamtverlauf mit zunehmendem Alter steigend. Bei Männern und in der geschlechtsunspezifischen Analyse zeigte sich bei den 65-74 Jahre alten Individuen ein leicht geringerer Wert als bei den 55-64 Jahre alten Probanden. In der Referenzgruppe zeigte sich ebenfalls bei jüngeren Individuen geschlechtsunspezifisch eine höhere Reninkonzentration, die mit zunehmendem Alter abnahm. Die Aldosteronkonzentration zeigte bei Frauen ein ähnliches Verhalten. Bei Männern und geschlechtsunspezifisch zeigte sich in der ältesten Individuengruppe die höchste Aldosteronkonzentration. Die Aldosteronkonzentration war in beiden Fällen zuvor

niedriger und hatte anschließend den maximal gemessenen Wert gezeigt. Vermuten lässt sich nun, dass dies durch die Gruppengröße bedingt worden sein könnte, die in der ältesten Gruppe nur 29 Probanden betrug. Die ARR zeigte in der Referenzgruppe bei Männern, Frauen und geschlechtsunabhängig mit zunehmendem Alter im Gesamtverlauf höhere Werte.

Der fRHI war in der Studienstichprobe, sowohl geschlechtsunspezifisch als auch differenziert zwischen Männern und Frauen, geringer als in der Referenzgruppe. Die $\ln(\text{MeanBlo})$ dagegen ergab in der Studienstichprobe, sowohl geschlechtsunspezifisch als auch differenziert zwischen Männern und Frauen, größere Werte als in der Referenzgruppe. Demzufolge war die vaskuläre Funktion in der Studienstichprobe, im direkten Vergleich zur Referenzgruppe, beeinträchtigt. Ähnliche Ergebnisse hatten bereits vorherige Studien ergeben. (36, 37)

In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich geschlechtsunspezifisch eine Korrelation zwischen den Faktoren des RAAS (Renin, Aldosteron und der Aldosteron-Renin-Ratio) und dem fRHI. Es bestand eine negative Korrelation der Renin- und Aldosteronplasmakonzentration mit dem fRHI. Für das Aldosteron-Renin-Verhältnis zeigte sich eine positive Korrelation mit dem fRHI. Nach Adjustierung für das Alter verstärkte sich diese Korrelation zusätzlich. Auch für die Pulsamplitude in Ruhe ergab die Korrelationsanalyse eine geschlechtsunspezifische Korrelation mit den Faktoren des RAAS, wobei sich die Vorzeichen jedoch umkehrten. Es bestand eine positive Korrelation der Pulsamplitude in Ruhe mit der Renin- und Aldosteronplasmakonzentration. Die Korrelation mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis war negativ. Vermuten lässt sich daher, dass höhere Plasmakonzentrationen von Renin und Aldosteron mit einer geringeren reaktiven Hyperämie und einer erhöhten Pulsamplitude in Ruhe einhergehen sollten. Demgegenüber sollte ein größeres Aldosteron-Renin-Verhältnis eine erhöhte reaktive Hyperämie und eine reduzierte Pulsamplitude in Ruhe bzw. einen erhöhten vaskulären Tonus auslösen. Diese Korrelation der ARR mit der vaskulären Funktion war jedoch nur in einem gewissen Rahmen zu erwarten, da ab sehr hohen Aldosteronkonzentrationen die direkten Effekte des Aldosterons auf die Steifigkeit der Gefäße überwiegen sollten. (1, 49, 53-57)

In der multivariablen, linearen Regressionsanalyse wurde die Assoziation der Plasmakonzentration von Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) mit der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße untersucht. So konnte evaluiert werden, ob die Variablen, für die adjustiert wurde, einen Einfluss auf die Assoziation der Plasmakonzentration von Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) mit der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße haben.

In der geschlechtsunspezifischen, multivariablen, linearen Regressionsanalyse bestand eine statistisch signifikante Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis. Eine Zunahme der Reninplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Reduktion des fRHI um 0,04. Die Zunahme der Aldosteronplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Reduktion des fRHI um 0,02. Schließlich führte eine Zunahme des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR) um eine Standardabweichung zur Erhöhung des fRHI um 0,03. Bereits bekannt war, dass eine erhöhte Reninkonzentration über Angiotensin II zur Vasokonstriktion und damit zur endothelialen Dysfunktion führen kann. (49) Ebenfalls wurde bereits gezeigt, dass eine erhöhte Aldosteronkonzentration, aufgrund einer Aldosteron-vermittelten Erhöhung der Natriumkanaldichte an Endothelzellen in Verbindung mit einem hohen Salzkonsum, zu einer Versteifung der Endothelzellen führen und die vaskuläre Funktion so eingeschränkt werden kann. (49) Weitere Assoziationen zeigten sich in den Analysen zwischen dem fRHI und Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, Dyslipidämie, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck (im Rahmen der Analyse mit Renin und der ARR) und einer chronischen Niereninsuffizienz. Der Zusammenhang zwischen dem fRHI und Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen und Dyslipidämie war bereits bekannt. (17) Auch zwischen einer arteriellen Hypertonie und der endothelialen Dysfunktion wurde bereits ein Zusammenhang gezeigt. (13, 14) Iwamoto et al. zeigten, dass eine chronische Niereninsuffizienz mit einer Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur assoziiert war, nicht jedoch mit einer endothelialen Dysfunktion, die mittels FMD erhoben wurde. (32) Für den fRHI und damit die reaktive Hyperämie der Widerstandsgefäße konnte bereits gezeigt werden, dass die vaskuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant beeinträchtigt war und mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung korrelierte. (33) Eine schwere endotheliale Dysfunktion war, bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz, ein unabhängiger Prädiktor

kardiovaskulärer Ereignisse. (33) Bei der Analyse mit Aldosteron zeigte sich, im Gegensatz zu den Analysen mit Renin und der ARR, keine Assoziation zwischen dem fRHI und dem diastolischen Blutdruck. Auch die statistische Signifikanz bei der Medikation variierte. In der Analyse mit Renin zeigte sich eine Assoziation des fRHI mit Antihypertensiva, Betablockern und Kalziumkanalblockern. Die Analyse mit Aldosteron ergab eine Assoziation des fRHI mit Antihypertensiva, Kalziumkanalblockern und das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten. In logischer Folge hieraus ergab die Analyse mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis eine Assoziation des fRHI mit den Medikamenten, die bereits in den Analysen mit Renin bzw. Aldosteron eine Assoziation mit dem fRHI gezeigt hatten. Eine Auswirkung auf die in dieser Untersuchung erhobene reaktive Hyperämie und damit die vaskuläre Funktion war zu vermuten, da sämtliche oben genannten Medikamente die Kontraktion der Widerstandsgefäße direkt oder indirekt beeinflussen. Vorherige Studien hatten die oben genannten Medikamente bereits als Modulatoren der vaskulären Funktion identifiziert. (15, 65, 66) Unter den weiteren Risikofaktoren zeigten das männliche Geschlecht und Adipositas die stärkste negative Beeinflussung der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße. In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass Übergewicht bzw. Adipositas mit einer Beeinträchtigung der vaskulären Funktion der Widerstandsgefäße, im Sinne eines reduzierten reaktiven Hyperämieindex und einer erhöhten Pulsamplitude in Ruhe, einhergingen. (17, 36, 37) Der Blutdruck war hierbei weder mit der fRHI-Messung noch mit der Pulsamplitude in Ruhe korreliert und eine Korrelation des Alters mit dem fRHI war nicht vorhanden. (36) In dieser Studie zeigte sich nun in der Studienstichprobe eine Assoziation des fRHI bzw. der $\ln(\text{MeanBLo})$ mit dem systolischen bzw. diastolischen Blutdruck. Nachdem in der ersten Analyse die statistisch signifikante Assoziation des fRHI mit dem Geschlecht sichtbar wurde, erfolgten anschließend weitere multivariable lineare Regressionsanalysen, stratifiziert nach dem Geschlecht, um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern herauszuarbeiten.

Bei Männern führte eine Erhöhung der Reninplasmakonzentration um eine Standardabweichung zu einer Reduktion des fRHI um 0,03. Die Erhöhung der Aldosteronplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte weiterhin zu einer Reduktion des fRHI um 0,02. Eine Erhöhung des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR) um eine Standardabweichung führte bei Männern zur Erhöhung

des fRHI um 0,02. Im Unterschied zur geschlechtsunspezifischen Analyse war die chronische Niereninsuffizienz bei Männern nicht statistisch signifikant mit dem fRHI assoziiert. Dagegen ergab sich nun, bei allen in dieser Studie genutzten RAAS-Parametern (Renin, Aldosteron und Aldosteron-Renin-Ratio), eine Assoziation des fRHI mit dem diastolischen Blutdruck. Die Betrachtung der Medikation ergab bei Männern, in der die Reninkonzentration betreffenden Analyse, lediglich eine Assoziation der Kalziumkanalblocker mit dem fRHI, die Assoziation mit Antihypertensiva entfiel. Die die Aldosteronkonzentration betreffende Analyse ergab dagegen nun ausschließlich eine Assoziation des fRHI mit den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten wie ACE-Inhibitoren, AT1-Rezeptorblockern oder Renin-Antagonisten. Bei den Männern setzte sich die zuvor festgestellte Logik fort, was dazu führte, dass die Analyse, die das Aldosteron-Renin-Verhältnis betraf, eine Assoziation des fRHI mit den Kalziumkanalblockern und den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten zeigte. Bei Frauen bestand, im Gegensatz zu der Analyse bei Männern, die Assoziation des fRHI mit der chronischen Niereninsuffizienz fort. Die Ursache hierfür, weshalb bei Männern die Assoziation zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und dem fRHI nicht nachweisbar war, blieb unklar. Eine chronische Niereninsuffizienz war, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Individuen der Studienstichprobe, bei 4% der Individuen existent. Eine geringere Prävalenz dieser Erkrankung bei Männern, die eine Assoziation mit dem fRHI hätte verschleiern können, lag also nicht vor.

Bei Frauen war bei Zunahme der Reninplasmakonzentration um eine Standardabweichung eine Reduktion des fRHI um 0,05 zu erwarten. Die Zunahme der Aldosteronplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Reduktion des fRHI um 0,03 und eine Zunahme des Aldosteron-Renin-Verhältnisses (ARR) um eine Standardabweichung führte bei Frauen zur Erhöhung des fRHI um 0,04. Auch bei den Frauen gab es eine Veränderung in der Assoziation des fRHI mit Medikamenten. Die in der geschlechtsunspezifischen Analyse gezeigte Assoziation des fRHI mit Betablockern und Kalziumkanalblockern, in der die Reninkonzentration betreffenden Analyse, bestand bei Frauen fort, während eine Assoziation mit Antihypertensiva nicht nachweisbar war. Hinzu kam eine Assoziation des fRHI mit kardial wirkenden Medikamenten wie Herzglykosiden, Antiarrhythmika der Klasse I und III, kardialen Stimulantien und Nitraten. Auch in der Analyse, die Bezug auf die Aldosteronkonzentration nahm, zeigte sich, zusätzlich zu der Assoziation des fRHI mit

Kalziumkanalblockern und den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten, eine Assoziation mit den kardial wirkenden Medikamenten. Anders als in der geschlechtsunspezifischen Analyse und der Analyse bei Männern, setzte sich nun bei Frauen die Logik innerhalb der Assoziationen, in der das Aldosteron-Renin-Verhältnis betreffenden Analyse, nicht fort. Es zeigte sich dort eine Assoziation des fRHI mit kardial wirkenden Medikamenten, Betablockern und Kalziumkanalblockern. Eine Assoziation mit den das Renin-Angiotensin-System beeinflussenden Medikamenten war dagegen nicht vorhanden. Die kardial wirkenden Medikamente umfassten auch die Gruppe der Nitrate (ATC C01D), die in der Studienstichprobe von einigen Individuen eingenommen wurde. Nitrate setzen Stickstoffmonoxid frei, das zur Vasodilatation führt und hierüber die vaskuläre Funktion beeinflussen kann. Vermuten lässt sich nun, dass die negative Auswirkung auf die reaktive Hyperämie der Widerstandsgefäße über einen Gewöhnungseffekt aufgrund der Exposition gegenüber Stickstoffmonoxid zu erklären sein könnte. Der RAAS-Faktor Renin zeigte sich in der Analyse im Gesamtkollektiv, neben den anderen Kovariablen des RAAS, als deutlichste Determinante der reaktiven Hyperämie. Geschlechtsspezifisch war bei Frauen, innerhalb der untersuchten RAAS-Parameter (Renin, Aldosteron und Aldosteron-Renin-Ratio), Renin die deutlichste Determinante der reaktiven Hyperämie, gefolgt von dem Aldosteron-Renin-Verhältnis und Aldosteron. Bei Männern war ebenfalls Renin, neben den anderen untersuchten Kovariablen des RAAS, die stärkste Determinante der reaktiven Hyperämie. Aldosteron und das Aldosteron-Renin-Verhältnis folgten danach in identischer, im Vergleich zu Renin aber geringerer, Ausprägung. Zusammenfassend ergab sich anhand der Ergebnisse dieser Studie, dass die vaskuläre Funktion, die mittels des reaktiven Hyperämieindex und modifiziert nach der Framingham Heart Study (fRHI) erhoben wurde, sowohl von den oben genannten Risikofaktoren als auch, unabhängig von den Risikofaktoren, durch Renin, Aldosteron und deren Verhältnis beeinflusst wurde. In einem weiteren Modell wurde die Rolle des systolischen und diastolischen Blutdrucks weiter evaluiert. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, systolischen Blutdruck, diastolischen Blutdruck und eine anamnestiche Einnahme von Antihypertensiva blieb die Assoziation von Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis mit der reaktiven Hyperämie (fRHI) weiterhin statistisch signifikant (siehe Tabellen A19 – A27). Damit konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Blutdruck um eine intermediäre Variable (Hinw.: Begriffserklärung in den Methoden) handelt. Renin, Aldosteron und das Aldosteron-Renin-Verhältnis waren damit unabhängig vom Blutdruck an der

reaktiven Hyperämie (fRHI) beteiligt. Man kann darüber hinaus mutmaßen, dass auch Renin, Aldosteron und das Aldosteron-Renin-Verhältnis keine intermediären Variablen für den Einfluss des Blutdrucks auf die reaktive Hyperämie (fRHI) sind. Die unterschiedlich ausgeprägten Signifikanzniveaus der Assoziationen zwischen den Analysen, geschlechtsunspezifisch und stratifiziert nach dem Geschlecht, liessen sich zum Teil erklären. Bei Männern und Frauen erklärte sich die Tatsache, dass keine Assoziation des fRHI mit den Antihypertensiva (C02) gezeigt werden konnte, durch die Reduktion der Gruppengröße. Erkennen ließ sich dies am β -Schätzer. Die Werte des β -Schätzers waren dort, im Vergleich zur geschlechtsunspezifischen Analyse, nahezu identisch. Bei Männern traf dies zusätzlich auf die Kalziumkanalblocker (C08) zu.

In den geschlechtsunspezifischen, multivariablen, linearen Regressionsanalysen bestand eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin und Aldosteron. Eine Zunahme der Reninplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,03. Die Zunahme der Aldosteronplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte ebenfalls zu einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,03. Das Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) zeigte keine Assoziation mit der Pulsamplitude in Ruhe. In den Analysen zeigten sich darüber hinaus Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen, Dyslipidämie, systolischem Blutdruck, diastolischem Blutdruck, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und einer chronischen Niereninsuffizienz. Interessanterweise ließ sich auch eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Vorhofflimmern darstellen. Wenn Vorhofflimmern vorlag, dann verringerte sich die Pulsamplitude in Ruhe. Eine kürzlich erschienene Studie wies bereits nach, dass Vorhofflimmern mit einer erhöhten Pulsamplitude in Ruhe einherging. (39) Nach Adjustierung für die kardiovaskulären Risikofaktoren und die Herzfrequenz änderte sich dort allerdings die Richtung der Assoziation, sodass Probanden mit Vorhofflimmern nun, analog zu dieser Studie, eine reduzierte Pulsamplitude in Ruhe zeigten. (39) Bei Auswertung der Ergebnisse der multivariablen, linearen Regressionsanalysen ergab sich eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Sexualhormonen bzw. Modulatoren der Geschlechtsorgane. Die Einnahme von Medikamenten dieser Gruppe führte zu einer reduzierten Pulsamplitude in Ruhe. Dies entsprach einer besseren vaskulären Funktion und stimmte mit den bisherigen Erkenntnissen zu den Sexualhormonen überein. In anderen Arbeiten zeigten prämenopausale Frauen einen deutlich

geringeren Blutdruck als Männer der gleichen Altersgruppe. (49, 51) Mit Erreichen der Menopause stieg der Blutdruck bei Frauen dann merklich an. (49, 51) In der Arbeit von Schnabel et al. wiesen prämenopausale Frauen die geringste Pulsamplitude in Ruhe auf, welche bei postmenopausalen Frauen anstieg. Männer zeigten die größte Pulsamplitude in Ruhe. (40) Diese Veränderung der vaskulären Funktion war aber nicht vollständig durch die weiblichen Geschlechtshormone und den menopausalen Status zu erklären, denn das Alter schien hier ebenfalls einen Beitrag geleistet zu haben. (40) In den multivariablen, linearen Regressionsanalysen bestand eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit einer Hormonersatztherapie und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren. Diese Medikamente führten im Ergebnis zu einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe. Mutmaßlich sollten für die Hormonersatztherapie, wenn Östrogenpräparate genutzt werden, eigentlich dieselben Überlegungen angenommen werden können, die obenstehend zu den Sexualhormonen getroffen wurden. Jedoch waren die Medikamente der Hormonersatztherapie positiv mit der Pulsamplitude in Ruhe assoziiert. Dies konnte möglicherweise an Unterschieden in der Konzentration der eingesetzten Hormone bzw. ihrer Freisetzungskinetik liegen. Vermuten lässt sich hier, dass zugeführte Hormone (oral, injiziert, vaginal oder über ein transdermales System) Spiegel der zirkulierenden Hormonkonzentration erzeugen, die dazu führen könnten, dass die negativen Auswirkungen gegenüber den positiven Auswirkungen überwiegen und dies dann zu inadäquaten vaskulären Effekten beitragen könnte. Beispielsweise konnte für die transdermale und die vaginale Applikation von Östrogen ein reduziertes Risiko für eine koronare Herzerkrankung gezeigt werden, für die orale Applikation jedoch nicht. (139, 140) Durch eine zu hohe Dosis der Hormonersatztherapie könnte auch ein vaskulärer Umbau begünstigt werden. (141) Es hat sich auch gezeigt, dass die positiven Auswirkungen der Therapie geringer waren desto mehr Zeit zwischen dem Einsetzen der Menopause und dem Beginn der Hormonersatztherapie lag. (139, 141) Eine Kombinationstherapie mit Progesteron schien eine, durch die Östrogeneinnahme ausgelöste, Verbesserung der vaskulären Funktion zu dämpfen. (65) Es lässt sich also vermuten, wenn bei den Probandinnen dieser Untersuchung, die eine Hormonersatztherapie einnahmen, nicht frühzeitig mit der Ersatztherapie begonnen wurde, dass beispielsweise dieser Umstand die erhöhte Pulsamplitude in Ruhe und damit die beeinträchtigte vaskuläre Funktion erklären könnte. Die Hormonersatztherapie beeinflusste auch die Serotoninkonzentration. (142) Vorhergehende Arbeiten hatten dargelegt, dass Serotonin ebenfalls den vaskulären

Tonus beeinflusst. Sie zeigten, dass Serotonin die reaktive Hyperämie durch eine erhöhte Freisetzung der vom Endothel produzierten entspannenden Faktoren (Prostazyklin) verstärkte, aber über Thromboxan A₂ auch zur Vasokonstriktion durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (VSMC) führte. (87, 88, 142-145) SSRI zeigten bei jungen Frauen eine Reduktion des durch Thrombozyten produzierten Stickstoffmonoxids. (146) Unter den weiteren Risikofaktoren zeigten in den multivariablen, linearen Regressionsanalysen Geschlecht, Adipositas, Dyslipidämie, Vorhofflimmern und eine chronische Niereninsuffizienz die stärkste Beeinflussung der Pulsamplitude in Ruhe. Eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit diesen Faktoren war, abgesehen von der chronischen Niereninsuffizienz, bereits in anderen Studien gezeigt worden. (17, 36-38) Auch die Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung, zu der auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit zählt, war bereits beschrieben worden. (17, 36) Wie von Hahad et al. gezeigt wurde, ist die Pulsamplitude in Ruhe in der Lage die Entstehung von Prä- bzw. Diabetes mellitus Typ II vorherzusagen. (8) Zusätzlich gelang es die zuvor durch Venturi et al. gezeigte negative Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit dem systolischen Blutdruck und die positive Assoziation mit dem Alter und Adipositas zu bestätigen. (38) Für die reaktive Hyperämie der Widerstandsgefäße wurde von Hirata et al. bereits gezeigt, dass die vaskuläre Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz signifikant beeinträchtigt war und mit dem Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung korrelierte. (33) In der durchgeführten Untersuchung zeigte sich nun auch die Pulsamplitude in Ruhe mit einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert und wurde daher von dieser beeinflusst. Auch bezüglich der Pulsamplitude in Ruhe erfolgten weitere multivariable lineare Regressionsanalysen, stratifiziert nach dem Geschlecht, um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern herauszuarbeiten.

Bei Männern war weder eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin, noch mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis nachweisbar. Lediglich für die Aldosteronkonzentration konnte eine schwache Assoziation mit der Pulsamplitude in Ruhe gezeigt werden. Eine Zunahme der Aldosteronkonzentration um eine Standardabweichung führte demnach bei Männern zu einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,03. Rauchen und ein bestehender Diabetes mellitus waren bei Männern nicht mit der Pulsamplitude in Ruhe assoziiert, wobei die Prävalenz dieser beiden Faktoren bei ihnen größer als bei Frauen war. Bei den Männern zeigte sich in keiner Analyse eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Medikamenten.

Bei Frauen bestand eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin und Aldosteron. Eine Zunahme der Reninplasmakonzentration um eine Standardabweichung führte zu einer Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,02 und bei Zunahme der Aldosteronplasmakonzentration um eine Standardabweichung war eine Erhöhung der Pulsamplitude in Ruhe um 0,04 zu erwarten. Das Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) ergab auch bei Frauen keine Assoziation mit der Pulsamplitude in Ruhe. Die zuvor, bei den Männern und geschlechtsunspezifisch, gezeigte Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Vorhofflimmern ließ sich bei den Frauen nicht darstellen. Vorhofflimmern war in der Gruppe der Frauen weniger prävalent als bei den Männern. Es zeigte sich bei Frauen jedoch eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Auch bei den Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit Medikamenten ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei allen Analysen die das weibliche Geschlecht betreffen, zeigten sich Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit Betablockern, Sexualhormonen bzw. Modulatoren der Geschlechtsorgane und selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren. Es lässt sich aufgrund des Wirkmechanismus vermuten, dass selektive β_1 -Blocker die Reninproduktion bzw. -ausschüttung und damit indirekt das Vorhandensein von Angiotensin II beeinflussen. (1) Da Angiotensin II sich auf den vaskulären Tonus auswirkt, der mittels der Pulsamplitude in Ruhe erfasst wurde, lässt sich so mutmaßlich die Assoziation zwischen der Pulsamplitude in Ruhe und den Betablockern erklären. Ein positiver Effekt des Betablockers auf den β -Schätzer war nachweisbar, jedoch blieb der Mechanismus nicht eindeutig zu klären, da eigentlich eine negative Auswirkung auf den β -Schätzer zu erwarten gewesen wäre. Nach den Ergebnissen dieser Analyse ließ die Einnahme von Betablockern eine Zunahme der Pulsamplitude in Ruhe erwarten. Renin und Aldosteron zeigten in der geschlechtsunspezifischen Analyse eine identische Beeinflussung der Pulsamplitude in Ruhe. Bei Frauen war Aldosteron, im Vergleich zu Renin, eine stärkere Determinante der Pulsamplitude in Ruhe. Anhand der Ergebnisse dieser Studie ergab sich, dass die vaskuläre Funktion bei Frauen, ermittelt mittels der Pulsamplitude in Ruhe, sowohl von den oben genannten Risikofaktoren als auch, unabhängig von den Risikofaktoren, durch Renin und Aldosteron beeinflusst wurde. Bei Männern war dies lediglich für Aldosteron der Fall. Zusätzlich wurde in einem weiteren Modell die Rolle des systolischen und diastolischen Blutdrucks weiter evaluiert. Nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, systolischen Blutdruck, diastolischen Blutdruck und eine anamnestiche Einnahme

von Antihypertensiva blieb bei Frauen die Assoziation von Renin und Aldosteron bzw. bei Männern die Assoziation von Aldosteron mit der Pulsamplitude in Ruhe weiterhin bestehen (siehe Tabellen A28 – A36). Damit konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Blutdruck um eine intermediäre Variable handelt. Renin und Aldosteron waren damit unabhängig vom Blutdruck an der Pulsamplitude in Ruhe beteiligt. Man kann darüber hinaus mutmaßen, dass auch Renin und Aldosteron keine intermediären Variablen für den Einfluss des Blutdrucks auf die Pulsamplitude in Ruhe sind. Der Ansatz, die unterschiedlichen Signifikanzniveaus zwischen den Analysen, geschlechtsunspezifisch und stratifiziert nach dem Geschlecht, durch die Reduktion der Gruppengröße zu erklären, traf bei der Pulsamplitude in Ruhe nicht zu. Die β -Schätzer unterschieden sich hier stark. Lediglich der Wegfall der Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit einer Hormonersatztherapie ließ sich bei Männern dadurch erklären, dass Männer keine Hormonersatztherapie erhielten.

Bereits seit einigen Jahren bestanden Bemühungen eine nicht-invasive Testmethode zu evaluieren, um das individuelle Risiko einer Person, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken, genauer ermitteln zu können. Vermutlich könnte dies dazu führen, dass die Therapie individuell angepasst und damit möglicherweise das Outcome verbessert werden kann. (16, 23, 31, 65, 66, 92) Auch für ein anderes Verfahren wurde dieser prognostische Mehrwert bereits evaluiert. (65, 92, 94-96) Bisher beschränkte sich die Risikoevaluation auf das Erfassen der kardiovaskulären Risikofaktoren und der bisher bestehenden Erkrankungen. Mittels Scoring-Systemen, wie dem Framingham Risk Score (FRS, initial 10-Jahres-Risiko für eine koronare Herzerkrankung)(147), dem PROCAM-Score (10-Jahres-Risiko für einen Herzinfarkt)(148) oder dem SCORE-Projekt (10-Jahres-Risiko für eine tödlich verlaufende Herz-Kreislauf-Erkrankung)(149), konnte dann für die jeweilige Person das Risiko, eine koronare Herzerkrankung bzw. eine andere kardiovaskuläre Entität zu erleiden, bestimmt werden. Über die Framingham Heart Study wurden mittlerweile noch einige weitere Risikoberechnungen, sogenannte „Risikoscores“, für häufige Erkrankungen veröffentlicht. Die über die Framingham Heart Study verfügbaren Scores betreffen Vorhofflimmern (150), kardiovaskuläre Erkrankungen (151), Herzinsuffizienz (152), koronare Herzerkrankung (147), Diabetes mellitus (153), Steatohepatitis (154), arterielle Hypertonie (155), Claudicatio intermittens (156) und den Schlaganfall (157, 158). Die Risikoscores der FHS waren zum Zeitpunkt dieser Arbeit über die Webpage der FHS unentgeltlich nutzbar und wurden für die klinische

Versorgung teilweise bereits in Leitlinien zur Nutzung empfohlen. So wurde beispielsweise der CHA₂DS₂-Vasc-Score für die Indikationsstellung zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern als notwendig erachtet. (159) Man wünschte sich nun aber eine ergänzende Variable zu den Scores, um so das individuelle Risiko noch besser abschätzen zu können. Ein Ziel war die Variable im Idealfall direkt an der Person, mittels eines nicht-invasiven Verfahrens, erheben zu können. Zusätzlich sollte sie günstig, sicher, wiederholbar und in ihrem Ablauf standardisiert sein. Reproduzierbare Ergebnisse wurden ebenfalls vorausgesetzt. Ein invasiver Test, der bei der Durchführung Risiken für den Probanden birgt, war, im Sinne einer Primärprävention, nicht indiziert. Es ließ sich nun vermuten, dass die Erhebung der peripheren vaskulären Funktion, nach den bisherigen Ergebnissen, eine ergänzende Bedeutung für die Evaluation von Patienten mit dem Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses haben könnte. Ein Problem bestand darin, dass Studien, die die Messung der peripheren vaskulären Funktion genutzt hatten um sie mit dem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung zu korrelieren, schwerwiegende Limitationen angaben. Hierzu zählten eine kleine Probandenzahl, ein Selektions-Bias, eine zu lange Nachverfolgungszeit oder Schwierigkeiten für bisher bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren zu adjustieren. (14, 23, 66) Gezeigt werden konnte bisher bereits, dass die Messung der reaktiven Hyperämie bei Frauen das Auftreten einer ischämischen (obstruktiven und nicht-obstruktiven) koronaren Herzerkrankung ebenso vorhersagen kann wie der Reynolds Risk Score. (160) Die Vorhersage einer nicht obstruktiven, ischämischen koronaren Herzerkrankung durch die Messung der reaktiven Hyperämie war dem Reynolds Risk Score sogar etwas überlegen. (160) Man konnte also vermuten, dass die Messung der reaktiven Hyperämie zur Identifikation von Frauen mit einer ischämischen koronaren Herzerkrankung geeignet sein kann. (66, 160) Rubinshtein et al. konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion, erhoben mittels der Messung der vaskulären Funktion durch die periphere, reaktive Hyperämie (Ln_RHI), mit einer erhöhten Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war. (16) Der Ln_RHI war dabei, auch nach Adjustierung für den FRS, ein unabhängiger Prädiktor dieser Ereignisse, sodass damit diejenigen Personen, bei denen das Risiko bestand ein solches Ereignis zu erleiden, identifiziert werden konnten. (16) Der Framingham Risk Score (FRS) war dagegen bei den Patienten mit einem solchen Ereignis nicht erhöht und die Patienten könnten daher zukünftig von einer den FRS ergänzenden Messung der vaskulären Funktion profitieren. (16) Auch in weiteren Studien korrelierte eine fortgeschrittene vaskuläre

Dysfunktion, die bei Hochrisiko-Patienten erhoben wurde, signifikant mit einem zeitnahen kardiovaskulären Zwischenfall und führte, nach Kombination mit dem Framingham Risk Score, zu einer verbesserten Vorhersagegenauigkeit. (28, 29) Die Messung einer vaskulären Dysfunktion korrelierte auch mit einer, in einer invasiven Herzkatheteruntersuchung bestätigten, mikrovaskulären, koronaren Dysfunktion. (22) Man konnte also annehmen, dass die nicht-invasive Messung der vaskulären Funktion ein adäquates Mittel sein kann, um Patienten mit mikrovaskulärer, koronarer Dysfunktion zu identifizieren. (22) Hirata et al. konnten nicht nur zeigen, dass der Ln_RHI bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz signifikant niedriger war als bei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz und mit einer existierenden koronaren Herzerkrankung korrelierte, sondern auch, dass der Ln_RHI ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz war. (33) Zusätzlich führte eine Ergänzung des Framingham Risk Scores um die erhobene Ln_RHI zu einer signifikanten Verbesserung der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse. (33) In einem direkten Vergleich konnte gezeigt werden, dass die aktuell gebräuchlichen, nicht-invasiven Messmethoden der vaskulären, endothelialen Funktion (FMD/RHI) pathophysiologische Informationen bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung geben konnten. (161) Die Erhebung der vaskulären Funktion (fRHI und Pulsamplitude in Ruhe) konnte außerdem Patienten identifizieren, die einen Prädiabetes oder gar einen Diabetes mellitus Typ II entwickelten. (8) Im Rahmen dieser nun durchgeführten Arbeit konnten die bisher bekannten Assoziationen der reaktiven Hyperämie (fRHI) und der Pulsamplitude in Ruhe mit den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, in einer großen populationsbasierten Studie, bestätigt werden. Auch die kürzlich publizierte Beobachtung, dass die Pulsamplitude in Ruhe mit einem bestehenden Diabetes mellitus positiv assoziiert ist (8), konnte hier bestätigt werden. Dies war bisher bereits bei Afroamerikanern und in einer Gesamtanalyse aus 3 bevölkerungsbasierten Kohortenstudien gezeigt worden. (24, 36)

Es existierten zum Zeitpunkt dieser Arbeit, wie obenstehend ausgeführt wurde, einige Arbeiten, die den zusätzlichen Nutzen einer Messung der vaskulären Funktion, zur Risikostratifizierung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, vermuten ließen. Münzel et al. stellten dar, dass die Compliance der Patienten verbessert werden könnte, wenn in Verlaufskontrollen positive Effekte einer Therapie sichtbar werden würden. (14) Durch einen direkt messbaren Therapieeffekt könnten die Patienten eine

individuelle Rückmeldung erhalten. (14) Mit dem EndoPAT™ 2000-System besteht die Möglichkeit ein einfaches Verfahren anzuwenden, das Ergebnisse produziert, die vom Untersucher unabhängig sind und zusätzlich eine gute Wiederholungszuverlässigkeit aufweisen. Dies wird durch ein standardisiertes Verfahren mit Auswertung der Parameter durch einen Computeralgorithmus ermöglicht. (9, 113-115) Soll das Verfahren der reaktiven Hyperämie, erhoben mit dem EndoPAT™ 2000, zukünftig genutzt werden um das individuelle Risiko einer Person, ergänzend zu den klassischen Risiko-Scores, besser evaluieren zu können, dann kann, aufgrund der negativen Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit dem RHI, eine Adjustierung für die Pulsamplitude in Ruhe notwendig sein. Da der Durchmesser der Arteria brachialis mit dem RHI assoziiert war und einen möglichen Confounder darstellt, kann auch eine Adjustierung hierfür sinnvoll sein. (112) Durch die Adjustierungen für den Durchmesser der A. brachialis bzw. die Pulsamplitude in Ruhe konnten die zuvor bestehenden Unterschiede des RHI zwischen Männern und Frauen eliminiert werden. (112) Da die arterielle Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor weit verbreitet und teilweise auch schwer zu therapieren ist, besteht weiterhin ein großes Interesse an ihrer Erkennung, Vermeidung und Therapie. (116-119) Wie bereits gezeigt wurde sind Störungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowohl mit dem Verlauf als auch mit der Entstehung einer arteriellen Hypertonie assoziiert. (53, 117) Erhöhungen des Aldosterons, bereits innerhalb der physiologischen Grenzwerte, können zu erhöhten Blutdruckwerten, der Entstehung einer arteriellen Hypertonie und unabhängig von den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen. (58, 117, 120) Die Aldosteron-Renin-Ratio zeigte sich bereits, nach dem Alter, als zweitstärkster unabhängiger Prädiktor des mittleren systolischen Blutdrucks und als wichtigster Prädiktor des mittleren diastolischen Blutdrucks. (47, 117) Zur Ermittlung eines relativen Aldosteronüberschusses wurde allerdings empfohlen, um Störfaktoren zu reduzieren, im Rahmen der Aldosteronbestimmung die Natriumaufnahme zu erheben. (122)

In der multivariablen, linearen Regressionsanalyse bestand für beide Geschlechter eine statistisch signifikante Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis. Geschlechtsunspezifisch, überprüft durch zusätzliche Analysen stratifiziert nach dem Geschlecht, war die reaktive Hyperämie (fRHI) mit der Renin- und der Aldosteronplasmakonzentration negativ, mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR)

dagegen positiv assoziiert. Die Auswirkungen von Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis auf die reaktive Hyperämie (fRHI) waren bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. Auf die Assoziationen der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Medikamenten (C01, C02, C07, C08, C09) wurde oben bereits eingegangen. Goncalves et al. hatten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II eine schwache, von den Risikofaktoren unabhängige, Beziehung zwischen einem hohen Reninspiegel und einer reduzierten reaktiven Hyperämie (RHI) gezeigt. (12) Auch eine Assoziation zwischen Renin und der atherosklerotischen Belastung, die unabhängig vom Blutdruck und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren war, konnte gezeigt werden. Zwischen Typ II-Diabetikern mit einer Therapie mit RAAS-Inhibitoren und Typ II-Diabetikern ohne eine RAAS-Inhibition, ergab sich kein Unterschied in den Ergebnissen der reaktiven Hyperämie. (12) Untersucht wurden hierbei durch Goncalves et al. 985 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und 515 ohne diese Erkrankung. (12) Eine weitere Studie ergab, dass der Ln_RHI mit dem systolischen Blutdruck, dem diastolischen Blutdruck, dem Aldosteronspiegel und der Plasmareninaktivität signifikant korrelierte. (41) Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht blieb die Assoziation des Ln_RHI mit dem Aldosteronspiegel signifikant. (41) Wie es sich für die Assoziation mit der Plasmareninaktivität, nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, verhielt, wurde in der Publikation leider nicht angegeben. (41) Kishimoto et al. hatten erstmals beschrieben, dass die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße, erfasst mittels reaktiver Hyperämie (Ln_RHI), bei Patienten mit idiopathischem Hyperaldosteronismus, im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie, beeinträchtigt war. Die vaskuläre Funktion der Leitungsgefäße unterschied sich bei den Teilnehmern dieser Gruppen dagegen nicht. Bei Patienten mit einem Aldosteron produzierenden Adenom war aber die vaskuläre Funktion sowohl in der Mikro- als auch in der Makrovaskulatur, im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie, beeinträchtigt. Die Studie wurde an 52 Patienten mit einem idiopathischen Hyperaldosteronismus, 53 Patienten mit einem Aldosteron produzierendem Adenom und 52 Patienten mit einer essentiellen Hypertonie durchgeführt. (41)

Diese Dissertation untersuchte die Assoziation der reaktiven Hyperämie (fRHI) mit Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis an 10363 Probanden, bei denen der fRHI und die Plasmakonzentrationen von Renin und Aldosteron vorlagen. Es konnte hierbei nachgewiesen werden, dass eine statistisch signifikante Assoziation

des fRHI mit Renin, Aldosteron und dem Aldosteron-Renin-Verhältnis besteht. Diese signifikanten Assoziationen waren, nach Adjustierung für die entsprechenden Faktoren, unabhängig von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, Dyslipidämie, positiver Familienanamnese, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und dem Blutdruck. Es konnte also die, wie auch in den Studien von Goncalves et al. (12) und Kishimoto et al. (41) beobachtete, signifikante Assoziation der reaktiven Hyperämie mit Renin und Aldosteron, anhand einer großen Probandenzahl in einer populationsbasierten Kohortenstudie und ohne Selektionsbias, bestätigt werden. Die Assoziation des fRHI mit Renin und Aldosteron, das wurde im Rahmen dieser Untersuchung gezeigt, war unabhängig von Diabetes mellitus oder einem bestehenden Hyperaldosteronismus. Zu einem Zusammenhang zwischen dem fRHI und hypertonen Patienten mit idiopathischem Hyperaldosteronismus oder einem Aldosteron produzierenden Adenom konnte hier jedoch keine Aussage getroffen werden, da diese Entitäten in der Durchführung dieser Dissertation nicht erfasst wurden. Kang et al. (31) hatten in ihrer Publikation gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, höher war, desto niedriger der RHI ist. Die Autoren gaben außerdem an, dass der RHI signifikant mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert war. (31) Im Rahmen der Studie von Kang et al. wurden 417 Patienten untersucht. (31) Im Kollektiv der nun für diese Dissertation genutzten Studienstichprobe mit 10363 Probanden war der fRHI nicht signifikant mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert. Igari et al. zeigten in ihrer Studie, dass die durch die periphere, arterielle Tonometrie gemessene vaskuläre Funktion, bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, signifikant mit dem ABI korrelierte. (30) Der Einfluss mehrerer atherosklerotisch bedingter Zustände konnte diese Ergebnisse jedoch erheblich beeinflusst haben. Die Autoren gaben bereits an, dass die Ergebnisse daher in weiteren Studien, mit Hilfe von Subgruppen, weiter untersucht werden sollten. (30) Festgestellt wurde außerdem, dass weitere Studien nötig sind, um die Ergebnisse bezüglich der vaskulären Funktion, bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zu bestätigen und die reaktive Hyperämie (RHI) als geeignete Methode, zur Bestimmung der Endotheldysfunktion von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zu validieren. (30) Durch Igari et al. wurden 67 Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit untersucht. (30) Eine statistisch signifikante Assoziation des fRHI

mit einer peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit war in der jetzt durchgeführten Studie nicht nachweisbar. Als Schlussfolgerung lies sich nun sagen, dass die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße, ermittelt mittels der reaktiven Hyperämie (fRHI), sowohl durch die mit ihr assoziierten Risikofaktoren, Medikamente und Erkrankungen als auch durch Renin, Aldosteron und das Aldosteron-Renin-Verhältnis beeinflusst wurde. Der Einfluss wurde jeweils unabhängig voneinander ausgeübt, da die Signifikanz, nach Adjustierung für die anderen Faktoren, erhalten blieb. Die signifikante Assoziation des fRHI mit Renin, Aldosteron und der ARR bestand also zusätzlich zu den bereits bekannten Determinanten.

Über die Wirkmechanismen des Aldosterons konnte, bei unabhängig bestehender Assoziation des Aldosterons sowohl mit dem Blutdruck als auch mit der vaskulären Funktion, auch die vaskuläre Funktion beeinträchtigt werden. Bei bestehendem relativen Aldosteronüberschuss konnte daher auch die vaskuläre Funktion, ermittelt über den fRHI und die Baselineamplitude in Ruhe (MeanBLo) eingeschränkt werden. Als Vermutung ließ sich nun anstellen, dass eine nicht-invasiv gemessene, beeinträchtigte vaskuläre Funktion nachfolgend zur Bestimmung des Aldosterons führen und so einen relativen Aldosteronüberschuss aufdecken könnte. Maßnahmen zur Prävention einer möglicherweise entstehenden manifesten arteriellen Hypertonie könnten so früher eingeleitet werden.

Soweit dem Autor bekannt ist, zeigte diese Studie erstmals eine, wenn auch schwache, Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Parametern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, hier Renin und Aldosteron. In der multivariablen, linearen Regressionsanalyse bestand, in der geschlechtsunspezifischen Analyse, eine schwache Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin und Aldosteron. Die Pulsamplitude in Ruhe war mit der Renin- und der Aldosteronplasmakonzentration positiv assoziiert. Dagegen ergab sich für die Pulsamplitude in Ruhe in keiner Analyse, weder geschlechtsunspezifisch noch stratifiziert nach dem Geschlecht, eine Assoziation mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR). In den nach dem Geschlecht stratifizierten Analysen war bei Männern jedoch keine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin nachweisbar. Bei Männern ergab sich lediglich eine positive Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit der Aldosteronkonzentration. Bei Frauen dagegen war die Pulsamplitude in Ruhe positiv mit der Renin- und der Aldosteronplasmakonzentration assoziiert. Es zeigte sich bei Frauen, wie auch in den

Untersuchungen bezüglich der reaktiven Hyperämie (fRHI), eine stärkere Beeinflussung der Pulsamplitude in Ruhe durch Aldosteron als bei Männern. Die bisher aus anderen Studien (17, 36-38) bekannten Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren konnten bestätigt werden. Auch die Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit einem prävalenten Diabetes mellitus konnte im Rahmen dieser Analyse belegt werden. Dies war bisher bereits bei Afroamerikanern und in einer Gesamtanalyse aus drei bevölkerungsbasierten Kohortenstudien gezeigt worden. (24, 36) Bezüglich der Pulsamplitude in Ruhe konnte, bei zuvor divergenter Studienlage hierzu (17, 36, 38), eine Assoziation mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), im Sinne einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD), gezeigt werden. Auf die Assoziationen zwischen der Pulsamplitude in Ruhe und Medikamenten (C07, G03, N06ab, HRT) wurde bereits in den vorherigen Absätzen eingegangen. Es ließ sich hieraus schlussfolgern, dass die Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) sowohl durch die mit ihr assoziierten Risikofaktoren, Medikamente und Erkrankungen als auch durch Renin und Aldosteron bei den Frauen bzw. durch Aldosteron bei den Männern beeinflusst wurde. Der Einfluss wurde jeweils unabhängig voneinander ausgeübt, da die jeweilige Assoziation, nach Adjustierung für die anderen Kovariablen, erhalten blieb. Die Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) mit Renin und Aldosteron bei den Frauen bzw. mit Aldosteron bei den Männern bestanden also zusätzlich zu den bereits bekannten Kovariablen.

Eine Schwachstelle dieser Studie war, dass es sich bei ihr um eine Beobachtungsstudie handelt, die nur Werte der Eingangsuntersuchung enthält. Die Erhebung der Follow-up-Untersuchung war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht abgeschlossen. Aus diesem Grund war es leider nicht möglich, durch Analyse der Studienergebnisse, eine prognostische Aussage bezüglich der Entstehung von Erkrankungen oder ähnlichem zu treffen. Außerdem wurden im Rahmen der Studie lediglich ausgewählte Vorerkrankungen erfasst. Dies bedeutet jedoch, dass der Einfluss von vorhandenen aber nicht erfassten Erkrankungen auf die gezeigten Zusammenhänge nicht festgestellt werden kann. Ein Selektionsbias bestand lediglich bezüglich des Altersspektrums der Studienstichprobe, nicht jedoch bezüglich bestehender Erkrankungen, da die möglichen Teilnehmer der gewünschten Altersgruppe zufällig vom Einwohnermeldeamt ausgewählt wurden.

Eine große Stärke dieser Studie ist, dass ein klarer, unabhängiger Zusammenhang zwischen dem fRHI und den untersuchten Parametern des RAAS (Renin, Aldosteron und ARR) gezeigt werden konnte. Die Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin bzw. Aldosteron war zwar schwach ausgeprägt, aber klar erkennbar. Die weiteren Stärken dieser Arbeit beruhen darauf, dass von den häufig bestehenden, limitierenden Faktoren (kleine Probandenzahl, Selektions-Bias, zu lange Nachverfolgungszeit, Schwierigkeiten für bisher bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren zu adjustieren) nur wenige zutrafen. Es konnte eine große Probandenzahl in einer populationsbasierten Kohortenstudie untersucht werden. Weitere Stärken sind, dass alle Untersuchungen monozentrisch, von denselben Personen und an denselben Geräten durchgeführt wurden. Für die Laboruntersuchungen wurde zusätzlich, für die Bestimmung der DRC beziehungsweise der ARC, eine einzige Charge der diagnostischen Integrale verwendet.

Für die zukünftige klinische Arbeit ergeben sich mehrere Möglichkeiten. Eine durch den fRHI bzw. die Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) nicht-invasiv gemessene, beeinträchtigte vaskuläre Funktion könnte nachfolgend zur Bestimmung der Aldosteronkonzentration führen und es so möglich machen frühzeitig einen relativen Aldosteronüberschuss aufzudecken. Maßnahmen zur Prävention einer möglicherweise entstehenden manifesten arteriellen Hypertonie könnten so früher eingeleitet werden. Außerdem könnten Verlaufskontrollen, mittels der nicht-invasiv gemessenen, vaskulären Funktion, positive oder negative Effekte einer Therapie sichtbar machen und damit die Compliance der Patienten verbessern, da sie eine individuelle Rückmeldung über die Folgen der Therapie erhalten. Das EndoPAT™ 2000-System ist hierfür ein nicht-invasiv, einfach anzuwendendes System, dessen Ergebnisse in mehreren Studien reproduzierbar waren. Die Ergebnisse nicht-invasiver Messungen der vaskulären Funktion könnten außerdem genutzt werden, um präzisere Aussagen bezüglich des individuellen kardiovaskulären Risikos einer Person, ergänzend zu den bisher genutzten Risiko-Scores, abgeben zu können. Vor einer klinischen Nutzung nicht-invasiver Messungen der vaskulären Funktion bedarf es jedoch weiterer Studien, zum Beispiel Fall-Kontroll-Studien, die den zusätzlichen Nutzen evaluieren sollten.

6. Zusammenfassung

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stellt eine eminent wichtige Stellgröße für den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt und den totalen peripheren Widerstand dar. Mittlerweile wurden einige darüber hinaus gehende Wirkungen, der einzelnen Bestandteile und Mediatoren des RAAS, bekannt. Das Endothel spielt eine zentrale Rolle sowohl in der vaskulären Homöostase als auch in der Pathogenese schwerwiegender und potentiell letal verlaufender, kardiovaskulärer Erkrankungen. Die vaskuläre Funktion umfasst die Fähigkeit des Endothels durch Mediatoren den Blutfluss zu regulieren und stellt daher einen wichtigen Parameter dar, um den Zustand und die Leistungsfähigkeit des Endothels zu beurteilen. Die endotheliale Dysfunktion ist einer der ersten Faktoren in der Entstehung der Atherosklerose. Deshalb wird die Evaluation der vaskulären Funktion bereits seit geraumer Zeit durchgeführt, die Methoden werden konstant weiterentwickelt und in ihrer Aussagekraft bezüglich einzelner Faktoren und Erkrankungen überprüft. Da es, aufgrund der jeweiligen Wirkung der Mediatoren des RAAS auf das Endothel, naturgemäß zu Überschneidungen dieser beiden Regulationssysteme kommt, wurde in dieser Arbeit überprüft, ob eine Beziehung zwischen dem RAAS und der vaskulären Funktion besteht. Hierfür wurde, bei den 15010 Probanden der Gutenberg-Gesundheits-Studie, die vaskuläre Funktion der Widerstandsgefäße, mittels des EndoPAT™2000-Systems, erhoben und laborchemisch die Plasmakonzentration von Renin und Aldosteron bestimmt. Anschließend erfolgten, bei insgesamt 10363 Probanden deren Parameter komplett vorlagen, statistische Analysen um die Assoziationen der vaskulären Funktion mit Renin, Aldosteron, Aldosteron-Renin-Verhältnis, kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikamenten aufzuzeigen. Die Studie ergab eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) mit Parametern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, hier Renin und Aldosteron bei den Frauen bzw. Aldosteron bei den Männern. Die Pulsamplitude in Ruhe war geschlechtsunspezifisch mit Renin- und Aldosteron positiv assoziiert. In den geschlechtsspezifischen Analysen ergab sich bei Männern keine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit Renin, bei Frauen war Aldosteron eine stärkere Determinante der Pulsamplitude in Ruhe als bei Männern. Bekannte Assoziationen der Pulsamplitude in Ruhe mit den kardiovaskulären Risikofaktoren, speziell Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit, konnten bestätigt werden. Zusätzlich zeigte sich eine Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe mit mehreren Medikamenten (HRT, ATC: C07, G03, N06ab). Bezüglich der reaktiven

Hyperämie (fRHI) bestand eine geschlechtsunspezifische, signifikante Assoziation mit Renin, Aldosteron und der Aldosteron-Renin-Ratio. Die reaktive Hyperämie (fRHI) war mit der Renin- und der Aldosteronplasmakonzentration negativ, mit dem Aldosteron-Renin-Verhältnis (ARR) dagegen positiv assoziiert. Die Auswirkungen von Renin, Aldosteron und der Aldosteron-Renin-Ratio auf die reaktive Hyperämie (fRHI) waren bei Frauen ausgeprägter als bei Männern. Auch bei der reaktiven Hyperämie (fRHI) zeigten sich eine Assoziation mit einigen Medikamenten (ATC: C01, C02, C07, C08, C09). Die in anderen Studien beobachtete, signifikante Assoziation der reaktiven Hyperämie mit Renin und Aldosteron, konnte, anhand einer großen Probandenzahl, bestätigt werden. Die Assoziation des fRHI mit Renin und Aldosteron war unabhängig von einem prävalenten Diabetes mellitus oder einem Hyperaldosteronismus. Eine signifikante Assoziation des fRHI mit einer peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit oder einer koronaren Herzerkrankung zeigte sich in dieser Studie nicht.

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) und die reaktive Hyperämie (fRHI) sowohl durch die mit ihnen assoziierten Risikofaktoren, Medikamenten und Erkrankungen als auch durch Renin und Aldosteron, die reaktive Hyperämie (fRHI) zusätzlich durch die Aldosteron-Renin-Ratio, beeinflusst wurden. Die Assoziation des fRHI bzw. der Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) mit den Parametern des RAAS (Renin, Aldosteron bzw. der ARR) bestand unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren, Medikamenten und manifesten kardiovaskulären Erkrankungen. Die Assoziation der Pulsamplitude in Ruhe (MeanBLo) mit den genutzten Parametern des RAAS war schwach ausgeprägt, die Assoziation des fRHI mit den genutzten Parametern des RAAS war statistisch signifikant und konnte damit eindeutig gezeigt werden.

Zukünftig könnte eine nicht-invasiv gemessene, beeinträchtigte vaskuläre Funktion (fRHI bzw. MeanBlo) einer ergänzenden Diagnostik vorangehen und so frühzeitig Prädiktoren einer Erkrankung, z.B. einen relativen Aldosteronüberschuss, aufdecken. Maßnahmen könnten so früher, bevor es zur manifesten Erkrankung kommt, eingeleitet werden. Auch für das Monitoring einer Therapie oder zur verbesserten Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos einer Person, ergänzend zu den bisher genutzten Risiko-Scores, könnte die Messung der vaskulären Funktion genutzt werden. Vor der klinischen Nutzung bedarf es jedoch weiterer Studien, beispielsweise Fall-Kontroll-Studien, die den zusätzlichen Nutzen evaluieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Schmidt RL, F.; Heckmann, M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, Heidelberg, Germany; 2010. 979 p.
2. Reid IA. The Renin-Angiotensin System and Body Function. *Archives of Internal Medicine*. 1985;145(8):1475-9.
3. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24(3):261-71.
4. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *British journal of pharmacology*. 2010;160(6):1273-92.
5. Gavras H, Brunner HR, Laragh JH. Renin and aldosterone and the pathogenesis of hypertensive vascular damage. *Progress in cardiovascular diseases*. 1974;17(1):39-49.
6. Nishiyama A, Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of pharmacological sciences*. 2010;113(4):289-91.
7. Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in the cardiovascular system. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;52(5):393-400.
8. O. Hahad PSW, J. H. Prochaska, A. Schulz, I. Hermanns, K. J. Lackner, N. Pfeiffer, I. Schmidtmann, M. Beutel, T. Gori, J. E. Deanfield, T. Münzel. Endothelial function assessed by digital volume plethysmography predicts the development and progression of type 2 diabetes mellitus. April 2019: *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag V1838; April 2019.
9. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4(4):371-80.
10. Schnabel RB, Wild PS, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Wilde S, et al. Multiple endothelial biomarkers and noninvasive vascular function in the general population: the Gutenberg Health Study. *Hypertension*. 2012;60(2):288-95.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257-65.
12. Goncalves I, Edsfeldt A, Colhoun HM, Shore AC, Palombo C, Natali A, et al. Association between renin and atherosclerotic burden in subjects with and without type 2 diabetes. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):171.
13. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):233-46.
14. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40(3):180-96.
15. Higashi Y. Assessment of endothelial function. History, methodological aspects, and clinical perspectives. *International heart journal*. 2015;56(2):125-34.
16. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1142-8.

17. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasani RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(19):2467-74.
18. Shpilsky D, Bambs C, Kip K, Patel S, Aiyer A, Olafiranye O, et al. Association between ideal cardiovascular health and markers of subclinical cardiovascular disease. *Clinical cardiology*. 2018;41(12):1593-9.
19. Polonsky TS, Ning H, Davignus ML, Liu K, Burke GL, Cushman M, et al. Association of Cardiovascular Health With Subclinical Disease and Incident Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3).
20. Baum C, Johannsen SS, Zeller T, Atzler D, Ojeda FM, Wild PS, et al. ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population. *Atherosclerosis*. 2016;244:149-56.
21. Scherbakov N, Sandek A, Martens-Lobenhoffer J, Kung T, Turhan G, Liman T, et al. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):37-46.
22. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2137-41.
23. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75.
24. McClendon EE, Musani SK, Samdarshi TE, Khaire S, Stokes D, Hamburg NM, et al. The relation of digital vascular function to cardiovascular risk factors in African-Americans using digital tonometry: the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):325-33.e2.
25. Erqou S, Kip KE, Mulukutla SR, Aiyer AN, Reis SE. Endothelial Dysfunction and Racial Disparities in Mortality and Adverse Cardiovascular Disease Outcomes. *Clinical cardiology*. 2016;39(6):338-44.
26. Konttinen J, Lindholm H, Sinisalo J, Kuosma E, Halonen J, Hopsu L, et al. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors - a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. *BMC cardiovascular disorders*. 2013;13:83.
27. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-8.
28. Matsuzawa Y, Li J, Aoki T, Guddeti RR, Kwon TG, Cilluffo R, et al. Predictive value of endothelial function by noninvasive peripheral arterial tonometry for coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2015;26(3):231-8.
29. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000426.
30. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y. Endothelial Dysfunction of Patients with Peripheral Arterial Disease Measured by Peripheral Arterial Tonometry. *International journal of vascular medicine*. 2016;2016:3805380.
31. Kang J, Kim HL, Seo JB, Lee JY, Moon MK, Chung WY. Endothelial function estimated by digital reactive hyperemia in patients with atherosclerotic risk factors or coronary artery disease. *Heart and vessels*. 2018;33(7):706-12.

32. Iwamoto Y, Maruhashi T, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S, et al. Chronic kidney disease is associated with vascular smooth muscle dysfunction but not with endothelial dysfunction. *Int J Cardiol.* 2018;254:284-90.
33. Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, Matsuzawa Y, Akiyama E, Kusaka H, et al. Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):481-6.
34. Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, et al. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Vasc Med.* 2017;22(4):292-300.
35. Weisrock F. Reliabilität der Pulsamplituden-Tonometrie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter Ejektionsfraktion, diabetischer Nephropathie und arterieller Hypertonie. In: Berlin MFtCUt, editor. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin 2018.
36. Brant LC, Wang N, Ojeda FM, LaValley M, Barreto SM, Benjamin EJ, et al. Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(3).
37. Pareyn A, Allegaert K, Verhamme P, Vinckx J, Casteels K. Impaired endothelial function in adolescents with overweight or obesity measured by peripheral artery tonometry. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(2):98-103.
38. Venturi E, Pinnola S, Morizzo C, Boldrini B, Rossi M, Trifiro S, et al. Clinical Phenotype and Microvascular Dynamics of Subjects with Endothelial Dysfunction as Assessed by Peripheral Tonometry. *Microcirculation (New York, NY : 1994).* 2016;23(3):230-9.
39. Borschel CS, Rubsamen N, Ojeda FM, Wild PS, Hoffmann BA, Prochaska JH, et al. Noninvasive peripheral vascular function and atrial fibrillation in the general population. *J Hypertens.* 2019;37(5):928-34.
40. Schnabel RB, Biener MP, Wilde S, Sinning CR, Ojeda FM, Zeller T, et al. Sex differences in noninvasive vascular function in the community. *J Hypertens.* 2013;31(7):1437-46; discussion 46.
41. Kishimoto S, Matsumoto T, Oki K, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, et al. Microvascular endothelial function is impaired in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2018.
42. Bonadei I, Vizzardì E, D'Aloia A, Sciatti E, Raddino R, Metra M. Role of aliskiren on arterial stiffness and endothelial function in patients with primary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(3):202-6.
43. Carter S, Owen LJ, Kerstens MN, Dullaart RP, Keevil BG. A liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for plasma renin activity using online solid-phase extraction. *Annals of clinical biochemistry.* 2012;49(Pt 6):570-9.
44. Morganti A, European study group for the validation of DiaSorin LDRA. A comparative study on inter and intralaboratory reproducibility of renin measurement with a conventional enzymatic method and a new chemiluminescent assay of immunoreactive renin. *J Hypertens.* 2010;28(6):1307-12.
45. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens.* 2015;33(12):2500-11.
46. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
47. Tomaschitz A, Maerz W, Pilz S, Ritz E, Scharnagl H, Renner W, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(19):2171-80.

48. Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110(2):80-5.
49. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circulation research*. 2015;116(6):960-75.
50. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsoy M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1201-28.
51. van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *European journal of pharmacology*. 2015;763(Pt A):3-14.
52. Patel BM, Mehta AA. Aldosterone and angiotensin: Role in diabetes and cardiovascular diseases. *European journal of pharmacology*. 2012;697(1-3):1-12.
53. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR. Aldosterone and arterial hypertension. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(2):83-93.
54. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res*. 2013;50(2):89-99.
55. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):266-72.
56. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(41):16281-6.
57. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(8):2302-5.
58. Vasani RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England journal of medicine*. 2004;351(1):33-41.
59. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):299-310.
60. Vasani RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(5):957-62.
61. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266-81.
62. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American journal of physiology Cell physiology*. 2007;292(1):C82-97.
63. Manuela Morato MR-C, Dora Pinho, António Albino-Teixeira and Teresa Sousa. Regulation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System by Reactive Oxygen Species. *Renin-Angiotensin System - Past, Present and Future*. IntechOpen: Anna Naidenova Tolekova; July 12th 2017.
64. Usselman CW, Stachenfeld NS, Bender JR. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Exp Physiol*. 2016;101(3):356-61.
65. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149-60.

66. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
67. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
68. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(2):545-8.
69. Luscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension? *Am J Hypertens*. 1990;3(4):317-30.
70. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003;108(17):2049-53.
71. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(10c):40I-8I.
72. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(4):383-9.
73. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation*. 2000;101(18):2144-8.
74. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13122.
75. Ines Drenjancevic IJ, Ana Stupin, Anita Cosic, Marko Stupin and Kristina Selthofer-Relatic. The Markers of Endothelial Activation. *Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges*. IntechOpen: Helena Lenasi; October 24th 2018.
76. Gori T, Muxel S, Damaske A, Radmacher MC, Fasola F, Schaefer S, et al. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2012;33(3):363-71.
77. Gori T, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, Fineschi M, et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(20):1953-8.
78. itamar_medical. EndoPAT 2000 Device User Manual: itamar medical; 2015 [updated Juli 2015. 26:[Available from: <https://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2016/02/OM1695214.pdf>.
79. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146(1):168-74.
80. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115(18):2390-7.
81. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(6):502-9.
82. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangre D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75(6):71b-4b.

83. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. *Hypertension*. 2011;57(3):390-6.
84. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;2(8670):997-1000.
85. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 2):658-67.
86. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *The New England journal of medicine*. 1990;323(1):27-36.
87. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1005-13.
88. Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):1015-23.
89. Reriani MK, Dunlay SM, Gupta B, West CP, Rihal CS, Lerman LO, et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(5):704-16.
90. Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, Barbieri V, Pachinger O, Weidinger F. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events. *Vasc Med*. 2006;11(4):239-44.
91. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):323-30.
92. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(3):505-10.
93. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R233-49.
94. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 2000;86(2):207-10.
95. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72.
96. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1769-75.
97. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(3):411-8.
98. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-5.
99. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation*. 1999;100(11):1161-8.

100. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *Jama*. 1997;278(20):1682-6.
101. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998;97(17):1695-701.
102. Trochu JN, Bouhour JB, Kaley G, Hintze TH. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism: implications in health and disease. *Circulation research*. 2000;87(12):1108-17.
103. Lavi S, Prasad A, Yang EH, Mathew V, Simari RD, Rihal CS, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(20):2621-7.
104. Levi Y, Sultan A, Alemayehu M, Wall S, Lavi S. Association of endothelial dysfunction and no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2016;17(8):552-5.
105. Moerland M, Kales AJ, Schrier L, van Dongen MG, Bradnock D, Burggraaf J. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. *International journal of vascular medicine*. 2012;2012:904141.
106. Himburg HA, Dowd SE, Friedman MH. Frequency-dependent response of the vascular endothelium to pulsatile shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H645-53.
107. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol*. 1995;269(6 Pt 1):C1371-8.
108. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest*. 1992;90(5):2092-6.
109. Selvaraj N, Jaryal AK, Santhosh J, Anand S, Deepak KK. Monitoring of reactive hyperemia using photoplethysmographic pulse amplitude and transit time. *J Clin Monit Comput*. 2009;23(5):315-22.
110. Bergstrand S, Morales MA, Coppini G, Larsson M, Stromberg T. The relationship between forearm skin speed-resolved perfusion and oxygen saturation, and finger arterial pulsation amplitudes, as indirect measures of endothelial function. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2018;25(2).
111. Ljungman PL, Wilker EH, Rice MB, Schwartz J, Gold DR, Koutrakis P, et al. Short-term exposure to air pollution and digital vascular function. *Am J Epidemiol*. 2014;180(5):482-9.
112. Heffernan KS, Karas RH, Mooney PJ, Patel AR, Kuvin JT. Pulse wave amplitude is associated with brachial artery diameter: implications for gender differences in microvascular function. *Vasc Med*. 2010;15(1):39-45.
113. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*. 2013;31(10):1984-90.
114. Nil M, Schafer D, Radtke T, Saner H, Wilhelm M, Eser P. Reproducibility of peripheral arterial tonometry measurements in male cardiovascular patients. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(11):1065-71.
115. McCrea CE, Skulas-Ray AC, Chow M, West SG. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: implications for clinical trial design. *Vasc Med*. 2012;17(1):29-36.

116. WHO. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting health life. Genf: WHO; 2002.
117. Tomaschitz A PS. Globaler Killer: Aldosteron und Bluthochdruck [Web page]. 2010, Access Date: 12.01.2020 [Available from: <https://ch.universimed.com/fachthemen/3256>].
118. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004;44(4):398-404.
119. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
120. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, Marz W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1237-47.
121. Duffy SJ, Biegelsen ES, Eberhardt RT, Kahn DF, Kingwell BA, Vita JA. Low-renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO-mediated vasodilation. *Hypertension*. 2005;46(4):707-13.
122. Funder JW. Relative aldosterone excess: relative to what? *Hypertension*. 2005;46(4):643-4.
123. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension*. 2010;55(4):813-8.
124. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14211-6.
125. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Eraza K, Manrique-Acevedo C, Lastra-Gonzalez G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):1-6.
126. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-84.
127. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-9.
128. Matheis S. Geschlechtsspezifische Verteilung und Determinanten von Renin, Aldosteron und deren Quotienten in der Bevölkerung. Dissertation, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2019.
129. Plouin PF, Cudek P, Arnal JF, Guyene TT, Corvol P. Immunoradiometric assay of active renin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure, and liver cirrhosis. *Horm Res*. 1990;34(3-4):138-41.
130. Lonati C, Bassani N, Gritti A, Biganzoli E, Morganti A. Measurement of plasma renin concentration instead of plasma renin activity decreases the positive aldosterone-to-renin ratio tests in treated patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):627-34.
131. Glinicki P, Jeske W, Gietka-Czernel M, Bednarek-Papierska L, Kruszynska A, Slowinska-Szrednicka J, et al. The effect of blood collection procedure on plasma renin activity (PRA) and concentrations of direct renin (DRC) and aldosterone. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):339-43.
132. Glinicki P, Jeske W, Bednarek-Papierska L, Kruszynska A, Gietka-Czernel M, Roslonowska E, et al. The ratios of aldosterone / plasma renin activity (ARR) versus aldosterone / direct renin concentration (ADRR). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):1298-305.

133. DiaSorin. Packungsbeilage LIAISON Direct Renin, REF 310470. 2013.
134. DiaSorin. Packungsbeilage LIAISON Aldosterone, REF 310450. 2013.
135. itamar_medical. Assessing Endothelial Function Overview & Scientific Validation of EndoPAT: itamar_medical; [Available from: <http://www.itamar-medical.com/wp-content/uploads/2015/08/EndoPAT-POV-Final-Low.pdf>].
136. Chaiton M, Cohen JE, Rehm J, Abdulle M, O'Loughlin J. Confounders or intermediate variables? Testing mechanisms for the relationship between depression and smoking in a longitudinal cohort study. *Addict Behav.* 2015;42:154-61.
137. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol.* 2008;167(5):523-9; discussion 30-1.
138. Danser AH, Derkx FH, Schalekamp MA, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens.* 1998;16(6):853-62.
139. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2013;86(12):1627-42.
140. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2660-8.
141. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis.* 2016;254:282-90.
142. Raz L, Hunter LV, Dowling NM, Wharton W, Gleason CE, Jayachandran M, et al. Differential effects of hormone therapy on serotonin, vascular function and mood in the KEEPS. *Climacteric.* 2016;19(1):49-59.
143. Fidalgo S, Ivanov DK, Wood SH. Serotonin: from top to bottom. *Biogerontology.* 2013;14(1):21-45.
144. Tolins JP, Shultz PJ, Raji L. Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of vascular tone and remodeling. Update on humoral regulation of vascular tone. *Hypertension.* 1991;17(6 Pt 2):909-16.
145. Marston OJ, Garfield AS, Heisler LK. Role of central serotonin and melanocortin systems in the control of energy balance. *European journal of pharmacology.* 2011;660(1):70-9.
146. Hantsoo L, Czarkowski KA, Child J, Howes C, Epperson CN. Selective serotonin reuptake inhibitors and endothelial function in women. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(7):613-8.
147. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
148. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation.* 2007;37(12):925-32.
149. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
150. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 2009;373(9665):739-45.

151. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
152. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159(11):1197-204.
153. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):1068-74.
154. Long MT, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Ma J, Loomba R, et al. A simple clinical model predicts incident hepatic steatosis in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Liver Int*. 2018;38(8):1495-503.
155. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, Levy D, et al. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):102-10.
156. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):44-9.
157. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25(1):40-3.
158. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*. 2003;290(8):1049-56.
159. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962.
160. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(16):1688-96.
161. Tajima E, Sakuma M, Tokoi S, Matsumoto H, Saito F, Watanabe R, et al. The comparison of endothelial function between conduit artery and microvasculature in patients with coronary artery disease. *Cardiology journal*. 2018.

8. Anhang

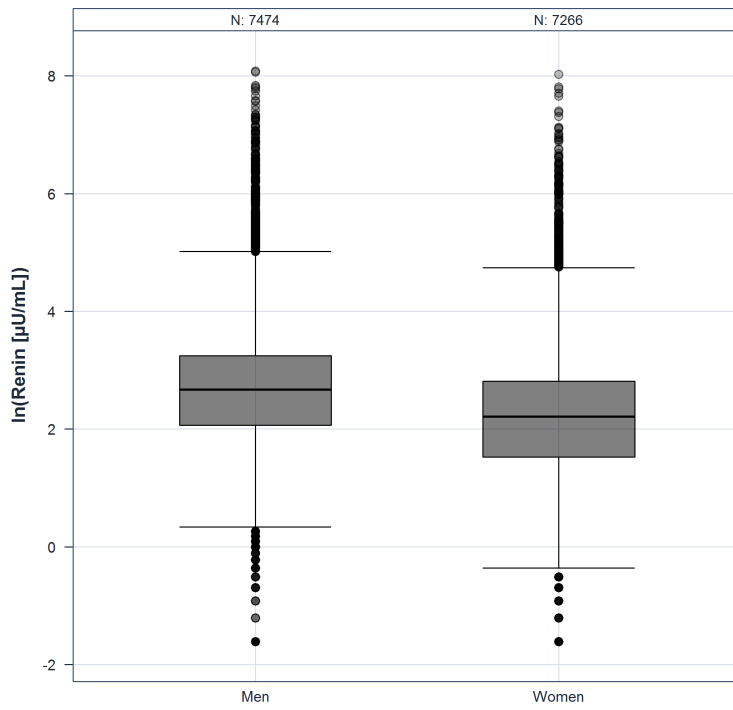


Abb. A1: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe

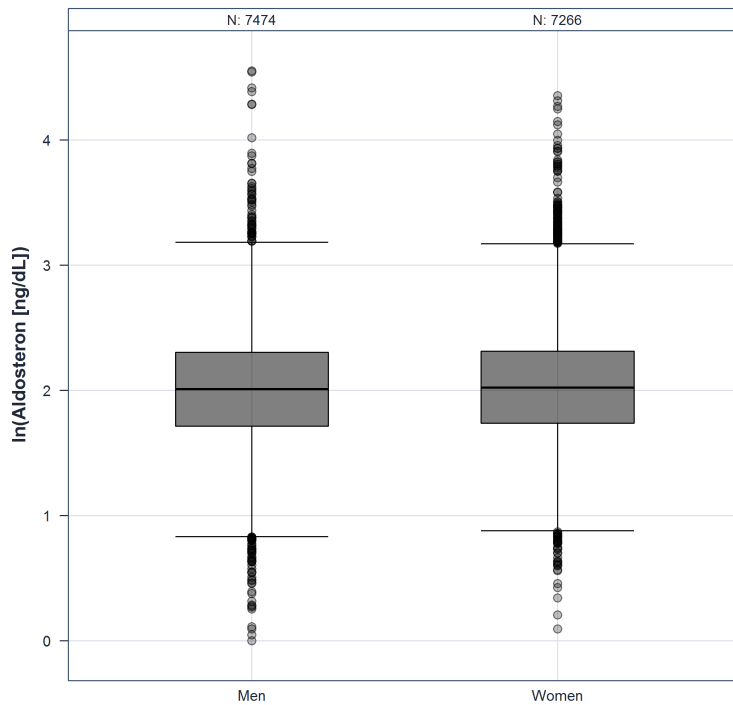


Abb. A2: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe

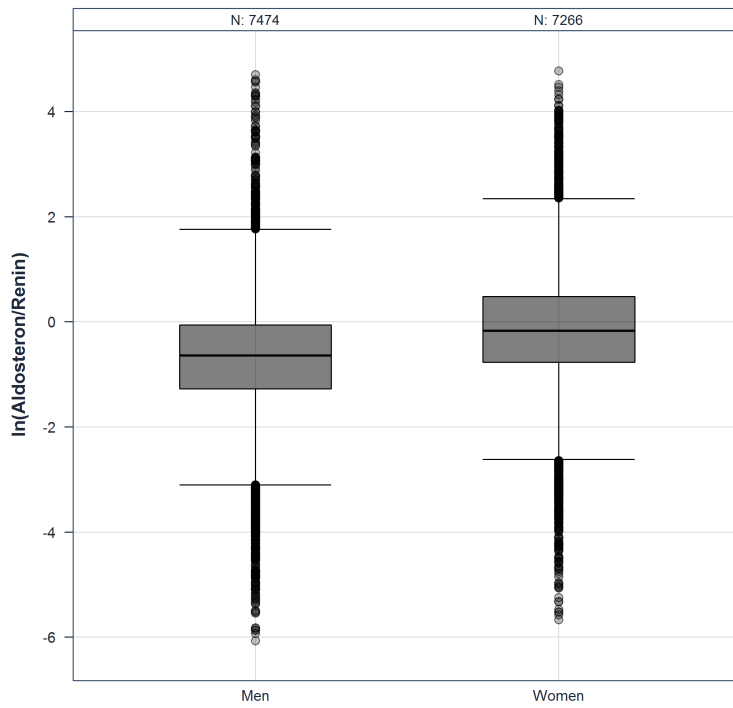


Abb. A3: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe

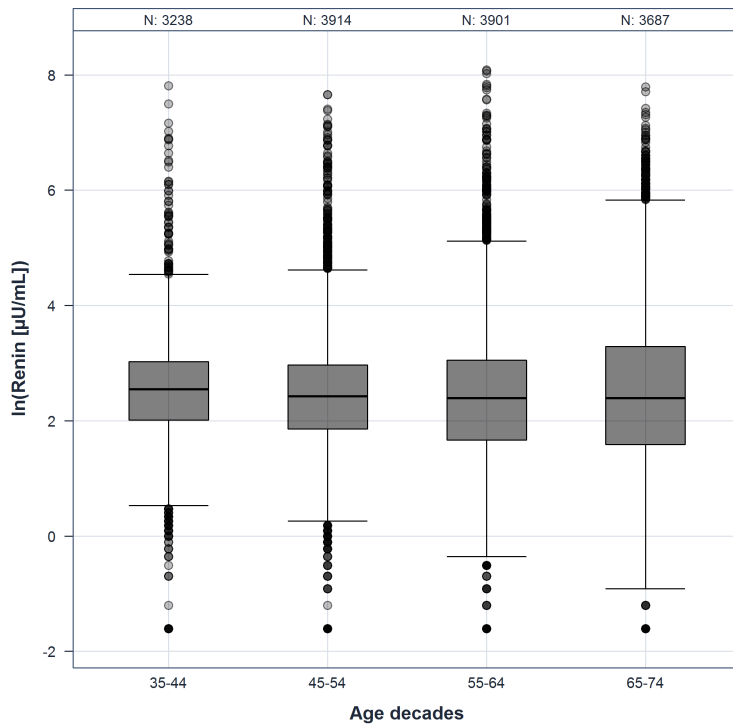


Abb. A4: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch

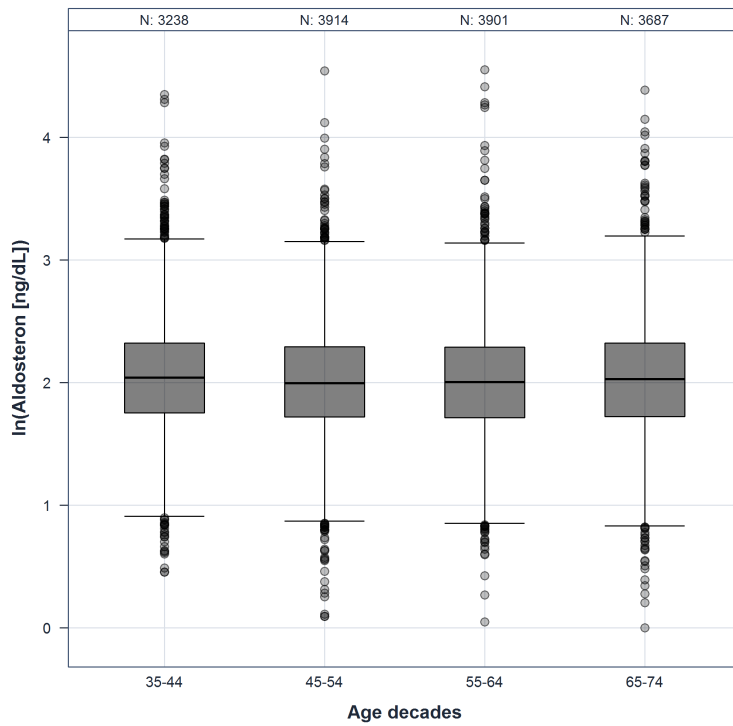


Abb. A5: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch

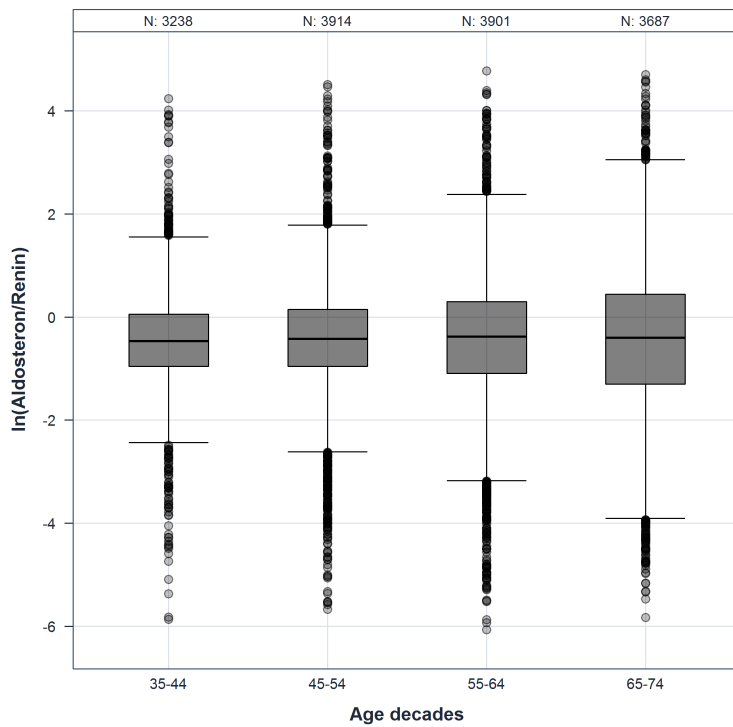


Abb. A6: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe – nach Alter, geschlechtsunspezifisch

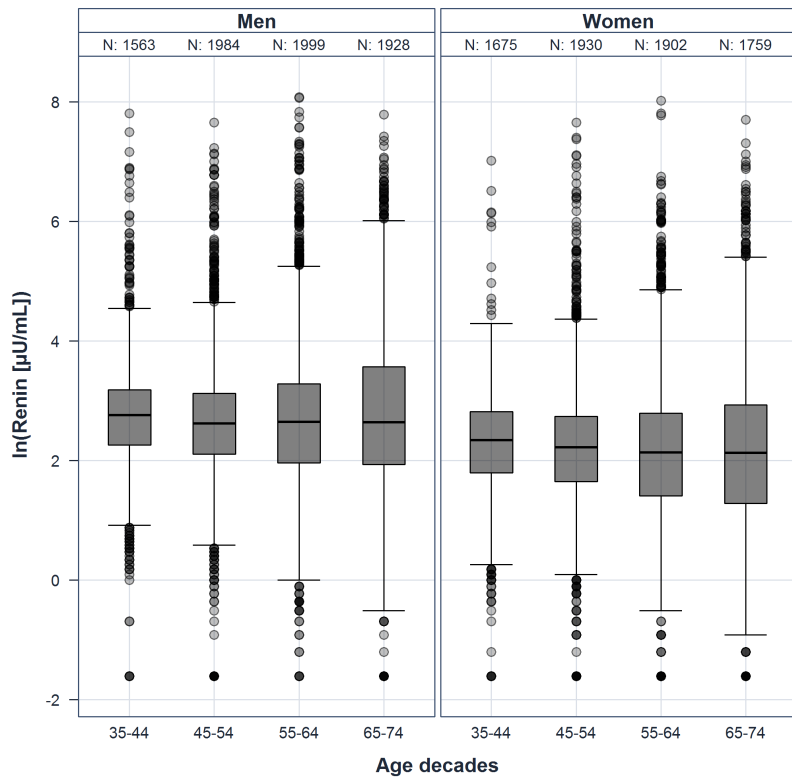


Abb. A7: Boxplot: Verteilung Renin in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht

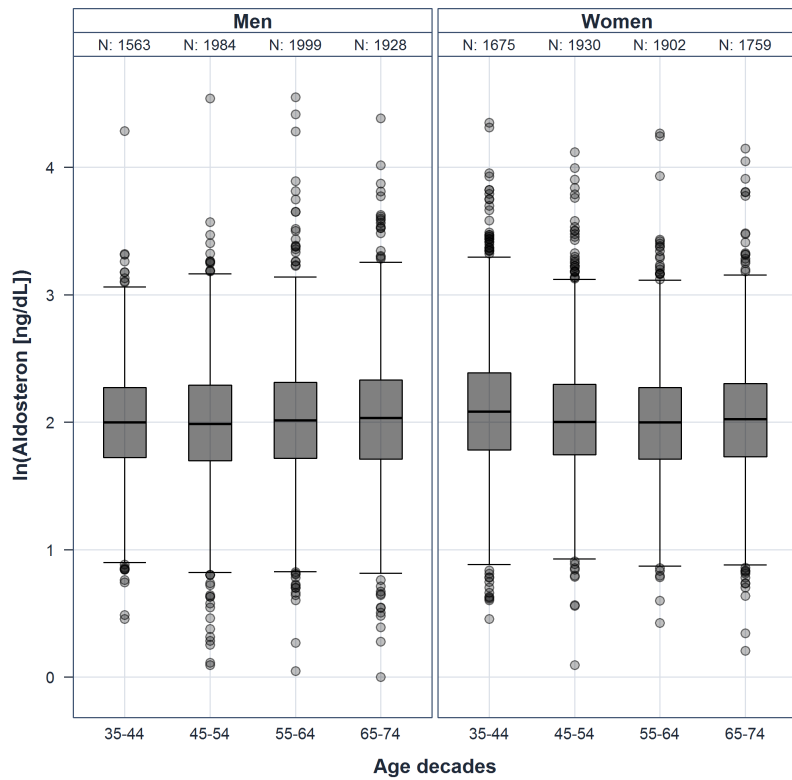


Abb. A8: Boxplot: Verteilung Aldosteron in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht

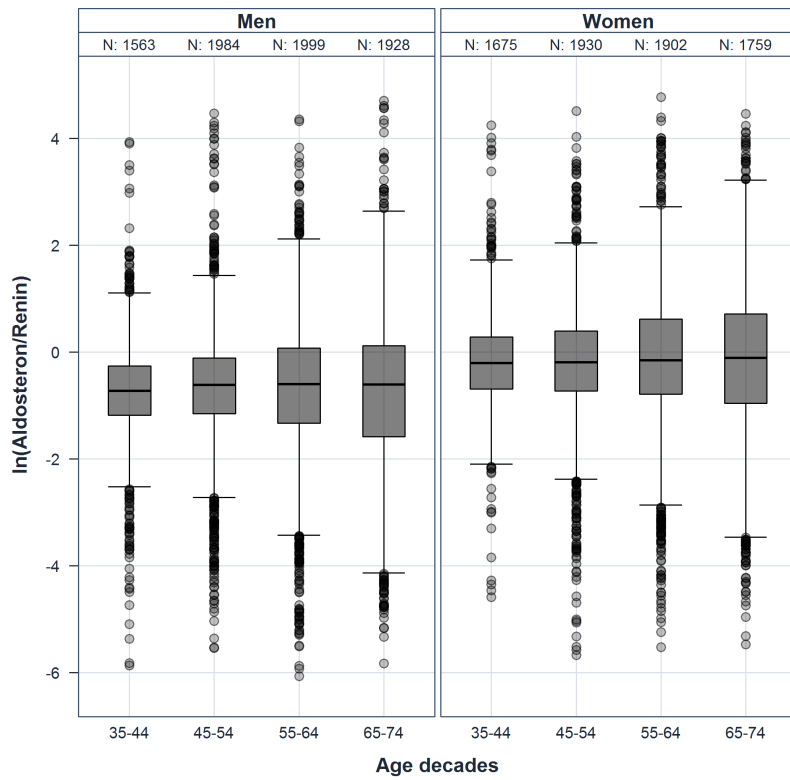


Abb. A9: Boxplot: Verteilung Aldosteron-Renin-Verhältnis in der Studienstichprobe – nach Alter und Geschlecht

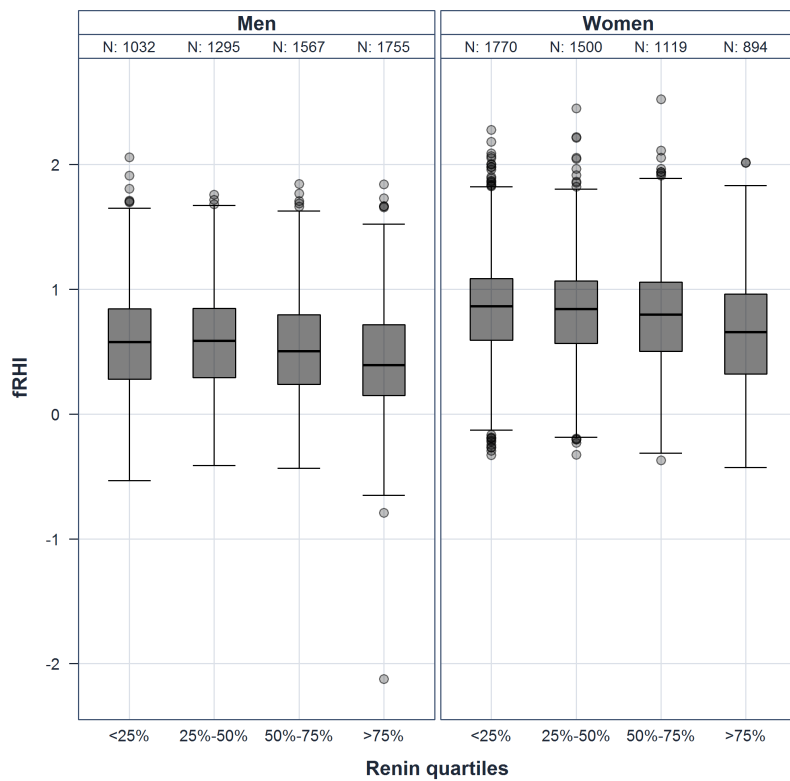


Abb. A10: Boxplot: fRHI nach Renin-Quartilen und nach Geschlecht

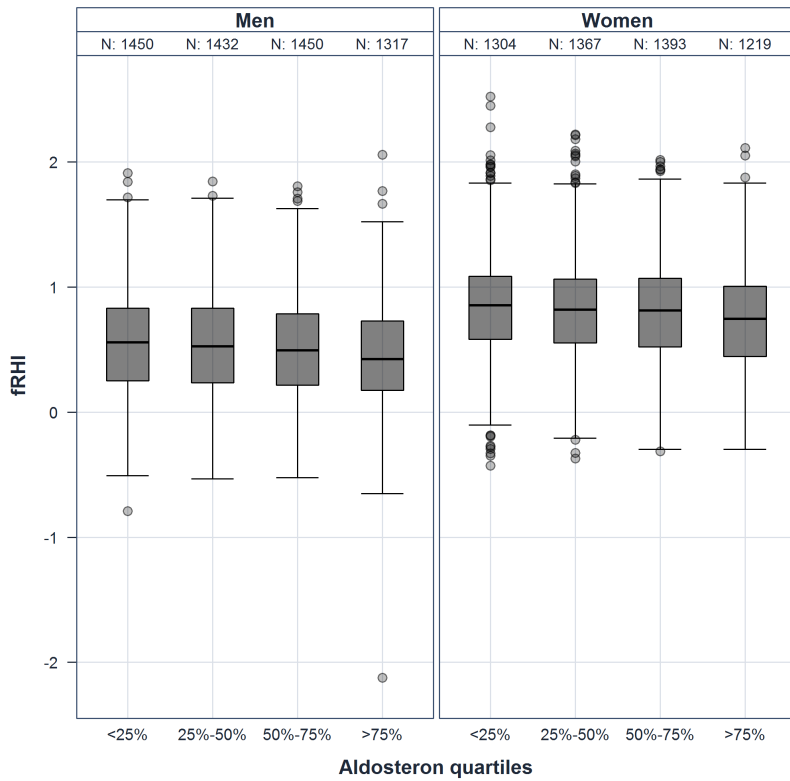


Abb. A11: Boxplot: fRHI nach Aldosteron-Quartilen und nach Geschlecht

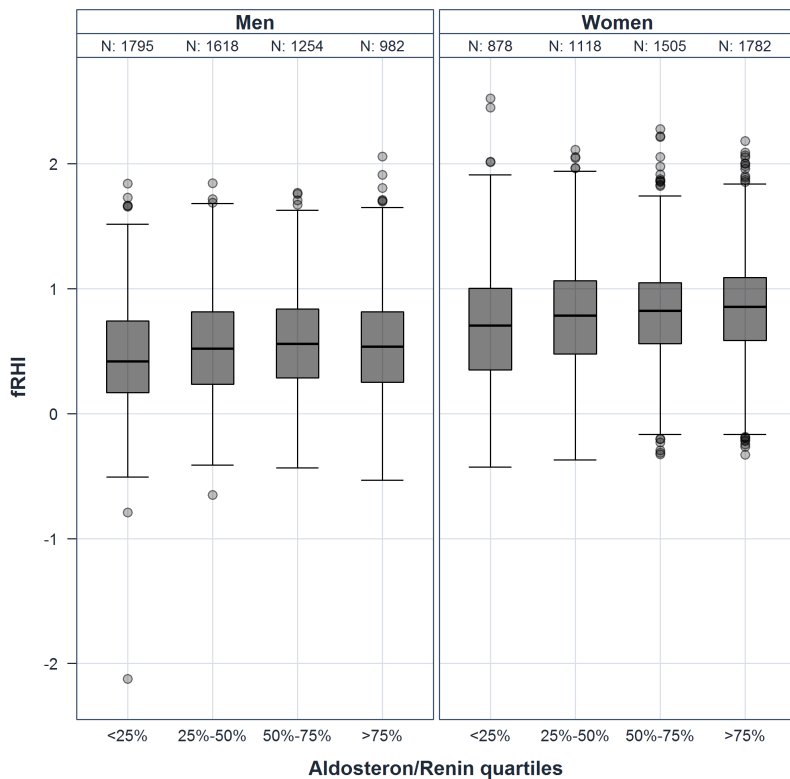


Abb. A12: Boxplot: fRHI nach Aldosteron-Renin-Verhältnis in Quartilen und nach Geschlecht

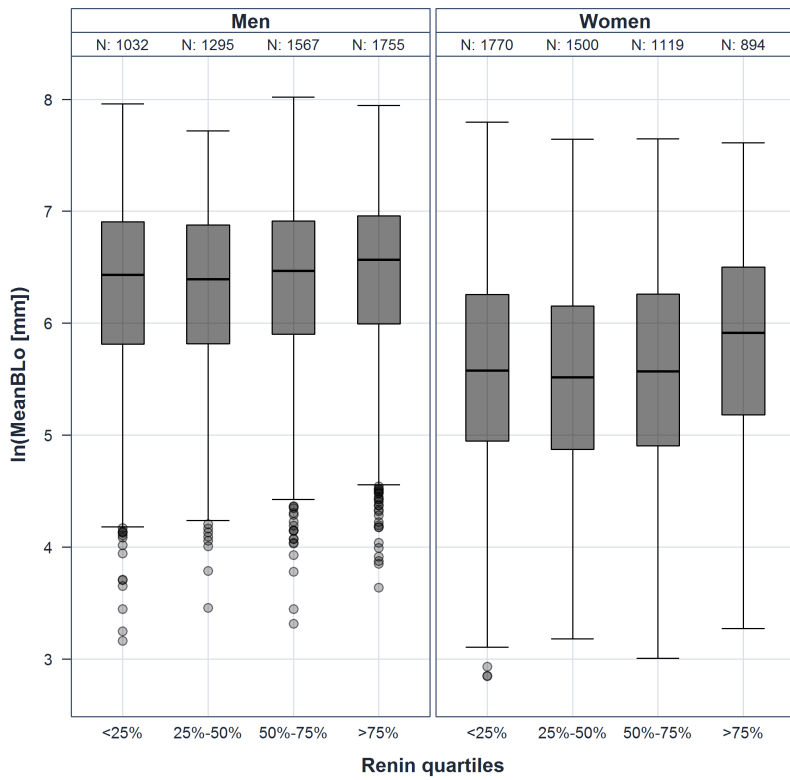


Abb. A13: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Renin-Quartilen und nach Geschlecht

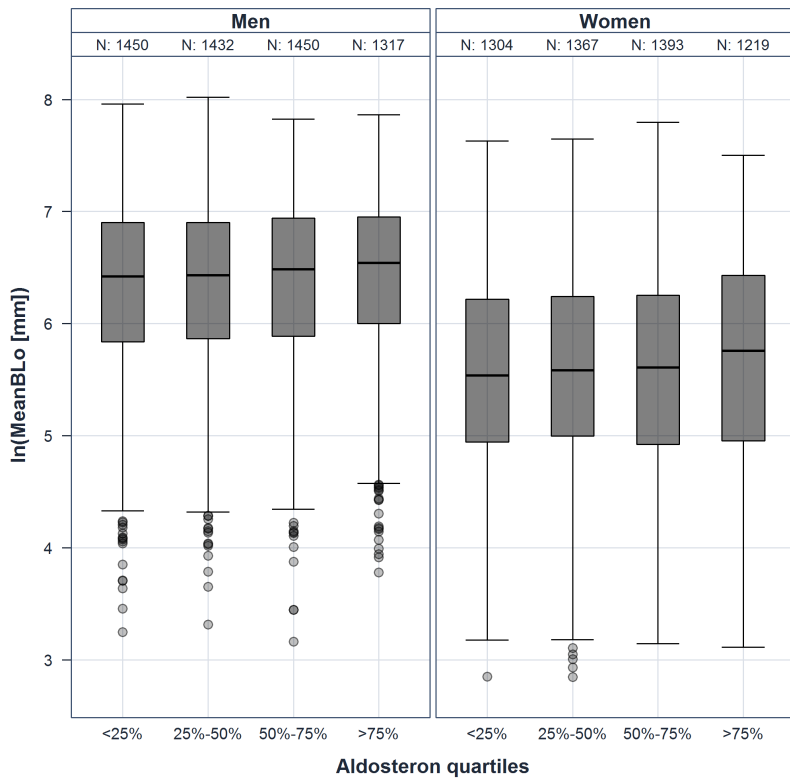


Abb. A14: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Aldosteron-Quartilen und nach Geschlecht

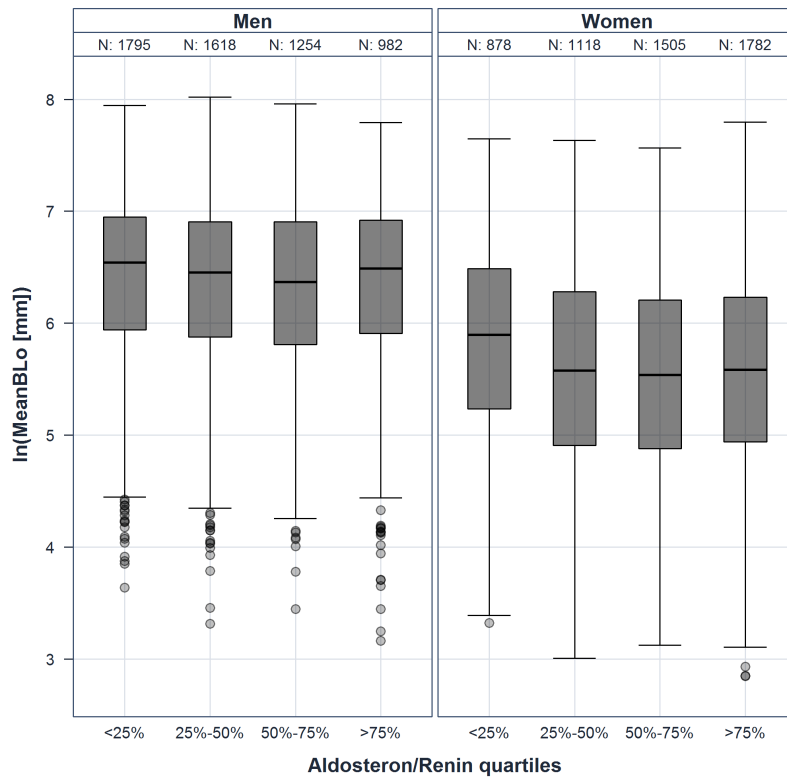


Abb. A15: Boxplot: ln(MeanBLo [mm]) nach Aldosteron-Renin-Verhältnis in Quartilen und nach Geschlecht

Tabelle A1: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1956	10363				
Renin [per SD]			-0.0408	-0.0497	-0.0319	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.243	0.226	0.259	<0.0001
Alter [10y]			-0.0482	-0.0566	-0.0398	<0.0001
Diabetes			-0.0786	-0.106	-0.0508	<0.0001
Adipositas			-0.148	-0.166	-0.129	<0.0001
Rauchen			-0.0395	-0.0579	-0.0210	<0.0001
Dyslipidämie			-0.0591	-0.0760	-0.0421	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00231	-0.0152	0.0198	0.80
Myokardinfarkt (MI)			-0.0220	-0.0777	0.0336	0.44
Vorhofflimmern			0.00610	-0.0436	0.0558	0.81
Koronare Herzerkrankung			0.0181	-0.0279	0.0642	0.44
pAVK			0.0129	-0.0298	0.0556	0.55
Schlaganfall			-0.0173	-0.0743	0.0396	0.55
Herzinsuffizienz			-0.0260	-0.0977	0.0458	0.48
c01			-0.0184	-0.0698	0.0330	0.48
c02			-0.0992	-0.177	-0.0217	0.012
c03			-0.00441	-0.0418	0.0329	0.82
c04			-0.0433	-0.233	0.146	0.65
c07			-0.0376	-0.0610	-0.0141	0.0017
c08			-0.0491	-0.0804	-0.0178	0.0021
c09			-0.0105	-0.0336	0.0127	0.38

Tabelle A1 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
c10			0.00447	-0.0224	0.0314	0.74
g03			-0.000961	-0.0326	0.0307	0.95
g04be			0.0505	-0.0910	0.192	0.48
n06ab			-0.0267	-0.0803	0.0268	0.33
Hormonersatztherapie			0.0191	-0.0215	0.0597	0.36
Chron. Niereninsuffizienz			0.0558	0.0161	0.0955	0.0059
Leberzirrhose			-0.0341	-0.125	0.0573	0.46
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00446	0.00377	0.00514	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00117	-0.00232	-0.0000185	0.046

Tabelle A2: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1924	10363				
Aldosteron [per SD]			-0.0246	-0.0322	-0.0169	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.259	0.243	0.275	<0.0001
Alter [10y]			-0.0448	-0.0532	-0.0364	<0.0001
Diabetes			-0.0795	-0.107	-0.0516	<0.0001
Adipositas			-0.150	-0.168	-0.132	<0.0001
Rauchen			-0.0409	-0.0594	-0.0224	<0.0001
Dyslipidämie			-0.0580	-0.0750	-0.0410	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00133	-0.0162	0.0188	0.88
Myokardinfarkt (MI)			-0.0207	-0.0765	0.0351	0.47
Vorhofflimmern			0.00769	-0.0421	0.0575	0.76
Koronare Herzerkrankung			0.0124	-0.0337	0.0585	0.60
pAVK			0.0111	-0.0317	0.0539	0.61
Schlaganfall			-0.0170	-0.0741	0.0400	0.56
Herzinsuffizienz			-0.0294	-0.101	0.0424	0.42
c01			-0.0225	-0.0740	0.0290	0.39
c02			-0.0779	-0.156	-0.000214	0.049
c03			-0.00399	-0.0416	0.0336	0.84
c04			-0.0336	-0.223	0.156	0.73
c07			-0.0114	-0.0341	0.0113	0.33
c08			-0.0421	-0.0735	-0.0106	0.0087
c09			-0.0602	-0.0809	-0.0395	<0.0001
c10			0.00246	-0.0245	0.0294	0.86
g03			0.00782	-0.0239	0.0396	0.63
g04be			0.0559	-0.0859	0.198	0.44
n06ab			-0.0256	-0.0793	0.0281	0.35
Hormonersatztherapie			0.0134	-0.0273	0.0541	0.52
Chron. Niereninsuffizienz			0.0557	0.0158	0.0956	0.0062
Leberzirrhose			-0.0329	-0.124	0.0587	0.48
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00455	0.00386	0.00524	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.000508	-0.00167	0.000651	0.39

Tabelle A3: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio - Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1923	10363				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0278	0.0190	0.0366	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.247	0.230	0.263	<0.0001
Alter [10y]			-0.0469	-0.0553	-0.0385	<0.0001
Diabetes			-0.0808	-0.109	-0.0529	<0.0001
Adipositas			-0.150	-0.168	-0.131	<0.0001
Rauchen			-0.0404	-0.0589	-0.0219	<0.0001
Dyslipidämie			-0.0612	-0.0782	-0.0442	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00217	-0.0153	0.0197	0.81
Myokardinfarkt (MI)			-0.0218	-0.0776	0.0340	0.44
Vorhofflimmern			0.00440	-0.0454	0.0542	0.86
Koronare Herzerkrankung			0.0158	-0.0304	0.0619	0.50
pAVK			0.0112	-0.0316	0.0541	0.61
Schlaganfall			-0.0187	-0.0758	0.0384	0.52
Herzinsuffizienz			-0.0277	-0.0996	0.0442	0.45
c01			-0.0181	-0.0697	0.0334	0.49
c02			-0.0991	-0.177	-0.0214	0.012
c03			-0.0159	-0.0532	0.0214	0.40
c04			-0.0410	-0.231	0.149	0.67
c07			-0.0288	-0.0522	-0.00537	0.016
c08			-0.0528	-0.0842	-0.0215	0.00097
c09			-0.0252	-0.0484	-0.00191	0.034
c10			0.00476	-0.0222	0.0317	0.73
g03			-0.000240	-0.0320	0.0315	0.99
g04be			0.0462	-0.0957	0.188	0.52
n06ab			-0.0287	-0.0823	0.0250	0.30
Hormonersatztherapie			0.0203	-0.0204	0.0610	0.33
Chron. Niereninsuffizienz			0.0468	0.00711	0.0866	0.021
Leberzirrhose			-0.0362	-0.128	0.0554	0.44
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00468	0.00400	0.00537	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00129	-0.00244	-0.000133	0.029

Tabelle A4: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin - Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1218	5318				
Renin [per SD]			-0.0305	-0.0422	-0.0189	<0.0001
Alter [10y]			-0.0484	-0.0591	-0.0378	<0.0001
Diabetes			-0.0515	-0.0852	-0.0179	0.0027
Adipositas			-0.164	-0.187	-0.141	<0.0001
Rauchen			-0.0381	-0.0621	-0.0141	0.0019
Dyslipidämie			-0.0465	-0.0677	-0.0252	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0196	-0.0435	0.00423	0.11
Myokardinfarkt (MI)			-0.0261	-0.0877	0.0355	0.41
Vorhofflimmern			0.000962	-0.0553	0.0572	0.97
Koronare Herzerkrankung			0.0198	-0.0320	0.0716	0.45

Tabelle A4 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin - Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
pAVK			-0.0110	-0.0672	0.0452	0.70
Schlaganfall			0.0265	-0.0398	0.0928	0.43
Herzinsuffizienz			-0.0300	-0.121	0.0606	0.52
c01			0.0524	-0.0160	0.121	0.13
c02			-0.0954	-0.198	0.00712	0.068
c03			-0.000641	-0.0499	0.0486	0.98
c04			-0.0234	-0.225	0.178	0.82
c07			-0.00634	-0.0377	0.0250	0.69
c08			-0.0403	-0.0795	-0.00111	0.044
c09			-0.0244	-0.0543	0.00535	0.11
c10			-0.00723	-0.0407	0.0263	0.67
g03			0.0342	-0.126	0.194	0.67
g04be			0.0495	-0.0851	0.184	0.47
n06ab			-0.0381	-0.128	0.0523	0.41
Chron. Niereninsuffizienz			0.0316	-0.0217	0.0848	0.25
Leberzirrhose			-0.0725	-0.212	0.0671	0.31
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00366	0.00275	0.00457	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00225	0.000754	0.00376	0.0033

Tabelle A5: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron - Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1203	5318				
Aldosteron [per SD]			-0.0220	-0.0322	-0.0118	<0.0001
Alter [10y]			-0.0450	-0.0557	-0.0344	<0.0001
Diabetes			-0.0516	-0.0853	-0.0179	0.0027
Adipositas			-0.164	-0.187	-0.140	<0.0001
Rauchen			-0.0385	-0.0625	-0.0145	0.0017
Dyslipidämie			-0.0451	-0.0664	-0.0238	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0197	-0.0436	0.00414	0.11
Myokardinfarkt (MI)			-0.0232	-0.0848	0.0385	0.46
Vorhofflimmern			0.00170	-0.0546	0.0580	0.95
Koronare Herzerkrankung			0.0163	-0.0356	0.0681	0.54
pAVK			-0.0150	-0.0713	0.0412	0.60
Schlaganfall			0.0255	-0.0408	0.0918	0.45
Herzinsuffizienz			-0.0311	-0.122	0.0595	0.50
c01			0.0480	-0.0205	0.116	0.17
c02			-0.0738	-0.176	0.0288	0.16
c03			0.00659	-0.0431	0.0563	0.79
c04			-0.0201	-0.221	0.181	0.84
c07			0.0121	-0.0185	0.0426	0.44
c08			-0.0343	-0.0736	0.00508	0.088
c09			-0.0620	-0.0886	-0.0353	<0.0001
c10			-0.0113	-0.0448	0.0222	0.51
g03			0.0272	-0.133	0.187	0.74
g04be			0.0545	-0.0802	0.189	0.43
n06ab			-0.0329	-0.123	0.0576	0.48

Tabelle A5 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron - Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Chron. Niereninsuffizienz			0.0332	-0.0202	0.0866	0.22
Leberzirrhose			-0.0666	-0.206	0.0731	0.35
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00371	0.00279	0.00462	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00291	0.00139	0.00442	0.00017

Tabelle A6: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1192	5318				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0194	0.00790	0.0308	0.00094
Alter [10y]			-0.0478	-0.0585	-0.0371	<0.0001
Diabetes			-0.0529	-0.0866	-0.0192	0.0021
Adipositas			-0.166	-0.189	-0.142	<0.0001
Rauchen			-0.0391	-0.0631	-0.0150	0.0015
Dyslipidämie			-0.0481	-0.0693	-0.0268	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0197	-0.0436	0.00418	0.11
Myokardinfarkt (MI)			-0.0257	-0.0874	0.0361	0.42
Vorhofflimmern			-0.00134	-0.0576	0.0550	0.96
Koronare Herzerkrankung			0.0180	-0.0339	0.0699	0.50
pAVK			-0.0112	-0.0675	0.0451	0.70
Schlaganfall			0.0250	-0.0414	0.0914	0.46
Herzinsuffizienz			-0.0316	-0.122	0.0591	0.50
c01			0.0538	-0.0146	0.122	0.12
c02			-0.0935	-0.196	0.00925	0.075
c03			-0.00813	-0.0574	0.0411	0.75
c04			-0.0225	-0.224	0.179	0.83
c07			0.000817	-0.0305	0.0322	0.96
c08			-0.0429	-0.0822	-0.00365	0.032
c09			-0.0368	-0.0667	-0.00688	0.016
c10			-0.00785	-0.0414	0.0257	0.65
g03			0.0375	-0.123	0.198	0.65
g04be			0.0466	-0.0882	0.181	0.50
n06ab			-0.0387	-0.129	0.0518	0.40
Chron. Niereninsuffizienz			0.0245	-0.0287	0.0777	0.37
Leberzirrhose			-0.0761	-0.216	0.0637	0.29
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00383	0.00292	0.00474	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00219	0.000683	0.00370	0.0044

Tabelle A7: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1003	5045				
Renin [per SD]			-0.0510	-0.0646	-0.0374	<0.0001
Alter [10y]			-0.0465	-0.0598	-0.0332	<0.0001
Diabetes			-0.115	-0.162	-0.0674	<0.0001
Adipositas			-0.129	-0.157	-0.100	<0.0001
Rauchen			-0.0412	-0.0695	-0.0128	0.0044

Tabelle A7 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Dyslipidämie			-0.0775	-0.105	-0.0500	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0247	-0.000868	0.0503	0.058
Myokardinfarkt (MI)			-0.0266	-0.144	0.0907	0.66
Vorhofflimmern			-0.0108	-0.109	0.0870	0.83
Koronare Herzerkrankung			0.00686	-0.0848	0.0985	0.88
pAVK			0.0363	-0.0285	0.101	0.27
Schlaganfall			-0.102	-0.206	0.00253	0.056
Herzinsuffizienz			-0.0148	-0.130	0.100	0.80
c01			-0.0956	-0.173	-0.0185	0.015
c02			-0.112	-0.229	0.00529	0.061
c03			-0.00962	-0.0664	0.0472	0.74
c04			-0.142	-0.586	0.303	0.53
c07			-0.0653	-0.100	-0.0303	0.00026
c08			-0.0665	-0.117	-0.0160	0.0099
c09			0.00460	-0.0314	0.0406	0.80
c10			0.0158	-0.0282	0.0598	0.48
g03			-0.00191	-0.0361	0.0323	0.91
n06ab			-0.0203	-0.0882	0.0476	0.56
Hormonersatztherapie			0.0149	-0.0287	0.0585	0.50
Chron. Niereninsuffizienz			0.0790	0.0195	0.138	0.0093
Leberzirrhose			-0.00971	-0.132	0.113	0.88
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00541	0.00436	0.00645	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00495	-0.00671	-0.00319	<0.0001

Tabelle A8: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.09462	5045				
Aldosteron [per SD]			-0.0278	-0.0392	-0.0163	<0.0001
Alter [10y]			-0.0433	-0.0566	-0.0300	<0.0001
Diabetes			-0.118	-0.165	-0.0708	<0.0001
Adipositas			-0.135	-0.163	-0.106	<0.0001
Rauchen			-0.0437	-0.0721	-0.0153	0.0026
Dyslipidämie			-0.0766	-0.104	-0.0490	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0228	-0.00280	0.0485	0.081
Myokardinfarkt (MI)			-0.0340	-0.152	0.0836	0.57
Vorhofflimmern			-0.00500	-0.103	0.0931	0.92
Koronare Herzerkrankung			-0.000722	-0.0926	0.0912	0.99
pAVK			0.0382	-0.0269	0.103	0.25
Schlaganfall			-0.0955	-0.200	0.00902	0.073
Herzinsuffizienz			-0.0230	-0.138	0.0922	0.70
c01			-0.101	-0.178	-0.0239	0.010
c02			-0.0945	-0.212	0.0229	0.11
c03			-0.0189	-0.0759	0.0380	0.51
c04			-0.0988	-0.545	0.347	0.66
c07			-0.0305	-0.0644	0.00330	0.077
c08			-0.0571	-0.108	-0.00627	0.028

Tabelle A8 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit Aldosteron – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
c09			-0.0573	-0.0896	-0.0250	0.00051
c10			0.0187	-0.0254	0.0628	0.41
g03			0.00873	-0.0256	0.0430	0.62
n06ab			-0.0212	-0.0893	0.0469	0.54
Hormonersatztherapie			0.00881	-0.0350	0.0526	0.69
Chron. Niereninsuffizienz			0.0766	0.0168	0.136	0.012
Leberzirrhose			-0.0118	-0.134	0.111	0.85
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00556	0.00451	0.00661	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00435	-0.00612	-0.00257	<0.0001

Tabelle A9: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation des fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.09546	5045				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0360	0.0225	0.0495	<0.0001
Alter [10y]			-0.0441	-0.0574	-0.0308	<0.0001
Diabetes			-0.118	-0.165	-0.0707	<0.0001
Adipositas			-0.131	-0.159	-0.102	<0.0001
Rauchen			-0.0419	-0.0703	-0.0135	0.0039
Dyslipidämie			-0.0804	-0.108	-0.0529	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0245	-0.00110	0.0502	0.061
Myokardinfarkt (MI)			-0.0264	-0.144	0.0912	0.66
Vorhofflimmern			-0.00883	-0.107	0.0893	0.86
Koronare Herzerkrankung			0.00426	-0.0876	0.0962	0.93
pAVK			0.0322	-0.0328	0.0973	0.33
Schlaganfall			-0.102	-0.206	0.00260	0.056
Herzinsuffizienz			-0.0177	-0.133	0.0975	0.76
c01			-0.0979	-0.175	-0.0206	0.013
c02			-0.114	-0.232	0.00305	0.056
c03			-0.0256	-0.0822	0.0311	0.38
c04			-0.135	-0.581	0.311	0.55
c07			-0.0546	-0.0897	-0.0196	0.0023
c08			-0.0714	-0.122	-0.0207	0.0058
c09			-0.0130	-0.0491	0.0232	0.48
c10			0.0177	-0.0264	0.0618	0.43
g03			-0.000911	-0.0353	0.0334	0.96
n06ab			-0.0230	-0.0910	0.0451	0.51
Hormonersatztherapie			0.0159	-0.0279	0.0597	0.48
Chron. Niereninsuffizienz			0.0678	0.00835	0.127	0.025
Leberzirrhose			-0.0106	-0.133	0.112	0.87
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00568	0.00464	0.00672	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00512	-0.00689	-0.00335	<0.0001

Tabelle A10: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.2739	10363				
Renin [per SD]			0.0301	0.0118	0.0485	0.0013
Geschlecht (Frauen)			-0.706	-0.740	-0.673	<0.0001
Alter [10y]			0.156	0.139	0.174	<0.0001
Diabetes			0.0902	0.0329	0.148	0.0021
Adipositas			0.390	0.352	0.427	<0.0001
Rauchen			0.0898	0.0516	0.128	<0.0001
Dyslipidämie			0.160	0.125	0.195	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00601	-0.0301	0.0421	0.74
Myokardinfarkt (MI)			-0.0860	-0.201	0.0289	0.14
Vorhofflimmern			-0.165	-0.268	-0.0624	0.0016
Koronare Herzerkrankung			-0.0463	-0.141	0.0487	0.34
pAVK			-0.102	-0.190	-0.0134	0.024
Schlaganfall			-0.0730	-0.191	0.0446	0.22
Herzinsuffizienz			0.0100	-0.138	0.158	0.89
c01			-0.00512	-0.111	0.101	0.92
c02			0.154	-0.00643	0.314	0.060
c03			0.0104	-0.0668	0.0875	0.79
c04			-0.132	-0.523	0.259	0.51
c07			0.0455	-0.00287	0.0939	0.065
c08			0.00299	-0.0616	0.0676	0.93
c09			-0.00623	-0.0541	0.0416	0.80
c10			0.00361	-0.0520	0.0592	0.90
g03			-0.117	-0.182	-0.0512	0.00048
g04be			-0.00234	-0.295	0.290	0.99
n06ab			0.168	0.0571	0.278	0.0030
Hormonersatztherapie			0.123	0.0393	0.207	0.0040
Chron. Niereninsuffizienz			-0.185	-0.267	-0.103	<0.0001
Leberzirrhose			0.0667	-0.122	0.255	0.49
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00246	-0.00388	-0.00104	0.00070
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00251	-0.00488	-0.000132	0.039

Tabelle A11: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.2739	10363				
Aldosteron [per SD]			0.0257	0.00994	0.0415	0.0014
Geschlecht (Frauen)			-0.719	-0.752	-0.686	<0.0001
Alter [10y]			0.154	0.137	0.171	<0.0001
Diabetes			0.0901	0.0327	0.147	0.0021
Adipositas			0.391	0.353	0.428	<0.0001
Rauchen			0.0906	0.0525	0.129	<0.0001
Dyslipidämie			0.158	0.123	0.194	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00681	-0.0293	0.0429	0.71
Myokardinfarkt (MI)			-0.0871	-0.202	0.0279	0.14

Tabelle A11 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Vorhofflimmern			-0.167	-0.270	-0.0645	0.0014
Koronare Herzerkrankung			-0.0423	-0.137	0.0527	0.38
pAVK			-0.101	-0.189	-0.0125	0.025
Schlaganfall			-0.0739	-0.192	0.0437	0.22
Herzinsuffizienz			0.0123	-0.136	0.160	0.87
c01			-0.00142	-0.108	0.105	0.98
c02			0.135	-0.0250	0.295	0.098
c03			0.00519	-0.0723	0.0827	0.90
c04			-0.140	-0.531	0.251	0.48
c07			0.0264	-0.0205	0.0732	0.27
c08			-0.00468	-0.0695	0.0602	0.89
c09			0.0310	-0.0117	0.0737	0.16
c10			0.00548	-0.0501	0.0611	0.85
g03			-0.124	-0.189	-0.0585	0.00021
g04be			-0.00888	-0.301	0.284	0.95
n06ab			0.166	0.0553	0.277	0.0033
Hormonersatztherapie			0.129	0.0448	0.213	0.0027
Chron. Niereninsuffizienz			-0.189	-0.271	-0.107	<0.0001
Leberzirrhose			0.0648	-0.124	0.253	0.50
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00245	-0.00387	-0.00102	0.00075
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00313	-0.00552	-0.000742	0.010

Tabelle A12: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.2734	10363				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.0168	-0.0350	0.00130	0.069
Geschlecht (Frauen)			-0.710	-0.744	-0.677	<0.0001
Alter [10y]			0.155	0.138	0.172	<0.0001
Diabetes			0.0920	0.0347	0.149	0.0017
Adipositas			0.391	0.354	0.429	<0.0001
Rauchen			0.0907	0.0525	0.129	<0.0001
Dyslipidämie			0.162	0.127	0.197	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.00619	-0.0299	0.0423	0.74
Myokardinfarkt (MI)			-0.0863	-0.201	0.0287	0.14
Vorhofflimmern			-0.164	-0.267	-0.0612	0.0018
Koronare Herzerkrankung			-0.0440	-0.139	0.0511	0.36
pAVK			-0.100	-0.189	-0.0119	0.026
Schlaganfall			-0.0720	-0.190	0.0456	0.23
Herzinsuffizienz			0.0116	-0.137	0.160	0.88
c01			-0.00499	-0.111	0.101	0.93
c02			0.152	-0.00822	0.312	0.063
c03			0.0194	-0.0576	0.0963	0.62
c04			-0.135	-0.526	0.257	0.50
c07			0.0367	-0.0116	0.0850	0.14

Tabelle A12 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
c08			0.00539	-0.0593	0.0701	0.87
c09			0.00902	-0.0389	0.0570	0.71
c10			0.00353	-0.0520	0.0591	0.90
g03			-0.118	-0.183	-0.0523	0.00042
g04be			0.000640	-0.292	0.293	1.00
n06ab			0.169	0.0585	0.280	0.0027
Hormonersatztherapie			0.123	0.0388	0.207	0.0042
Chron. Niereninsuffizienz			-0.178	-0.260	-0.0964	<0.0001
Leberzirrhose			0.0682	-0.120	0.257	0.48
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00264	-0.00406	-0.00123	0.00025
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00246	-0.00484	-0.0000776	0.043

Tabelle A13: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.08674	5318				
Renin [per SD]			0.0153	-0.00802	0.0386	0.20
Alter [10y]			0.0981	0.0767	0.120	<0.0001
Diabetes			0.0155	-0.0520	0.0830	0.65
Adipositas			0.351	0.305	0.398	<0.0001
Rauchen			0.0371	-0.0111	0.0852	0.13
Dyslipidämie			0.141	0.0986	0.184	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0252	-0.0226	0.0731	0.30
Myokardinfarkt (MI)			-0.0707	-0.194	0.0528	0.26
Vorhofflimmern			-0.156	-0.269	-0.0435	0.0066
Koronare Herzerkrankung			-0.0188	-0.123	0.0851	0.72
pAVK			-0.0301	-0.143	0.0826	0.60
Schlaganfall			-0.131	-0.263	0.00233	0.054
Herzinsuffizienz			-0.0579	-0.239	0.124	0.53
c01			-0.0602	-0.197	0.0769	0.39
c02			0.188	-0.0179	0.393	0.074
c03			-0.0387	-0.137	0.0601	0.44
c04			-0.250	-0.653	0.153	0.22
c07			-0.0192	-0.0820	0.0437	0.55
c08			0.0170	-0.0616	0.0956	0.67
c09			-0.00160	-0.0614	0.0582	0.96
c10			0.0100	-0.0571	0.0772	0.77
g03			0.277	-0.0437	0.597	0.091
g04be			0.0166	-0.253	0.286	0.90
n06ab			0.0871	-0.0941	0.268	0.35
Chron. Niereninsuffizienz			-0.178	-0.285	-0.0717	0.0011
Leberzirrhose			0.0948	-0.185	0.375	0.51
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00115	-0.00298	0.000675	0.22
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00711	-0.0101	-0.00410	<0.0001

Tabelle A14: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBlo [mm]) mit Aldosteron – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBlo [mm])	0.08757	5318				
Aldosteron [per SD]			0.0265	0.00607	0.0470	0.011
Alter [10y]			0.0958	0.0745	0.117	<0.0001
Diabetes			0.0142	-0.0533	0.0817	0.68
Adipositas			0.349	0.303	0.396	<0.0001
Rauchen			0.0364	-0.0117	0.0845	0.14
Dyslipidämie			0.138	0.0957	0.181	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0253	-0.0226	0.0731	0.30
Myokardinfarkt (MI)			-0.0728	-0.196	0.0506	0.25
Vorhofflimmern			-0.159	-0.272	-0.0465	0.0056
Koronare Herzerkrankung			-0.0176	-0.121	0.0862	0.74
pAVK			-0.0268	-0.139	0.0858	0.64
Schlaganfall			-0.131	-0.264	0.00163	0.053
Herzinsuffizienz			-0.0585	-0.240	0.123	0.53
c01			-0.0549	-0.192	0.0822	0.43
c02			0.171	-0.0348	0.376	0.10
c03			-0.0526	-0.152	0.0469	0.30
c04			-0.252	-0.655	0.151	0.22
c07			-0.0280	-0.0892	0.0332	0.37
c08			0.00904	-0.0698	0.0878	0.82
c09			0.0186	-0.0347	0.0720	0.49
c10			0.0130	-0.0541	0.0801	0.70
g03			0.286	-0.0342	0.606	0.080
g04be			0.00917	-0.261	0.279	0.95
n06ab			0.0819	-0.0993	0.263	0.38
Chron. Niereninsuffizienz			-0.187	-0.294	-0.0801	0.00061
Leberzirrhose			0.0860	-0.194	0.366	0.55
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00102	-0.00285	0.000808	0.27
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00775	-0.0108	-0.00472	<0.0001

Tabelle A15: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBlo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBlo [mm])	0.08647	5318				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.00253	-0.0255	0.0204	0.83
Alter [10y]			0.0971	0.0756	0.118	<0.0001
Diabetes			0.0165	-0.0511	0.0840	0.63
Adipositas			0.353	0.306	0.399	<0.0001
Rauchen			0.0378	-0.0104	0.0859	0.12
Dyslipidämie			0.142	0.0995	0.185	<0.0001
Pos. Familienanamnese			0.0253	-0.0225	0.0732	0.30
Myokardinfarkt (MI)			-0.0715	-0.195	0.0521	0.26
Vorhofflimmern			-0.155	-0.268	-0.0421	0.0071
Koronare Herzerkrankung			-0.0170	-0.121	0.0869	0.75
pAVK			-0.0293	-0.142	0.0834	0.61

Tabelle A15 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Schlaganfall			-0.129	-0.262	0.00353	0.056
Herzinsuffizienz			-0.0567	-0.238	0.125	0.54
c01			-0.0604	-0.198	0.0768	0.39
c02			0.183	-0.0232	0.388	0.082
c03			-0.0349	-0.134	0.0637	0.49
c04			-0.251	-0.655	0.152	0.22
c07			-0.0271	-0.0899	0.0357	0.40
c08			0.0177	-0.0609	0.0963	0.66
c09			0.0131	-0.0468	0.0730	0.67
c10			0.0111	-0.0560	0.0783	0.75
g03			0.276	-0.0447	0.596	0.092
g04be			0.0177	-0.252	0.288	0.90
n06ab			0.0867	-0.0946	0.268	0.35
Chron. Niereninsuffizienz			-0.174	-0.281	-0.0675	0.0014
Leberzirrhose			0.0962	-0.184	0.376	0.50
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00128	-0.00310	0.000542	0.17
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00719	-0.0102	-0.00416	<0.0001

Tabelle A16: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1667	5045				
Renin [per SD]			0.0443	0.0159	0.0728	0.0023
Alter [10y]			0.223	0.196	0.251	<0.0001
Diabetes			0.252	0.153	0.351	<0.0001
Adipositas			0.425	0.365	0.485	<0.0001
Rauchen			0.151	0.0918	0.211	<0.0001
Dyslipidämie			0.154	0.0961	0.211	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0215	-0.0752	0.0322	0.43
Myokardinfarkt (MI)			0.0767	-0.169	0.323	0.54
Vorhofflimmern			-0.0534	-0.259	0.152	0.61
Koronare Herzerkrankung			-0.0226	-0.215	0.170	0.82
pAVK			-0.165	-0.301	-0.0286	0.018
Schlaganfall			0.0936	-0.125	0.312	0.40
Herzinsuffizienz			0.0543	-0.187	0.295	0.66
c01			0.0455	-0.116	0.207	0.58
c02			0.102	-0.143	0.348	0.41
c03			0.0534	-0.0658	0.173	0.38
c04			0.366	-0.567	1.30	0.44
c07			0.110	0.0365	0.183	0.0034
c08			0.0114	-0.0947	0.117	0.83
c09			-0.00663	-0.0823	0.0690	0.86
c10			0.00736	-0.0849	0.0997	0.88
g03			-0.0761	-0.148	-0.00430	0.038
n06ab			0.190	0.0478	0.333	0.0089
Hormonersatztherapie			0.0656	-0.0260	0.157	0.16

Tabelle A16 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Chron. Niereninsuffizienz			-0.212	-0.337	-0.0873	0.00087
Leberzirrhose			0.0160	-0.241	0.273	0.90
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00499	-0.00718	-0.00280	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00289	-0.000807	0.00658	0.13

Tabelle A17: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1667	5045				
Aldosteron [per SD]			0.0371	0.0131	0.0610	0.0024
Alter [10y]			0.222	0.194	0.249	<0.0001
Diabetes			0.254	0.155	0.353	<0.0001
Adipositas			0.430	0.370	0.489	<0.0001
Rauchen			0.153	0.0940	0.213	<0.0001
Dyslipidämie			0.151	0.0934	0.209	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0196	-0.0733	0.0340	0.47
Myokardinfarkt (MI)			0.0846	-0.162	0.331	0.50
Vorhofflimmern			-0.0583	-0.264	0.147	0.58
Koronare Herzerkrankung			-0.0162	-0.209	0.176	0.87
pAVK			-0.169	-0.305	-0.0330	0.015
Schlaganfall			0.0870	-0.132	0.306	0.44
Herzinsuffizienz			0.0611	-0.180	0.302	0.62
c01			0.0500	-0.112	0.212	0.54
c02			0.0828	-0.163	0.329	0.51
c03			0.0535	-0.0657	0.173	0.38
c04			0.325	-0.608	1.26	0.49
c07			0.0800	0.00918	0.151	0.027
c08			-0.00144	-0.108	0.105	0.98
c09			0.0476	-0.0200	0.115	0.17
c10			0.00544	-0.0869	0.0977	0.91
g03			-0.0867	-0.158	-0.0149	0.018
n06ab			0.190	0.0471	0.332	0.0091
Hormonersatztherapie			0.0726	-0.0190	0.164	0.12
Chron. Niereninsuffizienz			-0.216	-0.341	-0.0913	0.00070
Leberzirrhose			0.0176	-0.239	0.274	0.89
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00499	-0.00718	-0.00280	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00215	-0.00156	0.00586	0.26

Tabelle A18: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1656	5045				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.0247	-0.0530	0.00363	0.088
Alter [10y]			0.221	0.193	0.249	<0.0001

Tabelle A18 ff: Lineare Regressionsanalyse zur Assoziation der ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Diabetes			0.256	0.157	0.355	<0.0001
Adipositas			0.427	0.368	0.487	<0.0001
Rauchen			0.152	0.0927	0.212	<0.0001
Dyslipidämie			0.156	0.0987	0.214	<0.0001
Pos. Familienanamnese			-0.0211	-0.0748	0.0326	0.44
Myokardinfarkt (MI)			0.0774	-0.169	0.324	0.54
Vorhofflimmern			-0.0559	-0.261	0.150	0.59
Koronare Herzerkrankung			-0.0193	-0.212	0.173	0.84
pAVK			-0.161	-0.297	-0.0250	0.020
Schlaganfall			0.0931	-0.126	0.312	0.40
Herzinsuffizienz			0.0579	-0.184	0.299	0.64
c01			0.0483	-0.114	0.210	0.56
c02			0.103	-0.143	0.349	0.41
c03			0.0692	-0.0494	0.188	0.25
c04			0.355	-0.580	1.29	0.46
c07			0.0961	0.0227	0.170	0.010
c08			0.0147	-0.0914	0.121	0.79
c09			0.0166	-0.0591	0.0923	0.67
c10			0.00533	-0.0870	0.0977	0.91
g03			-0.0783	-0.150	-0.00632	0.033
n06ab			0.193	0.0503	0.335	0.0080
Hormonersatztherapie			0.0654	-0.0263	0.157	0.16
Chron. Niereninsuffizienz			-0.202	-0.326	-0.0769	0.0015
Leberzirrhose			0.0170	-0.240	0.274	0.90
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00526	-0.00744	-0.00308	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00298	-0.000726	0.00668	0.12

Tabelle A19: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin - Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1588	10923				
Renin [per SD]			-0.0451	-0.0529	-0.0372	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.261	0.246	0.276	<0.0001
Alter [10y]			-0.0545	-0.0623	-0.0466	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00469	0.00402	0.00536	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00237	-0.00348	-0.00126	<0.0001
Antihypertensiva (selfreported)			-0.0832	-0.102	-0.0649	<0.0001

Tabelle A20: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.1543	10923				
Aldosteron [per SD]			-0.0307	-0.0381	-0.0233	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.283	0.269	0.298	<0.0001

Tabelle A20 ff: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
Alter [10y]			-0.0516	-0.0594	-0.0437	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00483	0.00415	0.00550	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00160	-0.00271	-0.000478	0.0052
Antihypertensiva (selfreported)			-0.110	-0.128	-0.0928	<0.0001

Tabelle A21: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.154	10923				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0317	0.0239	0.0396	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			0.267	0.252	0.282	<0.0001
Alter [10y]			-0.0541	-0.0619	-0.0462	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00497	0.00430	0.00564	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00252	-0.00363	-0.00140	<0.0001
Antihypertensiva (selfreported)			-0.0954	-0.114	-0.0771	<0.0001

Tabelle A22: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.0708	5646				
Renin [per SD]			-0.0403	-0.0508	-0.0299	<0.0001
Alter [10y]			-0.0511	-0.0613	-0.0410	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00378	0.00289	0.00467	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.000887	-0.000554	0.00233	0.23
Antihypertensiva (selfreported)			-0.0637	-0.0878	-0.0397	<0.0001

Tabelle A23: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.06779	5646				
Aldosteron [per SD]			-0.0311	-0.0409	-0.0213	<0.0001
Alter [10y]			-0.0470	-0.0571	-0.0369	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00386	0.00297	0.00475	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00181	0.000356	0.00327	0.015
Antihypertensiva (selfreported)			-0.0899	-0.113	-0.0672	<0.0001

Tabelle A24: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.06557	5646				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0265	0.0161	0.0369	<0.0001
Alter [10y]			-0.0511	-0.0613	-0.0409	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00403	0.00314	0.00492	<0.0001

Tabelle A24 ff: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
diast. Blutdruck [mmHg]			0.000795	-0.000657	0.00225	0.28
Antihypertensiva (selfreported)			-0.0763	-0.100	-0.0525	<0.0001

Tabelle A25: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.06187	5277				
Renin [per SD]			-0.0495	-0.0613	-0.0377	<0.0001
Alter [10y]			-0.0582	-0.0704	-0.0460	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00586	0.00483	0.00688	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00608	-0.00778	-0.00438	<0.0001
Antihypertensiva (selfreported)			-0.105	-0.133	-0.0765	<0.0001

Tabelle A26: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit Aldosteron – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.05529	5277				
Aldosteron [per SD]			-0.0315	-0.0426	-0.0204	<0.0001
Alter [10y]			-0.0567	-0.0689	-0.0445	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00607	0.00504	0.00710	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00550	-0.00722	-0.00378	<0.0001
Antihypertensiva (selfreported)			-0.131	-0.158	-0.104	<0.0001

Tabelle A27: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: fRHI mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
fRHI	0.0563	5277				
Aldosteron/Renin [per SD]			0.0364	0.0246	0.0482	<0.0001
Alter [10y]			-0.0572	-0.0694	-0.0450	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			0.00616	0.00513	0.00718	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00627	-0.00798	-0.00456	<0.0001
Antihypertensiva (selfreported)			-0.116	-0.144	-0.0884	<0.0001

Tabelle A28: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBlo [mm]) mit Renin – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBlo [mm])	0.2245	10923				
Renin [per SD]			0.0394	0.0230	0.0558	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			-0.739	-0.770	-0.708	<0.0001
Alter [10y]			0.159	0.143	0.176	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00302	-0.00442	-0.00161	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00148	-0.000829	0.00379	0.21
Antihypertensiva (selfreported)			0.126	0.0881	0.165	<0.0001

Tabelle A29: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.2244	10923				
Aldosteron [per SD]			0.0355	0.0201	0.0508	<0.0001
Geschlecht (Frauen)			-0.759	-0.789	-0.729	<0.0001
Alter [10y]			0.157	0.140	0.173	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00304	-0.00445	-0.00164	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.000646	-0.00168	0.00297	0.59
Antihypertensiva (selfreported)			0.148	0.112	0.185	<0.0001

Tabelle A30: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron-Renin-Verhältnis – Studienstichprobe

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.2235	10923				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.0242	-0.0405	-0.00789	0.0036
Geschlecht (Frauen)			-0.746	-0.777	-0.715	<0.0001
Alter [10y]			0.159	0.143	0.175	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00329	-0.00469	-0.00189	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00157	-0.000750	0.00388	0.19
Antihypertensiva (selfreported)			0.139	0.101	0.177	<0.0001

Tabelle A31: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.02752	5646				
Renin [per SD]			0.0296	0.00862	0.0506	0.0057
Alter [10y]			0.0911	0.0708	0.111	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00152	-0.00331	0.000262	0.095
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00321	-0.00610	-0.000314	0.030
Antihypertensiva (selfreported)			0.0463	-0.00197	0.0945	0.060

Tabelle A32: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.02879	5646				
Aldosteron [per SD]			0.0387	0.0191	0.0583	0.00011
Alter [10y]			0.0870	0.0667	0.107	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00140	-0.00319	0.000378	0.12
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00420	-0.00712	-0.00129	0.0047
Antihypertensiva (selfreported)			0.0627	0.0172	0.108	0.0069

Tabelle A33: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Männer

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.02646	5646				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.0129	-0.0337	0.00783	0.22
Alter [10y]			0.0906	0.0703	0.111	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00175	-0.00352	0.0000313	0.054
diast. Blutdruck [mmHg]			-0.00323	-0.00614	-0.000329	0.029
Antihypertensiva (selfreported)			0.0602	0.0124	0.108	0.014

Tabelle A34: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Renin – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1055	5277				
Renin [per SD]			0.0531	0.0280	0.0782	<0.0001
Alter [10y]			0.241	0.215	0.267	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00604	-0.00823	-0.00385	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00672	0.00309	0.0103	0.00028
Antihypertensiva (selfreported)			0.227	0.168	0.287	<0.0001

Tabelle A35: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit Aldosteron – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1047	5277				
Aldosteron [per SD]			0.0422	0.0186	0.0658	0.00047
Alter [10y]			0.239	0.214	0.265	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00618	-0.00836	-0.00399	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00597	0.00232	0.00962	0.0013
Antihypertensiva (selfreported)			0.254	0.196	0.311	<0.0001

Tabelle A36: Modell zur Untersuchung auf den Blutdruck als intermediate variable: ln(MeanBLo [mm]) mit der Aldosteron-Renin-Ratio – Frauen

Variablen	R ²	N	β-Schätzer	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
ln(MeanBLo [mm])	0.1039	5277				
Aldosteron/Renin [per SD]			-0.0356	-0.0607	-0.0104	0.0056
Alter [10y]			0.240	0.214	0.265	<0.0001
syst. Blutdruck [mmHg]			-0.00639	-0.00856	-0.00421	<0.0001
diast. Blutdruck [mmHg]			0.00690	0.00326	0.0105	0.00020
Antihypertensiva (selfreported)			0.242	0.183	0.301	<0.0001

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ausdrücklich bei Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild M.Sc. und Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Iris Hermanns für die kontinuierliche Betreuung und Motivation. Außerdem danke ich Dr. Andreas Schulz (Dipl.-Math.) für die hervorragende Unterstützung bei Statistik und Berechnung. Schließlich danke ich auch dem Team des Labors und meinen Mitdotorandinnen/Mitdotoranden für die Unterstützung bei der Erhebung der Laborparameter im Mehrschichtbetrieb.

Tabellarischer Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion nicht verfügbar.

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion nicht verfügbar.

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion nicht verfügbar.

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion nicht verfügbar.

Der Lebenslauf ist in der Onlineversion nicht verfügbar.