

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

Zusammenhang zwischen Renin-, Aldosteron-Konzentrationen und deren Quotient
zur arteriellen Gefäßsteifigkeit –
Ergebnisse einer populationsbasierten Studie

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

Vorgelegt von

Cornelia Friederike Victoria Priessnitz geb. Hoffmann
aus Neustadt an der Weinstraße

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06.12.2022

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|--|-----------|
| I | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | |
| II | TABELLENVERZEICHNIS | |
| III | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | |
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | RELEVANZ DER THEMATIK | 1 |
| 1.2 | ZIEL DER DISSERTATION..... | 2 |
| 2 | LITERATURDISKUSSION | 4 |
| 2.1 | ARTERIELLE HYPERTONIE – URSACHE ODER FOLGE VASKULÄRER VERÄNDERUNG? ... | 4 |
| 2.2 | ARTERIELLE GEFÄßSTEIFIGKEIT UND ENDOTHELIALE DYSFUNKTION – EIN KONTINUUM? 5 | |
| 2.2.1 | Endotheliale Funktion und Dysfunktion | 6 |
| 2.2.2 | Atherosklerose vs. Arteriosklerose | 7 |
| 2.2.3 | Rolle der herznahen Gefäße bei der Arterienversteifung | 8 |
| 2.2.4 | Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Determinanten | 9 |
| 2.2.5 | Pathomechanismen bei der Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit..... | 11 |
| 2.2.6 | Verbesserung der arteriellen Gefäßsteifigkeit | 12 |
| 2.3 | PULSWELLENANALYSE VON DRUCKPULS UND VOLUMENPULS | 13 |
| 2.4 | METHODEN ZUR BESTIMMUNG DER ARTERIELLEN GEFÄßSTEIFIGKEIT..... | 16 |
| 2.4.1 | Pulswellengeschwindigkeit | 16 |
| 2.4.2 | Bestimmung des Stiffness Index mittels digitaler Volumenpulsanalyse | 18 |
| 2.5 | RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONSYSTEM (RAAS) ALS MULTIMODALES SYSTEM ... | 19 |
| 2.6 | RAAS UND DAS KARDIOVASKULÄRE SYSTEM | 21 |
| 2.6.1 | Renin und kardiovaskuläre Erkrankungen..... | 22 |
| 2.6.2 | Aldosteron und das kardiovaskuläre System..... | 26 |
| 2.7 | ALDOSTERON-RENIN-QUOTIENT IN DER KLINISCHEN PRAXIS | 27 |
| 2.7.1 | Beeinträchtigung der ARR durch Medikamenteneinnahme..... | 28 |
| 2.7.2 | Einfluss von Renin auf die ARR..... | 29 |
| 2.7.3 | Einfluss von Aldosteron auf die ARR..... | 32 |
| 2.7.4 | Niedrig-Renin-Hypertonie und Determinanten von Renin | 32 |
| 2.7.5 | Primärer Hyperaldosteronismus und Determinanten von Aldosteron..... | 34 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN | 37 |
| 3.1 | GUTENBERG-GESUNDHEITSSTUDIE | 37 |
| 3.1.1 | Studiendesign | 37 |
| 3.1.2 | Studienpopulation und Rekrutierung der Probanden..... | 37 |
| 3.1.3 | Zeitlicher Ablauf der Studie..... | 38 |
| 3.1.4 | Einwilligung, Datenschutz und ethische Aspekte | 39 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.1.5 | Vorbereitung der Probanden | 40 |
| 3.1.6 | Klinische Untersuchung der Probanden im Studienzentrum | 40 |
| 3.2 | MESSUNG KLINISCHER SOWIE ANAMNESTISCHER PARAMETER..... | 41 |
| 3.2.1 | Medikamentenerfassung | 41 |
| 3.2.2 | Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI) | 42 |
| 3.2.3 | Ruhe-Herzfrequenz und Ruhe-Blutdruck..... | 42 |
| 3.2.4 | Anthropometrie | 43 |
| 3.2.5 | Blutentnahme und Biobanking..... | 44 |
| 3.2.6 | Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit | 45 |
| 3.2.7 | Definition der Personengruppe mit Messergebnis „very stiff“ | 47 |
| 3.3 | DATENMANAGEMENT | 47 |
| 3.4 | KLINISCHE CHEMIE | 47 |
| 3.5 | LABORCHEMISCHE BESTIMMUNGEN VON RENIN UND ALDOSTERON..... | 48 |
| 3.5.1 | Liaison Analyzer von DiaSorin..... | 48 |
| 3.5.2 | Probenmaterial und Probenvorbereitung..... | 49 |
| 3.5.3 | LIAISON® Direct Renin | 49 |
| 3.5.4 | LIAISON® Aldosterone..... | 51 |
| 3.5.5 | Dokumentation der Messergebnisse | 53 |
| 3.6 | BERECHNUNG DES ALDOSTERON-DIREKT-RENIN QUOTIENTEN (ADRR)..... | 53 |
| 3.7 | STATISTISCHE AUSWERTUNG..... | 53 |
| 3.8 | DEFINITION KLASSISCHER KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN..... | 54 |
| 4 | ERGEBNISSE..... | 56 |
| 4.1 | CHARAKTERISTIKA DER POPULATIONSBASIERTEN STICHPROBE | 56 |
| 4.2 | CHARAKTERISTIK DER POPULATIONSBASIERTEN STICHPROBE ANHAND DER STIFFNESS INDEX-KATEGORIE..... | 59 |
| 4.3 | CHARAKTERISTIK DER POPULATIONSBASIERTEN STICHPROBE ANHAND VON STIFFNESS INDEX-TERZILEN..... | 62 |
| 4.4 | MEDIKAMENTÖSE EINFLUSSFAKTOREN AUF PRC, PAC UND ADRR..... | 64 |
| 4.5 | BETRACHTUNG EINER PROBANDEN-SUBGRUPPE OHNE RAAS-BEEINFLUSSENDE MEDIKATION..... | 67 |
| 4.6 | RAAS-BIOMARKER ALS DETERMINANTEN DES STIFFNESS INDEX | 68 |
| 4.6.1 | RAAS-Biomarker als Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit in der Allgemeinbevölkerung..... | 69 |
| 4.6.2 | RAAS-Biomarker als Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit in einer kardiovaskulären Hochrisikogruppe | 71 |
| 5 | DISKUSSION | 74 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG | 93 |
| 7 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 97 |

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A

| | |
|------------------------|---|
| ABI..... | Ankle-Brachial-Index |
| ACE..... | Angiotensin-Converting Enzyme |
| ACTH..... | Adrenokortikotropes Hormon |
| ADRR..... | Aldosterone Direct Renin Ratio |
| AGE..... | Advanced Glycation End product |
| Alx..... | Augmentation Index |
| Ang I..... | Angiotensin I |
| Ang II..... | Angiotensin II |
| ASCOT..... | Anglo-Scandinavian-Cardiac-Outcomes-Trial |
| AT ₁ R..... | Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor |
| AT ₂ R..... | Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor |
| ATP..... | Adenosintriphosphat |

B

| | |
|----------|-----------------|
| BMI..... | Body-Mass-Index |
|----------|-----------------|

C

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| CAFE..... | Conduit Artery Function Evaluation |
| CAPPP..... | Captopril Prevention Project |
| CATI..... | Computerassistiertes Telefoninterview |
| CCB..... | Calcium Channel Blocker |
| c-f-PWV..... | carotic-femoral Pulse Wave Velocity |
| CLIA..... | Chemiluminescence Immunoassay |
| COX..... | Cyclooxygenase |
| CRP..... | C-reaktives Protein |
| CSA..... | Cross-Sectional Area |
| CV..... | kardiovaskulär |
| CVD..... | Kardiovaskuläre Erkrankung |

D

| | |
|-----------|--|
| d.h..... | das heißt |
| DBP..... | Diastolic Blood Pressure |
| DGK..... | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie e.V. |
| DHL..... | Deutsche Hochdruckliga e.V. |
| DOC..... | Desoxykortikosteron |
| DOCA..... | Desoxycorticosteronacetat |
| DRC..... | Direct Renin Concentration |
| DRI..... | Direkter Renininhibitor |
| DVP..... | Digital Volume Pulse |

E

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| eCRF..... | Electronic Case Report File |
| EDTA..... | Ethylendiamintetraacetat |
| EIA..... | Enzyme linked Immunosorbent Assay |
| EKG..... | Elektrokardiogramm |

| | |
|-----------|---|
| ENaC | Epithelial Na Channel |
| ERK | Extracellular-signal Regulated Kinase |
| ESC | European Society of Cardiology |
| et al. | et alli |
| EVA | Early Vascular Aging |
| <i>F</i> | |
| F1 | Follow-up 1 |
| F2 | Follow-up 2 |
| F3 | Follow-up 3 |
| FMD | Flow-Mediated Dilation |
| <i>G</i> | |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GEP | Good Epidemiological Practice |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GHS | Gutenberg Health Study |
| GHSID | Gutenberg Health Study Identification |
| <i>H</i> | |
| HCT | Hydrochlorothiazid |
| HDL | High-Density Lipoprotein |
| HOPE | Heart Outcomes Prevention Evaluation |
| Hsp | Heat Shock Protein |
| <i>I</i> | |
| ICMA | Immunochemiluminometric Assay |
| IDOM | Instrument zur Datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten |
| IGFII/M6P | Insulin-like-Growth-Factor II/Mannose-6-Phosphat |
| IKG | Impedanzkardiographie |
| iMALDI | immuno-Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization |
| IP | Inflektionspunkt |
| IRMA | Immunoradiometric Assay |
| <i>K</i> | |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| <i>L</i> | |
| LC-MS | Liquid Chromatography Mass Spectroscopy |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| LID | Laboratory Identification |
| LOB | Limit of Blank |
| LOD | Limit of Detection |
| LOQ | Limit of Quantification |
| <i>M</i> | |
| MAPK | Mitogen-Activated Protein Kinase |
| MEC | Medial Elastocalcinosis |
| MI | Myokardinfarkt |
| MMP | Matrix-Metalloproteinase |

MR..... *Mineralokortikoidrezeptor*

N

NaCl *Natriumchlorid*

NO *Nitritoxid*

NOS..... *NO-Synthase*

NSAIDs..... *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*

O

OCP *Oral Contraceptive Pill*

P

PA..... *Primärer Hyperaldosteronismus*

PAC *Plasma Aldosterone Concentration*

PAI..... *Plasminogenaktivator-Inhibitor*

pAVK *Periphere arterielle Verschlusskrankheit*

PBMC *Peripheral Blood Mononuclear Cell*

PDF *Portables Dokumentenformat*

PI3K..... *Phosphoinositide-3-Kinase*

PLZF..... *Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger Protein*

PPT *Peak to Peak Time*

PRA..... *Plasma Renin Activity*

PRC..... *Plasma Renin Concentration*

PRR..... *Proreninrezeptor*

PWV *Pulse Wave Velocity*

PZN *Pharmazentralnummer*

R

RAAS..... *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*

RI..... *Reflection Index*

RIA *Radioimmunoassay*

RLU *Relative Light Units*

ROMK..... *Renal Outer Medullary K⁺ channel*

ROS..... *Reaktive Sauerstoffspezies*

S

SBP *Systolic Blood Pressure*

SI..... *Stiffness Index*

SOP *Standard Operating Procedures*

SPARTE..... *Stratégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Arterielle Study*

T

TGF *Transforming Growth Factor*

U

u.a. *unter anderem*

USB..... *Universal Serial Bus*

V

VK..... *Variationskoeffizient*

W

WHO.....*Weltgesundheitsorganisation*

II TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| Tab. 1: Klinische Studien zu Renin als kardiovaskulärer Biomarker | 23 |
| Tab. 2: Diverse Einflussfaktoren auf Renin | 33 |
| Tab. 3: Indikationen für das PA-Screening gemäß den Leitlinien der endokrinen Gesellschaft 2016 | 35 |
| Tab. 4: Diverse Einflussfaktoren auf Aldosteron | 36 |
| Tab. 5: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe | 57 |
| Tab. 6: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe vs. Hochrisikogruppe anhand der Stiffness Index-Kategorie | 60 |
| Tab. 7: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe anhand Stiffness Index-Terzilen | 63 |
| Tab. 8: Biomarker-Verteilung anhand von Stiffness Index-Terzilen bei den Männern | 64 |
| Tab. 9 Biomarker-Verteilung anhand von Stiffness Index-Terzilen bei den Frauen | 64 |
| Tab. 10: Zusammenfassung der relevanten medikamentösen Einflussfaktoren auf die Biomarker PRC, PAC und ADRR | 66 |
| Tab. 11: Charakteristik der Subgruppe ohne RAAS-modifizierende Medikation | 67 |
| Tab. 12: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und SI in einer populationsbasierten Kohorte | 70 |
| Tab. 13: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und SI in einer populationsähnlichen Kohorte ohne RAAS-beeinflussende Medikation | 71 |
| Tab. 14: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung der Baseline | 72 |
| Tab. 15: Blutdruckkategorien und Hypertoniegrade gemäß der DGK/DHL | 123 |
| Tab. 16: Geradenkonstante und -steigung der Renin-Referenzgruppe | 123 |
| Tab. 17: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die PRC | 123 |
| Tab. 18: Geradenkonstante und -steigung der Aldosteron-Referenzgruppe | 125 |
| Tab. 19: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die PAC | 125 |
| Tab. 20: Geradenkonstante und -steigung der ADRR-Referenzgruppe | 126 |
| Tab. 21: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die ADRR | 126 |
| Tab. 22: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log PRC ($\mu\text{U}/\text{mL}$) | 128 |
| Tab. 23: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log PAC (ng/dL) | 129 |
| Tab. 24: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log ADRR ($\mu\text{U}/\text{mL}$)/(ng/dL) ... | 130 |
| Tab. 25: Analysegruppe ohne Renin modifizierende Medikation | 131 |
| Tab. 26: Analysegruppe ohne Aldosteron modifizierende Medikation | 132 |
| Tab. 27: Charakteristik Analysegruppe ohne ARR-modifizierende Medikation | 134 |

III **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Vaskuläres Remodeling großer Arterien und der Widerstandsgefäße | 9 |
| Abb. 2: Vergleich Volumenpuls- und Druckpulscurve | 15 |
| Abb. 3: Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit | 17 |
| Abb. 4: Komponenten und Funktionsweise des RAAS | 19 |
| Abb. 5: Einzugsgebiet der GHS-Kohorte und Probandenrekrutierung | 38 |
| Abb. 6: Messung und Berechnung des Stiffness Index | 46 |
| Abb. 7: Pulswellenanalysator Pulse Trace PCA 2 der Firma Care Fusion | 46 |
| Abb. 8: Morphologie der arteriellen Pulswelle bei Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit gemäß der Dawber-Klassifikation | 47 |

1 Einleitung

1.1 Relevanz der Thematik

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) stellen die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar. Den Berichten des statistischen Bundesamtes zufolge sind im Jahr 2018 36,2 % der insgesamt 954.874 Todesfälle auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zurückzuführen (1). Und auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt fest, dass im Jahr 2016 die CVD mit rund 26,7 % der insgesamt 56,9 Millionen Todesfällen weltweit noch immer an erster Stelle stehen (2). Hinzu kommt der demographische Wandel, der die Situation in Zukunft weiter verschärfen wird. Experten prognostizieren bereits jetzt einen Anstieg der Häufigkeit von chronischen und altersspezifischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und ihrer Folgeerkrankungen aufgrund der alternden Gesellschaft (3).

Gemäß der heutigen Erkenntnis sind Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems entscheidend an der Entwicklung von CVD beteiligt. Deshalb haben Untersuchungen des arteriellen Gefäßsystems im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert. Neben dem Knöchel-Arm-Index (ABI), der Wandanalyse der Karotiden und der Messung der Gefäßfunktion spielt auch die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit mithilfe der Pulswellenanalyse eine immer größere Rolle in der Beurteilung des arteriellen Gefäßsystems (4). Dabei hat sich die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als zuverlässige und kosteneffiziente Methode zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos erwiesen und fand deshalb in den 2007 veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Hochdruckgesellschaft und der Gesellschaft für Kardiologie zum Management der arteriellen Hypertonie zum ersten Mal ihre Berücksichtigung (5), (6).

Die arterielle Gefäßsteifigkeit (engl. arterial stiffness) beschreibt die strukturellen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems. Sie ist nicht nur Ausdruck des biologischen Alters der Gefäße (7), sondern ist auch mit vaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Adipositas, gestörter Glukosetoleranz und Dyslipidämie assoziiert (8). Letztendlich trägt sie zu einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko und erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei (9). Im klinischen Alltag ist es mithilfe von Parametern der Pulswellenanalyse wie etwa der PWV, dem Augmentationsindex (AIx) und Steifigkeitsindex (SI) möglich, die arterielle Gefäßsteifigkeit detailliert und

nichtinvasiv zu beschreiben. Dabei hat sich gezeigt, dass der SI sehr gut mit dem Goldstandard der PWV korreliert. Zudem stellt er aufgrund seiner einfachen und anwenderunabhängigen Reproduzierbarkeit sowie Kosteneffizienz ein attraktives Tool zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dar.

Während die Atherosklerose eine Erkrankung des Endothels darstellt, ist die arterielle Gefäßsteifigkeit überwiegend durch pathologische Veränderungen der Media im Sinne einer Arteriosklerose charakterisiert. Welche pathophysiologischen Vorgänge die Arterienversteifung im Sinne einer Arteriosklerose bedingen ist noch nicht ausreichend verstanden und somit Gegenstand der heutigen Forschung. Ein erweitertes Wissen über mögliche Mechanismen könnte zukünftig entscheidend für die Auswahl primärpräventiver Maßnahmen und für neue therapeutische Ansätze sein. Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass ein inadäquat aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu einem veränderten Kollagenumsatz und zuletzt zu einer Fibrosierung der Arterien führt. Da die laborchemische Bestimmung der Biomarker Renin (PRC), Aldosteron (PAC) und damit verbunden die Berechnung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ADRR) bislang eine methodische Herausforderung darstellte, liegen noch wenige Daten hierzu vor. Die Einführung des vollautomatisierten Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA) hat einen wichtigen Beitrag zur verbesserten Durchführbarkeit und Vergleichbarkeit der Messergebnisse geleistet. Mithilfe dieser Methode soll in der geplanten Analyse der Zusammenhang zwischen dem RAAS und der arteriellen Gefäßsteifigkeit untersucht werden. Zur nichtinvasiven Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit dient dabei der SI. Als Grundlage der gesamten Analyse wurde die rund 15.000 Probanden umfassende Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine populationsbasierte, prospektive und monozentrisch durchgeführte Kohortenstudie.

1.2 Ziel der Dissertation

In der hier vorliegenden Arbeit soll in einer populationsbasierten Kohorte untersucht werden, ob und unter welchen Bedingungen die Biomarker Renin (Plasma Renin Concentration, PRC) und Aldosteron (Plasma Aldosterone Concentration, PAC) sowie deren Quotient (Aldosterone Direct Renin Ratio, ADRR) mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert sind. Mögliche Einflussfaktoren auf das RAAS und die Gefäßsteifigkeit wurden dabei berücksichtigt, um den Einfluss von Störvariablen zu eliminieren und somit eine möglichst hohe Qualität der Daten zu erzielen. Die arterielle Gefäßsteifigkeit als abhängige Variable der Analysen wird durch den

Steifigkeitsindex (Stiffness Index, SI) repräsentiert. Die Untersuchung soll neue populationsbasierte Daten liefern und dazu beitragen die arterielle Steifigkeit besser zu verstehen und zu detektieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Arterielle Hypertonie – Ursache oder Folge vaskulärer Veränderung?

Laut WHO sind etwa 9,4 Millionen aller Todesfälle durch CVD aufgrund von Komplikationen der arteriellen Hypertonie verursacht (10), (11). Damit ist sie ein wichtiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität der kardiovaskulären Erkrankungen (12). Die im Jahr 2018 erschienene europäische Leitlinie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfiehlt eine Risikostratifikation der Betroffenen anhand des Hypertonie-Stadiums (siehe Tab. 15) unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren, Hypertonie-bedingter Organschäden und Komorbiditäten. Mithilfe dieses Scorings soll das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse abgeschätzt werden und dazu beitragen, vor allem die Patientengruppen mit niedrig bis moderat erhöhtem Risiko frühzeitig einer adäquaten Therapie zuzuführen. Der Anteil der Hypertoniker, die trotz antihypertensiver Therapie einen unzureichend eingestellten arteriellen Hypertonus aufweisen, ist im Jahr 2019 weltweit betrachtet bei den Frauen mit knapp 24 % und bei den Männern mit rund 20 % nicht unerheblich (13). Zudem wird der weltweite Anteil der Hypertoniker mit einer resistenten arteriellen Hypertonie auf ca. 10 % geschätzt (14). Dabei handelt es sich um eine Hypertonieform, die klinisch definiert ist als Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg trotz der Einnahme von drei oder mehr verschiedenen Antihypertensiva in maximaler oder klinisch tolerierbarer Dosierung, von denen eines ein Diuretikum ist oder ein Blutdruck $< 140/90$ mmHg bei der Verwendung von vier oder mehr Antihypertensiva. Die Hintergründe für ein unzureichendes Therapieansprechen sind bislang nicht vollständig verstanden. Calhoun et al. führt in seiner Arbeit Daten aus der Framingham-Studie an, in der sich ein höheres Alters, Diabetes mellitus, eine Adipositas, linksventrikuläre Hypertrophie und chronische Nierenerkrankung als Prädiktoren für einen unzureichend einzustellenden arteriellen Hypertonus zeigten (15). Die arterielle Steifigkeit, die sich als wichtiger unabhängiger Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko in verschiedenen Populationen herauskristallisiert hat, spiegelt dabei den kumulativen Effekt kardiovaskulärer Risikofaktoren auf große Arterien wider. Insbesondere das Alter (16) und der arterielle Hypertonus spielen eine wesentliche Rolle in der Entwicklung der Steifigkeit, sodass sie als wichtiges Tool zur Risikostratifikation im Hypertoniemanagement angesehen wird (17), (18). Gurunathrao et al. konnte zeigen, dass Probanden mit einem Alter zwischen 60 und 80 Jahren eine

Verschlechterung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Vorliegen eines prähypertensiven Stadiums (120-139 mmHg SBP / 80-89 mmHg DBP) im Vergleich zu gleichaltrigen normotensiven Probanden bei ansonsten nivellierten kardiovaskulären Komorbiditäten aufwies (19). Mithilfe eines Mausmodelles zeigte sich unterdessen das Zusammenspiel zwischen einem gestörten Fettstoffwechsel und der Entwicklung einer arteriellen Gefäßsteifigkeit. Interessanterweise konnte ein arterieller Hypertonus durch Vorliegen einer Adipositas und der damit einhergehenden Verschlechterung der arteriellen Gefäßsteifigkeit induziert werden. Nach Normalisierung der Metabolik zeigte sich eine Verbesserung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Blutdruckwerte, sodass der arterielle Hypertonus als Folge der verschlechterten Steifigkeit und weniger als Ursache dieser angesehen wurde (20). Im Rahmen der Framingham-Studie konnten diese Annahmen nochmals bestätigt werden, indem eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit mit einem höheren Risiko für das Auftreten von Bluthochdruck assoziiert war (21). Somit scheint die Gefäßversteifung bei gleichzeitigem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren ein wesentlicher Prozess sowohl bei der Entwicklung als auch bei dem Progress eines arteriellen Hypertonus zu spielen und könnte das häufig beobachtete Phänomen des Therapieversagens antihypertensiver Therapie erklären. Welche Mechanismen die Brücke zwischen Gefäßsteifigkeit und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren darstellen ist nicht abschließend geklärt. Bislang existiert keine kausale Therapie zur Behandlung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, allerdings tragen die meisten blutdrucksenkenden Medikamentenklassen, insbesondere Antagonisten des RAAS und einige Antidiabetika zu einer wirksamen Senkung der Aortensteifigkeit sowohl kurz- als auch langfristig bei (22). Ob eine gezielte Reduktion der Aortensteifigkeit auch das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verbessert, wird derzeit in der ersten randomisierten kontrollierten Studie in Frankreich (SPARTE) untersucht (23). Die Tatsache, dass sich der Einsatz von RAAS-Blockern wirksam hinsichtlich einer Steifigkeitsreduktion zeigte, legt eine wesentliche Rolle des RAAS in diesem Prozess nahe und wird in den weiteren Ausführungen diskutiert.

2.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit und endotheliale Dysfunktion – ein Kontinuum?

Um mögliche Einflüsse des RAAS auf das arterielle Gefäßsystem zu verstehen, ist es zunächst unabdingbar die häufig in der Literatur verwendeten Begrifflichkeiten der arteriellen Gefäßsteifigkeit und endothelialen Dysfunktion näher zu erläutern. Eine Differenzierung beider Begrifflichkeiten ist von Bedeutung, da sie prinzipiell zwei

unterschiedliche, klinisch messbare Gefäßpathologien bedingen – die Arteriosklerose oder Arterienversteifung und die Atherosklerose als Vollbild der endothelialen Dysfunktion (siehe auch Kapitel 2.2.1). Während die arterielle Gefäßsteifigkeit hauptsächlich durch pathologische Prozesse in der Gefäßmedia bestimmt wird, findet die endotheliale Dysfunktion ihren Ursprung auf Ebene der Intima. Mit der Entwicklung zahlreicher Messmethoden ist es heutzutage möglich, eine Differenzierung der Entitäten vorzunehmen. Dabei macht man sich die strukturgebenden Eigenschaften der Media und die Funktion des Endothels bei der Vasomotorik zunutze. Die Pathomechanismen, welche die jeweilige Veränderung bedingen sind komplex und beim Studium der Literatur wird deutlich, dass die Entitäten aufgrund der beteiligten Mediatoren, Zytokinen und Rezeptoren letztendlich ineinander überzugreifen scheinen. Zieman et al. beschreibt die Entwicklung der arteriellen Gefäßsteifigkeit als eine komplexe Interaktion zwischen zellulären und strukturellen Komponenten des Gefäßes, die zum einen durch das steigende Alter physiologisch beeinträchtigt, zum anderen aber auch durch hämodynamische (Scherstress) und extrinsische Faktoren wie Hormone und Glukose-/Fettstoffwechsel beeinflusst werden. Hier wird auch die Rolle der endothelialen Dysfunktion als ein Baustein der Pathogenese beschrieben (24). Obwohl viele Studien bislang die endotheliale Dysfunktion als Hauptkomponente bei der Entwicklung der Gefäßversteifung bewerteten, legen neuere Studien nahe, dass sie Folge der Versteifung sein könnte und die Gefäßversteifung durch die Fehlfunktion des Endothels mit atherosklerotischen Vorgängen an der Intima wiederum einen Progress erfährt. In einer Untersuchung von Peng et al. beispielsweise konnte in einem Gefäßmodell gezeigt werden, dass es zu einem Rückgang der NO-Synthase-Aktivität (NOS) der Endothelzelle kommt, wenn eine mangelnde Gefäßcompliance vorliegt (25).

2.2.1 Endotheliale Funktion und Dysfunktion

Das Endothel bildet die innerste Grenzschicht des Gefäßes und übernimmt eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Gefäßfunktion. Durch autokrine und parakrine Wirkweise ist es in der Lage über Zytokine, Adhäsionsmoleküle und vasoaktive Stoffe wie NO sowohl den Gefäßtonus und die Adhäsion von Monozyten und Thrombozyten zu regulieren als auch das fibrinolytische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten (26). Eine chronische Beeinträchtigung des Endothels durch kardiovaskuläre Risikofaktoren oder lokale Entzündung führt neben der Entwicklung

einer Gefäßversteifung langfristig auch zu einer endothelialen Dysfunktion (27). Diese ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Apoptose von Endothelzellen und verminderte endotheliale Regeneration. Infolge einer vermehrten Migration von Entzündungszellen in die Gefäßwand und einer gesteigerten Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen kommt es letztendlich zu einer Bildung atherosklerotischer Plaques, die bei Ruptur eine Gewebeischämie durch thrombotischen Verschluss der Arterie herbeiführen (28), (29). Giannotti et al. beschreibt die endotheliale Dysfunktion auch als Vorstufe der Atherosklerose (28). In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die auf eine Rolle von Angiotensin II (Ang II) bei der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion hindeuten. Hierbei handelt es sich weniger um die Folgen seiner blutdrucksteigernden, als vielmehr um die pleiotropen Effekte des Hormons, welche auf zellulärer und molekularer Ebene sowohl proinflammatorische, profibrotische als auch prothrombotische Prozesse initiieren. Ang II aktiviert hierzu den Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT₁R), der auf Gefäß- und Entzündungszellen exprimiert wird und erhöht dadurch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Der vermehrte oxidative Stress induziert seinerseits die Apoptose der Endothelzellen und verstärkt die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen (30), (31). Auch Aldosteron kann über Mineralokortikoidrezeptoren eine endotheliale Dysfunktion initiieren, indem es durch seine prooxidative, proinflammatorische und profibrotische Wirkung ein vaskuläres Remodeling unterhält (32) (siehe hierzu Kapitel 2.6.2).

2.2.2 Atherosklerose vs. Arteriosklerose

Die Unterscheidung zwischen Arteriosklerose und Atherosklerose ist wichtig, da es sich prinzipiell um zwei verschiedene Entitäten handelt (33). Atherosklerose ist eine multifokale, immunoinflammatorische Erkrankung mittelgroßer und großer Arterien, bei der das Endothel, die Leukozyten und die intimalen glatten Muskelzellen eine wichtige Rolle spielen. Die endotheliale Dysfunktion wird hierbei als grundlegender Prozess in der Entwicklung der atherosklerotischen Erkrankung verstanden. Als Folge des inflammatorischen Prozesses kommt es unter Beteiligung der Monozyten und der vermehrten Phagozytose von LDL-Cholesterin schließlich zur namensgebenden Plaquetbildung. Sowohl das Geschlecht, Lebensalter, Hypercholesterinämie, Rauchen, erniedrigtes HDL-Cholesterin, arterielle Hypertonie, positive Familienanamnese hinsichtlich Myokardinfarkte, Diabetes mellitus als auch Hypertriglyzeridämie sind wichtige Risikofaktoren für das Auftreten von

Atherosklerose (34). Arteriosklerose hingegen ist ein pathologischer Prozess, der seinen Ursprung in der Media des arteriellen Gefäßes hat. Sie ist durch einen Elastinverlust gekennzeichnet und betrifft vor allem die herznahen Gefäße. Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese und der daraus resultierenden Gefäßpathologie ergeben sich notwendigerweise unterschiedliche Detektionsstrategien. Bei Vorliegen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit kann somit nicht grundsätzlich auf das Vorliegen einer Atherosklerose geschlossen werden vice versa, wenngleich beide Entitäten ähnliche Risikofaktoren aufweisen und aufgrund der derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse ein fließender Übergang beider Prozesse hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen ist.

2.2.3 Rolle der herznahen Gefäße bei der Arterienversteifung

Herznahe Arterien haben die Aufgabe, den pulsatilen Blutfluss in eine quasi-laminare Strömung umzuwandeln. Dies ist aufgrund der elastischen Eigenschaften der Arterien möglich, indem sie den Druck, der durch das ausgeworfene Blut entsteht (systolischer Druck) und eine Dehnung der arteriellen Gefäßwand bewirkt, in Form von elastischer Energie zunächst speichern. Mit Beginn der Diastole kommt es aufgrund des Abfalls des systolischen Drucks zu einem retrograden Blutfluss hin zur Aortenklappe, bis sich diese letztendlich schließt. Unter dem Einfluss der in der Gefäßwand gespeicherten Energie kann das Blut nun während der Diastole in den Körperkreislauf ausgeworfen werden. Studien haben gezeigt, dass die Intima bezüglich der elastischen Eigenschaften der Arterien eine verschwindend geringe Rolle spielt. Hauptdeterminante für diese Anpassungsfähigkeit des Gefäßsystems stellt hingegen die Media dar (35). Sie ist aufgrund ihres Arrangements aus Elastin, glatten Muskelzellen, Kollagen und Mucopolysacchariden in der Lage, das Ausmaß des Gefäßlumens während eines Herzzyklus bedarfsgerecht zu ändern. Wie man heute weiß, variiert die Anordnung der Mediakomponenten je nach Lokalisation des Gefäßes. Während herznahe Arterien einen höheren Anteil an elastischen Fasern aufweisen, findet sich in der Peripherie ein deutlich höherer Anteil an kollagenen und muskulären Fasern (36). Evolutionär hat sich diese Verteilung bewährt, da die großen Druckschwankungen nahe dem Herzen wie oben beschrieben größere elastische Eigenschaften erfordern, während in der Peripherie die Vasomotorik zur Steuerung der orthostatischen Anpassung und Thermoregulation im Vordergrund steht. Aufgrund dieser unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften ergeben sich hinsichtlich des vaskulären Remodelings – ein wesentlicher Schritt in der

Entwicklung der Gefäßversteifung – je nach Gefäßtyp unterschiedliche Konsequenzen (37). Während bei beiden Gefäßen eine Zunahme des Media-Lumen-Verhältnisses zu erkennen ist, zeigt sich lediglich bei den großen Arterien eine Zunahme der Media-Querschnittsfläche (CSA) (Abb. 1).

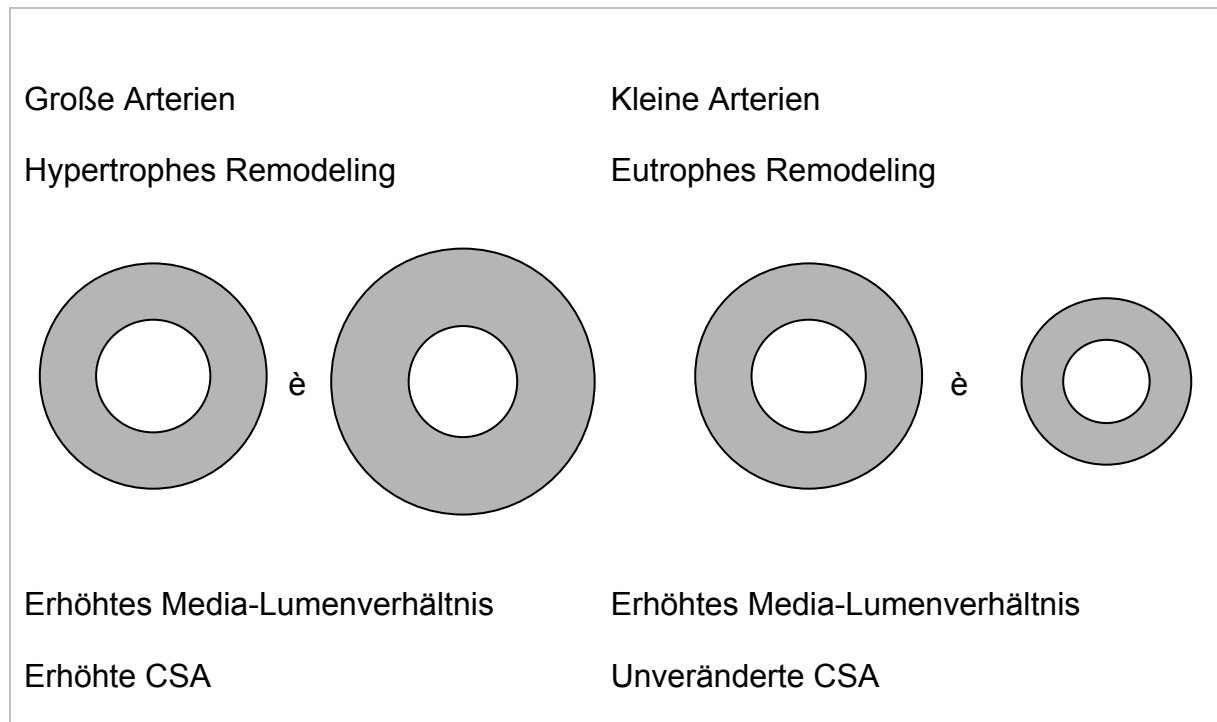


Abb. 1: Vaskuläres Remodeling großer Arterien und der Widerstandsgefäße

CSA: Cross-Sectional Area (Mediadicke), in Anlehnung an (37).

Gründe hierfür liegen u.a. in der Hypertrophie der glatten Muskelzellen in Kombination mit Akkumulation von extrazellulären Matrixproteinen wie beispielsweise Kollagen (hypertrophes Remodeling). Bei den Widerstandsgefäßen kommt es vielmehr zu einer chronischen Kontraktion der glatten Muskelzellen mit der Konsequenz der Steigerung des peripheren Widerstandes (38), (39).

2.2.4 Arterielle Gefäßsteifigkeit und ihre Determinanten

Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird maßgeblich von der Media-Eigenschaft bestimmt und ist Ausdruck der Gefäßwandrigidität. Untersuchungen haben gezeigt, dass mit zunehmendem Alter die arterielle Gefäßsteifigkeit physiologisch zunimmt (17). Der Prozess der Gefäßalterung ist charakterisiert durch eine Reduktion der elastischen Fasern mit einer Erhöhung des Kollagenanteils. Es führt zu einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit mit konsekutivem Verlust der elastischen Speicherkapazität. Die Veränderungen der Media betreffen in erster Linie die herznahen elastischen Arterien, während periphere Arterien wie etwa die Brachial- oder Radialarterie

weniger betroffen sind (16). Bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (40), (41), arterielle Hypertonie (42), Hypercholesterinämie (43), Adipositas (44) und Rauchen (45) sowie Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung (46), (47) kann der Alterungsprozess der Arterien um ein Vielfaches gesteigert sein. Dieses Phänomen wird in der Literatur als vorzeitige Gefäßalterung (EVA) beschrieben (48). Ursache ist ein inadäquater Umbauprozess der Gefäßwand, der mit einer Entzündungsreaktion in Bezug steht. Die Folge des Complianceverlustes ist vor allem eine Erhöhung des zentralen Blutdrucks infolge einer verfrühten Wiederkehr der reflektierten Pulswelle aus der Peripherie. Der gesteigerte Blutdruck seinerseits verstärkt durch Erhöhung der Wandspannung die Zunahme des Kollagenanteils der Media (49) – ein *circulus vitiosus* entsteht. Eine nachhaltige Beeinträchtigung der vaskulären Dämpfungsfunktion der herznahen Aorta durch Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit führt zu einer erhöhten Nachlast des Herzens mit der langfristigen Konsequenz einer Linksherzhypertrophie, Herzinsuffizienz sowie beeinträchtigten myokardialen Durchblutung. Die verstärkte Pulsation in der Mikrozirkulation geht zudem mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfall (50), Demenz (51) und Niereninsuffizienz (52) einher. Damit ist der zentrale Blutdruck in seiner Aussagefähigkeit hinsichtlich Endorganschaden und Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dem peripher gemessenen Blutdruck deutlich überlegen (53). Weitere pathophysiologische Bedingungen, die mit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit in Verbindung gebracht werden, umfassen niedriges Geburtsgewicht (54), mangelnde körperliche Aktivität (55), familiäre Vorgeschichte von Bluthochdruck, Diabetes mellitus (56), und/oder Myokardinfarkt (57) und genetische Polymorphismen (58). Eine salzreiche Ernährung erhöht die arterielle Steifheit vor allen Dingen bei älteren Menschen, indem sie den Tonus der glatten Muskelzellen erhöht, die Kollagenproduktion anregt und die Endothelschädigung begünstigt (59). Homocystein, welches einen altersbedingten Anstieg zeigt, konnte als unabhängiger Prädiktor für die arterielle Gefäßsteifigkeit identifiziert werden (60). Prolaktin kann in den frühen Wechseljahren ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung von Arteriosklerose spielen, indem es den zentralen/peripheren Blutdruck und die arterielle Gefäßsteifigkeit beeinflusst (61). Nicht zuletzt wird die Rolle von Aldosteron bei dem vaskulären Remodeling diskutiert. Mögliche Mechanismen könnten neben der Beteiligung von Endothelin, Ang II, Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) und Wachstumsfaktoren auch der oxidative Stress sein (62) (siehe auch Kapitel 2.6.2).

Ergänzend liegen zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten vor, die den Zusammenhang zwischen Renin und kardiovaskulären Erkrankungen zeigen konnten (siehe Kapitel 2.6.1).

2.2.5 Pathomechanismen bei der Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Mechanismen, die im Einzelnen zu den berichteten Umbauprozessen führen sind vielseitig. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Beteiligung der Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) bei dem Kollagenabbau in der Media nachgewiesen. Sie sorgt unter physiologischen Bedingungen und im Zusammenspiel mit weiteren Enzymen für die Homöostase zwischen dem Extrazellulärmatrixauf- und -abbau der Gefäßwand. Interessanterweise zeigte sich in einem Modell mit induziertem arteriellen Hypertonus eine gesteigerte Proteinase-Aktivität, um einem durch Scherstress getriggerten vaskulären Umbauprozess entgegenzuwirken. Sowohl das Alter als auch das Voranschreiten eines arteriellen Hypertonus scheinen die Funktion der Proteinase jedoch nachhaltig zu beeinträchtigen und bei Abwesenheit der MMP-9-Aktivität kommt es letztendlich zu einer Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit (63) (64). Eine weitere wichtige Erkenntnis hinsichtlich der Genese von arterieller Gefäßsteifigkeit erbrachte die Untersuchung der Glykationsendprodukte (AGE's), die vor allem bei Diabetikern aufgrund eines vermehrten Anfalls und bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankungen aufgrund einer verminderten Ausscheidung in beträchtlichem Maße anfallen. AGE's sind in der Lage hydrolyseresistente Kollagennetze in der Media zu formen, die per se die Gefäßcompliance verschlechtern. Ferner kommt es zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Funktion, indem sie eine Vasokonstriktion durch Hemmung der NO-Freisetzung aus dem Endothel veranlassen. Atherosklerotische Vorgänge werden durch AGE's unterstützt, indem sie die Freisetzung von Zytokinen fördern, den oxidativen Stress erhöhen und letztendlich zu einer vermehrten Oxidation von LDL beitragen (65). An dem Beispiel der AGE's wird das enge Zusammenspiel zwischen den Vorgängen in der Media und dem Endothel der Gefäße und nicht zuletzt auch der fließenden Übergang zwischen Arteriosklerose und Atherosklerose (siehe hierzu Kapitel 2.2.2) deutlich. In Abgrenzung zu der intimalen Kalzifikation als Grundlage der Atherosklerose existiert zudem das Phänomen der medialen Elastokalzinose (MEC), eine diffusere Anreicherung von Kalziumsalzen, welche die elastischen Fasern der Media in ihrer Funktion nachhaltig beeinflussen (66). Sie ist sowohl mit dem Alter, Diabetes als auch mit der chronischen Niereninsuffizienz assoziiert (67), (68). Eine

Sonderform stellt die Mönckeberg Sklerose der Femoralarterien dar. Die Tatsache, dass Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis (69), die systemischen Vaskulitiden (70) und der systemische Lupus erythematodes mit einer erhöhten Steifigkeit assoziiert sind, unterstreicht die Rolle der Entzündung bei der Versteifung großer Arterien. Eine Untersuchung aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie in Mainz konnte unlängst eine starke Assoziation zwischen Markern der Inflammation (CRP) und Gerinnung (Fibrinogen) zur arteriellen Gefäßsteifigkeit (repräsentiert durch den SI) nachweisen. Probanden mit Biomarker- und SI-Werten oberhalb des Median hatten dabei ein höheres 10-Jahres Risiko für das Auftreten von tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall und damit verbunden ein schlechteres Outcome als Probanden mit Werten unterhalb des Median (71).

2.2.6 Verbesserung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die arterielle Gefäßsteifigkeit besitzt als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine additive prognostische Wertigkeit über die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren hinaus (72), (73), (74), (75). Es gibt bislang wenige Untersuchungen, die einen direkten Zusammenhang zwischen der RAAS-Aktivität und der arteriellen Gefäßsteifigkeit herstellen konnten. Klinische Studien haben dennoch gezeigt, dass RAAS-blockierende Antihypertensiva (ACE-Hemmer, AT₁R-Blocker und Aldosteronantagonisten) die arterielle Steifigkeit durch eine Reduktion der PWV unabhängig von der Blutdrucksenkung verbessern (76). Diesbezüglich konnten Daten aus der CAFE-Kohorte, eine Subgruppenanalyse aus der ASCOT-Studie nachweisen, dass die Senkung eines erhöhten Pulsdrucks der zentralen Aorta, der durch die arterielle Steifigkeit bedingt ist, zu signifikant weniger kardiovaskulären Ergebnissen führte. Dabei hat sich im Vergleich zweier Therapieregime eine Kombination aus Calciumkanalblocker und ACE-Hemmer in der Reduktion des zentralen systolischen Drucks der Kombinationstherapie mit Betablocker und Thiazid überlegen gezeigt, wenngleich beide Behandlungsschemata ähnliche Werte in der Senkung des peripheren Blutdrucks bewirken konnten (77). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der REASON-Langzeitstudie, bei der sich die Therapie mit Perindopril gegenüber Atenolol überlegen zeigte hinsichtlich der Reduktion des SBP und des Pulsdruckes (78). Ferner wurde in einer Untersuchung von Karalliedde et al. nachgewiesen, dass Valsartan in Kombination mit HCT bei Patienten mit Diabetes und arterieller Hypertonie eine signifikant größere Reduktion der arteriellen

Gefäßsteifigkeit herbeiführen konnte als eine Kombination von Amlodipin mit HCT, wemgleich beide eine ähnliche Blutdrucksenkung erzielten (79). Aus diesem Grund ist die pharmakotherapeutische Intervention mittels RAAS-Blockade eine wichtige Behandlungsmodalität für alle Patienten, die an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, unabhängig davon, ob ein arterieller Hypertonus vorliegt oder nicht. Gründe für die Verbesserung der Arterienversteifung könnten in einer Reduktion der Mediafibrosierung liegen. Darüber hinaus modulieren ACE-Hemmer möglicherweise die Freisetzung von Bradykinin und NO, was zu einer Modulation der Endothelfunktion führt. Eine Reduktion der Gefäßsteifigkeit konnte für weitere Pharmaka wie Lipidsenker (Statine) und Antidiabetiker (Thiazolidinedione, auch Glitazone) nachgewiesen werden (6). Im Gegensatz dazu zeigen Thiazid-, Schleifendiuretika und Betablocker trotz blutdrucksenkender Wirkung keinen Einfluss auf die Gefäßsteifigkeit. Gründe hierfür können beim Betablocker in der Verlangsamung und Verlängerung des systolischen Blutausschlags liegen mit der Konsequenz, dass die reflektierte Pulswelle früher in die Systole einfällt. Bezüglich einer Kausaltherapie konnte erstmalig ein Medikament namens Alagebrium (ALT-711) entwickelt werden, welches in der Lage ist, die durch AGE's entstandenen Quervernetzungen der elastischen Fasern zu lösen und die Gefäßsteifigkeit zu verbessern (65). Obwohl Alagebrium einige wichtige AGE-Quervernetzungen brechen kann, gibt es keine Hinweise darauf, dass es gegen die am weitesten verbreitete Quervernetzung durch Glucosepan wirksam ist. Neben der pharmakologischen Intervention kann neben Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren durch moderates Ausdauertraining (80), moderaten Alkoholkonsum (81) und reduzierten Salzkonsum (82) die arterielle Gefäßsteifigkeit verbessert werden. Zudem finden sich Hinweise, dass Isoflavone (83) einen positiven Einfluss auf die Arterienversteifung haben.

2.3 Pulswellenanalyse von Druckpuls und Volumenpuls

Die Druckpulswellenanalyse hat sich über die Jahre als bewährtes Verfahren zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit gezeigt (84). Sie erlaubt, anders als bei der klassischen Sphygmomanometrie des Oberarms die Erfassung wichtiger funktioneller Gefäßparameter (z.B. PWV, Alx) und liefert Zusatzinformationen hinsichtlich Risikostratifikation, differentialtherapeutischer Überlegungen und individueller Therapiesteuerung (85), (86), (87), (88). Auch die nichtinvasiven Messungen der Volumenpulsparameter haben zunehmend an Aufmerksamkeit

gewonnen, nicht zuletzt aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber der Druckpulswellenanalyse hinsichtlich der einfacheren Durchführbarkeit sowie anwenderunabhängigen Reproduzierbarkeit (89), (90), (91). Es hat sich gezeigt, dass die digitale Volumenpulsanalyse (DVP) gut mit dem Goldstandard PWV zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und dem Alter korreliert (92), (93), (90). Anders als die Druckpulsmessung (Bestimmung mittels Applanationstonometrie) basiert die DVP auf dem Prinzip der digitalen Photoplethysmographie. Infrarotlicht der Wellenlänge 940 nm wird dabei mittels Fingerclip durch den Finger gesendet. Durch die Pulsation und der damit verbundenen Änderung des Blutvolumens kommt es zur Veränderung der Lichtabsorption. Die Menge des absorbierten Lichts ist dabei proportional zum Blutvolumen. Die gewonnene Volumenpulswelle ähnelt erstaunlicherweise der Druckpulskurve und ist ebenfalls charakterisiert durch einen frühen systolischen Peak und einen zweiten diastolischen Peak, der die Pulswelle der Peripherie reflektiert (Abb. 2). Die digitale Volumenpulswelle hat eine charakteristische Inzisur oder auch Wendepunkt (IP) während der Abwärtsphase. Der IP hat die Tendenz bei generalisierter systemischer Vasokonstriktion anzusteigen, während die Form des digitalen Volumenpulses bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Arteriosklerose verloren geht und die Reboundwelle gänzlich mit der systolischen Welle zu einer Dreiecksform verschmilzt. Der IP wird mit Nitraten dosisabhängig gesenkt und kann zur Beurteilung der Endothelfunktion verwendet werden.

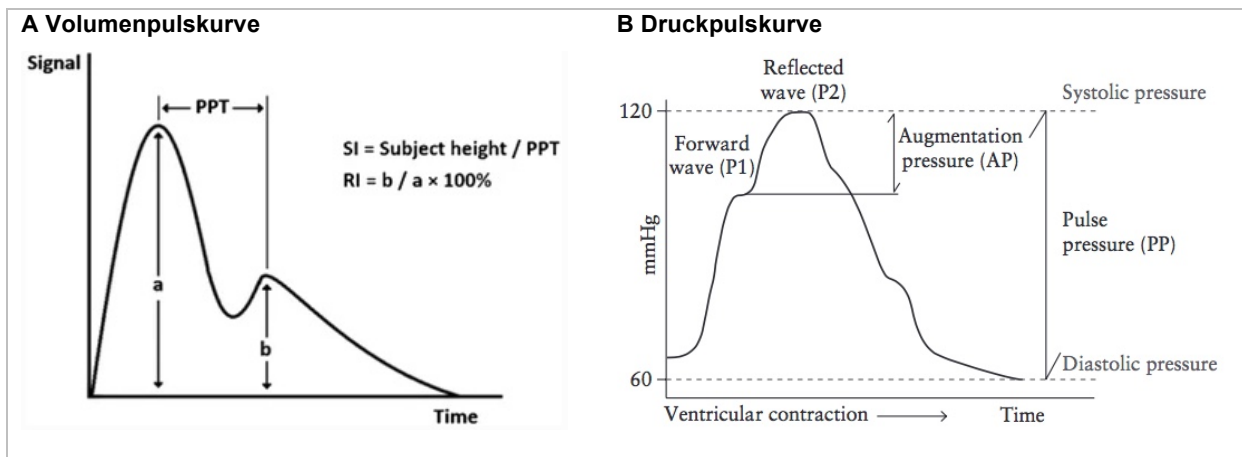


Abb. 2: Vergleich Volumenpuls- und Druckpulscurve

A Volumenpulscurve; a: Peak des Volumenpuls während der Systole, b: Peak des Volumenpuls während der Diastole, PPT: Peak to Peak Time, SI: Stiffness Index (errechnet aus Probandengröße in Meter/PPT), RI: Reflektionsindex (errechnet aus $b/a \times 100$); übernommen aus (94).

B Druckpulscurve; P1: ursprünglicher systolischer Peak und Wende- oder Inflektionspunkt durch Eintreffen der reflektierten Welle, P2: Peak nach Augmentation der reflektierten Welle auf den systolischen Peak, AP: Augmentation Pressure (in mmHg) als Druckanstieg durch die Überlagerung der Ventrikeldruckkurve und der reflektierten Welle, PP: Pulse Pressure (in mmHg) oder Blutdruckamplitude, Errechnung des Augmentationsdruck (AIx) mittels Quotient aus Augmentationsdruck durch Pulsdruck (PP); übernommen aus (95).

Die Pionierarbeit von Takazawa et al. hat erstmalig zeigen können, dass der DVP der Karotisdrukswelle ähnelt und bei der Anwendung gefäßerweiternder und gefäßverengender Medikamente ebenfalls gleichsinnig variiert (96). Milliasseau et al. und Allen et al. haben sich zudem mit der Interpretation des DVP befasst und in diesem Zusammenhang die Beziehung zwischen beiden Entitäten sowie den möglichen Transfer der digitalen Volumenpulsmessung auf den peripheren Druckpuls untersucht. Sie haben nachweisen können, dass die mechanischen Eigenschaften der Gefäße im Finger über den Herzzyklus konstant bleiben und dass eine Änderung des Gefäßdurchmessers durch die Volumenänderung eine komplexe aber konsistente Beziehung zur Änderung des arteriellen Drucks aufweist (92), (97). Durch Anwendung einer mathematischen Übertragungsfunktion konnten sie zeigen, dass die physiologischen Determinanten der DVP denen des Radialdruckpulses ähnlich sind. Dieser lineare Zusammenhang blieb bei normotonen Probanden, Hypertonikern und sogar unter Einfluss von vasodilatierenden Substanzen wie dem Nitroglycerin bestehen (92).

Zusammenfassend ermöglicht die DVP-Messung die indirekte Untersuchung der strukturellen Integrität von großen und kleinen Arterien gleichzeitig und erlaubt die Identifizierung von scheinbar gesunden Personen mit subklinischer Atherogenese und vorzeitiger Arteriosklerose (98). Weitere Stärken der Methode liegen in der zusätzlichen Bestimmung des Reflektionsindex (RI) als Marker für den Gefäßtonus

und der Endothelfunktion durch Einsatz von Salbutamol, wodurch eine differenzierte Beurteilung des arteriellen Gefäßsystems möglich wird.

2.4 Methoden zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit hat in den vergangenen Jahren eine enorme Entwicklung erfahren, nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass im Fokus unseres derzeitigen pathophysiologischen Verständnisses von CVD die Atherosklerose und die altersbedingte Arteriosklerose stehen (99) (100), von denen bekannt ist, dass sie die Eigenschaften der Gefäßwände verändern und die arterielle Steifigkeit erhöhen (18), (50). (101), (102). Messungen der arteriellen Steifigkeit sind als unabhängige Marker für CVD anerkannt und haben dadurch sowohl prognostische als auch diagnostische Bedeutung (103). Neben direkten Verfahren zur Bestimmung der regionalen, lokalen oder systemischen arteriellen Gefäßsteifigkeit kann man die arterielle Gefäßsteifigkeit auch mittels der Wellenreflexionsanalyse indirekt bestimmen. Laurent et al. hat die verfügbaren Devices übersichtlich zusammengefasst (6). Die meisten verfügbaren Methoden zur Messung der arteriellen Steifigkeit haben sich als technisch schwierig und zeitaufwendig erwiesen (6).

2.4.1 Pulswellengeschwindigkeit

Als Goldstandard zur direkten Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit hat sich die Messung der PWV durchgesetzt. Sie gibt die Geschwindigkeit wieder, mit der sich die Druckwelle, die durch die systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird, entlang des arteriellen Gefäßbaumes ausbreitet. Diese Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle steht dabei in einer inversen Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterie, d.h. dass die PWV in steiferen Gefäßen höher ist. Die Messung der Carotis-Femoral-PWV (c-f-PWV) ist in Abb. 3 illustriert und stellt den zeitlichen Verlauf der PWV zwischen der Femoral- und Karotisarterie mit Hilfe der EKG-gesteuerten Applanationstonometrie (auch via IKG-Kurve durch Impedanzmessung möglich) über die Fuß-zu-Fuß-Methode dar. Die PWV kann anhand verschiedener Wellenformen gemessen werden einschließlich über Druck (Applanationstonometrie, mechanischer Sensor), Dehnung (Echotracking) und Fluss (Doppler). Die PWV ergibt sich aus der Zeit in Sekunden, die die Pulswelle benötigt, um sich über die Weglänge zu bewegen ($PWV = L/\Delta t$) in Meter pro Sekunde.

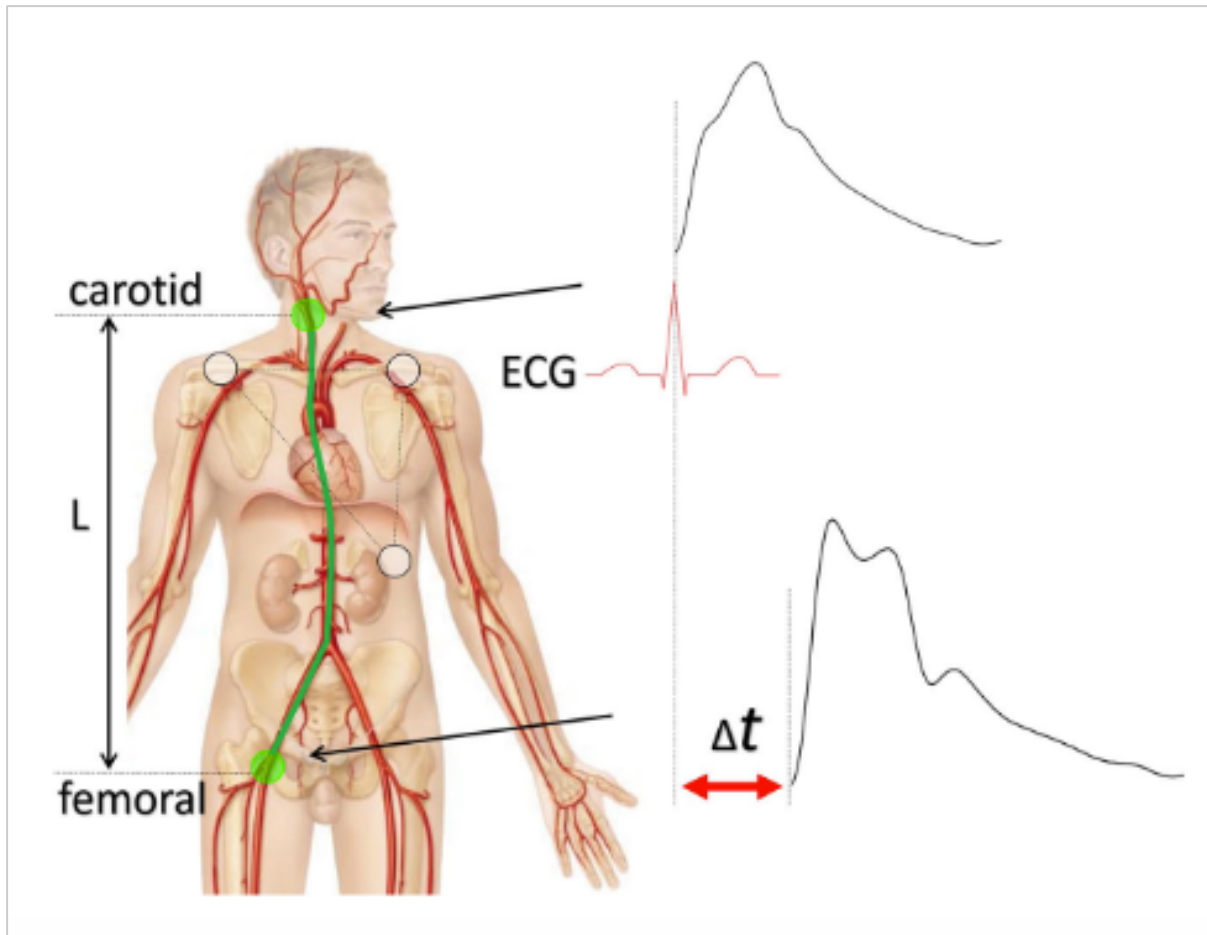


Abb. 3: Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit

Messung der Aortensteifigkeit unter Verwendung der Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit (c-f PWV); ECG: Electrocardiogram, Δt : Delta t als die Zeit in Sekunden, die von der Pulswelle für die Wegstrecke (L) in Metern benötigt wird. Berechnung der PWV = $L/\Delta t$; übernommen aus (104).

Der additive Wert der PWV wurde über die traditionellen Risikofaktoren, einschließlich SCORE und dem Framingham Risk Score hinaus in mehreren Studien aufgezeigt (74). Aufgrund dieser prognostischen Wertigkeit hat sie zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und des hypertoniebedingten Endorganschadens in der Behandlung von Hypertonikern Berücksichtigung gefunden. In einer Longitudinalstudie konnte unterdes gezeigt werden, dass der prädiktive Wert der PWV gerade bei hypertonen Patienten mit niedrig bis moderatem Risiko gemäß dem Framingham Risk Score höher lag als bei Patienten mit hohem Risiko. Somit profitieren vor allem die Patienten mit niedrig bis moderat erhöhtem Risiko von der Risikobewertung mittels PWV (18). Referenzwerte für die PWV sind in gesunden Populationen und bei Patienten mit erhöhtem CV-Risiko verfügbar (105). Eine PWV >10 m/s gilt – konservativ geschätzt – als signifikante Veränderung der aortalen Funktion bei Hypertonikern mittleren Alters. Es fällt eine nichtlineare Zunahme der PWV um mehr als das Doppelte im Alter auf. In Querschnittsstudien hat man einen

Anstieg der aortalen PWV von 0,4 m/s zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nachgewiesen, während ein Anstieg um 1,8 m/s zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr zu verzeichnen war (106). Dieses Phänomen spiegelt den Anstieg des Pulsdrucks und die hohe Prävalenz der isolierten systolischen Hypertonie ab dem 50. Lebensjahr wider, deren Pathophysiologie entscheidend durch die erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit determiniert wird (6). Wenngleich die Datenlage hinsichtlich der PWV exzellent ist, gibt es auch bei dieser Methode Limitationen, die ihren unproblematischen und flächendeckenden Einsatz wiederum erschweren. Dies umfasst beispielsweise die Abstandsmessung zur Bestimmung der Weglänge bei der c-f PWV. Diese ist bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Adipositas deutlich erschwert, da eine abdominale Adipositas, insbesondere bei Männern und eine große Oberweite bei Frauen ungenaue Werte liefern kann. Bereits kleine Ungenauigkeiten können den absoluten Wert der PWV beeinflussen, wobei der absolute Fehler bei der Bestimmung der Transitzeit größer ist, je kürzer der Abstand zwischen zwei Messstellen ist. Des Weiteren kann sich die Aufzeichnung der femoralen Druckwellenform bei Patienten mit Diabetes und peripherer Arterienerkrankung sehr schwierig gestalten. Bei Vorliegen einer Aorten-, Iliacal- oder proximalen Femoralstenose beispielsweise kann die Druckwelle abgeschwächt werden und verzögert sein.

2.4.2 Bestimmung des Stiffness Index mittels digitaler Volumenpulsanalyse

Ein weiterer interessanter und alternativer Ansatz könnte daher die Bestimmung des Stiffness Index darstellen, der aus der Analyse des DVP abgeleitet wird und eine nichtinvasive indirekte Methode zur peripheren Messung der arteriellen Steifigkeit darstellt (107). Er weist eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie die PWV bei der Identifizierung von Patienten mit latenter CVD auf (108) und spiegelt die systemische arterielle Gefäßsteifigkeit wider (109) (110), anstatt ähnliche Informationen wie die zentrale PWV zu liefern. Er errechnet sich aus dem Quotienten der Probandengröße und der Zeit zwischen beiden Wellenpeaks (PPT), die sich bei der DVP-Messung ergeben (Abb. 2). Er zeigt physiologischer Weise ebenfalls eine altersabhängige Zunahme. Der Grund hierfür liegt in der altersbedingten Abnahme der elastischen Fasern in den arteriellen Gefäßen. Die Versteifung führt zu einer gesteigerten Pulswellengeschwindigkeit. Der Abstand zwischen Systole und Diastole nimmt aufgrund der schnelleren Wiederkehr der Pulswelle ab und damit wird die PPT kleiner. Typische Werte für einen SI eines Zwanzigjährigen liegen bei etwa 5 - 8 m/s,

während die Werte eines Sechzigjährigen schon bei 6 - 10 m/s liegen können. In einer Studie von Gunarathne hat sich der SI als Marker zur kardiovaskulären Risikobewertung gegenüber den klassischen Risikoscores wie etwa dem HeartScore und Framingham-basiertem Risikoscore überlegen gezeigt. Grund hierfür könnte die mathematische Kombination der absoluten Werte der kardiovaskulären Risikofaktoren als ganzheitlicher Ansatz sein, die nur begrenzt den direkten Bezug zu den zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen erkennen lässt. So zeigten erstaunlicherweise 16 % der Personen im höheren SI-Terzil einen CVD-Risikoscore im unteren Bereich (98). Die Messung des SI kann daher bei der frühzeitigen Identifizierung von Risikopersonen ohne etablierte Risikoindizes wie Bluthochdruck oder Cholesterinwerte hilfreich sein und derartigen Personenkreisen größere Beachtung schenken.

2.5 Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) als multimodales System

Das RAAS nimmt als zirkulierende Enzym-Proteinkaskade eine zentrale Rolle bei der Homöostase des Blutdruckes ein. Die wesentlichen Komponenten und die Funktionsweise des RAAS sind in Abb. 4 illustriert und werden im Folgenden näher erläutert.

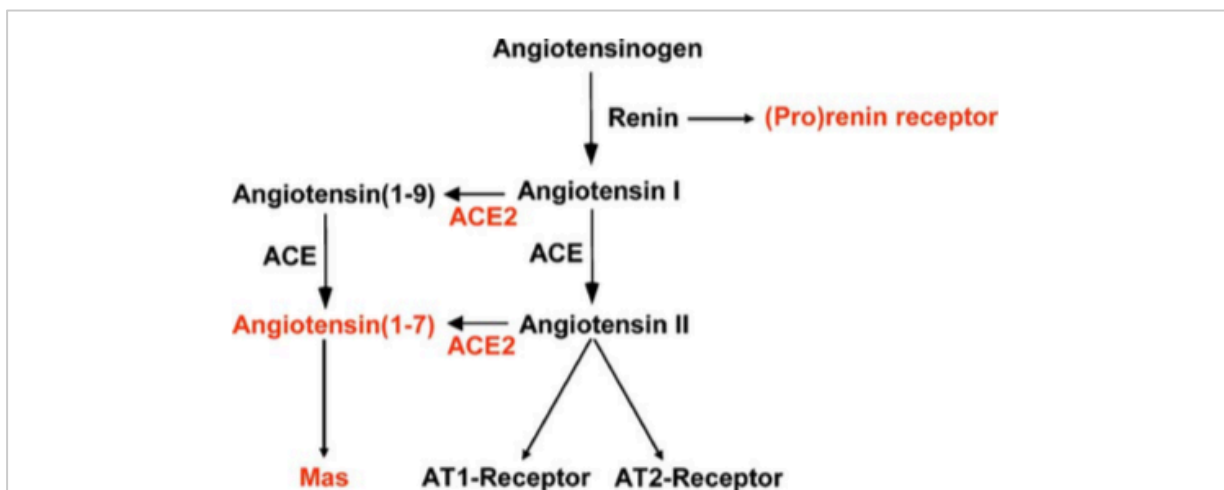


Abb. 4: Komponenten und Funktionsweise des RAAS

ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, AT1-Receptor: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT₁R), AT2-Receptor: Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor (AT₂R), Mas: G-Protein-gekoppelter Rezeptor; übernommen aus (111).

Ang II als Haupteffektor des Systems entfaltet seine blutdrucksteigernde Wirkung über den AT₁R (112), (113), (114) und stimuliert die Aldosteronsynthese und -sekretion. Das aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde stammende Mineralokortikoid Aldosteron bildet die Endstecke der RAAS-Kaskade und trägt zu

der Blutdrucksteigerung bei, indem es über einen intrazellulären Rezeptor der Tubuluszelle die Expression von luminalen Natrium-Kanälen (ENaC) und Kalium-Kanälen (ROMK) sowie der basolateral gelegenen Natrium-Kalium-ATPase fördert. Die dadurch gesteigerte Natriumresorption ermöglicht aufgrund des osmotischen Effektes eine blutdrucksteigernde Wasserresorption. Gleichzeitig werden Kalium-Ionen und Protonen eliminiert. Damit es nicht zu einem Überschießen der AT₁R-vermittelten Reaktionen kommt, entsteht Ang II aus einer fein regulierten enzymatischen Reaktion. Die gezielte Freisetzung der Aspartylprotease Renin aus den Myoepithelzellen des juxtaglomerulären Apparates stellt dabei den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, sodass Renin das Schlüsselement bei der Aktivierung und der Fähigkeit der Regulation der Kaskade ist (115). Der juxtaglomeruläre Apparat als funktioneller Zellverband innerhalb des Nephrons (kleinste funktionelle Einheit der Niere), der den Glomeruli unmittelbar anliegt, besitzt dabei die Funktion eines „Messensors“ und kann durch seine anatomische Nähe zu weiteren Strukturen auf verschiedene Stimuli mit einer Reninfreisetzung reagieren:

- Blutdruckabfall im Gefäßsystem und die konsekutive Stimulation von Barorezeptoren des Vas afferens, dem blutzuführenden Schenkel des Nephrons (116)
- Absinken der NaCl-Konzentration führt zu einer Stimulation von Osmorezeptoren der Macula densa, einem Zellverband dicht gestellter Zellen der distalen Tubuluswand, die in engem Kontakt mit den übrigen Anteilen des juxtaglomerulären Apparates steht (117)
- Sympathikusaktivierung führt zu einer Stimulation von β 1-Rezeptoren der Reninspeichernden Zellen (118)

Man hat die bisherige Vorstellung verlassen, dass das RAAS lediglich ein eindimensionales System mit Proteolysecharakter darstellt. Vielmehr handelt es sich um ein Konstrukt mit zahlreichen Rezeptoren und multifunktionalen Enzymen. Hier wäre Angiotensin (1-7) und sein G-Protein-gekoppelter Rezeptor Mas als wichtiger Gegenspieler zu der klassischen ACE/Ang II/AT₁R-Achse zu nennen. Angiotensin (1-7) entsteht aus Ang II, indem es von ACE 2, einem dem ACE sehr ähnlichen Enzym hydrolysiert wird (119). Angiotensin (1-7) bewirkt eine Freisetzung von vasodilatierenden Substanzen wie beispielsweise NO, Prostaglandin E₂ und Bradykinin und konterkariert damit die Effekte des Ang II hinsichtlich

Vasokonstriktion, Proliferation und Fibrose. In einer Untersuchung von de Almeida et al. konnte an Ratten gezeigt werden, dass Angiotensin (1-7) in transgenen Ratten, die ein Angiotensin (1-7)-produzierendes Fusionsprotein überexprimierten unter der Behandlung mit einem Aldosteronanalogon (DOCA) signifikant weniger Hypertension, linksventrikuläre Hypertrophie und diastolische Dysfunktion zeigten als Ratten, die das entsprechende Gen nicht exprimierten (120). In einem anderen Ratten-Modell konnte unter Einsatz eines Mas-Rezeptor-Agonisten die Entwicklung einer postischämischen Herzinsuffizienz deutlich abgeschwächt werden (121). Zudem scheint Angiotensin (1-7) das Auftreten von postischämischen Arrhythmien zu senken (122). Ein weiteres Peptid ist das Angiotensin (1-9), welches durch eine ACE 2-abhängige Spaltung aus Angiotensin I (Ang I) entsteht und sowohl die physiologischen als auch die pathophysiologischen Wirkungen von Ang II reguliert. Neuere Daten aus experimentellen Modellen zu Bluthochdruck und Herzinsuffizienz haben gezeigt, dass Angiotensin (1-9) das Herz und die Blutgefäße vor einem nachteiligen kardiovaskulären Umbau schützt und die Herzfibrose bei Ratten mit Bluthochdruck reduziert. Diese Effekte werden durch den AT₂R vermittelt (123). Der AT₂R wirkt den proliferativen Eigenschaften des AT₁R ebenfalls entgegen. Dies konnte in einer experimentellen Arbeit von Nakajima et al. gezeigt werden, indem durch die Überexpression von AT₂R in ballongeschädigten Karotisarterien von Ratten die neointimale Formation abgeschwächt wurde. In gezüchteten glatten Muskelzellen verminderte die AT₂R-Transfektion außerdem deren Proliferation (124). Ferner hemmt eine AT₂R-Überexpression in Tubulusepithelzellen alle Diabetes-induzierten Nierenveränderungen (125). Die pleiotropen Effekte der RAAS-Hormone sind immer wieder Bestandteil wissenschaftlicher Diskussionen zu dem Thema kardiovaskulärer Erkrankungen und lassen die Komplexität des RAAS in diesem Setting erahnen. Im Folgenden werden diese näher erläutert.

2.6 RAAS und das kardiovaskuläre System

Die Suche nach neuartigen Biomarkern als Prädiktoren für das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose der Betroffenen hat in den letzten Jahren an großer Bedeutung gewonnen. In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, dass das RAAS nicht nur eine Rolle bei der kardiovaskulären Regulation und Homöostase des Flüssigkeitsvolumens spielt, sondern auch an Prozessen des Zellwachstums beteiligt ist (126). Bei chronischer Stimulation kann es die Entwicklung und den Progress kardiovaskulärer Erkrankungen fördern. Die biologischen Korrelate reichen dann von

der klassischen Hypertrophie, endothelialen Dysfunktion und arteriellen Gefäßsteifigkeit bis hin zum „cardiac remodeling“ (127). In diesem Zusammenhang ist das Wissen über die gewebespezifische Ausstattung mit RAAS-Komponenten von großer Bedeutung. Man vermutet, dass diese über auto- und parakrine Wirkweise die lokale Regulation von Gewebe- und Organfunktion übernehmen und bei chronischer Stimulation die Funktion der Gewebe nachhaltig beeinträchtigen. Zu den untersuchten Organen hinsichtlich RAAS-Komponenten zählen das Knochenmark (128), Gehirn (129, 130), Pankreas (131), Herz (130), die Gefäße (130), Gonaden und Plazenta (132) und die Nebenniere (130). Besonders zu erwähnen ist die Beteiligung des vaskulär lokalisierten RAAS bei dem vaskulären Remodeling infolge von erhöhtem oxydativen Stress sowie Inflammation im vaskulären Gewebe bei Vorliegen von Adipositas und Diabetes (133), (134), (135). Zudem scheinen erhöhte Ang II- und Aldosteronspiegel eine Dysfunktion des Fettgewebes herbeizuführen (136), (137). Man vermutet, dass Ang II nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Zelldifferenzierung und dem Wachstum von Adipozyten einnimmt (138), indem es die Prostaglandinsynthese anregt (139), sondern bei Überstimulation eine Fehlfunktion des Fettgewebes und eine Adipositas-induzierte Entzündung hervorzurufen scheint. Die phänotypischen Veränderungen reichen von einer Hypertrophie der Adipozyten bis hin zu einer lokalen Entzündungsreaktion im Gewebe, welche die Adipozytenfunktion einschließlich den Insulin-Signalweg nachhaltig zu beeinträchtigen scheint. Dies würde auch das klinische Phänomen erklären, weshalb bei Fettleibigkeit häufig die Entwicklung eines Diabetes zu beobachten ist. Diese Annahme wird gestützt durch zwei große, randomisierte Präventionsstudien wie etwa der Captopril Prevention Project-Study (CAPPP) (140) und der Heart Outcomes Prevention Evaluation-Study (HOPE) (141), bei denen die Inzidenz von Typ-2-Diabetes und Diabetes-assoziierten Endpunkten mit dem Einsatz der ACE-Hemmer Captopril und Ramipril bei Hypertonikern mit Adipositas reduziert werden konnte.

2.6.1 Renin und kardiovaskuläre Erkrankungen

Renin hat sich in mehreren Studien als ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität in Hochrisikopopulationen gezeigt. Bereits eine Querschnittsstudie aus dem Jahre 1972 konnte die Annahme stützen, dass Renin ein potentieller Risikofaktor für die Entwicklung CVD sein könnte. Demzufolge schienen Hypertoniker mit niedriger PRA – verglichen zu Probanden mit hoher PRA – hinsichtlich des Auftretens CVD geschützt zu sein, trotz ähnlicher Ausprägung

des Hypertoniegrades und der linksventrikulären Hypertrophie (142). Die unten stehende Tabelle (Tab. 1) fasst eine Auswahl an klinische Studien zusammen, die sich mit Renin als kardiovaskulären Biomarker beschäftigt haben.

Tab. 1: Klinische Studien zu Renin als kardiovaskulärer Biomarker

| Referenz | Probandenkollektiv | Follow-up | Ergebnis |
|---|---|--|--|
| Gonzalez et al. (2011) (143) | Hypertensive Patienten | 16 Jahre | Erhöhte PRA erhöht die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität |
| Aldermann et al. (1991) (144) | Patienten mit leichter bis mäßiger arterieller Hypertonie | 8,3 Jahre | Erhöhte PRA ist mit einem erhöhten Myokardinfarkt-Risiko assoziiert |
| Verma et al. (2011) (145) HOPE-Studie | Patienten mit stabiler chronischer Gefäßerkrankung und/oder Diabetes mellitus und einem CV-Risikofaktor | 4,5 Jahre | Erhöhte PRA ist ein unabhängiger Prädiktor für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse und Mortalität |
| Muhlestein et al. (2010) (146) Intermountain heart collaborative Study | Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder >70 %iger Stenose, normaler LV-Funktion und ohne vorherigen Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz | Mindestens 3 Jahre (im Mittel 6,4 +/- 3,2 Jahre, Maximum 14,6 Jahre) | Erhöhte Baseline-PRA ist mit erhöhter kardialer Morbidität/Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert |
| Tomaschitz et al. (2011) (147) | Patienten, die einer Koronarangiographie unterzogen wurden | 9,9 Jahre | Erhöhte PRC ist mit einer erhöhten CV-Mortalität assoziiert |
| Rouleau et al. (1994) (148) | Patienten nach Myokardinfarkt | 38 +/- 6 Monate | Erhöhte PRA ist mit erhöhter CV-Morbidität/-Mortalität und Entwicklung einer Herzinsuffizienz assoziiert |
| Kamon et al. 2019 (149) | Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die einer Notfallkoronarangiographie unterzogen wurden | 4,5Jahre +/-3,1 Jahre | Erhöhte PRA ist mit einem schlechten Outcome (MACE) und Hospitalisierung aufgrund akuter Herzinsuffizienz bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt assoziiert |
| Rachwan et al. 2019 (150) | Vorgeschichte von HF, erhöhte natriuretische Peptide, Anzeichen und Symptome von HF, einen systolischen Blutdruck >120 mmHg und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zwischen 20-75 mL/min/1,73 m ² | 30 Tage | Erhöhte Baseline-PRA ist mit einem erhöhten Risiko für HF-Rehospitalisierung oder Tod nach 30 Tagen verbunden |
| Latini et al. (2004) (151) | Patienten mit moderater bis schwerer Herzinsuffizienz | 23 Monate | Erhöhte PRA ist mit erhöhter CV-Morbidität und Gesamtmortalität assoziiert |
| Masson et al. (2010) (152) Val-HeFT Study | Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz | 30 Monate | Erhöhte PRA ist ein starker und unabhängiger Prädiktor für die CV-Mortalität |
| Volpe et al. (2010) (153) | Patienten mit Herzinsuffizienz | 15 Jahre | Erhöhte PRA ist in der univariaten Analyse mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert |

| | | | |
|-----------------------------|---|-----------------|---|
| Vergaro et al. (2010) | Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unter optimaler Therapie | mit 22,6 Monate | Erhöhte PRA ist mit einer erhöhten Inzidenz von CV-Ereignissen assoziiert |
| Rockman et al. (1989) (154) | Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Folge einer KHK | mit 8 Jahre | Erhöhte-Baseline-PRA ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität und Tod aufgrund eines Low-output assoziiert |

PRA: Plasma-Renin-Aktivität, PRC: Plasma-Renin-Konzentration, CV: kardiovaskulär, LV: links ventrikulär, MACE: major adverse cardiac events, HF: Heart failure, KHK: Koronare Herzkrankheit; in Anlehnung an (155).

Bei allen Studien handelt es sich um Assoziationsstudien, die in erster Linie Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie etwa arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz und stattgehabtem Myokardinfarkt untersuchten. Die Beobachtungszeit betrug dabei zwischen 30 Tage bis hin zu 16 Jahre. In dem überwiegenden Teil der Studien kam die Bestimmung der PRA zum Einsatz, da diese eine bislang etablierte Bestimmungsmethode darstellt, was den direkten Vergleich zu den hier vorliegenden Ergebnissen nur bedingt ermöglicht. Es fand sich im Zusammenhang mit erhöhten PRA eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität und/oder Gesamtmortalität sowohl bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK als auch bei Patienten mit Myokardinfarkt. In der HOPE-Studie beispielsweise war eine hohe PRA – verglichen mit einer niedrigen PRA – mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulären Tod bei Patienten mit Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus und mindestens einem zusätzlichen CV-Risikofaktor assoziiert (145). Ähnliche Beobachtungen fanden sich in einer klinischen Studie von Goncalves et al., bei der sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen zirkulierenden Plasma-Reninspiegeln und der arteriosklerotischen Belastung in der Arteria carotis und peripheren Arterien bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes unabhängig vom systolischen Blutdruck und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemäß den Framingham-Kriterien zeigte. Bemerkenswerterweise war die PRA und die arterielle Gefäßsteifigkeit bei Probanden mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Probanden ohne Typ-2-Diabetes erhöht und zeigten eine Risikofaktor-unabhängige Assoziation mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen sowohl bei Probanden mit als auch ohne Typ-2-Diabetes, sodass ein Renin-vermittelter Effekt auf das Gefäßsystem eine Rolle spielen könnte (156). Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Arbeiten, dass eine Insulinresistenz die Expression von Renin stimuliert und dieses zu einer Progression von Arterio- und Atherosklerose bei Typ-2-Diabetes beitragen kann. In der Studie fanden sich in Aufarbeitungen von

Carotis-Endarteriektomien jedoch keine oder lediglich schwache Assoziationen zwischen den Plasma-Reninspiegeln und der Expression von proinflammatorischen Zytokinen, fibrösen Proteinen und glatten Muskelzellen in arteriosklerotischen Plaques (156). Nichtsdestotrotz zeigen Daten aus einer prospektiven Studie, dass eine erhöhte PRA auch in einer hypertensiven Population mit einem erhöhten Myokardinfarkttrisiko verbunden ist trotz Normalisierung der Hauptrisikofaktoren und der Einführung einer antihypertensiven Therapie mit ähnlicher blutdrucksenkender Wirkung in allen Renin-Gruppen (144). Eine Arbeit von Gonzalez et al. identifiziert Renin sogar als einen robusten und spezifischen Marker für CV-Erkrankungen und schlägt vor, das Renin den klassischen Framingham-Risikoscore in seiner Vorhersage hinsichtlich der CV-Mortalität ergänzen könnte (143). Inwieweit Renin tatsächlich eine direkte Wirkung auf das Gefäßsystem hat bleibt umstritten. Zum jetzigen Zeitpunkt kann nicht ausgeschlossen werden, dass Renin als Reaktion auf eine fortschreitende Verschlechterung der Gefäßerkrankung oder der kardialen Dysfunktion ansteigt und somit eher eine Folge als eine Ursache des Fortschreitens der CV-Erkrankung darstellt. Klar ist, dass eine erhöhte PRA von zentraler Bedeutung im Setting kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. Fortschritte in der pharmakologischen Therapie zur Hemmung des RAAS haben dieses pathophysiologische Schlüsselkonzept bestätigt, indem der Einsatz von RAAS-Blockern zu einer signifikanten Reduktion der CV-Morbidität und -Mortalität geführt hat. Interessanterweise verbessern auch die direkten Renininhibitoren (DRIs) hämodynamische, kardiovaskuläre Parameter wie etwa den gesamten peripheren Widerstand, den arteriellen Blutdruck und den linksventrikulären Massenindex in ähnlichem Ausmaß, wie sie mit anderen RAAS-Blockern beobachtet wurden, wenngleich keine Verbesserung des Outcomes der Patienten durch den additiven Einsatz von DRIs beobachtet werden konnte (157). Neuere Arbeiten haben sich nach Entdeckung des gewebespezifischen RAAS mit der Rolle des Proreninrezeptors (PRR) genauer beschäftigt und herausgefunden, dass nach Bindung von Prorenin und Renin über den PRR zellspezifische, intrazelluläre Vorgänge wie beispielsweise die Phosphorylierung von MAPKs und ERK 1/2 initiiert werden. In der Folge kommt es zur Hochregulierung von profibrotischen Genen, die für TGF- β 1, PAI-1 sowie Kollagen und Fibronectin kodieren. Zeitgleich steigt durch die Prorenin-PRR-Bindung die Produktion von COX2, p38 MAPK/Hsp27, PI3K sowie p85 und PLZF (Transkriptionsrepressor), welcher durch einen Feedbackmechanismus die

Expression von PRR drosselt (158). In der Summe sämtlicher Signaltransduktionswege kommt es sowohl zur Intensivierung der zellulären Proliferation, zu profibrotischen sowie inflammatorischen Effekten als auch zum Umbau des Zytoskelettes.

2.6.2 Aldosteron und das kardiovaskuläre System

Es gibt belastbare Daten, welche die Annahme stützen, dass Aldosteron eine wichtige Rolle in der vaskulären Entzündungsreaktion spielt, indem es Adhäsionsmoleküle, Chemo- und Zytokine sowie Wachstumsfaktoren hochreguliert, die ihrerseits die Rekrutierung und Adhäsion von Entzündungszellen an dem vaskulären System fördern (159), (160). Dabei können sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen am Gefäßsystem beobachtet werden. Blanco-Rivero et al. haben in einem Tierexperiment bei einer chronischen Verabreichung von Aldosteron sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Ratten eine blutdruckunabhängige reduzierte Acetylcholin-vermittelte Gefäßrelaxation in der Aorta der Tiere nachweisen können. Darüber hinaus ging dieser Effekt nicht mit Veränderungen des Blutdrucks und damit ohne Erhöhung des hämodynamischen Stresses einher (161). Zusätzlich zu den funktionellen Veränderungen beeinflusst Aldosteron die Gefäßzusammensetzung in der Form, als dass hieraus eine strukturelle Veränderung im Sinne einer Zunahme der Mediadicke und einer arteriellen Versteifung resultiert (162). Interessanterweise zeigen die funktionellen Veränderungen im Sinne einer endothelialen Dysfunktion in kleinen Gefäßen eine spätere Manifestation im Vergleich zu den strukturellen Veränderungen. Dieses Phänomen fand sich beispielsweise bei Patienten mit leichter arterieller Hypertonie, bei denen eine strukturelle Veränderung in den subkutanen Widerstandsarterien viel früher auftrat und stärker ausgeprägt war als die endotheliale Dysfunktion (163), (164).

In einer Beobachtungsstudie über vier Jahre waren erhöhte Aldosteronspiegel innerhalb des physiologischen Bereichs in einer Gruppe normotensiver Probanden mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie assoziiert (165). Und auch in einer Arbeit von Meneton et al. konnten erhöhte Aldosteron- und erniedrigte Reninwerte mit einem Anstieg des Blutdrucks und einer Zunahme der Hypertonie-Inzidenz bei einer Gruppe normotoner Probanden mittleren Alters in Verbindung gebracht werden (166). Experimentelle Untersuchungen und klinische Studien zeigen wiederum, dass

eine langfristige Exposition gegenüber erhöhten Aldosteronspiegeln zu Herz- und Gefäßschäden führt (167), (168). Ergebnisse aus einer Arbeit von Bernini haben dies bestätigen können, indem eine arterielle Hypertonie, die mit einem chronischen Aldosteronüberschuss assoziiert war, in einem größeren Ausmaß vaskuläre Veränderungen induzierte als normale Aldosteronspiegel. Die vermehrten vaskulären Kollagenablagerungen führten letztendlich zu vaskulärer Fibrose der untersuchten Karotisarterien und vermehrter zentraler Arteriensteifigkeit (169). Somit scheint Aldosteron per se für vaskuläre morphologische und funktionelle Schäden verantwortlich zu sein, was das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und die erhöhte Rate an kardiovaskulären Komplikationen von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus erklären würde (170). Ergänzend konnte bei diesem Patientenkollektiv eine Häufung des metabolischen Syndroms nachgewiesen werden, was auf ein Zusammenspiel zwischen Aldosteron, Insulinresistenz und der Adipozytenfunktion hindeutet (171). Aor et al. betont dabei die Bedeutsamkeit des Crosstalks zwischen Angiotensin und Aldosteron bei der Induktion der Insulinresistenz und unterstreicht die Beteiligung des Mineralocorticoidrezeptors (MR) bei der Modulation von oxidativem Stress, verminderter Bioverfügbarkeit von NO, endothelialer Dysfunktion und arterieller Steifigkeit. Die Relevanz der MR-Signalgebung wird durch die Insulinresistenz bei Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus (172) und durch die Korrelation der Plasma-Aldosteronspiegel mit dem BMI und der Insulinresistenz bei normotensiven Probanden (173) nochmals deutlich. Obwohl die genaue Rolle von Aldosteron in dem besagten Setting noch nicht vollständig verstanden ist, wurde in verschiedenen Krankheitsmodellen eine Verbesserung der endothelialen Funktion nach Behandlung mit MR-Antagonisten nachgewiesen (174), (175), (176), (177). Die Blockade des MR durch Spironolacton führte zu weniger lokaler Entzündung und zu einer reduzierten Gefäßsteifigkeit in Nagetiermodellen mit Hypertonie und Insulinresistenz (174), (176), (177), (178).

2.7 Aldosteron-Renin-Quotient in der klinischen Praxis

Die ARR hat sich seit der Einführung durch Hiramatsu et al. im Jahr 1983 als Screeningparameter für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus bewährt. Daher wird die Berechnung des Quotienten bereits seit 2008 in den Leitlinie der endokrinen Gesellschaft für Hochrisikogruppen der hypertensiven Patienten und solchen mit Hypokaliämie empfohlen (179), (180). Ein hoher ARR-Wert findet sich gehäuft bei Patienten mit arterieller Hypertonie in der Primärversorgung (181) und

hat sich als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten mit essentieller Hypertonie gezeigt (182). Mulatero und seine Kollegen konnten in der letztgenannten Patientengruppe eine beträchtliche Prävalenz an Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nachweisen, sodass ein Screening bei Patienten mit arteriellem Hypertonus als sinnvoll erscheint (183). Dennoch ist der flächendeckende Einsatz des Quotienten aufgrund zahlreicher Einflüsse nicht als unproblematisch anzusehen. Für die ARR-Bestimmung ist es unerlässlich, eine präzise Detektion des Plasma-Reninspiegels zu erhalten und eine Untergrenze für den zirkulierenden Plasma-Aldosteronspiegel zu bestimmen. Außerdem sind einige klinische Umstände mit Einfluss auf die Renin- und Aldosteronspiegel zu berücksichtigen, da sie das ARR-Ergebnis nachhaltig beeinflussen können und eine Interpretation erschweren oder gar unmöglich machen können. Die Vielfalt der Renin- und Aldosteron-Assays ist mit den Jahren beträchtlich angewachsen und hat zu einer erheblichen Variation der Ergebnisse und Einheiten geführt. Hieraus ergeben sich zudem Problemen in der Formulierung allgemeiner Referenzwerte. Die Sensitivität und Spezifität der ARR variiert je nach Methode und Wahl des Cut-offs zum Teil erheblich. Mit der Einführung der vollautomatisierten CLIA's zur Bestimmung der PRC und PAC hat sich eine praktikable Alternative zu den konventionellen Methoden gefunden. In einer Arbeit von Manolopoulou et al. korrelierten die PAC und PRC signifikant mit den Werten der derzeit verfügbaren Methoden und es ergab sich ein ARR-Cut-off-Wert von 1,12 mit einer Sensitivität von 98,9 % und eine Spezifität von 78,9 % (184). Trotz der Vorteile eines automatisierten Verfahrens wie etwa ein schneller Probendurchsatz und die untersucherunabhängige Bestimmung ergeben sich auch Grenzen der Methode. Bei einer Studie von Schirpenbach et al. zeigten sich beispielsweise bei der Bestimmung der Aldosteronwerte unter der Verwendung des automatisierten Verfahrens der Firma Nichols rund 50 % falsch negative Ergebnisse sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Probanden mit essentieller Hypertonie nach Kochsalzbelastung (185). Stowasser und Gordon sehen daher den Einsatz dieser Methode bei der Diagnosesicherung eines primären Hyperaldosteronismus aufgrund der Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses als problematisch an (186).

2.7.1 Beeinträchtigung der ARR durch Medikamenteneinnahme

Williams et al. haben festgestellt, dass die Interpretation der ARR bei Patienten mit antihypertensiver Therapie aufgrund der veränderten Hormonspiegel fehlerbehaftet

sein kann (187). Die Einnahme von Betablockern kann beispielsweise zu falsch positiven ARR-Ergebnissen führen, da es zu einer schnelleren Suppression der Reninfreisetzung im Vergleich zu Aldosteron kommt (188). Medikamente wie etwa Diuretika (189) (inklusive kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton, Amilorid und Triamteren), ACE-Hemmer, AT₁R-Blocker (190) (negatives Feedback von Ang II auf Renin) und Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker (191) (interferieren die intrazelluläre calciumabhängige Aldosteronproduktion) hingegen führen häufig zu falsch negativen ARR-Ergebnissen (192), (193). Die DRI's zeigen, je nachdem, wie Renin gemessen wird, einen ambivalenten Einfluss auf die ARR. Wird bei der ARR-Berechnung die PRA verwendet, kommt es häufig zu falsch positiven Ergebnissen, wohingegen bei der Verwendung der PRC eher eine falsch negative ARR resultiert (194). Williams et al. schlagen daher vor, das PA-Screening mittels ARR möglichst noch vor Einleitung der medikamentösen Therapie und damit bei therapienaiven Patienten durchzuführen, um die medikamentösen Einflüsse möglichst gering zu halten (187). Ist dies nicht möglich, empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Endokrinen Gesellschaft die Beurteilung der ARR unter einer standardisierten Medikation mit einem alpha-adrenergen Rezeptorblocker, Hydralazin und/oder einem Kalziumkanalblocker wie Verapamil (CCB, vorzugsweise aus der Nicht-Dihydropyridin-Subklasse), da diese keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die ARR gezeigt haben (179). Eine Arbeit von Jansen et al. hat sich mit der Zuverlässigkeit der ARR-Ergebnisse unter Einnahme einer nicht standardisierten antihypertensiven Therapie beschäftigt und festgestellt, dass die Sensitivität erhebliche Einbußen verzeichnet. Dennoch resultiert aus einem Absenken des Cut-off-Wertes zwar eine verbesserte Sensitivität, jedoch mit einem erheblichen Verlust an Spezifität (195).

Neben dem Einfluss antihypertensiver Therapie wird in der Literatur auch immer wieder von dem RAAS-beeinflussenden Effekt nichtsteroidaler antiinflammatorischer Wirkstoffe (NSAIDs) berichtet. Sie unterdrücken einerseits die Reninfreisetzung durch Induktion einer renalen Natrium- und Wasserretention. Gleichzeitig fördern sie die Retention von Kalium, was zu einer Stimulation der Aldosteronproduktion und einer weiteren Erhöhung der ARR führt (196).

2.7.2 Einfluss von Renin auf die ARR

Da die ARR sehr stark von den Reninwerten abhängig ist, sind die Renin beeinflussenden Umstände von sehr großer Bedeutung (193), (197). Sealey et al.

hat zeigen können, dass bei gleichbleibendem PAC von 20 ng dl^{-1} und einer PRA von $1 \text{ ng ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$ eine Abnahme der PRA um $0,1 \text{ ng ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$ die ARR um zwei Einheiten erhöht. Zwischen $0,5$ und $0,4 \text{ ng ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$ resultiert bereits eine um zehn Einheiten höhere ARR (198). Da die zirkulierenden Plasma-Renin-Konzentrationen extrem gering sind, bedarf es Methoden mit hoher Empfindlichkeit (198). Unter physiologischen und zahlreichen pathologischen Bedingungen bestimmt die Menge an Renin die Aktivität des gesamten RAAS. Daher hat sich in der klinischen Praxis zunächst die Bestimmung der PRA durchgesetzt und spiegelt die Fähigkeit des Enzyms, Angiotensinogen in Ang I umzuwandeln wider. Neben den etablierten indirekten Radioimmunoassays (RIA) wurden zudem die neueren Flüssigkeitschromatografie-Tandem-Massenspektrometrie-Methoden (LC-MS/MS) entwickelt. Jedoch ist die Assay-Präzision sowie die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Laboratorien ein relevantes Problem. Gründe hierfür liegen beispielsweise an der Plasmamanipulation zur Optimierung der Ang I-Bildung während der Inkubation, an dem Einfluss der Angiotensinogen-Konzentration auf die Renin-Kinetik und an der erhöhten Ungenauigkeit durch die Berechnung der Differenz von zwei Messungen. Zeitgleich handelt es sich nach wie vor um zeitintensive Messmethoden, wengleich eine Arbeitsgruppe um Popp et al. mit einer automatisierten Methode eine wesentlich effizientere Variante entwickelt haben (iMALDI) (199). Fischer et al. schlägt daher die Bestimmung der PRC anstelle der PRA vor, da sie Vorteile hinsichtlich der Probenaufbereitung, einfacheren Durchführbarkeit und einer besseren Präzision bietet (200). Zu den derzeit verfügbaren Verfahren zählen die direkten Radioimmunoassays (RIA), immunoradiometrischen Assays (IRMA) sowie die (vollautomatisierten) immunochemiluminometrischen Assays (ICMA). Olivieri et al. konnte eine gute Korrelation zwischen der PRA und der DRC nachweisen (181). Iervasi et al. fand in dem Vergleich zwischen der Renin-Bestimmung mittels CLIA und den klassischen IRMA's sowie RIA's eine gute analytische Leistung hinsichtlich kürzerer Durchlaufzeit, besserer Präzision und Praktikabilität und eine gute klinische Leistung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung, ähnlich der Aldosteron- und PRA-Messung (201). Zudem hat die Renin-Messung mittels Chemilumineszenz-Methode den Vorteil einer besseren inter- und intralaboratorischen Reproduzierbarkeit (202). Seit Etablierung der Assays zur Bestimmung der PRC in der klinischen Praxis haben mehrere Studien die ARR unter

Verwendung der PRC bei Patienten mit essentieller Hypertonie untersucht (203), (204), (205), (206), (207), (208), (209). Eine Arbeitsgruppe um Glinicki hat die konventionelle ARR (Berechnung mittels PRA) mit der ADRR (Bestimmung mittels PRC) verglichen und aufgrund der einfacheren Probenverarbeitung bei der PRC-Bestimmung als vorteilhaft angesehen (210). Eine Studie von Dorrian et al. hat ebenfalls den Vergleich der ADRR mit der ARR unternommen und festgestellt, dass im Vergleich mit der aktivitätsbasierten ARR von 0,750 pmol/L zusammen mit einem Aldosteronwert von 0,300 pmol/L ein konzentrationsbasierter ARR-Wert von 0,35 pmol/L/mIU/ml mit einer ausreichenden Sensitivität (100 %) und Spezifität (93 %) gleichzusetzen ist. Damit wurde die gleiche Gruppe von Patienten wie bei dem aktivitätsbasierten Screening-Test identifiziert jedoch mit dem Vorteile eines höheren Durchsatzes (206). Lonati et al. fand bei der Berechnung der ARR unter Verwendung der PRC und des konventionellen Schwellenwerts von weniger als 3,7 keine falsch positiven Ergebnisse in der Rückenlage mit einer Spezifität von 100 %. Zudem zeigte sich nur ein geringer Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die Sensitivität (211). Ein Nachteil bei der Verwendung der PRC ergibt sich jedoch bei der Bestimmung sehr geringer Renin-Konzentrationen. Hier kommt möglicherweise eine Interferenz durch Prorenin zum Tragen, weshalb einige Untersucher einen Cut-off-Wert der PRC von mindestens 6 und 5 mU/l als sinnvoll erachten (205), (208). Prorenin zirkuliert als inaktive Vorstufe im Plasma aus noch ungeklärten Gründen in einer bis zu 100-mal höheren Konzentration als Renin (212). Dabei kann Prorenin sowohl proteolytisch als auch nicht-proteolytisch durch Säure- oder Kälteaktivierung (zwischen 4° C - 5° C) aktiviert werden und bei der Renin-Bestimmung interferieren (206). Die nicht-proteolytische Aktivierung ist ein reversibler Prozess und verleiht Prorenin ebenfalls eine enzymatische Aktivität, auch wenn diese bei der Kryoaktivierung lediglich bei 15 % liegt (213), (214). Bereits in der präanalytischen Phase kann dem Phänomen der Spontanaktivierung entgegengewirkt werden, indem eine zeitnahe Zentrifugation der entnommenen EDTA-Probe vorgenommen wird. Kann das Blut nach der Zentrifugation nicht sofort der Analyse zugeführt werden, sollte das Plasma rasch eingefroren werden. Ein Auftauen der Probe während der Lagerung oder auf dem Transport zum Labor gilt es zu vermeiden und gefrorenes Plasma sollte vor dem Assay schnell und einmalig aufgetaut werden (215).

2.7.3 Einfluss von Aldosteron auf die ARR

Der Aldosteronspiegel im Plasma ist im Vergleich zu den anderen zirkulierenden Steroiden um Größenordnungen niedriger und kann die exakte Bestimmung von Aldosteron durch die gegebene Gefahr der Kreuzreaktivität erschweren. Wenngleich die Möglichkeiten der laborchemischen Bestimmung von Aldosteron vielseitig sind, hat die Spezifität bei der Wahl des Assays aufgrund dieser Problematik den größten Stellenwert erlangt. Der Chemilumineszenz-Immunoassay erfüllt diese Kriterien und hat sich gegenüber der Aldosteron-Bestimmung mit den zeitaufwändigen und recht kostenintensiven Radioimmunoassays durchgesetzt. Wenngleich Versuche unternommen wurden, automatisierte Verfahren unter Verwendung massenspektrometrischer Methoden (2D-LC-MS/MS) mit vergleichbarer Leistung zu entwickeln (216), erfreuen sich die Chemilumineszenz-basierten Methoden zunehmend großer Beliebtheit durch Verwendung von Antikörpern mit sehr hoher Empfindlichkeit und Spezifität. Sie verkürzen als ein vollautomatisches Verfahren zudem den Bestimmungsprozess erheblich mit der Möglichkeit eines großen Probendurchsatzes. Fortunato et al. fand in einem Methodenvergleich eine hohe Korrelation zwischen den bislang gängigen RIA- und EIA-Methoden und dem neu entwickelten automatisierten kompetitiven Aldosteron-Immunoassay (IDS iSYS und DiaSorin LIAISON) bei ansonsten vergleichbaren analytischen Eigenschaften (z. B. analytische Sensitivitätsparameter) (217). Auch wenn ein hoher Probendurchsatz durch Automatisierung vorteilhaft erscheint, setzt dies jedoch eine einwandfreie Gerätefunktion voraus, um die geforderten Reaktionsbedingungen des Testes zu erfüllen. Eine kritisch durchzuführende Kalibration und Qualitätskontrolle ist zur Beurteilung der Messergebnisse unter standardisierten Bedingungen von wesentlicher Bedeutung. Hierbei findet die Zuordnung des Messsignals der Kalibratorkonzentration statt. Es resultiert eine Korrelation zwischen den relativen Lichteinheiten des Anwendersystems mit denen eines Master-Systems und ist für jede Reagenziencharge spezifisch. Zudem spielt die Wahl des Antikörpers und dessen Spezifität eine wesentliche Rolle.

2.7.4 Niedrig-Renin-Hypertonie und Determinanten von Renin

Physiologischerweise drosselt Aldosteron die Reninfreisetzung über einen Rückkopplungsmechanismus. Und auch Renin kann über die Feinregulation an der Macula densa in seiner Freisetzung zusätzlich gehemmt werden (siehe Kapitel 2.5). Daher führt eine Behandlung mit Mineralokortikoidanaloga (218) und eine salzreiche

Ernährung (189) zu einer Verminderung der Reninwerte. Kommt es jedoch zu einer exzessiven renalen tubulären Natriumreabsorption, findet eine aldosteronunabhängige Reninsuppression statt. Dieser Zustand wird in der Literatur unter dem Begriff der Niedrig-Renin-Hypertonie subsumiert und findet sich bei Erbkrankheiten wie dem Gordon- (219) und Liddle-Syndrom (220), dem Mangel an 11 β -Hydroxylase (221), 17 α -Hydroxylase (222) und 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (223) sowie bei der primären Cortisol-Resistenz (224). Es gibt jedoch auch erworbene Formen, die bei DOC-sezernierenden Tumoren (225) und dem ektopischen ACTH-Syndrom (226) zu beobachten sind. Daneben gibt es zahlreiche weitere Einflussfaktoren mit Einfluss auf die Reninspiegel (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Diverse Einflussfaktoren auf Renin

| Medikation | Effekt auf PRA/PRC |
|--|--------------------|
| Betablocker | ↓ |
| Clonidin/Alpha-Methyldopa | ↓ |
| NSAIDs | ↓ |
| Kalium-verbrauchende Diuretika | ↑ |
| Kalium-sparende Diuretika | ↑ |
| ACE-Hemmer | ↑ |
| AT ₁ R-Blocker | ↑ |
| Calciumkanalblocker | ↑ |
| Renininhibitoren | ↓ (PRA), ↑ (PRC) |
| Kontrazeptive Medikation und östrogenhaltige Medikamente | ↔ (PRA), ↓ (PRC) |
| Elektrolythaushalt | |
| Hypokaliämie | ↑ (PRC) |
| Hyperkaliämie | ↓ (PRC) |
| Salzhaushalt | |
| Salzrestriktion | ↑ |
| Salzreiche Ernährung | ↓ |
| Andere Bedingungen | |
| Zunehmendes Alter | ↓ |
| Prämenopause | ↓ |
| Schwangerschaft | ↑ (PRA) |
| Lutealphase | ↓ (PRC) |
| Niereninsuffizienz | ↓ |
| Renovaskuläre Hypertonie | ↑ |
| Maligne Hypertonie | ↑ |
| Stehende Position | ↑ |

PRA: Plasma Renin Activity, PRC: Plasma Renin Concentration, NSAID: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, AT₁R-Blocker: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker; in Anlehnung an: (180), (227), (228).

Klinische Zustände, die vor allem die PRC und PRA betreffen, sind in erster Linie die Schwangerschaft und Östrogentherapie (insbesondere die Verwendung von oralen Kontrazeptiva), die zu niedrigen PRC und hoher PRA aufgrund der erhöhten Angiotensinogen-Produktion führen (228), (229), (230). Daher ist es nicht verwunderlich, dass es während der Lutealphase des weiblichen Zyklus aufgrund der erhöhten Progesteronspiegel bei Verwendung der PRC (nicht aber PRA) zu einem falsch positiven ARR-Ergebnis kommen kann (229), (231). Unter Berücksichtigung dieser Tatsache sollten Frauen mit erhöhter ARR einem Wiederholungstest unterzogen werden, bevor eine weitere diagnostische Abklärung auf einen primären Hyperaldosteronismus (PA) in Betracht gezogen wird. Möglicherweise ist es sogar von Vorteil, Frauen eher während der Follikelphase als in der Lutealphase oder während der Menstruation (Östrogen- und Progesteronspiegel am niedrigsten) auf PA zu untersuchen. Ein erniedrigter Reninspiegel findet sich sowohl mit zunehmendem Alters als auch bei Zuständen, die mit einer Salzüberladung einhergehen. Hierzu zählen beispielsweise eine salzreiche Ernährung und die Einnahme von NSAID's (196). Außerdem sind bei dem Verzehr von Lakritze (223) erniedrigte Werte zu beobachten. Aus einer Untersuchung von Danser et al. geht hervor, dass sich höhere Prorenin- und Reninspiegel bei Männern, Diabetikern und Frauen ohne Östrogensersatztherapie im Vergleich zu Frauen mit entsprechender Therapie finden. Eine kongestive Leberinsuffizienz hingegen bewirkt aufgrund eines niedrigen Angiotensinogenspiegels hohe PRC und niedrige PRA (232), (233).

2.7.5 Primärer Hyperaldosteronismus und Determinanten von Aldosteron

Die Etablierung der ARR als Screeningmethode hat dazu geführt, dass die Prävalenz des PA mit bis zu 15 % sehr viel höher liegt als bisher angenommen. Dabei findet sich – entgegen der bisherigen Vorstellung – häufig ein normaler Kaliumwert (234), (235), (236), (237). Gemäß den Leitlinien der endokrinen Gesellschaft sollte das Screening auf Hochrisikogruppen der Hypertoniker beschränkt werden (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Indikationen für das PA-Screening gemäß den Leitlinien der endokrinen Gesellschaft 2016**Kriterien für das PA-Screening**

1. Anhaltend erhöhter Blutdruck >150/100 mmHg in drei Blutdruckmessungen an unterschiedlichen Tagen
2. Resistente arterielle Hypertonie (>140/90 mmHg trotz drei konventionellen antihypertensiven Medikamenten einschließlich eines Diuretikums)
3. Kontrollierter arterieller Hypertonus (<140/90 mmHg) unter vier oder mehr antihypertensiven Medikamenten
4. Arterieller Hypertonus und spontane oder Diuretika-induzierte Hypokaliämie
5. Arterielle Hypertonie und Nebenniereninzidentalom
6. Arterielle Hypertonie und Schlafapnoe
7. Arterielle Hypertonie und Familienanamnese mit früh einsetzender arterieller Hypertonie oder zerebrovaskulärem Ereignis in jungen Jahren (<40 Jahre)
8. Hypertensive Verwandte ersten Grades von Patienten mit PA

PA: Primärer Hyperaldosteronismus; in Anlehnung an (180).

Die ARR fungiert wohlbemerkt lediglich als Screeningtest und bedarf eines Bestätigungstests, beispielsweise mittels intravenösem oder oralem Kochsalzbelastungstest oder Fludrocortison-Suppressionstest (233).

Wie auch schon Renin kann Aldosteron durch zahlreiche Einflüsse in seinem Wert beeinflusst werden (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Diverse Einflussfaktoren auf Aldosteron

| Medikation | Effekt auf PAC |
|--------------------------------|-----------------------|
| Betablocker | ↓ |
| Clonidin/Alpha-Methyldopa | ↓ |
| NSAIDs | ↓ |
| Kalium-verbrauchende Diuretika | ↑ |
| Kalium-sparende Diuretika | ↑ |
| ACE-Hemmer | ↓ |
| AT ₁ R-Blocker | ↓ |
| Calciumkanalblocker | ↓ |
| Renininhibitoren | ↓ |
| Elektrolythaushalt | |
| Hypokaliämie | ↓ |
| Hyperkaliämie | ↑ |
| Salzhaushalt | |
| Salzrestriktion | ↑ |
| Salzreiche Ernährung | ↓ |
| Andere Bedingungen | |
| Zunehmendes Alter | ↓ |
| Prämenopause | ↑ |
| Schwangerschaft | ↑ |
| Niereninsuffizienz | ↑ |
| Renovaskuläre Hypertonie | ↑ |
| Maligne Hypertonie | ↑ |
| Stehende Position | ↑ |

PAC: Plasma Aldosterone Activity, NSAID: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, AT₁R-Blocker: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker; in Anlehnung an (180), (227).

3 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst die Gutenberg-Gesundheitsstudie vorgestellt, die als Grundlage für die hier vorliegende Analyse herangezogen wurde. Im Weiteren wird sowohl die Messung des Stiffness Index als auch die laborchemische Bestimmung der PRC und PAC im EDTA-Plasma der Probanden näher beleuchtet. Die Berechnung der ADRR und deren klinischer Einsatz wird in einem separaten Kapitel dargestellt.

3.1 Gutenberg-Gesundheitsstudie

3.1.1 Studiendesign

Bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie handelt es sich um eine populationsbasierte, prospektive und monozentrisch durchgeführte Kohortenstudie. Sie dient primär der Erforschung und dem Erkenntniszuwachs hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, ermöglicht aber auch in interdisziplinären Projekten die Erforschung von metabolischen Erkrankungen, Krebserkrankungen, Augenerkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems. Ziel der Studie ist eine verbesserte individuelle Risikostratifikation in Hinblick auf die oben genannten Erkrankungen.

3.1.2 Studienpopulation und Rekrutierung der Probanden

Als Zielregion wurde zur Auswahl der Studienteilnehmer die Stadt Mainz und der Landkreis Mainz-Bingen des Bundeslandes Rheinland-Pfalz herangezogen.

Zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung im Jahr 2007 betrug die Einwohnerzahl der Stadt Mainz 196.425 und die des Landkreises Mainz-Bingen 201.371. Als Zielgruppe wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren herangezogen. Aus den verbleibenden 210.867 Personen wurden per Zufallsprinzip über die Einwohnermeldeämter 35.008 Personen zu gleichen Teilen hinsichtlich ihres Geschlechts, ihres Wohnortes sowie in Hinblick auf die vier Altersdekaden ausgewählt. Um ein standardisiertes und vergleichbares Rekrutierungsverfahren über den gesamten Zeitraum der Rekrutierungsperiode sicherzustellen, wurden repräsentative Teilstichproben nach denselben Kriterien wie schon beschrieben aus der Stichprobe der Einwohnermeldeämter gezogen und somit 15.000 Probanden für die Studie rekrutiert.

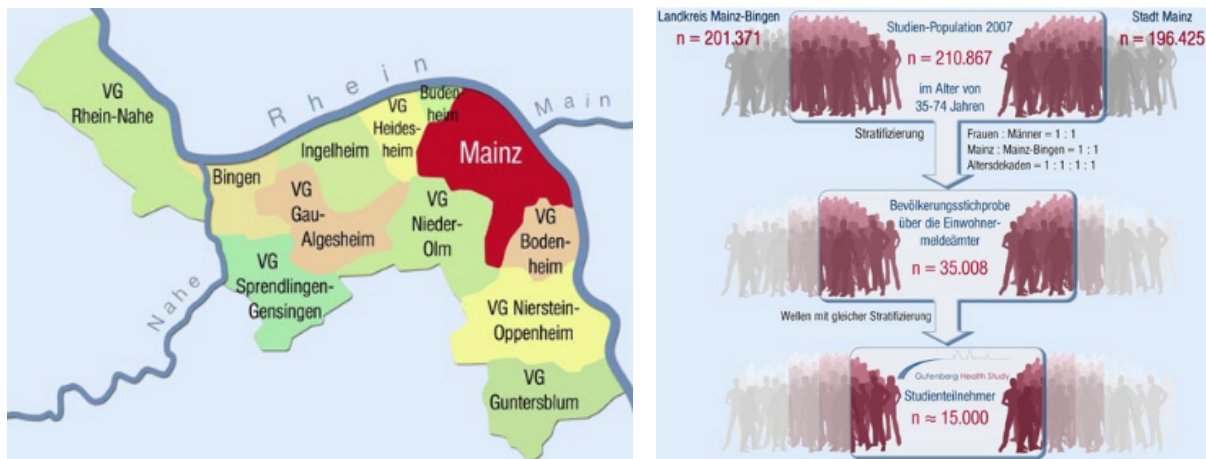


Abb. 5: Einzugsgebiet der GHS-Kohorte und Probandenrekrutierung

Übernommen aus (238).

Im Anschluss an das Rekrutierungsverfahren wurden die Probanden durch ein eigens eingerichtetes Rekrutierungsbüro nach festgelegten Algorithmen kontaktiert. Kam es auch nach bis zu drei Anschreiben und 20 Telefonanrufversuchen seitens des Büros zu keiner Kontaktaufnahme mit dem Probanden, wurde dem Selbigen ein Non-Responder-Interview-Fragebogen mit kostenlosem Rückumschlag zugesandt. Dieses Vorgehen hatte das Ziel die Ausprägung eines möglichen Selektionsbias abschätzen zu können (238).

3.1.3 Zeitlicher Ablauf der Studie

Nach einer Vorlaufphase von 2 Jahren zur Konzeption der Studie und Durchführung einer Pilotstudie wurde im April 2007 über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren (bis April 2012) mit der Probanden-Rekrutierung begonnen und die eingeschlossenen Studienteilnehmer einem fünfstündigen Untersuchungsprogramm im Studienzentrum unterzogen (Baseline, B). Bereits im Oktober 2009 erfolgte ein erstes computerassistiertes standardisiertes Telefoninterview (CATI) sowie eine Endpunktrecherche im Sinne eines ersten Follow-up (F1). Im April 2012 fand eine zweite umfangreiche Follow-up-Untersuchung (F2) im Studienzentrum statt, vergleichbar mit der Eingangsuntersuchung bei Studieneinschluss. Nach insgesamt 7,5 Jahren erfolgte im Oktober 2014 ein erneutes Telefoninterview im Follow-up (F3). Die erste Phase der GHS endete im April 2017 mit Abschluss der zweiten Follow-up-Untersuchung. Die 10-Jahres-Follow-up-Untersuchungen – die zweite Phase der Studie – sind im Jahre 2017 angelaufen. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit aufgrund des Analysezeitpunktes lediglich auf die Baseline-Daten bezieht.

3.1.4 Einwilligung, Datenschutz und ethische Aspekte

Alle Teilnehmer wurden anhand einer informierten schriftlichen Einwilligungserklärung zur Zustimmung in folgenden Aspekten gebeten:

- Teilnahme an der Studie
- Gewinnung sowie Asservierung von Biomaterialien
- Entbindung der behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht bezüglich studienrelevanter Erkrankungen
- Weitergabe von pseudonymisierten Biomaterialien und Daten an Kooperationspartner
- Durchführung von genetischen Untersuchungen
- Datenabgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz

Die Teilnehmer wurden zudem über die Möglichkeit aufgeklärt, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen der Einwilligung widersprechen können.

Der Datenschutz wurde entsprechend der Verpflichtungen des Bundesdatenschutzgesetzes eingehalten. So wurde das Studienprotokoll durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt und durch den Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin mit einem positiven Votum freigegeben. Die Stichprobenziehung wurde durch den Landesdatenschutzbeauftragten geprüft und genehmigt. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Die Gutenberg Health Study-Identifikationsnummer (GHSID) dient dabei der verschlüsselten Speicherung aller Teilnehmerdaten, die im Rahmen der Studie erfasst wurden. Laborergebnisse wurden unabhängig davon mit einer Laboridentifikationsnummer (LID) versehen und gespeichert. Die Zuordnung der Teilnehmerdaten und der Laborergebnisse obliegt der Studienleitung und berechtigten Mitarbeitern und darf nur von diesem Personenkreis durchgeführt werden. Alle Mitarbeiter der Studie unterliegen der Schweigepflicht. Grundlage für die Implementierung der Studie sind die Maßgaben der Good Clinical Practice (GCP) und der Good Epidemiological Practice (GEP). Bei der Konzeption der Studie wurden zudem die ethischen Aspekte der Deklaration von Helsinki berücksichtigt.

3.1.5 Vorbereitung der Probanden

Im Vorfeld wurde jedem Studienteilnehmer eine Informationsbroschüre zur Vorbereitung auf die bevorstehenden Untersuchungen ausgehändigt und gebeten folgende Punkte zu beachten:

- Rauchverzicht bis 2 Stunden vor Untersuchungsbeginn
- Verzicht auf koffeinhaltige Getränke (z.B. Tee oder Kaffee) oder Nahrungsmittel bis 6 Stunden vor Untersuchungsbeginn
- Alkoholverzicht bis 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn
- Keine sportliche Betätigung bis 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn
- Gewohnte Einnahme aller Medikamente inklusive Metformin außer andere orale Antidiabetika
- Verzicht von Insulingabe bei Diabetikern; allerdings Applikation des Basalinsulins bei intensivierter Insulintherapie wie gewohnt
- Verzicht auf die Einnahme vitaminhaltiger Präparate am Studientag

Konnte der Proband nicht alle Maßgaben einhalten, wurde die Abweichung vom Protokoll notiert und alle geplanten Untersuchungen am Studientag dennoch durchgeführt.

3.1.6 Klinische Untersuchung der Probanden im Studienzentrum

Am Tag der Untersuchung durchliefen die Teilnehmer die vorgesehenen Untersuchungsstationen in einer definierten Reihenfolge. Die Dauer der Prozedur betrug 5 Stunden und 50 Minuten und fand ausschließlich in den Räumen der Gutenberg-Gesundheitsstudie statt. Alle Untersuchungen wurden von speziell geschultem, medizinischem Personal durchgeführt. Die Stationen umfassten:

- Aufklärung über den Untersuchungsablauf und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme
- Computer-assistierte persönliches Interview und Befragung mittels standardisierter Fragebögen (umfangliche Erhebung von medizinischer Anamnese, Lebensumständen, Lebensstil, Ernährung)
- Dokumentation der Medikation, Messung von Ruhe-Herzfrequenz, Ruhe-Blutdruck, Lungenfunktion und Kohlenmonoxidgehalt der Atemluft

- Untersuchung der Endothelfunktion mittels Ultraschall der Arteria brachialis, Volumenpulsuntersuchung am Finger, Pulskurvenanalyse, Untersuchung der Durchblutung der Beine mittels Bestimmung des ABI, Kreislaufregulation
- Anthropometrie sowie Bestimmung der Körpertemperatur
- Aufzeichnen eines EKG
- Ultraschalluntersuchung der abdominellen Aorta und der Beinvenen, Untersuchung des Venensystems
- Neurokognitiver Test
- Duplexsonographie der Carotisbifurkation und des Herzens in 2D und 3D
- Augenuntersuchung
- Biobanking (venöse Blutentnahme, Gewinnung einer Urinprobe, Probe der Tränenflüssigkeit, Zahntaschenabstrich)

Die umfassenden Einzeluntersuchungen wurden bei jedem Teilnehmer vergleichbar, d.h. standardisiert gemäß den Standard Operating Procedures (SOPs) durchgeführt und erfolgten ohne individuelle Beratung und Behandlung. Jedem Probanden wurde im Anschluss ein umfassender Bericht mit allen unmittelbar erhobenen und medizinisch relevanten Untersuchungsergebnissen erstellt und zur Besprechung mit dem Haus- oder Facharzt ausgehändigt. Ein Studienausweis sowie ein Studientagebuch wurde jedem Probanden zur Verfügung gestellt.

3.2 Messung klinischer sowie anamnestischer Parameter

Die einzelnen Stationen, die von dem Probanden am Tag der Untersuchung durchlaufen wurden und für die hier vorliegenden Analysen von Bedeutung sind, werden im Folgenden näher beleuchtet.

3.2.1 Medikamentenerfassung

Jeder Proband wird im Rahmen dieser Station gebeten Auskunft über die von ihm aktuell eingenommenen Medikamente zu geben. Dokumentiert werden die Angaben mit Hilfe der Computersoftware „Instrument zur Datenbankgestützten Online-Erfassung von Medikamentendaten“ (IDOM) der Version 10/2000. Mittels Barcodescanner können mitgebrachte Medikamentenpackungen über die Pharmazentralnummer (PZN) eingescannt und Dosierung, Einnahmemodus, Einnahmedauer und Rezeptierung erfasst werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, die Medikation manuell einzugeben zum Beispiel anhand eines Medikamentenplans oder durch Auskunft des Probanden. Kann der Teilnehmer

keine sicheren Angaben zu seiner Medikation machen, wird diesem ein Formular zur Medikamentenanamnese mitgegeben mit der Bitte, dieses ausgefüllt an das Studienzentrum postalisch zurückzuschicken. Zudem gibt es alternativ die Möglichkeit, eine telefonische Medikamentenanamnese durch Studienmitarbeiter durchzuführen.

3.2.2 Computer-assistierte persönliches Interview (CAPI)

Das CAPI ist ein computerunterstütztes Interview, das von geschultem Personal durchgeführt wurde. Der Computer wurde dabei mit der DIAMON-Software (DATA IM Online Service, Helmholtz-Zentrum München) betrieben und generierte die Fragen, die vom Interviewer in einer möglichst neutralen Form vorgetragen wurden. Die Befragung fand in einem separaten Raum der GHS statt und dauerte etwa 50 Minuten. Dabei saßen sich der Interviewer und Proband gegenüber, sodass der Computerbildschirm nicht vom Probanden eingesehen werden konnte. Zu Qualitätszwecken wurde das gesamte Gespräch aufgezeichnet und gespeichert.

Im Rahmen des computerassistierten persönlichen Interviews wurden unterschiedliche Formen der Anamnese erhoben. Bei der medizinischen Anamnese wurden Fragen zu Gesundheit und Erkrankungen, erkrankungsspezifischen Beschwerden und Pathologien, klassischen Risikofaktoren, Inanspruchnahme medizinischer Versorgung und Krebsvorsorge gestellt. Durch Erhebung der Familienanamnese sollten zudem Erkrankungen und Todesursachen der nächsten Angehörigen wie etwa Eltern oder Geschwister abgefragt werden, um dort eine familiäre Häufung einschätzen zu können. Die Genussmittelanamnese umfasste Daten hinsichtlich aktuellem/vergangenem Nikotin- oder Drogenabusus, Passivrauchen sowie Alkoholkonsum. Weiterhin wurden Fragen zur beruflichen Tätigkeit und dem sozialen Umfeld des Probanden gestellt sowie Daten bezüglich Soziodemografie, geschlechtsspezifischer Fragen, Gesundheitsverhalten, Hobbys und Freizeitverhalten, Feinstaub- und Lärmbelastung im Alltag, Lebenszufriedenheit und Umweltfaktoren akquiriert.

3.2.3 Ruhe-Herzfrequenz und Ruhe-Blutdruck

Die Messung der Ruhe-Herzfrequenz und des Ruhe-Blutdrucks wurde mit einem automatischen Blutdruckmessgerät der Firma Omron (Omron 705CP-II, Japan, Art.-Nr.: 011997010) bei einer Raumtemperatur von mindestens 22° C durchgeführt. Die Probanden wurden gebeten beide Oberarme vollständig zu entkleiden und während

der Messung eine aufrechte und entspannte Sitzposition einzunehmen. Die Arme sollten dabei entweder auf den Stuhllehnen oder Oberschenkeln abgelegt werden. Um die passende Blutdruckmanschette auszuwählen, wurde der Oberarmumfang mit Hilfe eines Maßbandes ermittelt. Je nach Oberarmumfang standen drei verschiedene Manschetten zur Auswahl: Eine kleine Manschette für einen Oberarmumfang von 17 - 22 cm, eine mittlere Manschette für einen Oberarmumfang von 22 - 32cm und eine große Manschette für einen Oberarmumfang von 32 - 42 cm. Nach Vermessung der Oberarme wurde die passende und vollständig entlüftete Manschette am Oberarm jeweils auf Herzhöhe, d.h. circa 3 cm oberhalb der Ellenbeuge angelegt. Die Teilnehmer wurden gebeten während der Untersuchung nicht zu sprechen und die Anweisungen des Untersuchers zu befolgen. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass das Blutdruckmessgerät so platziert wurde, dass es den Teilnehmern während der Messung nicht möglich war die Werte auf dem Display abzulesen. Die Messung erfolgte beginnend mit einer Ruhephase von fünf Minuten in drei Zyklen mit jeweils dreiminütigem Intervall. Bei der ersten Messung erfolgte die Messung an beiden Oberarmen gleichzeitig. Zeigte sich bei der 1. Messung eine Differenz zwischen dem rechten und linken Arm von mehr als 15 mmHg systolisch oder mehr als 10 mmHg diastolisch, wurde die 2. und 3. Messung ebenfalls an beiden Armen durchgeführt. Gab es keinen relevanten Unterschied in den Messwerten beider Oberarme, konnte die Messung lediglich am linken Arm fortgeführt werden. Bei unplausibel erscheinenden Werten wurden die Messungen wiederholt. Alle Messwerte wurden unmittelbar nach Erhebung durch den Untersucher in eine elektronische Datenmaske, dem sogenannten electronic Case Report File (eCRF) eingegeben. Um eine zuverlässige Messung zu gewährleisten, wurde eine jährliche Wartung zur Überprüfung der Messgenauigkeit des Gerätes durchgeführt.

3.2.4 Anthropometrie

Bei der anthropometrischen Messung wurde Körpergröße und -gewicht sowie Bauch- und Hüftumfang ermittelt. Voraussetzung für die Untersuchungen war ein bis auf die Unterwäsche entkleideter Proband. Alle erhobenen Daten wurden im Anschluss an die Untersuchung in die entsprechenden Datenmasken der eCRF eingegeben.

Bei der Bestimmung der Körpergröße wurde der Teilnehmer in aufrechter Position mit dem Rücken zu dem Messstab Seca 220 der Firma Seca, Deutschland gestellt und gebeten die Füße geschlossen zu halten, die Fersen an die Wand anzustellen

und den Kopf gerade auszurichten. Die Messung erfolgte mittels von oben auf den Kopf geschobener Messlatte mit einer Genauigkeit von 0,1 cm.

Im Anschluss an die Ermittlung der Körpergröße erfolgte die Bestimmung des Körpergewichtes mit Hilfe der digitalen Personenwaage Seca 709 der Firma Seca, Deutschland. Bevor der Proband die Waage betreten durfte, wurde der korrekte Stand der Waage mit Hilfe einer eingebauten Wasserwaage überprüft und ggf. durch den Untersucher korrigiert. Zur Messung des Körpergewichts stellten sich die Teilnehmer freistehend mit beiden Füßen auf die Waage. Das Gewicht wurde mit einer Genauigkeit von 0,1 kg abgelesen.

Die Bestimmung des Taillen- und Hüftumfangs erfolgte mittels eines Maßbandes. Der Taillenumfang wurde an der schmalsten Stelle zwischen unterster Rippe und dem oberen Rand des Beckenkamms nach Expiration in Atemruhelage gemessen. Der Hüftumfang wurde an der weitesten Stelle um das Gesäß ermittelt. Bei beiden Vermessungen wurde darauf geachtet, dass das Maßband nicht zu eng angezogen und horizontal um den gesamten Körperabschnitt auf gleicher Höhe geführt wurde. Der jeweilige Umfang wurde mit einer Genauigkeit von 0,1 cm abgelesen. Eigenangaben des Teilnehmers bezüglich der Körpermaße wurden nur in Ausnahmefällen (zum Beispiel bei im Rollstuhl sitzenden Teilnehmern) akzeptiert und in diesem Fall entsprechend dokumentiert. Die Wartung der Geräte erfolgte jeweils zu Beginn des Tages und umfasste eine Kontrolle der Höhe der Messlatte mit einem Maßband sowie die Kontrolle des korrekten Stands der Waage mittels der im Gerät eingebauten Wasserwaage.

3.2.5 Blutentnahme und Biobanking

Prinzipiell wurden bei jedem Probanden 126 ml Vollblut entnommen. Davon wurden ca. 18 ml bereits am selben Tag im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz der Routinediagnostik zugeführt und laborchemisch untersucht. Die verbleibenden 97,3 ml wurden dem Probenaufbereitungslabor der GHS zur Verfügung gestellt und dort zur Gewinnung von EDTA-Plasma, Citrat-Plasma und Platelet Poor Plasma weiterverarbeitet. Im Anschluss an die Probenaufbereitung wurden die verarbeiteten Proben bei -80° C gelagert. 8 ml Vollblut der Teilnehmer 1-9 dienten dabei der RNA-Separierung sowie -Isolierung aus PBMC. Weitere 2,5 ml Vollblut wurden zur Isolierung von Gesamt-RNA mit Hilfe des PAXgene Blood RNA-Systems benötigt. Als Entnahmegefäße wurden S-Monovetten der Firma Sarstedt verwendet, lediglich

die Entnahmegefäße für die Gesamt-RNA-Isolierung stellten eine Ausnahme dar. Alle Blutproben wurden entsprechend den Vorgaben aufbewahrt und schnellstmöglich den bearbeitenden Laboratorien zugeführt, sodass die präanalytische Phase so kurz wie möglich gehalten wurde. Bei dem Vorgang der Blutentnahme galt es Folgendes zu beachten: Die Blutentnahme erfolgte beim nüchternen Probanden in liegender Position. Nach dem Stauvorgang wurde eine geeignete Vene – bevorzugt die Vena mediana cubiti – inspektorisch und/oder palpatorisch aufgesucht und die Punktionsstelle desinfiziert. Dabei sollte die Einwirkzeit von mindestens 30 Sekunden eingehalten und die Punktionsstelle danach weder berührt noch ein weiteres Mal desinfiziert werden. Die Punktion selbst erfolgte mit einem Safety-Multifly-Set, 20 G, 200 mm und einem Winkel der Nadel zur Hautoberfläche von etwa 10 - 15 Grad. Mit einem Klebestreifen wurde die Punktionsnadel am Schlauch auf der Haut des Teilnehmers fixiert. Die Entnahme der Blutproben erfolgte in einer standardisierten Reihenfolge. Bei dem Stauvorgang wurde stets darauf geachtet, dass dieser nicht länger als 1 - 2 Minuten aufrechterhalten wurde, da es sonst zu Hämolyse und somit zu einer etwa 5 - 15 %igen Konzentrationserhöhung aller nicht ultrafiltrierbarer Bestandteile wie etwa Kalium, Calcium, Laktat, Lipide gekommen wäre. In diesem Fall wurde der Stauschlauch gelöst und bei Notwendigkeit dieser mit zeitlichem Abstand nochmals für 1 - 2 Minuten angezogen.

3.2.6 Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Quantifizierung der Gefäßsteifigkeit erfolgte anhand der digitalen Photoplethysmographie. Dabei wird der rechte Index mithilfe von Infrarotlicht der Wellenlänge 940 nm durchleuchtet und die Transmission des Lichtes nach Durchgang durch den Finger an einem Detektor im Fingerclip registriert. Davon abgeleitet entsteht eine sogenannte Pulsvolumenkurve, mit der anhand der Größe des Probanden (h in Meter) und der Zeitverzögerung zwischen dem systolischen und diastolischen Peak (PPT) der Stiffness Index errechnet werden kann (siehe Abb. 6). Die Ergebnisse werden mit der Einheit m/s angegeben (siehe Kapitel 2.4.2).

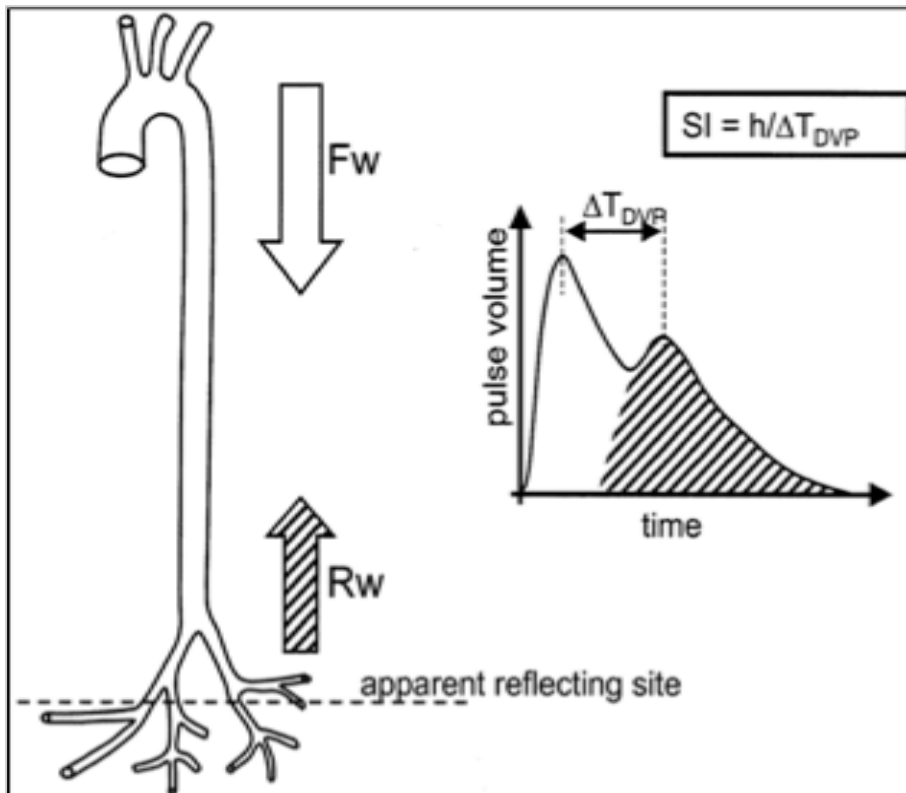


Abb. 6: Messung und Berechnung des Stiffness Index

Fw: Forward wave, Rw: Reverse wave, ΔT : Delta T oder Peak to Peak time (in Sekunden), DVP: Digital Volume Pulse, SI: Stiffness Index, h: Hight (in Meter); übernommen aus (93).

Bei der Durchführung der Messung wurde darauf geachtet, dass der Proband eine entspannte, auf dem Rücken liegende Position in einem angenehm temperierten Raum von 23 - 25 °C einnahm. Es wurde zudem auf eine ruhige Atmosphäre geachtet; der Proband sollte nach Möglichkeit nicht sprechen oder sich bewegen. Jeder Proband erhielt einen Messsensor an dem rechten Index. Die Aufzeichnung der Messdaten erfolgte mit dem Pulswellenanalysator Pulse Trace PCA 2 der Firma Care Fusion (siehe Abb. 7).



Abb. 7: Pulswellenanalysator Pulse Trace PCA 2 der Firma Care Fusion
Übernommen aus (239).

3.2.7 Definition der Personengruppe mit Messergebnis „very stiff“

Probanden mit sehr steifen arteriellen Gefäßen wiesen bei der Aufzeichnung der Volumenpulskurve im Rahmen der Photoplethysmographie keine klare Trennung zwischen dem systolischen und diastolischen Peak auf. Ein Stiffness Index konnte aufgrund der nicht ermittelbaren PPT daher nicht errechnet werden. In diesem Fall erfolgte die Zuteilung in die Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung (Klasse 4 nach Dawber et al.). Der überwiegende Teil der Probanden wies einen messbaren Stiffness Index (Klasse 1-3 nach Dawber et al.) auf.

Im Ergebnisteil wird zur Beschreibung der Baseline-Charakteristik die Klassifikation nach Dawber et al. herangezogen (240). Diese stellt eine Kategorisierung der arteriellen Pulswelle anhand ihrer Morphologie mit zunehmender Gefäßsteifigkeit dar (siehe Abb. 8).

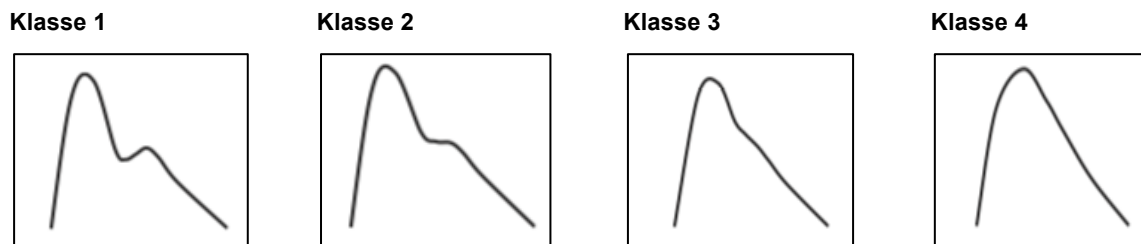


Abb. 8: Morphologie der arteriellen Pulswelle bei Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit gemäß der Dawber-Klassifikation

Dabei verschwindet der dikrote Charakter der Wellenform mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit, wodurch sich vier Klassen (1-4) unterscheiden lassen.

3.3 Datenmanagement

Die im Rahmen der Untersuchungen gewonnenen Daten wurden in dem elektronischen Prüfbogen eCRF dokumentiert und anschließend auf Vollständigkeit sowie Plausibilität geprüft.

3.4 Klinische Chemie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist aus dem Zentrum für Kardiologie I, speziell aus der Abteilung Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild erwachsen. Die Abteilung gliedert sich dabei in mehrere Einheiten. Neben Probenaufbereitungslaboratorien für die Weiterverarbeitung gewonnener Biomaterialien aus der GHS, den Untersuchungsräumen der GHS sowie

administrativen Räumen wurde ein biomolekulares und genetisches Forschungslabor (Biomarkerlabor) etabliert, welches sich mit der Analyse von Biomarkern und genetischen Markern beschäftigt, die in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sein können. Die Untersuchungen der Biomaterialien im Rahmen der klinischen Routine erfolgte in enger Kooperation mit dem Institut für klinische Chemie der hiesigen Klinik, welches unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Karl Lackner steht. Die Bestimmung der PRC und PAC aus Plasmaproben der GHS-Probanden erfolgte im Biomarkerlabor durch geschultes medizinisch-technisches Personal.

3.5 Laborchemische Bestimmungen von Renin und Aldosteron

3.5.1 Liaison Analyzer von DiaSorin

Die Bestimmung der PRC und PAC wurde mithilfe des Liaison Analyzers der Firma DiaSorin (Saluggia, Italien) durchgeführt. Entsprechend den Herstellervorgaben erfolgten regelmäßig die täglichen, wöchentlichen und monatlichen Wartungsdurchgänge.

Die Kalibrationen und Messungen der Kontrollen wurden regelmäßig durchgeführt. Zudem erfolgte eine interne Validierung des LIAISON Aldosteron und Direct Renin Tests vor Beginn und während der Messungen aus Proben der GHS. Für beide Tests wurde die Linearität mittels Verdünnungstests des mitgelieferten, höher konzentrierten Kontrollmaterials und die Intra-Assay- sowie Inter-Assay-Präzision sowohl mit dem selbigen höher konzentrierten Kontrollmaterial als auch mit einem intern hergestellten Kontroll-Plasmapool bestimmt. Bei den Probenspendern des Plasmapools handelte es sich um gesunde, institutsinterne Mitarbeiter/innen jungen bis mittleren Alters.

Alle eingesetzten Reagenzien und Verbrauchsmittel wurden innerhalb des Verfallsdatums eingesetzt. Lyophilisierte Reagenzien wie beispielsweise die Kalibratoren und Kontrollen wurden entsprechend der Herstellervorgaben rekonstituiert und aufbewahrt. Insbesondere wurde bei den Magnetpartikel-enthaltenden Reagenzintegralen auf eine ordnungsgemäße Resuspension vor Einsatz geachtet.

3.5.2 Probenmaterial und Probenvorbereitung

Als Probenmaterial wurde Probanden-EDTA-Plasma zur Bestimmung der PRC und PAC eingesetzt. Grund hierfür liegt in der Validierung des LIAISON Direkt Renin Tests mit EDTA-Plasma. Man hat herausgefunden, dass bei Anwendung von Serum, Heparin- oder Citratplasma niedrigere PRC resultieren. Zudem scheint die Kälteaktivierung des Prorenin zu Renin in Serumproben schneller voranzuschreiten. Nach Entnahme der EDTA-Tubes aus der Biobank der GHS wurden diese bis zur Messung in einem Gefrierschrank bei -80°C gelagert. Am Tag der Bestimmung der Biomarker erfolgte das Auftauen der gefrorenen EDTA-Plasmen in einem 37°C warmen Wasserbad für zehn Minuten. Unter mehrmaligem Schwenken wurden die Proben nach vollständiger Erwärmung resuspendiert. Die Probenvolumina wurden in eigens etikettierte Probenröhrchen luftblasenfrei pipettiert und dem Gerät direkt zur Messung zugeführt. Für die Bestimmung der PRC wurden nach Vorgabe des Testes $205\ \mu\text{L}$ Plasma und bei der Bestimmung der PAC $100\ \mu\text{L}$ Plasma pipettiert. Es galt zu berücksichtigen, dass das Gerät neben dem Probenvolumen ein Totvolumen von $150\ \mu\text{L}$ im Teströhrchen benötigt. Somit war bei einer simultanen Bestimmung der PRC und PAC in einem Probenlauf ein Probenvolumen von insgesamt $455\ \mu\text{L}$ ausreichend.

3.5.3 LIAISON[®] Direct Renin

Messprinzip

Die Quantifizierung der PRC in humanem EDTA-Plasma erfolgt mithilfe eines Chemilumineszenzimmunoassays (CLIA), der die Sandwichmethode nutzt. Für die Beschichtung der Magnetpartikel, die als Festphase dienen, wird ein hochspezifischer monoklonaler Antikörper aus der Maus verwendet, der sowohl Renin als auch Prorenin erkennt. Ein zweiter ebenfalls für Renin hochspezifischer monoklonaler Antikörper wird an ein Isoluminolderivat gekoppelt (Isoluminol-Antikörper-Derivat). Während der Inkubation wird das in den Kalibratoren und Kontrollen vorhandene Renin sowie das in den Proben vorhandene Renin und Prorenin an den monoklonalen Antikörper der Festphase gebunden. Anschließend reagiert das Antikörper-Konjugat mit dem Renin, das bereits an die Festphase gebunden ist. Ein Sandwich bildet sich nur bei Vorhandensein von Renin-Molekülen, die beide Antikörper verbinden. Nach der Inkubation wird ungebundenes Material in einem Waschvorgang entfernt. Nach Zugabe von Starterreagenzien startet die

Lichtreaktion (Chemielumineszenz). Das von dem Isoluminol-Antikörper-Konjugat emittierte Lichtsignal wird von einem Photomultiplier in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen und ist der Konzentration des Renins in dem Kalibrator, der Kontrolle und Probe direkt proportional.

Normwerte

Zur Definition der Referenzwerte wurde seitens des Testherstellers eine Studie initiiert, bei der 89 Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eingeschlossen wurden, die einen normalen Blutdruck und eine normale Nüchtern glukose aufwiesen. Insgesamt wurden 178 EDTA-Plasmaproben gewonnen. Die Blutentnahme erfolgte zwischen 7 und 10 Uhr sowohl nach 30-minütiger Stehphase als auch nach 30-minütiger Liegephase. Hieraus ergaben sich Referenzwerte (5. bis 95. Perzentile) von 4,4 - 46,1 $\mu\text{L/mL}$ in stehender Position und 2,8 - 39,9 $\mu\text{L/mL}$ in liegender Position.

Wenngleich es in dieser Arbeit um eine qualitative Beurteilung des Zusammenhangs der PRC mit der arteriellen Steifigkeit geht, sei dennoch an dieser Stelle auf die Ermittlung der geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte für die PRC im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudien-Kohorte verwiesen (siehe Tab. 16, Tab. 17).

Testmerkmale

Die Ergebnisse werden in $\mu\text{U/ml}$ ausgegeben. Bezüglich des Bestimmungsintervalls können Reninwerte bis zu einer Konzentration von 500 $\mu\text{U/ml}$ zuverlässig ermittelt werden. Werte oberhalb dieses Bereiches werden mit $>500 \mu\text{U/ml}$ ausgegeben. An dieser Stelle sei der High-Dose-Hook-Effekt erwähnt, der im Assay bei einer maximalen Renin-Konzentration von 150.000 $\mu\text{U/ml}$ immer noch Werte oberhalb des Bestimmungsintervalls lieferte.

Bezüglich der Analytischen Spezifität zeigten sich keine Einschränkungen der Testleistung bei Konzentrationen von Bilirubin 20 mg/dL, Triglyceriden bis 3.000 mg/dL oder Hämoglobinwerten bis 500 mg/dL in der Probe. Als potentiell kreuzreagierende Substanzen wurden β 2-Mikroglobulin mit -7 %, Cathepsin D mit -6,9 %, Trypsin mit -4,2 % und Plasmin mit 0,8 % Kreuzreaktivität identifiziert.

Die Intraassay-Precision (Wiederholprecision) zeigte bei der Messung der Proben einen maximalen Variationskoeffizienten (VK) von 3,7 % bei einem Mittelwert von 15,1 $\mu\text{L/ml}$. Im Rahmen der Interassay-Präzision (Vergleichspräzision) zeigte sich im

Labor der Kitherstellung ein maximaler Inter-Chargen VK von 2,7 % bei der Probe mit der niedrigsten Renin-Konzentration von im Mittel 5,1 und 5,3 $\mu\text{U/mL}$. Gleichzeitig fand sich innerhalb der Chargen ein VK von maximal 12,4 und 12,8 % bei niedriger Renin-Konzentration von im Mittel 13,2 und 13,1 $\mu\text{U/mL}$. In einem unabhängigen Labor konnte ein maximaler Inter-Chargen VK von max. 12,2 % bei der Probe mit der niedrigsten Renin-Konzentration von hier jedoch im Mittel 18,8 und 15,8 $\mu\text{U/mL}$ bestimmt werden. Gleichzeitig lag innerhalb der Chargen ein VK von maximal 16,5 und 17,1 % in derselben Probenkonzentration vor.

Die Linearität durch Verdünnung wurde anhand einer linearen Regression für die gemessene versus erwartete Renin-Konzentration analysiert. Von Seiten des Herstellers lag R^2 zwischen 0,999 und 1,000. Bei den Tests zur Wiederfindung wurden Wiederfindungsquoten von minimal 95,0 % und maximal 110,1 % erzielt.

3.5.4 LIAISON[®] Aldosterone

Messprinzip

Das Prinzip der Aldosteron-Bestimmung beruht anders als bei dem Renintest auf einem kompetitiven CLIA. Das Aldosteron der Probe steht mit einem Aldosteron-markierten Konjugat (enthält Isoluminol-Derivat) in Konkurrenz um die Bindungsstellen an einem Anti-Aldosteron-Antikörper (Schaf), welcher wiederum über Magnetpartikel an die Festphase gebunden ist. Bindet Aldosteron aufgrund seiner höheren Konzentration an den Anti-Aldosteron-Antikörper, kann verhältnismäßig weniger Aldosteron-markiertes Konjugat binden. Durch Hinzugabe der Starterreagenzien wird eine Chemilumineszenz durch gebundenes Aldosteron-markiertes Konjugat ausgelöst. Damit ist das Messsignal umgekehrt proportional zur Aldosteron-Konzentration der Probe.

Bei Messwerten oberhalb des Herstellerbereiches wurden die Proben nach Vorschrift verdünnt und neu gemessen. Die Ergebnisse wurden mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert und mit einem Vermerk dokumentiert.

Normwerte

Zur Definition der Referenzwerte wurde seitens des Testherstellers eine Studie initiiert, bei der 126 Personen im Alter zwischen 21 und 65 Jahren eingeschlossen wurden, die einen normalen Blutdruck und eine normale Nüchtern glukose aufwiesen. Insgesamt wurden 126 EDTA-Plasmaproben sowie 126 Serumproben gewonnen. Die Blutentnahme erfolgte zwischen 7 und 10 Uhr sowohl nach 30-minütiger

Stehphase als auch nach 30-minütiger Liegephase. Hieraus ergaben sich Referenzwerte für das Serum von 2,52 bis 39,2 ng/dL in stehender Position und 1,76 bis 23,2 ng/dL in liegender Position. Bei den EDTA-Proben fanden sich Referenzwerte von 2,21 bis 35,3 ng/dL in aufrechter Position und 1,17 bis 23,6 ng/dL in Rückenlage.

Wenngleich es in dieser Arbeit um eine qualitative Beurteilung des Zusammenhangs der PAC mit der arteriellen Steifigkeit geht, sei dennoch an dieser Stelle auf die Ermittlung der geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte für die PAC im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudien-Kohorte verwiesen (siehe Tab. 18, Tab. 19).

Testmerkmale

Die Ergebnisse werden in ng/dL ausgegeben. Der detektierbare Messbereich liegt bei einer unverdünnten Probe zwischen 0,97 bis 100 ng/dL. Der untere Messbereich stellt dabei die Analytische Sensitivität oder auch Erfassungsgrenze (LOB) in Serumproben dar. Werte oberhalb des Messbereiches werden mit einem speziell dafür vorgesehenen Diluent in einem Verhältnis von 1:10 verdünnt. Des Weiteren gibt der Hersteller einen Wert für die untere Nachweisgrenze (LOD) mit 1,45 ng/dL und einen Wert für die untere Bestimmungsgrenze, auch Funktionelle Sensitivität genannt (LOQ) mit 1,91 ng/dL für Serumproben an. Es gilt den High-Dose-Hook-Effekt zu beachten, der bei PAC bis zu 1.000 ng/dL nicht beobachtet werden konnte.

Bezüglich der Analytischen Spezifität zeigte sich in einer kontrollierten Studie zur Ermittlung potentiell störender Substanzen in zwei Aldosteron-Konzentrationen in Serumproben auch bei der höchsten Konzentration von insgesamt 33 Substanzen (Auswahl an Medikamenten und körpereigener Metabolite/Stoffe) keine Störung des Aldosterontestergebnisses. Stark hämolytische, lipämische, ikterische oder offensichtlich kontaminierte Proben dürfen der Messung jedoch nicht zugeführt werden. In einer Bestimmung zu Kreuzreaktionen mit 22 potentiell kreuzreagierenden Steroidhormonen zeigte sich bei einer Mindestkonzentration von 100 ng/mL im Serum lediglich eine Kreuzreaktivität von <0,02 %.

Die herstellereigene Präzision wurde anhand einer Messreihe bestimmt, bestehend aus 2 Kit-Kontrollen, 6 Serumproben und 3 Urinproben, die alle Aldosteron-Konzentrationen über das gesamte Bestimmungsintervall des Tests enthielten und welche zweimal pro Tag in Duplikaten getestet und über 20 Arbeitstage mit

2 Reagenzchargen an zwei externen und bei DiaSorin selbst wiederholt gemessen wurden. Innerhalb eines Laufs zeigte sich dabei ein maximaler VK von 4,2 % in der Serumprobe mit der niedrigsten mittleren PAC, während der Chargen-übergreifende VK bei maximal 10,5 % in der selbigen Probe lag.

Zur Bestimmung der Linearität im Rahmen des Richtigkeitstests durch Verdünnung wurde eine lineare Regressionsanalyse für die gemessene versus erwartete Aldosteron-Konzentration durchgeführt. Die Regressionsgleichung für EDTA-Plasmaproben lautet hierbei: Aldosteron (gemessen) = 1,01 (erwartet) + 1,43, $R^2 = 0,99$. Bei dem Test zur Wiederfindung wurden in Serumproben mit hoher und niedriger Aldosteron-Konzentration Wiederfindungsquoten zwischen 91 und 105 % erzielt.

3.5.5 Dokumentation der Messergebnisse

Alle Messergebnisse wurden von dem Gerät in Papierform ausgedruckt und zusätzlich als PDF-Datei auf einen USB-Stick exportiert. Die Messergebnisse wurden in einer eigens angelegten Excel-Ergebnisliste mit Erst- und Zweiteigabe dokumentiert.

3.6 Berechnung des Aldosteron-Direkt-Renin Quotienten (ADRR)

Die Berechnung der ADRR erfolgte auf Basis der in der GHS gemessenen Werte für PRC und PAC wie folgt: $PAC \text{ in (ng/dL)} \times 10 / PRC \text{ (}\mu\text{U/mL)}$. Wenngleich es in dieser Arbeit um eine qualitative Beurteilung des Zusammenhangs der ADRR mit der arteriellen Steifigkeit geht, sei dennoch an dieser Stelle auf die Ermittlung der geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerte für die ADRR im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudien-Kohorte verwiesen (siehe Tab. 20, Tab. 21).

3.7 Statistische Auswertung

Die Analysen wurden geschlechtsspezifisch durchgeführt und jeweils getrennt für Männer und Frauen dargestellt. Im Rahmen der deskriptiven Analysen wurden die normalverteilten kontinuierlichen Variablen als Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben. Merkmale, die eine schiefe Verteilung aufwiesen, wurden durch den Median mit dem Interquartilsabstand beschrieben. Die Verteilung dichotomer Variablen erfolgte durch Angabe der relativen und absoluten Häufigkeit.

Die Grundlage der Auswertung waren die aus der Baseline-Kohorte erfassten klinischen und laborchemischen Daten. Es erfolgte zum einen die Charakterisierung

der populationsbasierten Kohorte, zum anderen wurde die Charakteristik einer Probandensubgruppe darstellt, die gemäß einer Regressionsanalyse im Rahmen der GHS keine PRC-/PAC-/ADRR-beeinflussende Medikation einnahm. Mithilfe einer logarithmischen Regressionsanalyse konnte bei der Untersuchung der medikamentösen Einflussfaktoren der verzerrende Charakter der Biomarker PRC, PAC sowie ADRR aufgehoben und eine Normalverteilung erzielt werden. Zur genaueren Verteilungsdarstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, anthropologischen Daten, Messdaten, Laborwerten sowie der Biomarker PRC, PAC und der ADRR wurden die Probanden der Baseline-Kohorte in SI-Terzile eingeteilt. Ferner erfolgte eine Gegenüberstellung einer Probandengruppe mit einer very stiff-Kategorie und der verbliebenen populationsbasierten Kohorte. Dabei wurde ein Proband der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung zugeteilt, wenn keine PPT anhand der Volumenpulskurve ermittelbar war und damit kein SI errechnet werden konnte (siehe Abb. 8, Klasse 4). Zur Assoziationsanalyse zwischen PRC, PAC und ADRR und dem SI erfolgte eine lineare Regressionsanalyse. Ergänzend führten wir eine logistische Regressionsanalyse für die Zusammenhangsanalyse von PRC, PAC und ADRR zur very-stiff-Kategorie durch. Aufgrund des explorativen Charakters der Analyse wurde für p-Werte keine Signifikanzschwelle definiert. P-Werte sollten als kontinuierliches Maß für statistische Belege interpretiert werden. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software R Version 3.3.1 (URL <https://www.R-project.org/>) durchgeführt.

3.8 Definition klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte entsprechend der nachfolgend angeführten Kriterien anhand der im Rahmen der Untersuchungen erhobenen objektiven Parameter sowie den im Rahmen des CAPI erhobenen anamnestischen Angaben.

Arterielle Hypertonie

Der Blutdruck wurde mithilfe des Blutdruckmessgerätes der Firma Omron 705CP-II (Japan) nach einer mindestens 5-minütigen Ruhezeit an beiden Oberarmen des sitzenden Probanden gemessen, um etwaige Blutdruckunterschiede zwischen beiden Armen festzustellen. Für die Analyse wurde der gemittelte Wert der 2. und 3. standardisierten Messung nach 8 und 11 Minuten Ruhezeit verwendet, um einen Weißkittel-Hypertonie-Effekt zu vermeiden. Eine arterielle Hypertonie wurde diagnostiziert, wenn antihypertensive Medikamente eingenommen wurden oder ein

mittlerer systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg und/oder ein mittlerer diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg gemessen wurde. Eine Krankheit wurde auch als vorhanden erfasst, wenn ein Arzt die arterielle Hypertonie bereits vor Studienteilnahme diagnostiziert hatte.

Adipositas

Eine Adipositas lag vor, wenn ein BMI ≥ 30 kg/m² errechnet werden konnte. Grundlage für die Berechnung waren die im Rahmen der Anthropometrie gemessenen Werte.

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wurde angenommen, wenn dieser im Vorfeld bereits ärztlich festgestellt wurde, im Rahmen der Blutanalyse ein Blutglukosewert von ≥ 126 mg/dl nach einer Nüchternzeit von mindestens 8 Stunden oder ein Blutglukosewert von ≥ 200 mg/dl nach einer Nüchternzeit von < 8 Stunden nachgewiesen werden konnte.

Dyslipidämie

Dyslipidämie wurde definiert als ärztlich diagnostizierte Störung des Fettstoffwechsels oder ein im Rahmen der Blutanalyse festgestellter LDL/HDL-Quotient von $> 3,5$.

Rauchen

Als Nieraucher wurden die Teilnehmer angenommen, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht und in ihrem Leben nicht über einen Zeitraum von mehr als 6 Monate regelmäßig geraucht hatten. Als Ex-Raucher wurden solche Teilnehmer definiert, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht, jedoch in der Vergangenheit über einen Zeitraum von länger als 6 Monate regelmäßig geraucht hatten. Als Gelegenheitsraucher wurden die Teilnehmer definiert, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme weniger als eine Zigarette pro Tag rauchten. Als Raucher wurden solche Teilnehmer definiert, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme mehr als eine Zigarette oder Ähnliches pro Tag rauchten.

Familienanamnese für Myokardinfarkt und Schlaganfall

Eine positive Familienanamnese wurde definiert als aufgetretener Myokardinfarkt (MI) oder Schlaganfall bei einer weiblichen Angehörigen ersten Grades im Alter von < 65 Jahren oder eines männlichen Angehörigen ersten Grades im Alter von < 60 Jahren oder bei einem Bruder mit Ereignis vor dem 60. Lebensjahr beziehungsweise einer Schwester mit Ereignis vor dem 65. Lebensjahr.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der populationsbasierten Stichprobe

Grundlage der Analyse war die Baseline-Kohorte der GHS mit insgesamt 15.010 Probanden. Die Anzahl reduzierte sich aufgrund fehlender Angaben oder Messwerte, sodass in die Analyse insgesamt 12.436 Probanden eingeschlossen wurden. Dabei war ein nahezu gleicher Anteil an Männern und Frauen (6.489 Männer vs. 5.947 Frauen) bei einem Durchschnittsalter von circa 54 Jahren vertreten (siehe Tab. 5). Es fanden sich bei beiden Geschlechtern die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und familiäre Vorbelastung hinsichtlich CVD mit Häufung bei dem männlichen Geschlecht. Es ist somit nicht verwunderlich, dass kardiovaskuläre Erkrankungen wie KHK (5,7 % bei den Männern vs. 1,7 % bei den Frauen), Herzinfarkte (3,9 % bei den Männern vs. 1,1 % bei den Frauen) und Schlaganfälle (2,1 % bei den Männern vs. 1,0 % bei den Frauen) ebenfalls häufiger bei den Männern auftraten als im Vergleich zu den Frauen. Bei Betrachtung der Medikation spiegelt sich diese Verteilung durch die häufigere Einnahme u.a. von Antihypertensiva, Cholesterinsenker, Antithrombotika und Antidiabetika durch das männliche Geschlecht wider. Erwartungsgemäß lagen die mittleren Blutdruckwerte bei den Männern höher als bei den weiblichen Probanden, da die arterielle Hypertonie bei den Männern mit 52,7 % häufiger vorlag. Anhand der Werte bezüglich des Lipidstoffwechsels lässt sich die bei den Männern häufiger beobachtete Dyslipidämie mit vergleichsweise höheren LDL- und niedrigeren HDL-Werten erkennen. Die marginal niedrigen Cholesterinwerte im Vergleich zu den Frauen können durch die häufigere Einnahme der Cholesterinsenker erklärt werden. Ebenso kann man bei gleichermaßen ausgeprägtem HbA1c-Wert mit 5,50 % bei beiden Geschlechtern von einem Effekt durch die Einnahme von Antidiabetikern ausgehen. Der Stiffness Index lag bei den Männern mit 1,7 m/s höher verglichen zu den Frauen (8,35 m/s vs. 6,66 m/s). Auffällig ist ebenfalls die durchschnittlich höher gemessene PRC bei den Männern im Vergleich zu den Frauen (14,10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 9,00 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Bei Betrachtung der PAC zeigte sich ein nur marginaler Unterschied der Werte zwischen Männern und Frauen (7,38 ng/dL vs. 7,47 ng/dL). Die ADRR lag bei den Frauen mit 8,43 [ng/dL]/[$\mu\text{U}/\text{mL}$] höher im Vergleich zu den Männern mit 5,31 [ng/dL]/[$\mu\text{U}/\text{mL}$]. Welche Einflüsse auf die PRC, PAC und ADRR durch die

Einnahme von RAAS-beeinflussender Medikation anzunehmen sind, wird in einem weiteren Kapitel genauer betrachtet werden (siehe Kapitel 4.4, Tab. 10).

Bezüglich der Frauen wiesen diese eine Überlegenheit hinsichtlich des Auftretens von tiefen Beinvenenthrombosen und damit verbunden häufiger Lungenarterienembolien auf. Die Frauen haben mit 18,2 % etwas weniger geraucht, dafür nahmen 6,6 % eine orale Kontrazeption, 10,6 % eine Hormonersatztherapie und 17,9 % Sexualhormone ein, die – wie man heutzutage annimmt – bei gegebener Vulnerabilität des weiblichen Gefäßsystems für venöse Thromboembolien prädisponieren. Das etwas weniger ausgeprägte kardiovaskuläre Risikoprofil könnte auf kardioprotektive Effekte des Östrogens zurückzuführen sein.

Tab. 5: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe

| Variable | Gesamt | Männer | Frauen |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Geschlecht | 100% (12.436) | 52% (6.489) | 48% (5.947) |
| Alter | 54,1±11,0 | 54,5±11,1 | 53,7±11,0 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 8,7% (1.084) | 10,5% (680) | 6,8% (404) |
| Adipositas | 24,6% (3.053) | 25,7% (1.666) | 23,3% (1.387) |
| Rauchen | 19,6% (2.435) | 20,9% (1.352) | 18,2% (1.083) |
| Arterielle Hypertonie | 47,3% (5.874) | 52,7% (3.420) | 41,3% (2.454) |
| Dyslipidämie | 33,6% (4.167) | 42,0% (2.718) | 24,4% (1.449) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 22,1% (2.750) | 20,6% (1.334) | 23,8% (1.416) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 26,6 (23,9/29,9) | 27,2 (24,8/30,1) | 25,6 (22,8/29,6) |
| Gewicht [kg] | 78,7 (68,1/89,7) | 85,3 (77,6/94,9) | 69,2 (61,4/79,3) |
| Größe [cm] | 171±9 | 177±7 | 164±7 |
| WHR | 0,553±0,079 | 0,561±0,071 | 0,543±0,0087 |
| WHR | 0,925±0,091 | 0,979±0,069 | 0,866±0,074 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 131±17 | 133±16 | 128±18 |
| DBP [mmHg] | 82,5±9,5 | 84,0±9,3 | 80,8±9,3 |
| HF [bpm] | 68,8±10,6 | 67,9±10,9 | 69,9±10,2 |
| Laborwerte | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 220±41 | 216±40 | 224±41 |
| HDL [mg/dl] | 57,1±15,5 | 50,3±12,4 | 64,4±15,2 |
| LDL [mg/dl] | 139±35 | 139±35 | 138±36 |
| Triglyceride [mg/dl] | 104,0 (77,0/98,0) | 116,0 (84,5/162,0) | 94,0 (71,0/127,0) |
| Glukose [mg/dl] | 91,0 (85,0/98,0) | 93,0 (87,0/100,0) | 89,0 (84,0/95,0) |
| HbA1c [%] | 5,50 (5,20/5,80) | 5,50 (5,20/5,80) | 5,50 (5,20/5,80) |
| Kalium [mmol/l] | 3,82±0,31 | 3,89±0,30 | 3,75±0,30 |

| | | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Natrium [mmol/l] | 139±2 | 140±2 | 139±2 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,79±1,45 | 5,55±1,27 | 3,96±1,14 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 89,1±14,3 | 90,3±14,4 | 87,8±14,0 |
| Hämatokrit [%] | 42,0±3,3 | 43,7±2,9 | 40,2±2,7 |
| Komorbiditäten | | | |
| Myokardinfarkt | 2,6% (323) | 3,9% (255) | 1,1% (68) |
| Schlaganfall | 1,6% (197) | 2,1% (136) | 1,0% (61) |
| Vorhofflimmern | 2,4% (302) | 3,4% (218) | 1,4% (84) |
| pAVK | 3,0% (370) | 3,0% (197) | 2,9% (173) |
| KHK | 3,8% (475) | 5,7% (371) | 1,7% (104) |
| Herzinsuffizienz | 1,2% (145) | 1,2% (76) | 1,2% (69) |
| Tiefe Venenthrombose | 3,6% (445) | 2,8% (178) | 4,5% (267) |
| Lungenembolie | 0,1% (18) | 0,1% (7) | 0,2% (11) |
| COPD | 4,8% (597) | 4,1% (268) | 5,5% (329) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 3,7% (454) | 3,7% (238) | 3,6% (216) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,7% (82) | 0,5% (35) | 0,8% (47) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (25) | 0,1% (9) | 0,3% (16) |
| Autoimmune Erkrankungen | 2,4% (303) | 2,2% (140) | 2,7% (163) |
| Infektionskrankheiten | 19,6% (2.411) | 18,8% (1.206) | 20,5% (1.205) |
| Krebserkrankungen | 8,5% (1.057) | 7,6% (493) | 9,5% (564) |
| Biomarker | | | |
| Renin [μU/mL] | 11,30 (5,90/20,76) | 14,10 (7,80/25,00) | 9,00 (4,60/16,20) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,42 (5,58/9,94) | 7,38 (5,53/9,91) | 7,47 (5,63/9,99) |
| Aldosteron/Renin [(ng/dL)/ (μU/mL)] | 6,57 (3,57/12,43) | 5,31 (2,88/9,42) | 8,43 (4,76/15,93) |
| SI [m/s] | 7,54±2,21 | 8,35±2,32 | 6,66±1,69 |
| Alx [%] | 16,30±20,01 | 10,48±17,85 | 22,78±20,29 |
| Medikation | | | |
| a02 Säureblocker | 9,2% (1.128) | 9,3% (593) | 9,1% (535) |
| a10 Antidiabetika | 5,7% (706) | 7,3% (465) | 4,1% (241) |
| a11 Vitamine | 2,3% (289) | 1,5% (98) | 3,2% (191) |
| a12 Mineralstoffe | 5,3% (652) | 3,1% (196) | 7,7% (456) |
| b01 Antithrombotika | 10,9% (1.345) | 14,0% (897) | 7,6% (448) |
| b03 Antianämika | 2,4% (295) | 1,4% (92) | 3,4% (203) |
| c01 Herztherapie | 2,3% (289) | 2,3% (149) | 2,4% (140) |
| c02 Antihypertensiva | 1,0% (120) | 1,1% (69) | 0,9% (51) |
| c03 Diuretika | 4,5% (550) | 4,5% (286) | 4,5% (264) |
| c07 Betablocker | 15,2% (1.872) | 15,7% (1.004) | 14,7% (868) |
| c08 Calciumkanalblocker | 6,8% (833) | 7,9% (506) | 5,5% (327) |
| c09 ACE-Hemmer | 22,0% (2.706) | 25,7% (1.644) | 18,0% (1.062) |
| c09c ARBs | 4,5% (558) | 4,8% (307) | 4,3% (251) |
| c10 Lipidstoffwechsel | 12,2% (1.507) | 14,4% (924) | 9,9% (583) |
| g02 Andere Gynäkologika | 2,3% (285) | 0% (0) | 4,8% (285) |
| g03 Sexualhormone u. a. | 8,8% (1.079) | 0,3% (22) | 17,9% (1.057) |

| | | | |
|---------------------------------|---------------|------------|-------------|
| g03a Orale Kontrazeption | 3,2% (392) | 0% (0) | 6,6% (392) |
| g03c-f Hormonersatztherapie | 5,1% (628) | 0,0% (1) | 10,6% (627) |
| h02 Systemische Kortikosteroide | 1,6% (203) | 1,6% (103) | 1,7% (100) |
| m01 Antiphlogistika u. a. | 12,0% (1.474) | 8,6% (551) | 15,6% (923) |
| m04 Gichtmittel | 3,2% (392) | 5,0% (322) | 1,2% (70) |
| n05 Psycholeptika | 2,9% (356) | 1,9% (122) | 4,0% (234) |
| n06 Psychoanaleptika | 6,7% (823) | 4,7% (303) | 8,8% (520) |
| s01 Ophthalmika | 11,0% (1.357) | 7,6% (489) | 14,7% (868) |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, Alx: Augmentationindex, ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker (AT₁R-Blocker).

4.2 Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe anhand der Stiffness Index-Kategorie

In einer weiteren Analyse wurden die Probanden der Baseline-Kohorte anhand ihres Stiffness Index geschlechtsspezifisch und gemäß der Klassifikation nach Dawber et al. in zwei Gruppen eingeteilt (siehe Tab. 6). Probanden mit messbarem Stiffness Index (subsumiert Klasse 1-3 nach Dawber et al.) wurden von den Probanden mit nicht messbarem Stiffness Index („very stiff“, Klasse 4 nach Dawber et al.) unterschieden. Es fand sich in beiden Gruppen ein etwas geringerer Anteil an Frauen im Vergleich zu Männern, zudem lagen die Probandenzahlen beider Geschlechter in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung deutlich niedriger als in der Gruppe mit messbarem Stiffness Index (5.409 Probanden vs. 500 Probanden bei den Männern, 4.924 Probanden vs. 424 Probanden bei den Frauen). Nichtsdestotrotz lässt sich in beiden Geschlechtern ein wesentlich höheres Durchschnittsalter in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung im Vergleich zu der Probandengruppe mit messbarem Stiffness Index (Männer 54,1 Jahre vs. 63,6 Jahre, Frauen 54,1 Jahre vs. 63,3 Jahre) beobachten. Die Probanden zeigten zudem ein höheres kardiovaskuläres Risiko, insbesondere fiel der deutlich höhere Anteil der arteriellen Hypertonie in beiden Geschlechtern (Männer 47,4 % vs. 73,8 %, Frauen 47,2 % vs. 76,1 %) auf. Es ist nicht verwunderlich, dass bei den Probanden mit dem Messergebnis „very stiff“ bei einem nennenswert höheren kardiovaskulären Risikoprofil ebenfalls mehr kardiovaskuläre Erkrankungen zu beobachten waren. Bei Betrachtung der Biomarker zeigte sich in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung eine Zunahme der

medianen Reninwerte (13,00 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 11,10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ bei den Männern, 12,50 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 11,30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ bei den Frauen). Die Aldosteronwerte differierten nur marginal (7,56 ng/dL vs. 7,53 ng/dL bei den Männern, 7,52 ng/dL vs. 7,53 ng/dL bei den Frauen). Die ADRR lag in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung bei entsprechend höheren medianen Reninwerten und gleichbleibenden Aldosteronwerten bei beiden Geschlechtern niedriger im Vergleich zu der Gruppe mit messbarem Stiffness Index (5,75 vs. 6,81 bei den Männern, 5,94 vs. 6,76 bei den Frauen). Anzumerken bleibt, dass sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung vergleichsweise mehr kardiovaskuläre Medikation wie Antithrombotika, ACE-Hemmer, AT₁R-Blocker, Calciumkanalblocker, Betablocker und Diuretika einnahm.

Tab. 6: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe vs. Hochrisikogruppe anhand der Stiffness Index-Kategorie

| Variable | Individuen mit messbarem Stiffness Index, Klasse 1-3 gemäß Dawber et al. (240) | | Individuen mit sehr steifen Gefäßen, Klasse 4 gemäß Dawber et al. (240) | |
|---------------------------------------|--|--------------------|---|--------------------|
| | Männer (5.409) | Frauen (4.924) | Männer (500) | Frauen (424) |
| Alter | 54,1±11,0 | 54,1±11,0 | 63,6±8,2 | 63,3±7,8 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Diabetes mellitus | 8,3% (445) | 9,0% (442) | 15,9% (79) | 18,0% (76) |
| Adipositas | 24,6% (1.333) | 24,7% (1.216) | 31,6% (158) | 30,0% (127) |
| Rauchen | 20,0% (1.079) | 18,9% (929) | 18,5% (92) | 19,3% (82) |
| Arterielle Hypertonie | 47,7% (2.579) | 47,2% (2.321) | 73,8% (369) | 76,1% (322) |
| Dyslipidämie | 32,4% (1.749) | 34,2% (1.681) | 45,2% (226) | 44,7% (189) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 22,1% (1.195) | 21,5% (1.059) | 24,2% (121) | 25,9% (110) |
| Anthropometrie | | | | |
| BMI [kg/m ²] | 26,6 (23,9/29,9) | 26,6 (23,9/29,9) | 27,5 (24,4/31,1) | 27,3 (24,3/30,9) |
| Gewicht [kg] | 79,7±16,2 | 80,0±16,6 | 77,3±16,1 | 76,7±16,8 |
| Größe [cm] | 171±9 | 171±9 | 165±9 | 165±9 |
| WHtR | 0,552±0,079 | 0,553±0,080 | 0,582±0,082 | 0,581±0,083 |
| WHR | 0,925±0,091 | 0,925±0,091 | 0,935±0,090 | 0,934±0,096 |
| Kreislaufparameter | | | | |
| SBP [mmHg] | 131±17 | 131±17 | 139±21 | 142±20 |
| DBP [mmHg] | 82,8±9,6 | 82,6±9,4 | 82,0±10,5 | 83,1±10,0 |
| HF [bpm] | 69,0±10,8 | 68,7±10,5 | 70,8±12,9 | 70,9±13,5 |
| Laborwerte | | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 221±41 | 220±40 | 231±47 | 227±41 |
| HDL [mg/dl] | 57,1±15,7 | 56,7±15,4 | 58,4±16,9 | 59,2±17,3 |
| LDL [mg/dl] | 139±35 | 139±35 | 145±40 | 141±35 |
| Triglyceride [mg/dl] | 104,0 (78,0/146,0) | 106,0 (78,0/149,0) | 117,7 (89,0/165,8) | 114,0 (89,0/160,8) |
| Glukose [mg/dl] | 91,0 (85,0/98,0) | 91,0 (85,0/98,0) | 96,0 (88,5/104,0) | 95,0 (89,0/105,0) |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HbA1c [%] | 5,40 (5,20/5,80) | 5,50 (5,20/5,80) | 5,60 (5,30/6,00) | 5,65 (5,30/6,00) |
| Kalium [mmol/l] | 3,83±0,32 | 3,84±0,31 | 3,89±0,37 | 3,84±0,36 |
| Natrium [mmol/l] | 140±2 | 139±2 | 139±3 | 139±3 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,74±1,4 | 4,75±1,46 | 4,94±1,53 | 4,97±1,64 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 88,2±14,1 | 88,3±14,4 | 79,7±14,2 | 82,6±13,8 |
| Hämatokrit [%] | 42,0±3,3 | 41,9±3,3 | 41,6±3,4 | 41,8±3,4 |
| Komorbiditäten | | | | |
| Myokardinfarkt | 2,8% (149) | 2,4% (119) | 6,6% (33) | 6,4% (27) |
| Schlaganfall | 1,6% (88) | 1,6% (81) | 3,4% (17) | 5,7% (24) |
| Vorhofflimmern | 2,3% (125) | 2,6% (126) | 5,4% (27) | 6,1% (26) |
| pAVK | 2,9% (156) | 3,2% (159) | 6,6% (33) | 10,6% (45) |
| KHK | 3,9% (213) | 3,6% (176) | 9,0% (45) | 8,0% (34) |
| Herzinsuffizienz | 1,5% (81) | 0,9% (46) | 2,4% (12) | 3,5% (15) |
| Tiefe Venenthrombose | 3,3% (179) | 3,9% (193) | 6,1% (30) | 6,4% (27) |
| Lungenembolie | 0,1% (6) | 0,2% (8) | 0% (0) | 0,9% (4) |
| COPD | 5,0% (270) | 4,6% (227) | 6,2% (31) | 4,0% (17) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 3,7% (198) | 4,0% (198) | 8,8% (44) | 6,9% (29) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,9% (47) | 0,5% (26) | 0,6% (3) | 2,1% (9) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (10) | 0,2% (10) | 0,4% (2) | 0,5% (2) |
| Autoimmune Erkrankungen | 2,1% (114) | 2,5% (123) | 2,6% (13) | 2,6% (11) |
| Infektionskrankheiten | 19,2% (1.028) | 18,8% (913) | 16,9% (84) | 18,3% (77) |
| Krebserkrankungen | 8,2% (443) | 8,1% (399) | 13,0% (65) | 13,2% (56) |
| Biomarker | | | | |
| Renin [μU/mL] | 11,10 (5,70/20,30) | 11,30 (5,80/20,70) | 13,00 (6,30/30,40) | 12,50 (5,57/29,20) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,53 (5,71/9,99) | 7,53 (5,63/10,10) | 7,56 (5,74/9,98) | 7,52 (5,62/10,00) |
| Aldosteron/Renin [(ng/dL)/ (μU/mL)] | 6,81 (3,79/13,04) | 6,76 (3,73/12,66) | 5,75 (2,71/12,27) | 5,94 (2,40/13,74) |
| Alx [%] | 16,31±20,07 | 15,98±19,91 | 27,37±21,31 | 29,08±22,06 |
| Medikation | | | | |
| a02 Säureblocker | 9,3% (498) | 8,9% (436) | 14,7% (73) | 12,4% (52) |
| a10 Antidiabetika | 5,6% (300) | 5,7% (279) | 10,8% (54) | 13,1% (55) |
| a11 Vitamine | 2,4% (127) | 2,2% (105) | 4,6% (23) | 3,3% (14) |
| a12 Mineralstoffe | 5,7% (303) | 5,0% (245) | 8,0% (40) | 8,3% (35) |
| b01 Antithrombotika | 10,4% (559) | 11,4% (554) | 27,7% (138) | 28,5% (120) |
| b03 Antianämika | 2,1% (114) | 2,8% (136) | 3,0% (15) | 2,9% (12) |
| c01 Herztherapie | 2,4% (131) | 2,2% (107) | 7,6% (38) | 4,8% (20) |
| c02 Antihypertensiva | 0,8% (45) | 1,0% (48) | 1,4% (7) | 1,2% (5) |
| c03 Diuretika | 4,6% (248) | 4,9% (241) | 12,0% (60) | 13,5% (57) |
| c07 Betablocker | 15,2% (813) | 15,5% (755) | 33,3% (166) | 35,2% (148) |
| c08 Calciumkanalblocker | 6,7% (359) | 6,5% (319) | 12,0% (60) | 15,0% (63) |
| c09 ACE-Hemmer | 21,2% (1.134) | 22,3% (1.087) | 41,8% (208) | 40,6% (171) |
| c09c ARBs | 4,0% (213) | 4,8% (235) | 8,4% (42) | 6,9% (29) |
| c10 Lipidstoffwechsel | 12,4% (666) | 11,7% (572) | 22,9% (114) | 26,6% (112) |

| | | | | |
|--|-------------|-------------|------------|------------|
| G02 Andere Gynäkologika | - | 2,4% (118) | - | 0% (0) |
| G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | - | 9,6% (468) | - | 11,2% (47) |
| G03a Orale Kontrazeption | - | 3,3% (159) | - | 1,4% (6) |
| G03f Hormersatztherapie | - | 5,8% (284) | - | 8,8% (37) |
| h02 Systemische Kortikosteroide | 1,7% (90) | 1,6% (77) | 1,2% (6) | 2,4% (10) |
| m01 Antiphlogistika u. a. | 11,9% (635) | 12,3% (598) | 11,8% (59) | 12,4% (52) |
| m04 Gichtmittel | 3,0% (159) | 3,5% (170) | 4,6% (23) | 5,7% (24) |
| n05 Psycholeptika | 2,7% (147) | 3,0% (144) | 6,4% (32) | 4,5% (19) |
| n06 Psychoanaleptika | 7,1% (382) | 6,4% (311) | 10,2% (51) | 7,8% (33) |
| s01 Ophthalmika | 11,1% (594) | 11,5% (560) | 17,3% (86) | 13,3% (56) |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, Aix: Augmentationindex, ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, ARB: Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Blocker (AT₁R-Blocker).

4.3 Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe anhand von Stiffness Index-Terzilen

Nach geschlechtsspezifischer Aufteilung der Gesamtstichprobe in Stiffness Index-Terzile (siehe Tab. 7) zeigt sich bei beiden Geschlechtern mit steigendem Terzil eine Zunahme des Alters. Zudem nimmt die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie (spiegelt sich ebenso in den Blutdruckwerten wider) für beide Geschlechter ebenfalls stetig zu mit einem Häufigkeitszuwachs zwischen T1 und T3 von 25 % bei den Männern und 24 % bei den Frauen. Interessanterweise findet sich bei den Frauen in T3 vergleichsweise zu T1 ein deutlich ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, wengleich das Risikoprofil bei den Männern überlegen bleibt.

Tab. 7: Geschlechtsspezifische Charakteristik der populationsbasierten Stichprobe anhand Stiffness Index-Terzilen

| Variable | Stiffness Index (m/s)-Terzile (T), Männer (6.489) | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|------------------|
| | T 1 <33% (2.172) | T2 33-67% (2.156) | T3 >67% (2.161) |
| Alter | 49,4±10,8 | 55,7±10,6 | 58,5±9,7 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 6,7% (145) | 12,8% (275) | 12,0% (260) |
| Adipositas | 18,4% (400) | 31,1% (671) | 27,5% (595) |
| Rauchen | 17,5% (379) | 20,8% (447) | 24,4% (526) |
| Arterielle Hypertonie | 38,9% (845) | 55,3% (1.193) | 64,0% (1.382) |
| Dyslipidämie | 33,9% (734) | 46,3% (997) | 45,8% (987) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 18,5% (402) | 21,0% (452) | 22,2% (480) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 26,1 (24,0/28,9) | 27,8 (25,3/30,8) | 27,8 (25,5/30,3) |
| Gewicht [kg] | 83,0 (75,6/92,1) | 86,1 (78,5/97,0) | 86,6 (78,6/95,7) |
| Größe [cm] | 178±7 | 177±7 | 177±7 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 129±14 | 134±16 | 137±16 |
| DBP [mmHg] | 82,0±8,8 | 83,6±9,4 | 86,3±9,3 |
| HF [bpm] | 66,8±11,0 | 69,0±11,3 | 67,8±10,3 |
| Variable | Stiffness Index (m/s)-Terzile (T), Frauen (5.947) | | |
| | T1 <33% (1.990) | T2 33-67% (1.978) | T3 >67% (1.979) |
| Alter | 48,9±10,5 | 54,1±10,7 | 58,0±9,9 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 4,0% (80) | 6,3% (125) | 10,1% (199) |
| Adipositas | 18,9% (375) | 22,9% (453) | 28,2% (559) |
| Rauchen | 17,2% (341) | 18,4% (364) | 19,2% (378) |
| Arterielle Hypertonie | 29,0% (576) | 41,6% (823) | 53,4% (1.055) |
| Dyslipidämie | 17,2% (342) | 23,2% (458) | 32,8% (649) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 21,7% (431) | 23,7% (469) | 26,1% (516) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 25,1 (22,4/28,7) | 25,5 (22,5/29,5) | 26,4 (23,5/30,7) |
| Gewicht [kg] | 68,1 (60,4/77,6) | 68,6 (60,7/79,2) | 70,9 (63,2/81,6) |
| Größe [cm] | 164±7 | 164±7 | 164±6 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 119 (110/130) | 126 (116/138) | 130 (120/142) |
| DBP [mmHg] | 78,5±8,9 | 80,9±9,2 | 83,1±9,3 |
| HF [bpm] | 68,1±10,0 | 70,2±10,5 | 71,4±10,0 |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, T1: Terzil 1, T2: Terzil 2, T3: Terzil 3.

Bemerkenswerterweise findet sich bei Betrachtung von Tab. 8 und Tab. 9 sowohl bei dem männlichen (im T1 7,00 ng/dL vs. T3 mit 7,69 ng/dL) als auch bei dem weiblichen Geschlecht (im T1 7,31 ng/dL vs. T3 mit 7,72 ng/dL) ein Anstieg der PAC über die Terzile hinweg. Ein derartiger Zuwachs konnte bei der PRC nur bei den Frauen verzeichnet werden (T1 8,80 μ U/mL vs. T3 9,30 μ U/mL). Die ADRR zeigte keinen konstanten Zuwachs in beiden Geschlechtern. Der Stiffness Index lag bei den Männern in dem 2. und 3. Terzil mit 8,25 m/s und 10,65 m/s deutlich höher im Vergleich zu den Frauen, welche einen Stiffness Index im 2. und 3. Terzil von gerade mal 6,28 m/s und 8,34 m/s aufwiesen.

Tab. 8: Biomarker-Verteilung anhand von Stiffness Index-Terzilen bei den Männern

| Biomarker | Stiffness Index (m/s)-Terzile bei den Männern (n= 6.489) | | |
|---|--|--------------------|--------------------|
| | T1 < 33% (2.172) | T2 33-67% (2.156) | T3 >67% (2.161) |
| Renin [μ U/mL] | 13,70 (7,94/23,40) | 14,80 (8,10/28,06) | 13,80 (7,20/24,53) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,00 (5,34/9,37) | 7,47 (5,58/10,00) | 7,69 (5,69/10,30) |
| Aldosteron/Renin [(ng/dL)/ (μ U/mL)] | 5,26 (3,05/8,89) | 5,12 (2,52/9,07) | 5,59 (3,00/10,61) |
| SI [m/s] | 5,83 (5,43/6,35) | 8,25 (7,58/8,83) | 10,65 (9,96/11,60) |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben.

SI: Stiffness Index, T1: Terzil 1, T2: Terzil 2, T3: Terzil 3.

Tab. 9 Biomarker-Verteilung anhand von Stiffness Index-Terzilen bei den Frauen

| Biomarker | Stiffness Index (m/s)-Terzilen bei den Frauen (n= 5.947) | | |
|---|--|-------------------|-------------------|
| | T1 < 33% (1.990) | T2 33-67% (1.978) | T3 >67% (1.979) |
| Renin [μ U/mL] | 8,80 (4,80/14,50) | 8,90 (4,60/16,91) | 9,30 (4,60/17,60) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,31 (5,49/9,76) | 7,38 (5,60/9,88) | 7,72 (5,77/10,30) |
| Aldosteron/Renin [(ng/dL)/ (μ U/mL)] | 8,47 (5,01/15,35) | 8,56 (4,65/16,17) | 8,25 (4,49/16,36) |
| SI [m/s] | 5,07 (4,79/5,32) | 6,28 (5,91/6,73) | 8,34 (7,73/9,20) |

Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 1./3. Quartil angegeben.

SI: Stiffness Index, T1: Terzil 1, T2: Terzil 2, T3: Terzil 3.

4.4 Medikamentöse Einflussfaktoren auf PRC, PAC und ADRR

Medikamentöse Einflüsse auf die Biomarker PRC, PAC und die ARR sind zu erwarten, da insbesondere die Antihypertensiva wie der ACE-Hemmer oder AT₁R-Blocker direkt auf das Gleichgewicht des RAAS wirken. Hierzu wurde im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie eine multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt und die Biomarker als log PAC (ng/dL), log PRC (μ U/mL) und log ADRR (μ U/mL)/(ng/dL) mit der Probandenmedikation in Beziehung gesetzt. In einer explorativ-deskriptiven Herangehensweise nahm man den entsprechenden p-Wert als kontinuierliches Maß für Evidenz und einen Orientierungs-p-Wert von <0,0001

an. In Tab. 10 sind die relevanten Medikamente tabellarisch aufgelistet. Die Rohdaten, aus denen die tabellarische Übersicht erwachsen ist, findet sich im Anhang der Arbeit (siehe Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24).

In einem ersten Modell zur Medikation als Determinante der PRC gingen bei einem p-Wert $<0,0001$ sowohl das Alter als auch das weibliche Geschlecht mit einer niedrigeren PRC einher. Gleiche Effekte zeigten sich bei der Einnahme von Antihypertensiva der ATC02-Gruppe, Betablockern und Sexualhormonen. Höhere PRC waren bei gleichem p-Wert bei der Anwendung von Säureblockern, Diuretika, ACE-/AT₁R-Blockern, Medikamenten zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels sowie bei Urikostatika/Urikosurika zu beobachten. Eine positive Assoziation zur PRC bestand – unter Annahme eines p-Wertes $<0,05$ – bei der Einnahme von Antidiabetika, antithrombotischer Therapie, Mineralstoffen, kardialer Therapie gemäß der ATC01-Gruppe und systemischen Kortikosteroiden. Eine negative Assoziation fand sich hingegen bei der Einnahme von Gynäkologika im Sinne der ATG02-Gruppe, Antiphlogistika/Antirheumatika und Ophthalmika. Das multivariable und für die aufgeführten Kovariablen adjustierte log PRC-Modell erklärte knapp 29 % der PRC-Variabilität.

Bei Betrachtung der PAC waren bei einem p-Wert $<0,0001$ lediglich das Alter mit erniedrigten PAC assoziiert, während bei der Einnahme von Antihypertensiva, Diuretika, Calciumkanalblockern, Urikosuria/Urikostatika und Psychoanaleptika höhere Aldosteronwerte auftraten. Sowohl das weibliche Geschlecht als auch die Einnahme von Vitaminen, Anianämika und Psycholeptika führten bei einem p-Wert $<0,05$ zu höheren PAC. Bei gleichem p-Wert fanden sich hingegen niedriger PAC bei der Einnahme von RAAS-blockierender Medikation und Antiphlogistika/Antirheumatika.

Die Determinanten der ADRR waren im Wesentlichen die gleichen Gruppen, die sich bereits bei den Biomarkern einzeln betrachtet zeigten. Lediglich bei der Einnahme von Antibiotika fand sich ausschließlich bei der ADRR unter Annahme eines p-Wertes $<0,05$ eine negative Assoziation. Erwähnenswert ist zudem die starke Assoziation der ADRR mit PRC mit inversem Wertecharakter bei Betrachtung des weiblichen Geschlechts und Alters sowie der Einnahme von Medikamenten bei säurebedingten Erkrankungen, Antihypertensiva, Betablockern, RAAS-blockierender Medikation und Sexualhormonen. Verglichen mit der PRC und PAC fand sich keine

signifikante Assoziation bei den Gruppen der Antidiabetika, Vitamine, Antianämika und systemischen Kortikosteroide, Psycholeptika und Psychoanaleptika. Das entsprechende log ADRR-Modell erklärte knapp 28 % der Variabilität der ADRR.

Tab. 10: Zusammenfassung der relevanten medikamentösen Einflussfaktoren auf die Biomarker PRC, PAC und ADRR

| Variable | log _{PRC} (μU/mL) | log _{PAC} (ng/dL) | log _{ADRR} (μU/mL)/(ng/dL) |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Geschlecht (Frauen) | ↓* | ↑ | ↑* |
| Alter | ↓* | ↓* | ↑* |
| A02 Medikamente für säurebedingten Erkrankungen | ↑* | | ↓* |
| A10 Antidiabetika | ↑ | | |
| A11 Vitamine | | ↑ | |
| A12 Mineralstoffe | ↑ | | ↓ |
| B01 Antithrombotische Therapie | ↑ | | ↓* |
| B03 Antianämika | | ↑ | |
| C01 Kardiale Therapie | ↑ | | ↓ |
| C02 Antihypertensiva | ↓* | ↑* | ↑* |
| C03 Diuretika | ↑* | ↑* | ↓ |
| C07 Beta-Adrenorezeptor-Blocker | ↓* | | ↑* |
| C08 Calciumkanalblocker | | ↑* | ↑ |
| C09 Medikamente mit Einfluss auf das RAAS | ↑* | ↓ | ↓* |
| C10 Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikation | ↑* | | ↓ |
| G02 Andere Gynäkologika | ↓ | | ↑ |
| G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | ↓* | | ↑* |
| H02 Kortikosteroide zur systemischen Anwendung | ↑ | | |
| J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung | | | ↓ |
| M01 Antiphlogistika und Antirheumatika | ↓ | ↓ | ↑ |
| M04 Gichtmedikation | ↑* | ↑* | ↓ |
| N05 Psycholeptika | | ↑ | |
| N06 Psychoanaleptika | | ↑* | |
| S01 Ophthalmika | ↓ | | ↑ |

Exzerpt aus der multivariablen linearen Regressionsanalyse zu medikamentösen Einflüssen mit log_{PRC} (μU/mL), log_{PAC} (ng/dL) und log_{ADRR} (μU/mL)/(ng/dL) als abhängige Variable, adjustiert für alle Kovariablen, N = 14.588 Probanden. Rohdaten inklusive adj. R² des jeweiligen Biomarker/Quotienten siehe Anhang Tab. 22, Tab. 23, Tab. 24. * p-Wert < 0,0001, ansonsten p-Wert < 0,05. Werterhöhung mit rotem Pfeil, Werterniedrigung mit schwarzem Pfeil dargestellt, graues Feld: kein Zusammenhang nachgewiesen.
 PRC: Plasma Renin Concentration, PAC: Plasma Aldosterone Concentration, ADRR: Aldosterone Direct Renin Ratio.

4.5 Betrachtung einer Probanden-Subgruppe ohne RAAS-beeinflussende Medikation

Um die medikamentösen Störgrößen in Hinblick auf die PRC, PAC und ADRR zu berücksichtigen, erfolgte in einem weiteren Schritt eine Charakterisierung der Probanden, welche gemäß der Regressionsanalyse keine RAAS-beeinflussende Medikation einnahmen (siehe Tab. 11). Bei einer verbliebenen Gesamtprobandenzahl von 4.826 Probanden zeigte sich eine mengenmäßige Verteilung zugunsten des männlichen Geschlechts (2.930 Männer vs. 1.896 Frauen). Das etwas höhere kardiovaskuläre Risikoprofil bei den Männern im Vergleich zu den Frauen blieb bestehen. Es fanden sich ebenfalls weiterhin höhere PRC bei den Männern sowie höhere PAC bei den Frauen. Der Stiffness Index der Männer lag mit rund 3 m/s über dem medianen Wert der Frauen und spiegelt die Beobachtung aus der Gesamtstichprobe wider. Ähnliche Effekte blieben bestehen, wenn man eine isolierte Betrachtung der Probanden ohne PRC-, PAC- oder ADRR-beeinflussende Medikation vornimmt (siehe Tab. 25, Tab. 26, Tab. 27).

Tab. 11: Charakteristik der Subgruppe ohne RAAS-modifizierende Medikation

| Variable | Gesamt | Männer | Frauen |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Geschlecht | 100% (4.826) | 60,7% (2.930) | 39,3% (1.896) |
| Alter | 49,3±9,7 | 49,5±9,8 | 48,9±9,4 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 1,7% (82) | 1,8% (52) | 1,6% (30) |
| Adipositas | 17,3% (835) | 18,8% (551) | 15,0% (284) |
| Rauchen | 24,1% (1.162) | 25,7% (751) | 21,7% (411) |
| Arterielle Hypertonie | 27,2% (1.312) | 32,1% (940) | 19,6% (372) |
| Dyslipidämie | 22,9% (1.104) | 30,2% (883) | 11,7% (221) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 19,5% (939) | 18,2% (532) | 21,5% (407) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 25,7 (23,3/28,6) | 26,2 (24,1/29,0) | 24,6 (22,1/27,7) |
| Gewicht [kg] | 78,2 (68,2/88,3) | 83,7 (76,1/92,7) | 67,2 (60,3/76,1) |
| Größe [cm] | 173±9 | 178±7 | 165±7 |
| WHR | 0,531±0,069 | 0,538±0,064 | 0,521±0,074 |
| WHR | 0,916±0,083 | 0,957±0,065 | 0,852±0,067 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 126 (117/136) | 130 (120/138) | 120 (112/132) |
| DBP [mmHg] | 82,3±9,3 | 84,0±9,1 | 79,8±9,2 |
| HF [bpm] | 68,7±10,2 | 67,8±10,4 | 70,0±9,9 |
| Laborwerte | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 219±39 | 219±39 | 219±40 |

| | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| HDL [mg/dl] | 56,6±15,2 | 50,9±12,3 | 65,5±15,0 |
| LDL [mg/dl] | 140±34 | 143±33 | 135±35 |
| Triglyceride [mg/dl] | 95,0 (71,4/133,0) | 106,4 (79,0/149,4) | 82,0 (64,0/106,0) |
| Glukose [mg/dl] | 89,2 (84,2/95,0) | 91,0 (86,0/96,0) | 87,0 (83,0/92,2) |
| HbA1c [%] | 5,40 (5,10/5,60) | 5,40 (5,10/5,60) | 5,40 (5,10/5,60) |
| Kalium [mmol/l] | 3,82±0,28 | 3,88±0,27 | 3,73±0,28 |
| Natrium [mmol/l] | 139±2 | 140±2 | 139±2 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,71±1,35 | 5,36±1,15 | 3,70±0,94 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 93,8±12,5 | 94,8±12,3 | 92,1±12,6 |
| Hämatokrit [%] | 42,5±3,3 | 43,9±2,7 | 40,2±2,7 |
| Komorbiditäten | | | |
| Myokardinfarkt | 0,1% (7) | 0,2% (5) | 0,1% (2) |
| Schlaganfall | 0,3% (16) | 0,4% (11) | 0,3% (5) |
| Vorhofflimmern | 0,5% (25) | 0,7% (20) | 0,3% (5) |
| pAVK | 1,3% (64) | 1,0% (29) | 1,8% (35) |
| KHK | 0,3% (15) | 0,4% (11) | 0,2% (4) |
| Herzinsuffizienz | 0,1% (5) | 0,0% (1) | 0,2% (4) |
| Tiefe Venenthrombose | 2,2% (104) | 1,4% (41) | 3,3% (63) |
| Lungenembolie | 0,0% (2) | 0,0% (1) | 0,1% (1) |
| COPD | 3,3% (161) | 3,0% (89) | 3,8% (72) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 1,3% (64) | 1,3% (37) | 1,4% (27) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,4% (19) | 0,4% (12) | 0,4% (7) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (9) | 0,2% (5) | 0,2% (4) |
| Autoimmune Erkrankungen | 1,8% (85) | 1,7% (50) | 1,8% (35) |
| Infektionskrankheiten | 18,3% (875) | 18,2% (528) | 18,5% (347) |
| Krebserkrankungen | 5,4% (262) | 4,3% (126) | 7,2% (136) |
| Biomarker | | | |
| Renin [μU/mL] | 11,00 (6,60/17,60) | 12,40 (7,70/19,30) | 9,00 (5,50/14,30) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,29 (5,55/9,60) | 7,16 (5,49/9,43) | 7,51 (5,62/9,88) |
| Aldosteron/Renin | 6,63 (4,21/10,96) | 5,79 (3,71/9,31) | 8,22 (5,26/13,55) |
| SI [m/s] | 7,57 (5,87/10,60) | 8,96 (6,50/11,65) | 5,90 (5,26/7,65) |
| Alx [%] | 12,26±19,97 | 6,63±16,98 | 21,10±21,09 |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, Alx: Augmentationindex.

4.6 RAAS-Biomarker als Determinanten des Stiffness Index

Im nächsten Schritt wird in einer multiplen logistischen Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen der PRC, PAC und ADRR zur arteriellen Gefäßsteifigkeit – repräsentiert durch den Stiffness Index – in zwei unterschiedlich charakterisierten

Probandengruppen untersucht. Die Gruppe der Probanden ohne RAAS-beeinflussende Medikation vertritt hierbei eine der Gesamtstichprobe ähnliche Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren, während die Probanden der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung ein Probandenkollektiv mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil und höherem Probandenalter von 63 Jahren darstellt. Es wurden verschiedene Modelle erstellt, in denen unterschiedliche Confounder wie etwa das Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Interaktionseffekte, Elektrolyte, ausgewählte Medikamente und die eGFR Berücksichtigung fanden.

4.6.1 RAAS-Biomarker als Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit in der Allgemeinbevölkerung

In einer linearen Regressionsanalyse zur Beurteilung der RAAS-Biomarker PRC, PAC, ADRR als Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit zeigte sich in einer populationsbasierten Kohorte (siehe Tab. 12) eine starke Assoziation der PAC mit dem SI in beiden Geschlechtern unabhängig von Alter, kardiovaskulären Risikofaktoren, glomerulärer Filtrationsrate, Kalium, Natrium, ausgewählten Medikamenten mit Einfluss auf die PAC gemäß der vorherigen Analyse und Interaktionseffekten. Lediglich in Modell 2 und 3 konnte mit einem Signifikanzniveau von $<0,05$ eine Korrelation zwischen der PRC und dem SI bei den Männern und in Model 1 und 2 bei den Frauen erzielt werden. Bei der ADRR zeigte sich bei den Männern eine Assoziation zwischen erniedrigten ADRR-Werten und einer Erhöhung des SI in Modell 1, 2 und 3.

Tab. 12: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und SI in einer populationsbasierten Kohorte

| | | Model 1 | | Model 2 | | Model 3 | |
|---|---|------------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | | β (95% CI) | p-Wert | β (95% CI) | p-Wert | β (95% CI) | p-Wert |
| log(Renin [μ U/mL]) | M | -0,0410 (-0,0943/0,0122) | 0,13 | -0,0780 (-0,131/-0,249) | 0,0040 | -0,0631 (-0,125/-0,00112) | 0,046 |
| | W | 0,0808 (0,0404/0,121) | <0,0001 | 0,0643 (0,0234/0,105) | 0,0021 | 0,0392 (-0,00800/0,0864) | 0,10 |
| log(Aldosteron [ng/dL]) | M | 0,107 (0,0541/0,161) | <0,0001 | 0,0747 (0,0219/0,127) | 0,0056 | 0,0995 (0,0441/0,155) | 0,00043 |
| | W | 0,123 (0,0827/0,164) | <0,0001 | 0,118 (0,0778/0,159) | <0,0001 | 0,123 (0,0809/0,165) | <0,0001 |
| log(Aldosteron [ng/dL]/ Renin [μ U/mL]) | M | 0,0808 (0,0276/0,134) | 0,0029 | 0,104 (0,0513/0,157) | 0,00011 | 0,104 (0,0438/0,165) | 0,00074 |
| | W | -0,0334 (-0,0739/0,00708) | 0,11 | -0,0174 (-0,0580/0,0232) | 0,40 | 0,0204 (-0,0261/0,0669) | 0,39 |

Lineare Regressionsanalyse zwischen log Renin, log Aldosteron, log ADRR und SI der Baseline.

Model 1: adjustiert für Alter.

Log Renin: Männer: N = 6.489, adj. $R^2 = 0,1112$, Frauen: N = 5.947, adj. $R^2 = 0,11$. Log Aldosteron: Männer: N = 6.489, adj. $R^2 = 0,113$, Frauen: N = 5.947, adj. $R^2 = 0,113$. Log ADRR: Männer: N = 6.489, adj. $R^2 = 0,1121$, Frauen: N = 5.947, adj. $R^2 = 0,1081$.

Modell 2: zusätzlich adjustiert für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Interaktionseffekte Diabetes*Alter und arterielle Hypertonie*Alter.

Log Renin: Männer: N = 6.465, adj. $R^2 = 0,1491$, Frauen: N = 5.907, adj. $R^2 = 0,1301$. Log Aldosteron: Männer: N = 6.465, adj. $R^2 = 0,149$, Frauen: N = 5.907, adj. $R^2 = 0,1335$. Log ADRR: Männer: N = 6.465, adj. $R^2 = 0,15$, Frauen: N = 5.907, adj. $R^2 = 0,1288$.

Model 3: zusätzlich adjustiert für Kalium [mmol/l], Natrium [mmol/l], glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, [ml/min/1.73m²]), ausgewählte Medikamente und log Aldosteron [ng/dL] bzw. Log Renin [μ U/mL].

Log Renin: Männer: N = 6.375, adj. $R^2 = 0,1562$, Frauen: N = 5.821, adj. $R^2 = 0,1497$. Log Aldosteron: Männer: N = 6.375, adj. $R^2 = 0,1574$, Frauen: N = 5.821, adj. $R^2 = 0,1541$. Log ADRR: Männer: N = 6.375, adj. $R^2 = 0,1572$, Frauen: N = 5.821, adj. $R^2 = 0,1494$.

N: Anzahl Probanden, M: männlich, W: weiblich. β : Betakoeffizient (pro SD). 95% CI: Konfidenzintervall. P-Wert < 0,05 statistisch signifikant (mit Fettdruck hervorgehoben). Adj R^2 : Adjustiertes R^2 . SI: Stiffness Index, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ADRR: Aldosterone Direct Renin Ratio. Definition kardiovaskuläre Risikofaktoren siehe Kapitel 3.8.

Bemerkenswerterweise fällt in der Probandengruppe, die keine RAAS-beeinflussende Medikation einnahm (siehe Tab. 13), eine starke Assoziation zwischen erhöhten PAC und höheren Stiffness Indices in beiden Geschlechtern auch nach Adjustierung für Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Interaktionseffekte wie Diabetes*Alter und arterielle Hypertonie*Alter, Herzfrequenz, Natrium, Kalium und GFR auf. Lediglich bei den weiblichen Probanden bleibt eine positive Assoziation nach Adjustieren für log (PRC) bestehen. Bezüglich der PRC fand sich bei dem männlichen Geschlecht eine starke Assoziation hinsichtlich der SI-Zunahme bei Model 1, 2, 3 und 4. Bei den Frauen konnte in der selbigen Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PRC und dem SI nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich keine Assoziation zwischen der ADRR und dem SI in beiden Geschlechtern.

Tab. 13: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und SI in einer populationsähnlichen Kohorte ohne RAAS-beeinflussende Medikation

| | | Model 1 | | Model 2 | | Model 3 | | Model 4 | |
|---|---|----------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|---------------|
| | | β (95% CI) | p-Wert | β (95% CI) | p-Wert | β (95% CI) | p-Wert | β (95% CI) | p-Wert |
| log(Renin [μ U/mL]) | M | 0,121 (0,0457/0,196) | 0,0016 | 0,127 (0,0537/0,201) | 0,00069 | 0,125 (0,0507/0,199) | 0,00097 | 0,106 (0,0298/0,182) | 0,0065 |
| | W | 0,0571 (-0,00835/0,123) | 0,087 | 0,0517 (-0,0133/0,117) | 0,12 | 0,00927 (-0,0566/0,0752) | 0,78 | -0,0198 (-0,0880/0,0484) | 0,57 |
| log(Aldosteron [ng/dL]) | M | 0,137 (0,0700/0,204) | < 0,0001 | 0,0954 (0,0296/0,161) | 0,0045 | 0,0886 (0,0211/0,156) | 0,010 | 0,0648 (-0,00445/0,134) | 0,067 |
| | W | 0,0985 (0,0473/0,150) | 0,00016 | 0,0860 (0,0352/0,137) | 0,00092 | 0,0855 (0,0333/0,138) | 0,0013 | 0,0813 (0,0274/0,135) | 0,0031 |
| log(Aldosteron [ng/dL]/Renin [μ U/mL]) | M | -0,0320 (-0,107/0,0429) | 0,40 | -0,0678 (-0,141/0,00557) | 0,070 | -0,0640 (-0,137/0,00953) | 0,088 | -0,0768 (-0,170/0,0164) | 0,11 |
| | W | 0,0299 (-0,0344/0,0942) | 0,36 | 0,0253 (-0,0386/0,0891) | 0,44 | 0,0545 (-0,00958/0,119) | 0,096 | 0,0202 (-0,0571/0,0975) | 0,61 |

Lineare Regressionsanalyse zwischen log Renin, log Aldosteron, log ADRR und SI der Baseline, jeweils Probanden ohne Einnahme von RAAS-beeinflussender Medikation (siehe Tab. 10 und Tab. 11).

Model 1: adjustiert für Alter.

Log Renin: Männer: N = 3.195, adj. $R^2 = 0,1591$, Frauen: N = 2.165, adj. $R^2 = 0,1366$. Log Aldosteron: Männer: N = 3.931, adj. $R^2 = 0,1428$, Frauen: N = 3.438, adj. $R^2 = 0,1324$. Log ADRR: Männer: N = 3.221, adj. $R^2 = 0,1541$, Frauen: N = 2.169, adj. $R^2 = 0,1388$.

Model 2: zusätzlich adjustiert für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Interaktionseffekte Diabetes*Alter und arterielle Hypertonie*Alter.

Log Renin: Männer: N = 3.188, adj. $R^2 = 0,2128$, Frauen: N = 2.149, adj. $R^2 = 0,1634$. Log Aldosteron: Männer: N = 3.920, adj. $R^2 = 0,1869$, Frauen: N = 3.413, adj. $R^2 = 0,1551$. Log ADRR: Männer: N = 3.213, adj. $R^2 = 0,2082$, Frauen: N = 2.153, adj. $R^2 = 0,1644$.

Model 3: zusätzlich adjustiert für HR [bpm], Kalium [mmol/l], Natrium [mmol/l] und glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, [ml/min/1.73m²]).

Log Renin: Männer: N = 3.188, adj. $R^2 = 0,2186$, Frauen: N = 2.141, adj. $R^2 = 0,1802$. Log Aldosteron: Männer: N = 3.920, adj. $R^2 = 0,194$, Frauen: N = 3.399, adj. $R^2 = 0,1725$. Log ADRR: Männer: N = 3.213, adj. $R^2 = 0,2146$, Frauen: N = 2.146, adj. $R^2 = 0,1813$.

Model 4: zusätzlich adjustiert für log Aldosteron [ng/dL] bzw. Log Renin [μ U/mL].

Log Renin: Männer: N = 3.188, adj. $R^2 = 0,2193$, Frauen: N = 2.141, adj. $R^2 = 0,1836$. Log Aldosteron: Männer: N = 3.920, adj. $R^2 = 0,1955$, Frauen: N = 3.399, adj. $R^2 = 0,1724$. Log ADRR: Männer: N = 3.213, adj. $R^2 = 0,2075$, Frauen: N = 2.153, adj. $R^2 = 0,1559$.

N: Anzahl Probanden, M: männlich, W: weiblich. β : Betakoeffizient (pro SD). 95% CI: Konfidenzintervall. P-Wert < 0,05 statistisch signifikant (mit Fettdruck hervorgehoben). Adj R^2 : Adjustiertes R^2 , HR: Heart Rate, SI: Stiffness Index, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ADRR: Aldosterone Direct Renin Ratio. Definition kardiovaskuläre Risikofaktoren siehe Kapitel 3.8.

4.6.2 RAAS-Biomarker als Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit in einer kardiovaskulären Hochrisikogruppe

In der multiplen Regressionsanalyse zur Beurteilung der RAAS-Biomarker als Determinanten des SI (siehe Tab. 14) konnte in der Probanden-Gruppe mit nicht messbarem Stiffness Index („very stiff“) eine starke Assoziation von PRC und Stiffness Index der Klasse 4 gemäß Dawber sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen nachgewiesen werden. In Model 1 (adjustiert für Alter) zeigte sich bei Zunahme der PRC um eine Standardabweichung eine 21 % höhere Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie bei den Männern, während bei den Frauen die selbige Chance bei 16 % lag. Ein signifikanter Zusammenhang blieb bestehen, wenn eine Adjustierung für weitere Confounder erfolgte (Alter, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, Interaktionseffekte wie Diabetes*Alter oder arterielle Hypertonie*Alter,

ausgewählte Medikamente der Klasse c02, c03, c07, c08 und c09, Herzfrequenz, Kalium, Natrium, GFR und log PAC).

Auch bei der ADRR konnten signifikante Einflüsse bei beiden Geschlechtern beobachtet werden. Es zeigte sich ein reziprokes Verhältnis, sodass bei Erhöhung der ADRR um eine Standardabweichung eine signifikant niedrigere Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie vorlag. In Model 1 beispielsweise konnte überraschenderweise ein um 17 % niedrigeres Risiko für das männliche Geschlecht und ein um 13 % niedrigeres Risiko für das weibliche Geschlecht errechnet werden. Der signifikante Zusammenhang blieb auch nach Adjustieren für Confounder wie in Model 2 und 3 bestehen. Eine Begründung hierfür könnte sich aus der Tatsache ergeben, dass sich bereits eine starke Assoziation zwischen der PRC und der very stiff-Kategorie zeigte. Da die PRC in die Berechnung des Quotienten als Nenner eingeht, würde sich somit auch das umgekehrte Chancenverhältnis zwischen ADRR und SI erklären.

Tab. 14: Zusammenhang zwischen PRC, PAC, ADRR und Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung der Baseline

| | | Model 1 | | Model 2 | | Model 3 | | Model 4 | |
|--|---|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| | | OR (95% CI) | p-Wert | OR (95% CI) | p-Wert | OR (95% CI) | p-Wert | OR (95% CI) | p-Wert |
| log (Renin [μ U/mL]) | M | 1,21 (1,12/1,30) | < 0,0001 | 1,16 (1,07/1,25) | 0,00015 | 1,22 (1,11/1,33) | < 0,0001 | 1,23 (1,12/1,35) | < 0,0001 |
| | W | 1,16 (1,09/1,23) | < 0,0001 | 1,14 (1,07/1,21) | < 0,0001 | 1,14 (1,06/1,22) | 0,00069 | 1,13 (1,05/1,22) | 0,00086 |
| log (Aldosteron [ng/dL]) | M | 0,94 (0,76/1,18) | 0,61 | 0,88 (0,71/1,09) | 0,25 | 0,84 (0,67/1,06) | 0,15 | 0,80 (0,63/1,01) | 0,063 |
| | W | 1,07 (0,89/1,28) | 0,46 | 1,04 (0,87/1,26) | 0,65 | 1,02 (0,83/1,24) | 0,86 | 0,97 (0,79/1,19) | 0,78 |
| log (Aldosteron [ng/dL]/Renin [μ U/mL]) | M | 0,83 (0,77/0,89) | <0,0001 | 0,86 (0,80/0,92) | <0,0001 | 0,81 (0,74/0,89) | <0,0001 | - | - |
| | W | 0,87 (0,82/0,92) | <0,0001 | 0,89 (0,84/0,94) | <0,0001 | 0,89 (0,83/0,95) | 0,0014 | - | - |

Logistische Regressionsanalyse zwischen log Renin [μ U/mL], log Aldosteron [ng/dL], log Aldosteron [ng/dL]/Renin [μ U/mL] und very stiff-Kategorie der Baseline (siehe Tab. 6).

Model 1: adjustiert für Alter [y].

Log Renin: Männer: N = 6.929 (379 Events), Frauen: N = 6.701 (687 Events). Log Aldosteron: Männer: N = 6.876 (377 Events), Frauen: N = 6.635 (683 Events). Log ADRR: Männer: N = 6.865 (376 Events), Frauen: N = 6.629 (682 Events).

Model 2: zusätzlich adjustiert für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Interaktionseffekte Diabetes*Alter und arterielle Hypertonie*Alter.

Log Renin: Männer: N = 6.903 (378 Events), Frauen: N = 6.654 (680 Events). Log Aldosteron: Männer: N = 6.850 (376 Events), Frauen: N = 6.589 (677 Events). Log ADRR: Männer: N = 6.840 (375 Events), Frauen: N = 6.583 (676 Events).

Model 3: zusätzlich adjustiert für Medikamente der Klasse c02, c03, c07, c08, c09, HR [bpm], Kalium [mmol/l], Natrium [mmol/l], glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, [ml/min/1.73m²]).

Log Renin: Männer: N = 6.807 (375 Events), Frauen: N = 6.549 (662 Events). Log Aldosteron: Männer: N = 6.757 (373 Events), Frauen: N = 6.485 (659 Events). Log ADRR: Männer: N = 6.747 (372 Events), Frauen: N = 6.479 (658 Events).

Model 4: zusätzlich adjustiert für log Aldosteron [ng/dL] oder Log Renin [μ U/mL].

Log Renin: Männer: N = 6.747 (372 Events), Frauen: N = 6.479 (658 Events). Log Aldosteron: Männer: N = 6.747 (372 Events), Frauen: N = 6.479 (658 Events).

N: Anzahl Probanden, M: männlich, W: weiblich. β : Betakoeffizient (pro SD). 95% CI: Konfidenzintervall. P-Wert <

0,05 statistisch signifikant (mit Fettdruck hervorgehoben). Adj R^2 : Adjustiertes R^2 . HR: Heart Rate, SI: Stiffness Index, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. Definition kardiovaskuläre Risikofaktoren siehe Kapitel 3.8

5 Diskussion

Bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie handelt es sich um die weltweit größte populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie im Bereich der Herzkreislaufforschung, bei der Daten mit großer Power, Repräsentanz und Qualität gewonnen werden konnten. Dies liegt nicht nur an der Probandenzahl mit rund 15.000 Studienteilnehmern, sondern auch an dem standardisierten und vergleichbaren Rekrutierungsverfahren über den gesamten Zeitraum der Rekrutierungsperiode. Es wurde auf eine ausgeglichene Auswahl hinsichtlich des Geschlechts, der Altersdekade und des Wohnortes geachtet, sodass die Ergebnisse ein Abbild einer breiten Altersgruppe (35 - 74 Jahre) sowohl für die ländliche als auch städtische Bevölkerung des südwestdeutschen Raumes geben. Um einen möglichen Selektionsbias bei Nichtteilnahme ausgewählter Probanden oder Studienabbruch einschätzen zu können, erfolgte eine schriftliche Dokumentation hierüber. Auf die Vollständigkeit der Daten über die gesamte Studiendauer wurde akribisch geachtet, insbesondere fand die eingenommene Medikation bis zu vier Wochen vor Studienteilnahme Berücksichtigung, um Wirkstoffen mit potentiell längeren Halbwertszeiten Rechnung zu tragen. Die Anamnese des Probanden erfolgte mittels computerassistiertem Interview und war aufgrund einer festgelegten Abfolge des Protokolls und einheitlichen Fragen für alle Probanden somit standardisiert. Um dem Risiko unvollständiger Daten zu entgegnen, fand die Befragung anhand der Organsysteme statt. Bei dennoch unvollständigen Angaben durch den Probanden hinsichtlich der Medikation oder Vorerkrankungen konnten die fehlenden Daten durch den Probanden alsbald nachgereicht werden. Da es aufgrund der Größe der Studie trotz angemessener Personalkapazitäten nicht möglich war alle Probanden innerhalb kürzester Zeit und unter gleichen Untersuchungsbedingungen zu untersuchen, erfolgte die Vorbereitung und Untersuchung der Probanden gemäß eines standardisierten Protokolls; insbesondere wurde der Proband zur Fortsetzung der medikamentösen Therapie angehalten, um ein möglichst lebensnahes Abbild der erhobenen Daten zu erhalten. Es wurde lediglich um den Verzicht auf Sport, Alkoholkonsum, Rauchen oder Nahrungsaufnahme mit vorgegebenem zeitlichem Abstand zum Untersuchungsbeginn gebeten. Jedes Gerät zur Erfassung klinischer Daten sowie laborchemischer Messungen unterlag einer regelmäßigen Kontrolle auf Funktionalität und Validität. Es wurde ausschließlich geschultes Personal zur Durchführung der Messungen eingesetzt. Da es sich wie eingangs erwähnt um eine

Studie mit Schwerpunkt auf kardiovaskuläre Erkrankungen handelt, wurde insbesondere der Definition kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Erhebung der diesbezüglichen Parameter besondere Beachtung geschenkt. Beispielsweise wurde bei der Blutdruckmessung die Empfehlung der ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie berücksichtigt, nicht zuletzt um eine richtige Annahmen hinsichtlich einer Hypertonie-Erstdiagnose im Rahmen der Studie zu treffen. Gemäß der Leitlinie sollte die Diagnose eines Bluthochdruckes nicht nur auf Blutdruckwerten eines Tages, sondern vielmehr auf Messungen an unterschiedlichen Tagen oder auf einer Langzeitblutdruckmessung beruhen. Ein solches Vorgehen war in der GHS mit rund 15.000 Studienteilnehmern aufgrund der damit einhergehenden Notwendigkeit immenser personeller und logistischer Kapazitäten leider nicht möglich, dennoch erfolgte die Blutdruckbestimmung an beiden Oberarmen nach Einhaltung einer Ruhephase von 5 Minuten im Sitzen. Ergaben sich Seitendifferenzen von mehr als 15 mmHg systolisch, war dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer pAVK und Subclavia-Stenose, die bewiesenermaßen mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität einhergehen. Waren die Werte auf beiden Seiten vergleichbar, erfolgten im Abstand von drei Minuten zwei weitere Blutdruckmessungen auf der Seite mit dem höheren Blutdruckwert. Durch Verwendung des Durchschnittswertes der zweiten und dritten Messung konnte zum einen einer potentiellen Aufregung des Probanden zu Beginn der Messung entgegengewirkt, zum anderen am besten ein Abbild der Blutdrucktendenz gegeben werden. Denn die Verwendung eines einzelnen Blutdruckwertes – gerade wenn dieser fehlerhaft gemessen wurde und eine Variation der Werte nicht gänzlich ausgeschlossen ist – hätte unter Umständen weitreichende Konsequenzen bezüglich der Erkrankungsdefinition bei dem Probanden und die Qualität der Studiendaten. Beispielsweise würde bei einer einzelnen Blutdruckmessung mit einem Wert von 140 mmHg systolisch definitionsgemäß eine arterielle Hypertonie angenommen werden. Bei zwei Messung mit Werten von 140 mmHg und 135 mmHg systolisch würde rechnerisch jedoch ein Mittelwert von 135 mmHg resultieren und per definitionem kein arterieller Hypertonus vorliegen. Umgekehrt würde ein zufällig falsch zu niedrig oder zu hoch gemessener Blutdruckwert durch die Zweitmessung auffallen und zu einer Prüfung der Gerätefunktion und der Messumstände veranlassen. Ein Weißkitteleffekt wurde durch Einhaltung einer Ruhephase und durch das Tragen von Zivilkleidung seitens des Studienpersonals vermieden. Die

geforderten 22° C Umgebungstemperatur wurden leitliniengerecht eingehalten. In der gängigen Praxis und auch im Studiensetting erfolgt oft keine Berücksichtigung des Oberarmumfangs bei der Wahl der Blutdruckmanschette, sodass es durchaus zu falsch niedrigen oder hohen Blutdruckwerten und im schlimmsten Falle zum Nichterkennen eines arteriellen Hypertonus kommen kann. In der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde die Wahl der Manschettengröße durch Umfangsmessung des Oberarms objektiviert, um die eben geschriebene Fehlmessung zu vermeiden. Ein arterieller Hypertonus wurde angenommen, wenn dieser entweder bereits vor Studienteilnahme bestand oder ein mittlerer systolischer Blutdruckwert von ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch vorlag.

Auf Basis einer Kohorte mit rund 15.000 Probanden konnten erstmals bevölkerungsbasierte Erkenntnisse in Hinblick auf die eingangs gestellte Frage gewonnen werden. Charakteristisch für diese Populationskohorte war neben einer gleichmäßigen Verteilung hinsichtlich des Geschlechts (Männer 54 %, Frauen 48%) ein mittleres Alter der Probanden von rund 54 Jahren (Männer $54,5 \pm 11,1$, Frauen $53,7 \pm 11,0$) für beide Geschlechter. Es fand sich erwartungsgemäß ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil bei den Männern mit einer zum Teil deutlich höheren Häufigkeit von arterieller Hypertonie (52,7 % vs. 41,3 %), Diabetes mellitus (10,5 % vs. 6,8 %) und Dyslipidämie (42,0 % vs. 24,4 %) im Vergleich zu den Frauen. Bezüglich der Dyslipidämie fanden sich vor allem bei dem männlichen Geschlecht höhere Triglyzeridwerte und ein LDL/HDL-Verhältnis zu Gunsten der LDL-Werte. Der nur marginale Unterschied in den mittleren LDL-Werten beider Geschlechter und die niedrigeren Cholesterinwerte könnten retrospektiv auf die häufiger eingenommene cholesterinsenkende Therapie bei den Männern zurückgeführt werden (14,4 % vs. 9,9 %). Die mittleren Blutdruckwerte lagen trotz höherer Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie bei den Männern nur wenig über den Werten der Frauen und im Normbereich (133 ± 16 mmHg / $84,0 \pm 9,3$ mmHg bei den Männern vs. 128 ± 18 mmHg / $80,8 \pm 9,3$ mmHg bei den Frauen). Auch hier wäre die ebenfalls häufigere Einnahme einer antihypertensiven Therapie mit ACE-Hemmern, AT₁R-Blockern und Calciumkanalblockern durch die männlichen Probanden als Ursache denkbar. Interessanterweise fällt ein deutlich höherer mittlerer Stiffness Index bei den Männern im Vergleich zu den Frauen (8,35 m/s vs. 6,66 m/s) auf und verdeutlicht die Rolle der arteriellen Gefäßsteifigkeit in dem Setting der kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Beobachtung wird durch eine geschlechtsspezifische

Gegenüberstellung von Probanden mit messbarem Stiffness Index im Vergleich zu Probanden mit nicht messbarem Stiffness Index bestätigt, da sich hier vergleichsweise eine Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen bei beiden Geschlechtern in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung zeigte, insbesondere eine deutliche Zunahme der Häufigkeit der arteriellen Hypertonie mit 26 % bei den Männern und mit 29 % bei den Frauen. Dass es in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung teilweise zu einer Häufigkeitsumkehr bei der arteriellen Hypertonie (76,1 % vs. 73,8 %) und dem Diabetes mellitus (18,0 % vs. 15,9 %) zulasten der Frauen im Vergleich zur Baseline-Kohorte kam, könnte an dem deutlich höheren Alter der Probanden liegen und dem Phänomen des postmenopausalen Östrogenmangels als Ursache für eine höhere arterielle Gefäßsteifigkeit, die ihrerseits die Entwicklung und das Voranschreiten eines Bluthochdruckes fördert und die vaskuläre Inflammation im Setting der arteriellen Gefäßsteifigkeit auch unter Beteiligung hormoneller Einflüsse des RAAS eine Insulinresistenz unterstützt. Ein höheres Alter mit rund 10 Jahren in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung (63,6 Jahre vs. 54,1 Jahre bei den Männern und 63,3 Jahre vs. 54,1 Jahre bei den Frauen) ist vereinbar mit der bisherigen Erkenntnis zahlreicher Forscher, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit mit dem Alter aufgrund des Verlustes elastischer Fasern in den arteriellen Gefäßen zunimmt. Dennoch bleiben die höheren PRC (14,10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 9,00 $\mu\text{U}/\text{mL}$) und niedrigeren PAC (7,38 ng/dL vs. 7,47 ng/dL) bei den Männern im Vergleich zu den Frauen in der Baseline-Kohorte auffällig. Ein Argument für das Phänomen könnte die häufigere Einnahme von RAAS-Blockern sein, da diese die Plasmapreninspiegel nachweislich erhöhen, während sie die Bildung von Ang II oder dessen Bindung an den Effektorrezeptor AT_1R verhindern. Als Konsequenz der verminderten Ang II-Bindung resultiert letztendlich eine verminderte Aldosteronfreisetzung. Insgesamt bleibt bei der Beurteilung der Charakteristik jedoch die mengenmäßige Unterlegenheit der Probanden in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung verglichen zu der Probandengruppe mit der Stiffnesskategorie 1-3 zu erwähnen, sodass die hier getroffenen Annahmen unter Vorbehalt erfolgen. Eine höhere Probandenzahl wäre vor dem Hintergrund zukünftiger Forschungsbemühungen zur Evaluation der Ergebnisse wünschenswert.

Der Bedeutung der medikamentösen Einflüsse bei der Beurteilung der ARR – und damit auch bei der Beurteilung von Renin und Aldosteron – wird in den Leitlinien zum

Management des primären Hyperaldosteronismus Rechnung getragen, indem die Beurteilung der ARR entweder bei möglichst therapienaiven oder unter einer Standardtherapie mit nachgewiesenem geringem Einfluss auf die RAAS-Achse erfolgen sollte. Um einen „ungefälschten“ Blick auf den Zusammenhang zwischen der PRC, PAC und ADRR zur arteriellen Gefäßsteifigkeit zu erhalten und um damit den häufig berichteten Einflussfaktoren auf die Biomarker Renin, Aldosteron sowie ADRR Rechnung zu tragen, erfolgte unter Berücksichtigung einer Regressionsanalyse zu medikamentösen Einflüssen (siehe Tab. 10) innerhalb der GHS-Kohorte eine Subgruppenanalyse, die Probanden ohne RAAS-beeinflussende Medikation einschloss. Es haben sich sowohl synergistische als auch antagonistische Effekte einiger Präparate auf die PRC und PAC sowie ADRR gezeigt. Vor allem bei der Berechnung der ADRR kann die Beeinträchtigung der PRC und PAC zu erheblichen Fehlberechnungen führen und damit zu falschen Rückschlüssen. Beispielsweise fanden sich höhere PRC und PAC bei der Einnahme von Diuretika und Gichtmitteln. Ein hierunter verhältnismäßig größerer Anstieg der PRC im Vergleich zur PAC könnte Ursache für die signifikant niedrigeren ADRR-Werte sein. Dagegen zeigten sich signifikant niedrigere Werte für PRC und PAC bei der Einnahme von Antiphlogistika, während die ADRR hierunter einen Werteanstieg verzeichnete. Auch hier wäre eine sehr viel niedrigere PRC im Vergleich zur PAC als Ursache der ansteigenden ADRR denkbar. RAAS-blockierende Medikation führte in der Analyse hingegen zu einer signifikant höheren PRC und niedrigeren PAC mit der Konsequenz einer niedrigeren ADRR, da eine RAAS-Blockade zu einer verminderten Aldosteronfreisetzung mit konsekutiver Erhöhung der Reninwerte als Folge einer positiven Rückkopplung führt. Vor diesem Hintergrund gingen rund 4.900 Probanden in die Subgruppenanalyse ein und subsummierten alle SI-Kategorien gemäß Dawber et al.. Mit einem mittleren Probandenalter von knapp 49 Jahren ergab sich ein etwas jüngeres Alter der Probanden mit nur marginalem Altersunterschied von rund vier Jahren im Vergleich zur Gesamtstichprobe. Es zeigten sich ähnliche geschlechtsspezifische Eigenschaften, insbesondere das ausgeprägte kardiovaskuläre Risikoprofil mit höheren Stiffness Indices beim männlichen Geschlecht, wenngleich sich die Probandenzahlen um knapp 2/3 (12.436 Probanden vs. 4.826 Probanden) unterschieden und in der Subgruppe das männliche Geschlecht verhältnismäßig mehr vertreten war als das weibliche Geschlecht (2.930 Männer vs. 1.896 Frauen). Es fanden sich weiterhin höhere PRC

(12,40 $\mu\text{U}/\text{mL}$ vs. 9,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$) in Kombination mit höheren SI (8,96 m/s vs. 5,90 m/s) bei den Männern im Vergleich zu den Frauen. Bei dem zugleich höheren Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen bleibt die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen dem RAAS und der arteriellen Steifigkeit somit weiterhin bestehen. In der Analyse zeigten sich bei den Frauen vergleichsweise niedrigere Stiffness Indices mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko als bei den Männern. Das deckt sich mit den Annahmen aus epidemiologischen Studien, die gezeigt haben, dass die prämenopausalen Frauen im Vergleich zu altersgleichen Männern vor der Entwicklung einer CVD geschützt waren. Darüber hinaus treten bei Frauen die CVD rund 10 Jahre später auf als bei Männern und gibt einen Zeitraum wieder, der mit dem postmenopausalen Östrogenverlust gut vereinbar ist. Östrogenhaltige orale Kontrazeptiva (OCP) zeigten auf die PWV bei jungen prämenopausalen Frauen im Vergleich zu Frauen ohne OCP interessanterweise kontroverse Entdeckungen hinsichtlich einer Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (241), (242). Mögliche Ursachen hierfür könnten in den unterschiedlichen Ausprägungen hinsichtlich eines bereits vorliegenden kardiovaskulären Risikoprofils (insbesondere arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas), eines gesundheitsschädlichen Verhaltens (Rauchen) sowie des Alters der Probandinnen liegen, die zusammengenommen unabhängig von der Östrogentherapie die Gefäßversteifung beeinflussen. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weibliche Geschlechtshormone einen modulierenden Effekt auf die arterielle Steifigkeit haben, wobei mögliche schädliche Effekte der OCP's auf das arterielle Gefäßsystem wahrscheinlich eher auf den damit verbundenen Anstieg des Blutdrucks und weniger auf einen direkten Gefäßwandeffekt im Sinne einer arteriellen Gefäßversteifung zurückzuführen sind (243).

Bisher gibt es keine vergleichbare Studie in ähnlicher Größenordnung, die einen direkten Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und den Biomarkern unter Verwendung der PRC und PAC sowie der ADRR untersucht hat, weder in der Allgemeinbevölkerung noch bei ausgewählten Patientengruppen. Im Rahmen der hier vorliegenden Ergebnisse konnte die bisherige Annahme bestätigt werden, dass die arterielle Steifigkeit eine Zunahme im Alter erfährt ($p < 0,0001$). Sie kann unter Einfluss eines arteriellen Hypertonus deutlich progredient sein (244), wird aber durch einen chronischen Aldosteronüberschuss – wie bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus – nochmals verstärkt, was die Rolle des RAAS in

dem Setting der arteriellen Gefäßsteifigkeit und deren Progress widerspiegelt (245). Es gibt belastbare Daten, welche die Annahme stützen, dass Aldosteron eine wichtige Rolle in der vaskulären Entzündungsreaktion spielt, indem es Adhäsionsmoleküle, Chemo- und Zytokine sowie Wachstumsfaktoren hochreguliert, die ihrerseits die Rekrutierung und Adhäsion von Entzündungszellen an dem vaskulären System fördern. Blanco-Rivero et al. konnte tierexperimentell nachweisen, dass ein chronischer Aldosteronüberschuss zu einer blutdruckunabhängigen strukturellen Gefäßveränderung im Sinne einer Mediasklerose und damit zur arteriellen Gefäßversteifung führt. Gkaliagkousi et al. führte eine Studie an therapienaiven Hypertonikern (68 % der Studienteilnehmer) und normotensiven Probanden im jungen bis mittleren Lebensalter ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten und einem Anteil der männlichen Probanden mit 62 % durch und fand heraus, dass im Alter von $42,0 \pm 12,3$ Jahren die Einstufung in das höchste Aldosteron-Terzil mit den höchsten Werten für Blutdruck, PWV und hochsensitivem CRP bei doppelt so hoher Prävalenz für Mikroalbuminurie verbunden war. Es zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der PWV und den ansteigenden Aldosteron-Terzilen, die nach Anpassung für den Blutdruck und andere Parameter signifikant blieb. Ebenso sagte Aldosteron unabhängig die Mikroalbuminurie voraus. Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung der Wechselwirkung zwischen Aldosteron und der mikro- und makrovaskulären Struktur bei sehr frühen Stadien der essentiellen Hypertonie und legt eine Rolle in der Pathogenese der hypertensiven Gefäßerkrankung nahe (246). Analog hierzu fand sich in Aufarbeitung unserer Ergebnisse ebenfalls eine Zunahme der PAC mit steigendem SI-Terzil bei beiden Geschlechtern in einer bevölkerungsbasierten Kohorte. Im Rahmen der von uns durchgeführten multivariablen linearen Regressionsanalyse war in der Baseline-Kohorte eine Zunahme der PAC mit einer Zunahme des Stiffness Index bei beiden Geschlechtern und einem mittleren Alter von 54 Jahren assoziiert auch nach Adjustieren für Alter, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, GFR, Natrium, Kalium, ausgewählte Medikamente und Interaktionseffekte. Eine ähnliche Beobachtung konnte in der Subgruppenanalyse zu Probanden ohne RAAS-beeinflussende Medikation gemacht werden. Hier zeigte sich eine Assoziation bei beiden Geschlechtern nach Adjustieren für Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, ausgewählte Interaktionseffekte, Herzfrequenz, Natrium, Kalium und glomeruläre Filtrationsrate. Lediglich bei den Frauen bestand

weiterhin eine positive Assoziation nach zusätzlichem Adjustieren für die PRC. Neben diesen Beobachtungen konnte in einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse zu Hochrisikopatienten mit deutlich höherem Alter von rund 63 Jahren in beiden Geschlechtern und einem nicht messbaren Stiffness Index keine erhöhte Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie bei erhöhten Aldosteronwerten nachgewiesen werden. Bei der Berechnung der Modelle fanden Einflussfaktoren wie das Alter, klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, ausgewählte Interaktionseffekte, Natrium- und Kaliumwerte, die eGFR, PRC und ausgewählte Medikamente mit Einfluss auf die Aldosteronwerte Berücksichtigung.

Neben Aldosteron als unabhängiger Prädiktor für die arterielle Gefäßsteifigkeit gibt es auch belastbare Daten, welche die Rolle von Renin vor allem bei etablierten kardiovaskulären Erkrankungen und der Stiffnessprogression nahelegen. Eine Studie beispielsweise fand bei einer Gruppe von Probanden mit arterieller Hypertonie und ähnlichen Ausgangsblutdruckwerten um die 150 mmHg systolisch bei unterschiedlichen PRA-Niveaus (niedrig-normal-erhöht) vor allem bei der Gruppe mit erhöhten PRA eine Häufung der Myokardinfarkte nach einer Follow-up Zeit von 8,3 Jahren, unabhängig von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter und Geschlecht (144). Ferner führten erhöhte PRA-Werte in einer Studie zu Probanden mit asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz zu einem Progress der Erkrankung durch Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, kardialen Dilatation, Natrium- und extrazellulären Flüssigkeitsretention (Ödeme) und Kachexie/Sarkopenie (247). Daten aus der großen HOPE-Studie bestätigen zudem, dass erhöhte Reninwerte mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulären Tod bei Patienten mit Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus und mindestens einem zusätzlichen CV-Risikofaktor assoziiert sind. Bemerkenswerterweise konnte bei Probanden mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Probanden ohne Diabetes eine höhere atherosklerotische Belastung sowie höhere Werte für Renin gefunden werden. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen aus früheren Arbeiten, dass eine Insulinresistenz die Expression von Renin stimuliert und dieses zu einer Progression von Atherosklerose bei Typ-2-Diabetes beitragen kann (145). Im Rahmen der hier vorliegenden Aufarbeitung konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte PRC mit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit – versinnbildlicht durch den SI – assoziiert ist. Demnach geht eine Erhöhung der PRC um eine Standardabweichung mit einer

höheren Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie bei den Männern mit bis zu 23 % und bei den Frauen mit bis zu 16 % einher, unabhängig vom Alter und auch nach Adjustieren für weitere Confounder wie klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, glomeruläre Filtrationsrate, Natrium-, Kaliumspiegel und ausgewählte Interaktionseffekte. Diese Beobachtung konnte im Rahmen einer logistischen Regressionsanalyse in einer Gruppe von Probanden mit ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil sowie fortgeschrittener arterieller Gefäßsteifigkeit und einem mittleren Alter von 63 Jahren für beide Geschlechter gemacht werden. In einer multiplen linearen Regressionsanalyse konnte unter Verwendung der Subgruppenkohorte ohne RAAS-beeinflussende Medikation mit einem mittleren Probandenalter von 49 Jahren lediglich bei dem männlichen Geschlecht eine signifikante positive Assoziation zwischen der PRC und dem SI nachgewiesen werden. Ein ähnlicher Effekt war bei den Frauen möglicherweise nicht nachweisbar, da die Subgruppenkohorte ein verhältnismäßig junges Probandenalter mit rund 49 Jahren aufwies und hier ein verzögertes Einsetzen der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei den Frauen durch die eingangs beschriebene vasoprotektive Wirkung von Östrogenen zum Tragen kommen könnte. Erwähnenswert wäre an dieser Stelle auch die mengenmäßige Unterlegenheit der Frauen in der Subgruppenkohorte. Diese Annahme würde sich ebenfalls mit der Beobachtung decken, dass in der multiplen linearen Regressionsanalyse auf Basis der Baseline-Kohorte eine Assoziation bei den Frauen zumindest nach Adjustieren für das Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Interaktionseffekte gesehen werden konnte. Die bevölkerungsbasierte Kohorte wies interessanterweise ein im Vergleich zur Subgruppenkohorte ohne RAAS-beeinflussende Medikation höheres Alter mit 54 Jahren auf, was einen höheren Anteil an Frauen in der Postmenopause vermuten lässt und wahrscheinlich macht.

Die ARR hat sich als zuverlässiger Screeningparameter für die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus bewährt. Jedoch wurde bislang keine Studie durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen der ADRR und der arteriellen Gefäßsteifigkeit in der Allgemeinbevölkerung untersucht hat. Lediglich eine Arbeit von Hannemann et al., die auf Daten der Gesundheitsstudie in Pommern basiert, zeigte einen Zusammenhang zwischen einer hohen und hochnormalen ARR und einer beeinträchtigten FMD bei jungen Probanden und Probanden mittleren Alters (< 50 Jahre). Eine derartige Assoziation konnte bei Probanden ≥ 50 Jahre nicht beobachtet werden. (248). Im Rahmen unserer Regressionsanalyse zum

Zusammenhang der ADRR mit dem SI zeigte sich die ADRR in der Baseline-Kohorte lediglich bei dem männlichen Geschlecht mit dem Stiffness Index positiv assoziiert, unabhängig von Alter, kardiovaskulären Risikofaktoren, ausgewählten Interaktionseffekten, glomerulärer Filtrationsrate, Kalium und Natrium. Interessant ist die Tatsache, dass es sich hierbei um Probanden mit einem Alter von durchschnittlich 54 Jahre handelt, die Studienteilnehmer der Gesundheitsstudie in Pommern hingegen ein Alter von <50 Jahren aufwiesen. Kongruent sind die Annahmen bezüglich der PAC, die bei erhöhten Werten eine Verschlechterung der arteriellen Steifigkeit bzw. der endothelialen Dysfunktion vorhersagen kann. Entgegen der Annahme aus der Gesundheitsstudie in Pommern fand sich in der Analyse zur Subgruppenkohorte mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren kein Zusammenhang zwischen der ADRR und dem Stiffness Index in beiden Geschlechtern. Dafür zeigte sich in der Gruppe mit einer als „very stiff“ klassifizierten Messung bei Erhöhung der ADRR um eine Standardabweichung eine geringere Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie mit bis zu 19 % bei den Männern und bis zu 13 % bei den Frauen, je nach Adjustierung für die zu berücksichtigenden Confounder. Das umgekehrte Chancenverhältnis der ADRR auf die very stiff-Kategorie kann zum einen durch die Tatsache erklärt werden, dass in der selben Analyse bereits eine starke Assoziation zwischen einer erhöhten PRC und einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit bestand und die PRC als Nenner des Quotienten den Wert der ADRR mathematisch gesehen vermindert. Somit würde demnach eine verminderte ADRR (aufgrund einer stark erhöhten PRC) die Chance für das Vorliegen einer very stiff-Kategorie erhöhen. Die starke Assoziation und das Chancenverhältnis zwischen ADRR und SI kann zum anderen durch das insgesamt höhere Alter der Probanden von durchschnittlich 63 Jahren und die damit einhergehende zunehmende Akkumulation von kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt werden. Sie erzwingt insbesondere strukturelle Veränderungen im Sinne einer zunehmenden arteriellen Gefäßsteifigkeit und kommt bei dem SI möglicherweise stärker zum Tragen. Es bleibt anzumerken, dass ein Vergleich der Ergebnisse aus Pommern mit den hier vorliegenden Erkenntnissen problematisch ist aufgrund der Methode, die verwendet wurde, um das arterielle Gefäßsystem und seine Veränderung zu detektieren. Während die FMD ein Tool zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion darstellt, beschreibt der Stiffness Index die veränderte Struktur der Gefäße, insbesondere eine voranschreitende Mediasklerose. Während

die endotheliale Dysfunktion als Vorstufe der Atherosklerose verstanden wird, versinnbildlicht die Mediasklerose das Korrelat der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Forschungsergebnisse zeigen zudem, dass die endotheliale Dysfunktion als Vorstufe der arteriellen Gefäßsteifigkeit angesehen wird. Da es sich somit prinzipiell um zwei zu unterscheidende Gefäßveränderungen handelt, ist ein Transfer der Erkenntnisse somit grundsätzlich nicht möglich.

In den hier vorliegenden Analysen hat sich gezeigt, dass die PRC und ADRR in Probanden mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil und einer bereits fortgeschrittenen arteriellen Gefäßsteifigkeit (nicht messbarem Stiffness Index) in beiden Geschlechtern und bei einem mittleren Alter von 63 Jahren die Fähigkeit besitzt, unabhängig von Alter, kardiovaskulären Risikofaktoren und weiteren möglichen Confoundern wie Medikamenteneinnahme ein Voranschreiten der arteriellen Gefäßsteifigkeit anzuzeigen. Somit wäre der Einsatz des Biomarkers PRC und der ADRR in dem besagten Setting zur Risikostratifizierung denkbar. Es lässt sich sogar mutmaßen, dass eine Reninerhöhung – anders als bislang postuliert – nicht nur Folge einer Verschlechterung der kardiovaskulären Erkrankung, sondern vielmehr ursächlich für den Progress der Erkrankung durch Verschlechterung der arteriellen Gefäßsteifigkeit sein könnte. Die Durchführung weiterer Untersuchungen mit einem vergleichbarem Setting und höheren Probandenzahlen für die Hochrisikogruppe wäre wünschenswert, um die hier getroffenen Annahmen zu evaluieren. Ergänzend könnten Interventionsstudien in kardiovaskulär stark vorbelasteten Risikogruppen mit gezielter Senkung der PRC neue Erkenntnisse bringen, wenngleich eine positive Wirkung der DRI auf das Outcome Betroffener bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Zwecks des Falls, es fänden sich wirksame Medikamente zur Senkung der Reninspiegel und damit eine Möglichkeit zur Reduktion der Krankheitslast durch Senkung der arteriellen Gefäßsteifigkeit in Hochrisikogruppen, müssten weitere Überlegungen angestellt werden hinsichtlich der Fragen, ab welchem Grenzwert eine Therapie indiziert wäre. Gleichermaßen müsste dann auch festgelegt werden, welches therapeutische Ziel angestrebt werden soll – beispielsweise ähnlich wie bei LDL-Cholesterin und atherosklerotischen CVD. Das wiederum würde die Erstellung von allgemein gültigen Referenzwerten für den jeweiligen Biomarker nach sich ziehen, was aufgrund der bislang nicht standardisierten, laborchemischen Verfahren zur Bestimmung der Biomarker und der Schwierigkeit der Errechnung der ADRR aufgrund der Vielfalt an unterschiedlichen

Einheiten noch nicht umsetzbar wäre. Ohnehin ist aufgrund der Heterogenität der unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen hinsichtlich Ethnizität ect. eine Anwendung allgemeiner Referenzwerte als nicht sinnvoll anzusehen.

Bezugnehmend auf die hier vorliegenden Ergebnisse hat sich PAC als ein unabhängiger Prädiktor für das Voranschreiten einer arteriellen Gefäßsteifigkeit in einer populationsbasierten Kohorte gezeigt, ungeachtet dessen ob eine RAAS-beeinflussende Medikation eingenommen wurde oder nicht. Somit könnten Probanden mit moderatem kardiovaskulärem Risikoprofil und einem mittlerem Alter zwischen 49 und 53 Jahren von dem Einsatz des Biomarkers PAC hinsichtlich der Abschätzung des Stiffnessprogresses profitieren – unabhängig, ob eine RAAS-beeinflussende Medikation zu diesem Zeitpunkt bereits eingenommen wird oder nicht. Da gerade bei der PRC und PAC immer wieder medikamentöse Einflüsse auch im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnten, wären weitere umfangreiche Studien diesbezüglich sinnvoll, möglicherweise auch durch Einsatz von Fall-Kontrollstudien, um den Einfluss nochmals zu prüfen. Des Weiteren wäre es wünschenswert, die Zusammenhänge zwischen den Biomarkern und dem weiblichen Geschlecht erneut zu prüfen. Denn eine nicht vorhandene Assoziation bei den Frauen in der hier vorliegenden Analyse könnte auf die mengenmäßige Unterlegenheit der Frauen und das im Vergleich zu den Männern niedrigere kardiovaskuläre Risikoprofil zurückzuführen sein. Es ist bekannt, dass Frauen aufgrund der hormonellen Einflüsse ein prinzipiell niedrigeres kardiovaskuläres Risiko aufweisen, dennoch wäre eine Untersuchung mit Auswahl gleicher Probandenzahlen für beide Geschlechter und vergleichbarem Risikoprofil als sinnvoll anzusehen.

Die Tatsache, dass es unter medikamentöser RAAS-Blockade zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität kommt, legt die Bedeutung der chronischen RAAS-Aktivierung in kardiovaskulären Erkrankungen und deren Progress nahe. Zu den Medikamenten mit positivem Einfluss auf das Gefäßsystem zählen die RAAS-Hemmer (AT_1R -Antagonisten, ACE-Hemmer und Aldosteronantagonisten) und Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp. Im Gegensatz dazu senken Thiazid- sowie Schleifendiuretika zwar den Blutdruck, haben darüber hinaus jedoch keinen Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit. Beta-Blocker (mögliche Ausnahme Nebivolol als NO-Donor) beeinflussen die Gefäßsteifigkeit lediglich indirekt über die gleichzeitige Blutdrucksenkung. Für

verschiedene weitere Pharmaka konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sie die Gefäßsteifigkeit in unterschiedlichem Ausmaß reduzieren. Dazu gehören Antidiabetika, Lipidsenker und der Kollagen-Crosslinking-Breaker ALT-711. Die erhofften Effekte der direkten Renininhibitoren (DRI) hinsichtlich der Verbesserung des Outcomes bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnten in klinischen Studien sowohl bei Monotherapie als auch in Kombinationstherapie mit RAAS-Blockern oder Diuretika nicht herbeigeführt werden (249), (250), (251). Möglicherweise kommen pleiotrope Effekte des RAAS zum Tragen, die bislang jedoch nicht ausreichend erforscht sind. Neben dem Ang II, welches über den AT₁R die Vasokonstriktion und Sekretion des Steroidhormons Aldosteron stimuliert, bewirkt Ang (1-7) als Gegenspieler eine Vasodilatation über den Mas-Rezeptor. Gleichermaßen können Ang II und Ang (1-7) ihre Wirkungen über den AT₂R entfalten, dessen Wirkung vasorelaxierend, antifibrotisch und antihypertroph ist. Möglicherweise liegt der Progression der kardiovaskulären Erkrankung ein gestörtes Gleichgewicht zwischen den pro- und antiinflammatorischen Effekten sowohl auf systemischer als auch auf lokaler Ebene (im Gewebe) zugrunde. Sicher ist, dass eine RAAS-Blockade mittels ACE-Hemmern und AT₁R-Blockern die bekannten Aldosteron-vermittelten Wirkungen unterdrückt und damit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität leistet. Die Senkung der PRA durch Einsatz eines DRI konnte in medikamentösen Interventionsstudien bislang keinen Vorteil hinsichtlich der Verbesserung des Outcomes leisten. Es finden sich immer mehr Hinweise, dass nicht nur Renin selbst, sondern auch Prorenin, welches in sehr viel höheren Konzentrationen im Blut zirkuliert als Renin, über den weit verbreiteten gewebeständigen Prorenin-Rezeptor nachteilige Effekte auslösen kann. Bindet Prorenin an den hiesigen Rezeptor, fungiert es neben der Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase auch als Signalgeber für multiple intrazelluläre Postrezeptorkaskaden (252), (253), (254). So konnte in Zellmodellen nachgewiesen werden, dass über den Proreninrezeptor nach Ligandenbindung eine Aktivierung der Mitogen-regulierten Proteinkinase (MAPK) und der extrazellulären signalregulierten Kinase 1/2 (ERK1/2) stattfindet, was zur Aktivierung profibrotischer Gene einschließlich Produktion des transformierenden Wachstumsfaktors-β1 (TGF-β1), des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1), Fibronectin und Kollagen führt (255), (256), (257), (258), (259). Vor diesem Aspekt könnte die vollständige RAAS-Blockade mit zwangsläufiger Erhöhung der Prorenin/Renin-Spiegel im Verlauf sogar

von Nachteil sein, da es zu einer vermehrten Stimulation der Proreninrezeptor-bezogenen Kaskaden kommen kann. Zusätzlich zur Interaktion zwischen dem Proreninrezeptor und der Prorenin/Renin-Achse wurde von einer Bindung von Prorenin/Renin an den Insulin-like-Growth-Factor II/Mannose-6-Phosphat (IGFII/M6P)-Rezeptor berichtet, der von Kardiomyozyten und kardialen Fibroblasten exprimiert wird und zum kardialen Remodeling ebenfalls beitragen kann.

Die Aortensteifigkeit hat sich in klinischen Studien als ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Hypertonie-Patienten herausgestellt (101). Die Bestimmung der Gefäßsteifigkeit erfreut sich daher großer Beliebtheit und hat zu einer Vielzahl an Bestimmungsmethoden geführt, mit Hilfe derer die arterielle Gefäßsteifigkeit beschrieben werden kann. Viele der bereits auf dem Markt angebotenen Geräte zur Messung der Gefäßsteifigkeit zeigen jedoch eine noch unzureichende Standardisierung bezüglich der Messmethode und Messgenauigkeit. Für jede Messmethode sollte eine herstellerunabhängige, standardisierte Validierung gegen invasive oder nichtinvasive Goldstandards vorliegen sowie eine in epidemiologischen und prognostischen Studien additive prädiktive Wertigkeit belegt sein. Dabei hat sich die Messung der PWV als Standardverfahren bislang durchgesetzt und aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung Einzug in die Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie gefunden. Und auch der Stiffness Index hat sich als eine im Vergleich zur bewährten PWV zuverlässige und ebenfalls nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Gefäßstruktur mit guter diagnostischer Leistung gezeigt. Insbesondere die einfache Bestimmung des SI mittels Infrarotlicht über einen Fingerclip erfreut sich großer Beliebtheit. In einer Studie von Gunarathne war der SI als Marker zur kardiovaskulären Risikobewertung sogar den klassischen Risikoscores wie etwa dem ESC HeartScore und Framingham-basierten Risikoscore überlegen. Grund hierfür könnte die mathematische Kombination der absoluten Werte der kardiovaskulären Risikofaktoren als ganzheitlicher Ansatz sein, die nur begrenzt den direkten Bezug zu den zugrundeliegenden pathophysiologischen Veränderungen erkennen lässt. Der Einsatz des SI in der klinischen Praxis könnte ein wertvolles Tool darstellen, um einen raschen Überblick über die Gefäßbeschaffenheit zu bekommen. Vor dem Hintergrund, dass bereits für zahlreiche Medikamente eine positive Wirkung auf die Steifigkeit beschrieben wurde, wäre der Einsatz des SI als Verlaufsparemeter als

nichtinvasive und zeitsparende Methode zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit auch im ambulanten Setting durchaus denkbar und attraktiv.

Im Zuge zunehmender Forschungsbemühungen zur Prävalenz des primären Hyperaldosteronismus wurden zahlreiche Methoden zur Bestimmung von Renin und Aldosteron entwickelt. Dabei hat sich die Bestimmung der PRA als etablierte Methode bislang durchgesetzt, da sie das Aktivitätsniveau des RAAS widerspiegelt. Dennoch ergeben sich aufgrund der laborchemischen Methode Limitationen, insbesondere die hohe Intra- und Intervariabilität stellt ein überdauerndes Problem dar und erschwert damit die Vergleichbarkeit nicht nur innerhalb eines Labors, sondern auch zwischen den einzelnen Institutionen zum Teil erheblich. Gründe hierfür liegen unter anderem an der Vielzahl an Einflussfaktoren auf die Enzymaktivität wie beispielsweise der pH-Wert und die Reaktionstemperatur. Auch die PRC spielt neben hemmenden Substanzen und der Menge an präexistentem Angiotensinogen als Substrat des Enzyms eine wesentliche Rolle. Liegt beispielsweise eine sehr hohe Menge an Renin im Blut vor, kann es zu einer vollständigen Erschöpfung der endogenen Angiotensinogenreserven in der Probe kommen mit der Folge, dass die PRA falsch niedrig eingeschätzt wird. Da sich im Rahmen der GHS-Analysen bezüglich medikamentöser Einflüsse teilweise gegenteilige Effekte auf die PRA und PRC ergeben haben und die PRA wie oben beschrieben auch von der PRC abhängig ist, ist die Aussagekraft des Parameters in doppelter Weise beeinträchtigt. Ein Beispiel für die gegenteilige Wirkung auf die PRC und PRA sind die Renininhibitoren und Kontrazeptiva. Renininhibitoren blockieren die PRA und erhöhen die PRC fälschlicherweise, indem sie die Konversion von „geschlossen-inaktivem“ zu „offen-aktivem“ Prorenin fördern. Weiterhin erwähnenswert bleibt die Kryoaktivierung von Prorenin zu Renin als ein relevantes Thema gerade bei der Bewertung der Reninaktivität. Einerseits erhoffte man sich durch eine präanalytische Probenkühlung einer vorzeitigen Enzymaktivierung entgegenzuwirken, andererseits besteht gleichzeitig die Gefahr der Kryoaktivierung von Prorenin, was einen nachhaltigen Effekt auf die gemessene Enzymaktivität haben kann. Ein weiteres Problem bei der Bestimmung der Reninaktivität liegt in dem zeitlichen Aufwand der Methode und der Untersucherabhängigkeit. Mithilfe der Entwicklung eines automatisierten Verfahrens zur Bestimmung der PRC konnte erstmals eine Methode entwickelt werden, bei der es sich um eine zeit- und kosteneffiziente Methode handelt, die zudem aufgrund eines automatisierten

Verfahrens eine untersucherunabhängige Methode darstellt. Damit werden die Ergebnisse reproduzierbar und vergleichbar, wenngleich die Methode stark von der korrekten Gerätefunktion und dessen Kalibrierung abhängig ist. Weiterhin bleibt anzumerken, dass unter Verwendung der Konzentrationsbestimmung – anders als bei der Aktivitätsbestimmung – kein Rückschluss auf das Aktivitätsniveau des RAAS getroffen werden kann. Da die PRC stark von dem homöostatischen Gleichgewicht der RAAS-Kaskade abhängt, kann eine eindimensionale Betrachtung des Parameters durchaus zu Fehlinterpretationen führen. Denn ob eine hohe PRC wirklich aus einer gesteigerten RAAS-Aktivierung oder gegenregulatorisch aus einer niedrigen Angiotensinogen-Konzentration resultiert, lässt sich hieraus nicht ableiten. Somit erscheint die gleichzeitige Bestimmung von Aldosteron und die Berechnung des Quotienten aus der PRC und PAC in Hinblick auf viele Fragestellungen sinnvoll. Ob eventuell die zusätzliche Bestimmung von Angiotensinogen in Kombination mit der PRC und PAC von Nutzen sein könnte, wurde bisher nicht untersucht, könnte aber eine weitere Fragestellung für künftige Studien darstellen. Nichtsdestotrotz erfreut sich die Konzentrationsbestimmung aufgrund ihrer Effizienz immer mehr Beliebtheit, nicht zuletzt auch aufgrund der geringeren Analyt-Anfälligkeit während der präanalytischen und analytischen Phase. Die häufig beschriebene Kreuzreaktivität mit anderen Steroidhormonen bei Verwendung von Aldosteron-Assays beträgt bei dem LIAISON ICMA nach Angaben des Herstellers lediglich <0,02 %. Bei der PRC handelt es sich im Gegenteil zur Plasminogenaktivität zudem um einen linear beeinflussbaren Parameter. Das Problem der Kryoaktivierung von Prorenin zu Renin ist auch bei der Konzentrationsbestimmung nicht gänzlich ausgeschlossen, wird aber durch eine standardisierte Probenvorbereitung möglichst gering gehalten. So wurden innerhalb der GHS die Vollblutproben innerhalb weniger Minuten in das Labor zur weiteren Aufarbeitung gebracht, sodass nach Zentrifugation und Aliquotierung der Plasmen ein rasches Einfrieren bei -80°C erfolgen konnte. Durch den zügigen Gefrierprozess ist es möglich, die Phase mit Temperaturen knapp über dem Gefrierpunkt möglichst kurz zu halten und der Gefahr einer Kryoaktivierung entgegenzuwirken. Die Grundvoraussetzung für eine zuverlässige Probenlagerung ist die Sicherstellung der einwandfreien Funktion der Kühlanlagen. Dieser Tatsache wurde im Rahmen der Etablierung der Biomaterialdatenbank der GHS durch ein Temperaturüberwachungssystem mit Meldfunktion im Störfall sowie einer gespiegelten Probenlagerung in unabhängigen Lagerräumen Rechnung getragen.

Wurden Proben aus dem Probenlager entnommen, erfolgte der Probentransport ausschließlich auf Eis und in Kühlboxen zu den jeweiligen Laboratorien, um ein vorzeitiges Auftauen der Probe noch vor der eigentlichen Messung zu vermeiden. Die gefrorenen Proben wurden innerhalb von 30 Minuten weiterverarbeitet und vor der Messung schnell und einmalig aufgetaut. Durch die Möglichkeit der Probenverarbeitung bei Raumtemperatur lässt sich ein weiterer Vorteil der Konzentrationsbestimmung erkennen. Mithilfe des standardisierten Vorgehens innerhalb der GHS von der Probengewinnung über die Probenlagerung bis hin zur Bestimmung von den Analyten Aldosteron und Renin konnte eine exzellente Datenqualität sichergestellt werden, die im Rahmen der GHS mittels interner Validierungsverfahren zudem nachgewiesen werden konnte. Bei der Wahl der Methode zur Bestimmung der PRC und PRA ist es unbedingt notwendig, die hieraus erzielten Ergebnisse im Kontext mit den jeweiligen beeinflussenden Faktoren zu werten. Es ergab sich zwar in mehreren Studien eine gute Korrelation der Methoden vor allem im mittleren Wertebereich, differierten jedoch zum Teil immens im oberen und unteren Wertebereich. Mögliche Gründe könnten externe Einflussfaktoren sein, die gerade in hohen oder niedrigen Wertebereichen durch eine unterschiedlich starke Einflussnahme auf den jeweiligen Analyt zum Tragen kommen. Dies deckt sich mit den bisherigen Annahmen einiger Studien zum Methodenvergleich, bei denen vor allem in niedrigen und hohen Wertebereichen Diskrepanzen nachgewiesen wurden. Solche Fluktuationen sind folglich nicht nur in den methodischen Unterschieden, sondern ebenfalls in der unterschiedlichen Beeinflussbarkeit der PRA und PRC zu suchen. Zusammenfassend liefern die PRA und PRC zumindest für einen großen Wertebereich vergleichbare Ergebnisse. In diesem Fall wäre die PRC-Bestimmung aufgrund ihrer methodischen Vorteile der PRA-Messung vorzuziehen. Bei Anwesenheit von externen Einflussfaktoren sollten diese bei der Interpretation von Ergebnissen Berücksichtigung finden. Eine universale Methodenempfehlung, die in allen Fragestellungen angewandt werden kann, erscheint aufgrund der methodenabhängigen Unterschiede und den jeweiligen Einflussfaktoren auf den Analyt in unterschiedlichen Settings jedoch wenig sinnvoll. Am Beispiel des weiblichen Zyklus differieren die PRC und PRA je nach Zyklusphase zum Teil erheblich. Bei der Wahl der Methode spielen aber durchaus auch finanzielle Überlegungen und die zeitlichen sowie personellen Aspekte eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Für die Etablierung eines Screenings in einer großen

Probandenanzahl beispielsweise bietet ein automatisiertes Verfahren deutliche Vorteile. Auch im Rahmen der GHS kam aufgrund der hohen Probandenanzahl und der Notwendigkeit der Zeitersparnis ein vollautomatisiertes Verfahren der Firma Diasorin zum Einsatz. Entgegen der häufig bemängelten Sensitivität immunometrischer Verfahren bei niedrigen Konzentrationen wurde für den LIASION ICMA hinsichtlich der Identifikation und Unterscheidung klinisch relevanter Patientengruppen und auch seltener Untergruppen wie etwa dem primären Hyperaldosteronismus eine exzellente Testperformance demonstriert. Ferner noch bietet diese Methode die Möglichkeit, der stets geforderten Standardisierung in der Bestimmung von RAAS-Parametern gerecht zu werden. Die gleichzeitige Bestimmung der PAC und PRC auf einem Gerät und aus derselben Probe kann dabei von Vorteil sein, da vergleichbare Bedingungen sowohl seitens des Gerätes als auch seitens der Probe zu erwarten sind.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Methoden zur Bestimmung der Renin- und Aldosteron-Konzentration sowie deren Vor- und Nachteile wurde im Rahmen der GHS die Bestimmung der PRC und PAC zur Berechnung der ADRR herangezogen. Gründe lagen unter anderem in der einfachen Durchführbarkeit mit guter Performance hinsichtlich der Ergebnisse. Vor dem Hintergrund der hohen Probandenzahlen überzeugte neben der guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und dem geringen Probenvolumeneinsatz die Zeiteffizienz der vollautomatisierten Methode. Insbesondere die einfachere Probenverarbeitung und geringere Anfälligkeit für die Kryoaktivierung des Prorenins waren ausschlaggebende Argumente für die Wahl des Verfahrens.

Aufgrund der kritischen Rolle von validierten Testverfahren und der biologischen Variabilität von Aldosteron und Renin innerhalb einer Person ist es wichtig, dass Entscheidungen über das Patientenmanagement nicht auf einem einzigen Biomarker beruhen. Vielmehr sollte das Erstellen eines Profils aus mehreren Parametern erfolgen, auch unter Berücksichtigung eingenommener Medikamente und der Einhaltung standardisierter Vorgehen bei der Entnahme. Natürlich sind automatisierte Systeme aufgrund ihrer Schnelligkeit und Effizienz, des geringeren Personalbedarfs und der niedrigeren Gesamtkosten attraktiv, dennoch ist die Genauigkeit der Methode das wesentliche Entscheidungskriterium. Solange die Genauigkeit nicht durch sorgfältige und umfangreiche Analysen garantiert werden kann, ist es verfrüht, sich bei klinischen Entscheidungen auf diese Methoden zu

verlassen. Um die notwendige analytische und diagnostische Genauigkeit zu erreichen, müssten nicht nur zertifizierte Referenzmaterialien hergestellt (und idealerweise eine anerkannte Referenzmethode entwickelt) werden, sondern auch eine allgemeine Akzeptanz eines diagnostischen Standardtests, der die Einhaltung einer langen Liste von Überlegungen wie Körperhaltung, Tageszeit und Vermeidung von störenden Medikamenten beinhaltet (185).

6 Zusammenfassung

Die arterielle Gefäßsteifigkeit hat sich in der Bewertung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit arterieller Hypertonie bewährt. Sie ist ein aus physiologischer Sicht unaufhaltsamer Prozess, der die elastischen Eigenschaften der Gefäßmedia vorwiegend großer Arterien durch den Elastinverlust zunehmend beeinträchtigt. Treten weitere Einflussfaktoren wie etwa eine arterielle Hypertonie oder Diabetes hinzu, kann dieser Vorgang im Sinne einer vorzeitigen Gefäßalterung um ein Vielfaches beschleunigt werden. Aufgrund der hohen Prävalenz CVD, insbesondere der steigenden Zahlen der arteriellen Hypertonie, hat das Interesse an den zugrundeliegenden Pathomechanismen immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die klinisch nachweisbare Wirksamkeit von RAAS-Blockern hinsichtlich der Verbesserung des Outcomes Betroffener legt eine Beteiligung des RAAS in dem besagten Setting nahe. Zahlreiche experimentelle Forschungsarbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Renin- und Aldosteronwerten und der Entwicklung und dem Voranschreiten einer arteriellen Gefäßsteifigkeit in unterschiedlichen Gruppen nachweisen. Sie identifizierten beispielsweise wichtige Schnittstellen zwischen einer Aldosteron-vermittelten vaskulären Entzündung und Insulinresistenz. Aufgrund der chronischen intravaskulären Entzündung durch Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen durch Aldosteron kommt es unter anderem zu einer Beeinträchtigung der MMP-9-Aktivität und damit zu einem vermindertem Kollagenabbau, zu einer vermehrten Anhäufung von AGE's durch die gestörte Glukosetoleranz und damit zu einem fließenden Übergang von einer arteriellen Gefäßversteifung hin zu atherosklerotischen Vorgängen durch eine gestörte Endothelfunktion mit der Folge einer verminderten NO-Freisetzung. Unter Beteiligung von Entzündungszellen und dem Zusammenspiel weiterer Einflussfaktoren (Hypercholesterinämie) kann es letztendlich zu dem Vollbild einer Atherosklerose kommen. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Insulinresistenz scheinbar die Expression von Renin fördert und so wesentlich zu einem Progress der Athero- und Arteriosklerose beitragen kann.

Es existiert bislang keine vergleichbare Untersuchung, die den Zusammenhang zwischen Renin (PRC), Aldosteron (PAC) und deren Quotient (ADRR) zur arteriellen Gefäßsteifigkeit – repräsentiert durch den Stiffness Index (SI) – in einer populationsbasierten Kohorte untersucht hat. Grundlage der hier vorliegenden Arbeit

waren die Daten und Proben von insgesamt 15.010 Probanden aus der Baseline-Untersuchung der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS). Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte standardisiert aus einer Gesamtpopulation von 397.796 Einwohnern der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen mittels repräsentativer Zufallsstichprobe im Alter zwischen 35 und 74 Jahren. Mithilfe der vollautomatisierten Bestimmung der PRC und PAC mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) der Firma DiaSorin war es bei guter Testleistung möglich, die enorme Probandenanzahl der GHS innerhalb kürzester Zeit hinsichtlich der Biomarker zu untersuchen. Die strengen Ablaufprotokolle und das standardisierte Vorgehen auch in Hinblick auf die präanalytische und analytische Phase gewährleitete eine exzellente Datenqualität. In Ergänzung zu dem bereits etablierten Verfahren der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, wurde im Rahmen der GHS die Bestimmung des Stiffness Index mittels Photoplethysmographie eingesetzt – eine Methode, die eine gute Korrelation mit dem etablierten Verfahren der PWV gezeigt hat und zudem eine einfache und untersucherunabhängige Methode darstellt.

Im Rahmen der hier vorliegenden Aufarbeitung konnte erstmals gezeigt werden, dass die Biomarker PRC, PAC und die ADRR einen signifikanten Zusammenhang zur arteriellen Gefäßsteifigkeit aufweisen. Dabei waren höhere PRC mit höheren Stiffness Indices bei beiden Geschlechtern in einer kardiovaskulär vorbelasteten Probandengruppe (Messergebnis „very stiff“) mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren assoziiert. Auch die ADRR zeigte in derselben Gruppe eine starke Assoziation zu dem SI, indem eine hohe ADRR einen niedrigeren Stiffness Index bei beiden Geschlechtern vorhersagte. Die PAC hingegen war mit dem Stiffness Index in einer populationsbasierten Kohorte bei beiden Geschlechtern assoziiert – einer Kohorte, die Probanden mittleren Alters und deutlich gesündere Probanden als im Vergleich zu der Probandengruppe mit dem Messergebnis „very stiff“ beinhaltete. Bei den Analysen wurden mögliche Confounder mit Einfluss auf das RAAS und den Stiffness Index berücksichtigt. Dazu zählen beispielsweise das Alter, Geschlecht, Antihypertensiva, Statine, Protonenpumpeninhibitoren und weitere Medikamentengruppen mit Einfluss auf die Biomarker PRC und PAC. Als Determinanten des SI wurden unter anderem das Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Erkrankungen und die Nierenfunktion berücksichtigt.

Die Ergebnisse stimmen mit den bisherigen Erkenntnissen überein. Abweichungen in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse sind unter anderem der Tatsache geschuldet, dass unterschiedliche Methoden hinsichtlich der laborchemischen Detektion der Biomarker und der Messung der Gefäßsteifigkeit verwendet wurden.

Man hat die Vorstellung verlassen, dass es sich bei dem RAAS um einen eindimensionalen Regelkreis handelt. Vielmehr ist es ein multimodales System aus verschiedenen Enzymen und gewebeständigen Rezeptoren, das nicht nur systemische Wirkung im Sinne der Blutdruckregulation und Elektrolythomöostase besitzt, sondern auch eine lokale Steuerung der Organfunktion übernimmt. Dabei besteht normalerweise ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen sowie pro- und antifibrotischen Prozessen. An dieser Stelle sei nochmals an die Gegenspieler des Ang II, dem sogenannten Ang (1-7) und Ang (1-9) erinnert. Zudem besitzt Ang II über den AT₂R die Möglichkeit, den AT₁R in seiner Wirkung zu konterkarieren. Aus pathomechanistischer Sicht ist möglicherweise genau dieses Gleichgewicht unter Beteiligung kardiovaskulärer Risikofaktoren gestört, was zu einem Überwiegen der inflammatorischen und profibrotischen Prozesse führen kann. Eine medikamentöse Hemmung von Renin mittels DRI war vergleichsweise zu den häufig verwendeten RAAS-Blockern bislang nicht zielführend bezüglich der Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes der Probanden. Gründe hierfür könnten in der Blockade der PRA und der damit einhergehenden Erhöhung der PRC und der anteilig vorliegenden aktiven Form des Prorenins (normalerweise 2 %) liegen. Renin und Prorenin – welches in 10-fach höheren Konzentrationen im Blut zirkuliert – können über den gemeinsamen Prorenin-Rezeptor als Signalgeber neben der Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase auch multiple intrazelluläre Postrezeptorkaskaden anstoßen, die letztendlich zur Expression profibrotischer Gene führen. Vor diesem Aspekt wäre die vollständige RAAS-Blockade mit zwangsläufiger Erhöhung der Prorenin/Renin-Spiegel sogar von Nachteil, da es zu einer vermehrten Stimulation der Proreninrezeptor-bezogenen Kaskade kommen könnte. Nichtsdestotrotz bleibt Renin und Prorenin als zukünftiges therapeutisches Target weiterhin interessant, wenngleich der Versuch der Proreninrezeptor-Blockade bereits in der experimentellen Phase scheiterte. Trotz des Versuchs therapeutisch mittels eines Kollagen-Crosslinking-Breakers die arterielle Gefäßsteifigkeit zu verbessern, scheint eine Kausaltherapie aus jetziger Sicht und unter Berücksichtigung der Datenlage sehr viel sinnvoller. Insgesamt stellt die

Beeinflussung der arteriellen Gefäßsteifigkeit durch die Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und die medikamentöse Modulation des RAAS eine attraktive therapeutische Strategie dar, um die mit Adipositas und Diabetes verbundenen kardiovaskulären Komplikationen zu reduzieren.

Aufgrund zahlreicher Limitationen im Rahmen der hier vorliegenden Aufarbeitung (beispielsweise zahlenmäßige Unterlegenheit der Personengruppe mit dem Messergebnis „very-stiff“ und der Frauen vor allem in der Kohorte ohne RAAS-beeinflussende Medikation) wären beispielsweise weitere Untersuchungen hinsichtlich des weiblichen Geschlechts oder Probanden mit einer ausgeprägten Arteriosklerose im Sinne einer „very stiff“-Kategorie zur Evaluation der Ergebnisse sinnvoll. Sollten zukünftige prospektive Analysen diese Parameter als unabhängige Prädiktoren für das Voranschreiten der arteriellen Gefäßsteifigkeit identifizieren, könnten die Parameter zur Früherkennung oder gar zum Therapiemonitoring eingesetzt werden. Das jedoch bedarf dann der Festlegung von Referenzwerten für die Biomarker, einer Standardisierung der Bestimmungsmethoden für dieselbigen als auch für den SI und der Festlegung therapeutischer Ziele hinsichtlich der arteriellen Gefäßsteifigkeit. In Anbetracht dieser Tatsache und den Bemühungen, eine Senkung der arteriellen Steifigkeit durch medikamentöse Therapie herbeizuführen, wäre die Überwachung der arteriellen Steifigkeit im ambulanten Setting mithilfe des Stiffness Index durchaus denkbar und praktikabel. Vor dem Hintergrund der allseits geforderten Standardisierung der Testverfahren zur Bestimmung der Biomarker ist der vollautomatisierte immunochemiluminometrische Assay (ICMA) als ein sinnvolles Tool anzusehen, nicht zuletzt aufgrund der geringeren Anfälligkeit für die Prorenin-Kryoaktivierung und der Unabhängigkeit der Reaktion von Angiotensinogen als endogenes Substrat bei der Bestimmung der PRC. Um dem Charakter des RAAS-Regelkreises gerecht zu werden, wäre neben der Bestimmung der PRC, PAC und der ADRR die zusätzliche Bestimmung weiterer Biomarker für sinnvoll zu erachten. Möglicherweise kann die Erstellung eines „Hormonprofils“ mit der zusätzlichen Bestimmung von Prorenin und Angiotensin II einen sinnvollen Beitrag leisten, um eine Dysbalance des RAAS frühestmöglich zu identifizieren. Ferner noch könnte eine ergänzende Bestimmung des löslichen Proreninrezeptors als Marker für den Krankheitsprogress vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz wertvolle Zusatzinformationen liefern.

7 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt WG-OD. Todesursachen in Deutschland. 2020.
2. The top 10 causes of death: World Health Organisation (WHO); 2018 [Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
3. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2010;53(5):417-26.
4. T. Mengden MH, C.Heiss, A. Mitchell, U.Nixdorff, C.Ott, A. Schmidt-Trucksäss, S. Wassertheurer. Arterielle Gefäßsteifigkeit –Ursachen und Konsequenzen, Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL–DeutscheGesellschaft für Hypertonie und Prävention. 2016.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2007;28(12):1462-536.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European heart journal. 2006;27(21):2588-605.
7. Al-Shaer MH, Choueiri NE, Correia ML, Sinkey CA, Barenz TA, Haynes WG. Effects of aging and atherosclerosis on endothelial and vascular smooth muscle function in humans. International journal of cardiology. 2006;109(2):201-6.
8. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;115(20):2628-36.
9. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, Yin X, Tofler GH, Selhub J, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009;119(1):37-43.
10. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224-60.
11. Department of Health Statistics and Informatics; World Health Organization G. Causes of death 2008: data sources and methods. 2011.
 12. Bonifante A, Ayer T, Veledar E, Clark A, Wilson PW. Antecedent blood pressure as a predictor of cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2015;9(9):690-6.e1.
 13. (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* (London, England). 2021 Sep 11:398(10304): 957–980.
 14. Noubiap JJN, J. R.; Nyaga, U. F.; Sime, P. S.; Francis, I.; Bigna, J. J. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients *Heart* 2019;05(2): 98-105.
 15. 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.
 16. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68(1):50-8.
 17. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*. 2010;55(1):9-14.
 18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
 19. Gurunathrao PS, Manjunatha A, Kanti DK. Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 2015;59(1):16-22.
 20. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62(6):1105-10.

21. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308(9):875-81.
22. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011;71(13):1689-701.
23. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012;60(2):518-22.
24. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(5):932-43.
25. Peng X, Haldar S, Deshpande S, Irani K, Kass DA. Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium. *Hypertension*. 2003;41(2):378-81.
26. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7-17.
27. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr., et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(5):613-9.
28. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*. 2007;32(7):568-72.
29. Becher UM, Endtmann C, Tiyerili V, Nickenig G, Werner N. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(1):86-92.
30. Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2006;24(1):S15-21.
31. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35(6):881-900.

32. Cachofeiro V, Miana M, de Las Heras N, Martin-Fernandez B, Ballesteros S, Fernandez-Tresguerres J, et al. Aldosterone and the vascular system. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2008;109(3-5):331-5.
33. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(13):1480-6.
34. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American heart journal*. 1988;116(6 Pt 2):1713-24.
35. von Maltzahn WW, Warriyar RG, Keitzer WF. Experimental measurements of elastic properties of media and adventitia of bovine carotid arteries. *Journal of biomechanics*. 1984;17(11):839-47.
36. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *Journal of cardiovascular translational research*. 2012;5(3):264-73.
37. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006;24(6):983-91.
38. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Bolz SS, Pohl U, Meininger GA. Acute mechanoadaptation of vascular smooth muscle cells in response to continuous arteriolar vasoconstriction: implications for functional remodeling. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(6):708-10.
39. Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens*. 2005;23(2):247-50.
40. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.
41. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003;107(16):2089-95.

42. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;26(2):355-62.
43. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(9):2070-5.
44. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(8):875-82.
45. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(7):1881-6.
46. London GM. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood purification*. 2018;45(1-3):154-8.
47. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82(4):388-400.
48. Maloberti A, Vallerio P, Triglionone N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, et al. Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(3):175-82.
49. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(12):2566-72.
50. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
51. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99-104.
52. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(6):1942-52.

53. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
54. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redón J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):646-50.
55. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *The American journal of physiology*. 1997;273(5):H2186-91.
56. Meaney E, Samaniego V, Alva F, Valdovinos RA, Marrufo R, Vela A, et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatric cardiology*. 1999;20(3):203-5.
57. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1986;6(4):378-86.
58. Benetos A, Topouchian J, Ricard S, Gautier S, Bonnardeaux A, Asmar R, et al. Influence of angiotensin II type 1 receptor polymorphism on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;26(1):44-7.
59. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovascular research*. 2000;46(2):269-76.
60. Wang XN, Ye P, Cao RH, Yang X, Xiao WK, Zhang Y, et al. Plasma Homocysteine is a Predictive Factor for Arterial Stiffness: A Community-Based 4.8-Year Prospective Study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(8):594-600.
61. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009;54(1):98-105.
62. Stowasser M. New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(10):783-91.

63. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif). 2018;81:241-330.
64. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007;50(1):212-8.
65. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001;104(13):1464-70.
66. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovascular research*. 2005;66(2):307-17.
67. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(7):1423-30.
68. Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz*. 2001;26(4):245-51.
69. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):414-8.
70. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(2):581-8.
71. Arnold N, Gori T, Schnabel RB, Schulz A, Prochaska JH, Zeller T, et al. Relation between Arterial Stiffness and Markers of Inflammation and Hemostasis - Data from the Population-based Gutenberg Health Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):6346.
72. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
73. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and

- meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
74. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):636-46.
75. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
76. Sohn SI, Kim CJ. Modulation of renin-angiotensin system and arterial stiffness: evidence from clinical trials. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10(1):37-40.
77. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
78. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke and vascular neurology*. 2017;2(2):65-72.
79. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008;51(6):1617-23.
80. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. 2003;41(1):130-5.
81. Sierksma A, Lebrun CE, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW, Hendriks HF, et al. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(2):342-8.
82. Safar ME, Temmar M, Kakou A, Lacolley P, Thornton SN. Sodium intake and vascular stiffness in hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):203-9.
83. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and

- postmenopausal women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(6):1066-71.
84. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006;70(10):1231-9.
85. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001;38(4):914-21.
86. Domanski M, Norman J, Wolz M, Mitchell G, Pfeffer M. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension*. 2001;38(4):793-7.
87. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69(3):259-64.
88. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
89. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Current cardiology reviews*. 2012;8(1):14-25.
90. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):2007-14.
91. Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, Uehlinger D, Frey FJ, Eisenberger U. Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48(3):456-63.
92. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, Ritter JM, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*. 2000;36(6):952-6.

93. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2002;103(4):371-7.
94. Alaei-Shahmiri F, Zhao Y, Sherriff J. Assessment of vascular function in individuals with hyperglycemia: a cross-sectional study of glucose - induced changes in digital volume pulse. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2015;14:23.
95. Foo FL, McEniery CM, Lees C, Khalil A. Assessment of arterial function in pregnancy: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):324-31.
96. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998;32(2):365-70.
97. Allen J, Murray A. Modelling the relationship between peripheral blood pressure and blood volume pulses using linear and neural network system identification techniques. *Physiological measurement*. 1999;20(3):287-301.
98. Gunarathne A, Patel JV, Hughes EA, Lip GY. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens*. 2008;21(8):866-72.
99. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):878-83.
100. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
101. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
102. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. 1999;17(1):1-4.

103. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(4):554-66.
104. Sharman JE, Boutouyrie P, Laurent S. Arterial (Aortic) Stiffness in Patients with Resistant Hypertension: from Assessment to Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(1):2.
105. Collaboration RVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*. 2010;31(19):2338-50.
106. van den Wijngaard JP, Siebes M, Westerhof BE. Comparison of arterial waves derived by classical wave separation and wave intensity analysis in a model of aortic coarctation. *Medical & biological engineering & computing*. 2009;47(2):211-20.
107. Millasseau SC, Ritter JM, Takazawa K, Chowienczyk PJ. Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. *J Hypertens*. 2006;24(8):1449-56.
108. Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF. Assessment of central and peripheral arterial stiffness: studies indicating the need to use a combination of techniques. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):249-60.
109. Epstein S, Vergnaud AC, Elliott P, Chowienczyk P, Alastruey J. Numerical assessment of the stiffness index. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference*. 2014;2014:1969-72.
110. Woodman RJ, Watts GF, Kingwell BA, Dart AM. Interpretation of the digital volume pulse: its relationship with large and small artery compliance. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2003;104(3):283-4; author reply 5.
111. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2008;86(6):615-21.
112. Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K, Tsuzuki S, Inui H, Hamakubo T, et al. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(33):24543-6.

113. Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, Sasamura H, Pratt RE, Dzau VJ. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(33):24539-42.
114. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature*. 1991;351(6323):233-6.
115. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension*. 2008;51(5):1259-64.
116. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, Thiel G. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney International*. 1992;41(2):275-80.
117. Lorenz JN, Weihprecht H, He XR, Skott O, Briggs JP, Schnermann J. Effects of adenosine and angiotensin on macula densa-stimulated renin secretion. *The American journal of physiology*. 1993;265(2 Pt 2):F187-94.
118. Keeton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacological reviews*. 1980;32(2):81-227.
119. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(43):33238-43.
120. de Almeida PW, Melo MB, Lima Rde F, Gavioli M, Santiago NM, Greco L, et al. Beneficial effects of angiotensin-(1-7) against deoxycorticosterone acetate-induced diastolic dysfunction occur independently of changes in blood pressure. *Hypertension*. 2015;66(2):389-95.
121. Ferreira AJ, Jacoby BA, Araujo CA, Macedo FA, Silva GA, Almeida AP, et al. The nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist AVE-0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;292(2):H1113-9.
122. Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):665-8.

123. Gonzalez L, Novoa U, Moya J, Gabrielli L, Jalil JE, Garcia L, et al. Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. *Biochemical pharmacology*. 2018;156:357-70.
124. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, Hayashida W, Morishita R, Zhang L, et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: gain-of-function study using gene transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(23):10663-7.
125. Micakovic T, Papagiannarou S, Clark E, Kuzay Y, Abramovic K, Peters J, et al. The angiotensin II type 2 receptors protect renal tubule mitochondria in early stages of diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2018.
126. Vukelic S, Griendling KK. Angiotensin II, from vasoconstrictor to growth factor: a paradigm shift. *Circulation research*. 2014;114(5):754-7.
127. 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.
128. Durik M, Seva Pessoa B, Roks AJ. The renin-angiotensin system, bone marrow and progenitor cells. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2012;123(4):205-23.
129. Morimoto S, Sigmund CD. Angiotensin mutant mice: a focus on the brain renin-angiotensin system. *Neuropeptides*. 2002;36(2-3):194-200.
130. Bader M, Peters J, Baltatu O, Muller DN, Luft FC, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2001;79(2-3):76-102.
131. Sernia C. A critical appraisal of the intrinsic pancreatic angiotensin-generating system. *JOP : Journal of the pancreas*. 2001;2(1):50-5.
132. Speth RC, Daubert DL, Grove KL. Angiotensin II: a reproductive hormone too? *Regulatory peptides*. 1999;79(1):25-40.
133. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.

134. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37(4):1047-52.
135. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacological reviews*. 2000;52(4):639-72.
136. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000;35(6):1270-7.
137. Schutten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(3):197-209.
138. Crandall DL, Armellino DC, Busler DE, McHendry-Rinde B, Kral JG. Angiotensin II receptors in human preadipocytes: role in cell cycle regulation. *Endocrinology*. 1999;140(1):154-8.
139. Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology*. 1994;135(5):2030-6.
140. Hansson L LL, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. The Captopril Prevention Project (CAPP) Study Group. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(6):466-7.
141. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.
142. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *The New England journal of medicine*. 1972;286(9):441-9.
143. Gonzalez MC, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH, Alderman MH. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1181-6.

144. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *The New England journal of medicine*. 1991;324(16):1098-104.
145. Verma S, Gupta M, Holmes DT, Xu L, Teoh H, Gupta S, et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *European heart journal*. 2011;32(17):2135-42.
146. Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott MF, Horne BD, White R, et al. Relation of elevated plasma renin activity at baseline to cardiac events in patients with angiographically proven coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2010;106(6):764-9.
147. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Morganti A, Grammer T, Amrein K, et al. Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure. *European heart journal*. 2011;32(21):2642-9.
148. Rouleau JL, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(3):583-91.
149. Kamon D, Okura H, Okamura A, Nakada Y, Hashimoto Y, Sugawara Y, et al. Plasma Renin Activity Is an Independent Prognosticator in Patients With Myocardial Infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2019;83(6):1324-9.
150. Rachwan RJ, Butler J, Collins SP, Cotter G, Davison BA, Senger S, et al. Is plasma renin activity associated with worse outcomes in acute heart failure? A secondary analysis from the BLAST-AHF trial. *European journal of heart failure*. 2019;21(12):1561-70.
151. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *European heart journal*. 2004;25(4):292-9.
152. Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure,

- independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Journal of cardiac failure*. 2010;16(12):964-70.
153. Volpe M, Francia P, Tocci G, Rubattu S, Cangianiello S, Elena Rao MA, et al. Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: a 15-year prospective follow-up study. *Clinical cardiology*. 2010;33(11):700-7.
154. Rockman HA, Juneau C, Chatterjee K, Rouleau JL. Long-term predictors of sudden and low output death in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1989;64(19):1344-8.
155. Volpe M, Battistoni A, Chin D, Rubattu S, Tocci G. Renin as a biomarker of cardiovascular disease in clinical practice. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2012;22(4):312-7.
156. 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.
157. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Renal and cardio-protective effects of direct renin inhibition: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009;27(12):2321-31.
158. Nguyen G, Muller DN. The biology of the (pro)renin receptor. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(1):18-23.
159. Sanz-Rosa D, Cediél E, de las Heras N, Miana M, Balfagón G, Lahera V, et al. Participation of aldosterone in the vascular inflammatory response of spontaneously hypertensive rats: role of the NFkappaB/IkappaB system. *J Hypertens*. 2005;23(6):1167-72.
160. Joffe HV, Adler GK. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart failure reviews*. 2005;10(1):31-7.
161. Blanco-Rivero J, Cachafeiro V, Lahera V, Aras-Lopez R, Márquez-Rodas I, Salaices M, et al. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*. 2005;46(1):107-12.

162. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation*. 2002;106(22):2848-53.
163. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(5):921-30.
164. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, Bettoni G, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR. *Am J Hypertens*. 1994;7(2):193-200.
165. Vasan 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.
166. Meneton P, Galan P, Bertrais S, Heudes D, Hercberg S, Menard J. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations. *Journal of human hypertension*. 2008;22(8):550-8.
167. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *The Journal of endocrinology*. 2005;186(1):1-20.
168. Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocrine reviews*. 2008;29(2):133-54.
169. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26(12):2399-405.
170. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Archives of internal medicine*. 2008;168(1):80-5.
171. Caprio M, Fève B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro MC. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2007;21(9):2185-94.

172. Garg R, Adler GK. Role of mineralocorticoid receptor in insulin resistance. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012;19(3):168-75.
173. Garg R, Hurwitz S, Williams GH, Hopkins PN, Adler GK. Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1986-90.
174. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;52(5):401-9.
175. Resch M, Schmid P, Amann K, Fredersdorf S, Weil J, Schach C, et al. Eplerenone prevents salt-induced vascular stiffness in Zucker diabetic fatty rats: a preliminary report. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:94.
176. Kithas PA, Supiano MA. Spironolactone and hydrochlorothiazide decrease vascular stiffness and blood pressure in geriatric hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(7):1327-32.
177. Baldo MP, Forechi L, Morra EA, Zaniqueli D, Machado RC, Lunz W, et al. Long-term use of low-dose spironolactone in spontaneously hypertensive rats: effects on left ventricular hypertrophy and stiffness. *Pharmacological reports : PR*. 2011;63(4):975-82.
178. Pojoga LH, Baudrand R, Adler GK. Mineralocorticoid receptor throughout the vessel: a key to vascular dysfunction in obesity. *European heart journal*. 2013;34(45):3475-7.
179. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(9):3266-81.
180. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(5):1889-916.
181. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(9):4221-6.

182. Kisaka T, Ozono R, Ishida T, Higashi Y, Oshima T, Kihara Y. Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(12):2322-30.
183. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(3):1045-50.
184. 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.
185. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Beuschlein F, Reincke M, Bidlingmaier M. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clinical chemistry*. 2006;52(9):1749-55.
186. Stowasser M, Gordon RD. Aldosterone assays: an urgent need for improvement. *Clinical chemistry*. 2006;52(9):1640-2.
187. Williams D, Croal B, Furnace J, Ross S, Witte K, Webster M, et al. The prevalence of a raised aldosterone-renin ratio (ARR) among new referrals to a hypertension clinic. *Blood Press*. 2006;15(3):164-8.
188. Bühler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughan ED, Jr., Brunner HR. Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *The New England journal of medicine*. 1972;287(24):1209-14.
189. Gordon RD. Primary aldosteronism. *Journal of endocrinological investigation*. 1995;18(7):495-511.
190. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002;40(6):897-902.
191. Brown MJ, Hopper RV. Calcium-channel blockade can mask the diagnosis of Conn's syndrome. *Postgraduate medical journal*. 1999;75(882):235-6.

192. Fiad TM, Cunningham SK, Hayes FJ, McKenna TJ. Effects of nifedipine treatment on the renin-angiotensin-aldosterone axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(2):457-60.
193. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2(3):156-69.
194. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AH, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clinical chemistry*. 2009;55(5):867-77.
195. Jansen PM, van den Born BJ, Frenkel WJ, de Bruijne EL, Deinum J, Kerstens MN, et al. Test characteristics of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2014;32(1):115-26.
196. Mitnick PD, Greenberg A, DeOreo PB, Weiner BM, Coffman TM, Walker BR, et al. Effects of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, indomethacin and oxaprozin, on the kidney. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1980;28(5):680-9.
197. Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clinic proceedings*. 2001;76(9):877-82.
198. Sealey JE, Gordon RD, Mantero F. Plasma renin and aldosterone measurements in low renin hypertensive states. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2005;16(3):86-91.
199. Popp R, Malmstrom D, Chambers AG, Lin D, Camenzind AG, van der Gugten JG, et al. An automated assay for the clinical measurement of plasma renin activity by immuno-MALDI (iMALDI). *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1854(6):547-58.
200. Fischer E, Reuschl S, Quinkler M, Rump LC, Hahner S, Bidlingmaier M, et al. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2013;45(7):526-31.

201. Iervasi A, Zucchelli GC, Turchi S, Emdin M, Passino C, Ripoli A, et al. Analytical and clinical performance of an automated chemiluminescent immunoassay for direct renin measurement: comparison with PRA and aldosterone assays. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2005;20(4):257-62.
202. Morganti A. 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.
203. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2004;22(2):377-81.
204. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1650-5.
205. Rossi GP, Barisa M, Belfiore A, Desideri G, Ferri C, Letizia C, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2010;28(9):1892-9.
206. Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrado S, Kelly A, Connell JM, Wallace AM. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47(Pt 3):195-9.
207. Corbin F, Douville P, Lebel M. Active renin mass concentration to determine aldosterone-to-renin ratio in screening for primary aldosteronism. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2011;4:115-20.
208. Ducher M, Mounier-Véhier C, Baguet JP, Tartière JM, Sosner P, Régnier-Le Coz S, et al. Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: a multicentre study. *Archives of cardiovascular diseases*. 2012;105(12):623-30.
209. Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects:

- results from two German epidemiological studies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012;167(1):7-15.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. Suzuki F, Hayakawa M, Nakagawa T, Nasir UM, Ebihara A, Iwasawa A, et al. Human prorenin has "gate and handle" regions for its non-proteolytic activation. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(25):22217-22.
214. Pitarresi TM, Rubattu S, Henrikson R, Sealey JE. Reversible cryoactivation of recombinant human prorenin. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(17):11753-9.
215. Sealey JE, Blumenfeld J, Laragh JH. Prorenin cryoactivation as a possible cause of normal renin levels in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2005;23(2):459-60; author reply 60.
216. Ray JA, Kushnir MM, Palmer J, Sadjadi S, Rockwood AL, Meikle AW. Enhancement of specificity of aldosterone measurement in human serum and plasma using 2D-LC-MS/MS and comparison with commercial immunoassays. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2014;970:102-7.
217. Fortunato A, Prontera C, Masotti S, Franzini M, Marchetti C, Giovannini S, et al. State of the art of aldosterone immunoassays. A multicenter collaborative study on the behalf of the Cardiovascular Biomarkers Study Group of the Italian Section of European Society of Ligand Assay (ELAS) and Societa Italiana di

- Biochimica Clinica (SIBIOC). Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2015;444:106-12.
218. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, McKenna TJ. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;45(5):529-34.
219. Mabillard H, Sayer JA. The Molecular Genetics of Gordon Syndrome. Genes. 2019;10(12).
220. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. Cell. 1994;79(3):407-14.
221. White PC, Speiser PW. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1994;23(2):325-39.
222. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1994;23(2):341-57.
223. Stewart PM. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: implications for clinical medicine. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44(5):493-9.
224. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. Steroids. 1995;60(1):173-9.
225. Irony I, Biglieri EG, Perloff D, Rubinoff H. Pathophysiology of deoxycorticosterone-secreting adrenal tumors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1987;65(5):836-40.
226. Walker BR, Campbell JC, Fraser R, Stewart PM, Edwards CR. Mineralocorticoid excess and inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;37(6):483-92.
227. Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. Sequential responses of the renin-angiotensin-aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1975;86(5):754-63.
228. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Spark RF, Evans DA, Rosner B, Taylor JO, et al. Plasma renin substrate, renin activity, and aldosterone levels in a sample of

- oral contraceptive users from a community survey. *American heart journal*. 1984;107(1):119-22.
229. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Pimenta E, Stowasser M. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):E340-6.
230. Derkx FH, Steunkel C, Schalekamp MP, Visser W, Huisveld IH, Schalekamp MA. Immunoreactive renin, prorenin, and enzymatically active renin in plasma during pregnancy and in women taking oral contraceptives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1986;63(4):1008-15.
231. Pizzolo F, Raffaelli R, Memmo A, Chiecchi L, Pavan C, Guarini P, et al. Effects of female sex hormones and contraceptive pill on the diagnostic work-up for primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2010;28(1):135-42.
232. Glinicki P, Jeske W, Gietka-Czernel M, Bednarek-Papierska L, Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka 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.
233. Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 2010;31(2):39-56.
234. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8812):159-61.
235. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994;21(4):315-8.
236. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9146):40.
237. Young WF, Jr. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. *Cardiology in review*. 1999;7(4):207-14.

238. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. The Gutenberg Health Study. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55(6):824-30.
239. CareFusion Pulse Trace (36-PT2000-STK).
240. Dawber TR, Thomas HE, Jr., McNamara PM. Characteristics of the dicrotic notch of the arterial pulse wave in coronary heart disease. *Angiology*. 1973;24(4):244-55.
241. Hickson SS, Miles KL, McDonnell BJ, Yasmin, Cockcroft JR, Wilkinson IB, et al. Use of the oral contraceptive pill is associated with increased large artery stiffness in young women: the ENIGMA study. *J Hypertens*. 2011;29(6):1155-9.
242. Yu A, Giannone T, Scheffler P, Doonan RJ, Egiziano G, Gomez YH, et al. The effect of oral contraceptive pills and the natural menstrual cycle on arterial stiffness and hemodynamics (CYCLIC). *J Hypertens*. 2014;32(1):100-7.
243. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *British journal of pharmacology*. 2019;176(21):4208-25.
244. Nabati M, Namazi SS, Yazdani J, Sharif Nia H. Relation Between Aortic Stiffness Index and Distensibility with Age in Hypertensive Patients. *International journal of general medicine*. 2020;13:297-303.
245. Choudhary MK, Värri E, Matikainen N, Koskela J, Tikkakoski AJ, Kähönen M, et al. Primary aldosteronism: Higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension. *Journal of internal medicine*. 2021;289(1):29-41.
246. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Triantafyllou A, Gavriilaki E, Nikolaidou B, Lazaridis A, et al. Aldosterone as a mediator of microvascular and macrovascular damage in a population of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2018;12(1):50-7.
247. George J, Struthers AD, Lang CC. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(4):403.
248. Hannemann A, Wallaschofski H, Ludemann J, Volzke H, Markus MR, Rettig R, et al. Plasma aldosterone levels and aldosterone-to-renin ratios are associated with endothelial dysfunction in young to middle-aged subjects. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):875-9.

249. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Køber LV, Desai AS, et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2016;374(16):1521-32.
250. Gheorghide M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *Jama*. 2013;309(11):1125-35.
251. Liu H, Luo H, Wang S, Zhang C, Hao J, Gao C. Aliskiren for heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(50):88189-98.
252. Oliver JA. Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int*. 2006;69(1):13-5.
253. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int*. 2006;69(9):1503-6.
254. Nguyen G, Danser AH. The (pro)renin receptor: therapeutic consequences. *Expert opinion on investigational drugs*. 2006;15(10):1131-5.
255. Krop M, Lu X, Danser AH, Meima ME. The (pro)renin receptor. A decade of research: what have we learned? *Pflugers Arch*. 2013;465(1):87-97.
256. Nguyen G. Renin and prorenin receptor in hypertension: what's new? *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(1):79-85.
257. Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, Hillege HL, de Boer RA. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart failure reviews*. 2012;17(2):191-201.
258. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, et al. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(7):1950-61.
259. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int*. 2006;69(1):105-13.

8 Anhang

Tab. 15: Blutdruckkategorien und Hypertoniegrade gemäß der DGK/DHL

| Kategorie | Systolischer Wert (mmHg) | und/oder | Diastolischer Wert (mmHg) |
|----------------------------------|--------------------------|----------|---------------------------|
| Optimal | <120 | und/oder | <80 |
| Normal | 120-129 | und/oder | 80-84 |
| Hochnormal | 130-139 | und/oder | 85-89 |
| Arterielle Hypertonie Grad 1 | 140-159 | und/oder | 90-99 |
| Arterielle Hypertonie Grad 2 | 160-179 | und/oder | 100-109 |
| Arterielle Hypertonie Grad 3 | ≥180 | und/oder | ≥110 |
| Isolierte systolische Hypertonie | ≥140 | und/oder | <90 |

Gültig für alle Altersklassen ab 16 Jahren

Tab. 16: Geradenkonstante und -steigung der Renin-Referenzgruppe

| Perzentile | Männer | | Frauen | |
|------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | Konstante | Steigung per 5 Jahre | Konstante | Steigung per 5 Jahre |
| 2,5th | 6,23 | -0,35 | 1,05 | 0,05 |
| 5th | 8,09 | -0,44 | 3,18 | -0,10 |
| 50th | 22,75 | -0,97 | 13,56 | -0,45 |
| 95th | 48,60 | -1,75 | 46,03 | -2,17 |
| 97,5th | 47,61 | -0,87 | 57,63 | -2,87 |

Quantilregression: Renin-Referenzgruppe in [$\mu\text{U}/\text{mL}$]

Tab. 17: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die PRC

| Alter (Jahre) | Median Renin ($\mu\text{U}/\text{ml}$) | | Referenzbereiche Renin ($\mu\text{U}/\text{ml}$) | | | |
|---------------|--|----------------|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Männer | Frauen | Männer | | Frauen | |
| | 50. Perzentile | 50. Perzentile | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile |
| 0 | 22,75 | 13,56 | 6,23 | 47,61 | 1,05 | 57,63 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 35 | 15,96 | 10,41 | 3,78 | 41,52 | 1,40 | 37,54 |
| 36 | 15,77 | 10,32 | 3,71 | 41,35 | 1,41 | 36,97 |
| 37 | 15,57 | 10,23 | 3,64 | 41,17 | 1,42 | 36,39 |
| 38 | 15,38 | 10,14 | 3,57 | 41,00 | 1,43 | 35,82 |
| 39 | 15,1 | 10,05 | 3,50 | 40,82 | 1,44 | 35,24 |
| 40 | 14,99 | 9,96 | 3,43 | 40,65 | 1,45 | 34,67 |
| 41 | 14,80 | 9,87 | 3,36 | 40,48 | 1,46 | 34,10 |
| 42 | 14,60 | 9,78 | 3,29 | 40,30 | 1,47 | 33,52 |
| 43 | 14,41 | 9,69 | 3,22 | 40,13 | 1,48 | 32,95 |
| 44 | 14,21 | 9,60 | 3,15 | 39,95 | 1,49 | 32,37 |
| 45 | 14,02 | 9,51 | 3,08 | 39,78 | 1,50 | 31,80 |

| | | | | | | |
|----|-------|------|------|-------|------|-------|
| 46 | 13,83 | 9,42 | 3,01 | 39,61 | 1,51 | 31,23 |
| 47 | 13,63 | 9,33 | 2,94 | 39,43 | 1,52 | 30,65 |
| 48 | 13,44 | 9,24 | 2,87 | 39,26 | 1,53 | 30,08 |
| 49 | 13,24 | 9,15 | 2,80 | 39,08 | 1,54 | 29,50 |
| 50 | 13,05 | 9,06 | 2,73 | 38,91 | 1,55 | 28,93 |
| 51 | 12,86 | 8,97 | 2,66 | 38,74 | 1,56 | 28,36 |
| 52 | 12,66 | 8,88 | 2,59 | 38,56 | 1,57 | 27,78 |
| 53 | 12,47 | 8,79 | 2,52 | 38,39 | 1,58 | 27,21 |
| 54 | 12,27 | 8,70 | 2,45 | 38,21 | 1,59 | 26,63 |
| 55 | 12,08 | 8,61 | 2,38 | 38,04 | 1,60 | 26,06 |
| 56 | 11,89 | 8,52 | 2,31 | 37,87 | 1,61 | 25,49 |
| 57 | 11,69 | 8,43 | 2,24 | 37,69 | 1,62 | 24,91 |
| 58 | 11,50 | 8,34 | 2,17 | 37,52 | 1,63 | 24,34 |
| 59 | 11,30 | 8,25 | 2,10 | 37,34 | 1,64 | 23,76 |
| 60 | 11,11 | 8,16 | 2,03 | 37,17 | 1,65 | 23,19 |
| 61 | 10,92 | 8,07 | 1,96 | 37,00 | 1,66 | 22,62 |
| 62 | 10,72 | 7,98 | 1,89 | 36,82 | 1,67 | 22,04 |
| 63 | 10,53 | 7,89 | 1,82 | 36,65 | 1,68 | 21,47 |
| 64 | 10,33 | 7,80 | 1,75 | 36,47 | 1,69 | 20,89 |
| 65 | 10,14 | 7,71 | 1,68 | 36,30 | 1,70 | 20,32 |
| 66 | 9,95 | 7,62 | 1,61 | 36,13 | 1,71 | 19,75 |
| 67 | 9,75 | 7,53 | 1,54 | 35,95 | 1,72 | 19,17 |
| 68 | 9,56 | 7,44 | 1,47 | 35,78 | 1,73 | 18,60 |
| 69 | 9,36 | 7,35 | 1,40 | 35,60 | 1,74 | 18,02 |
| 70 | 9,17 | 7,26 | 1,33 | 35,43 | 1,75 | 17,45 |
| 71 | 8,98 | 7,17 | 1,26 | 35,26 | 1,76 | 16,88 |
| 72 | 8,78 | 7,08 | 1,19 | 35,08 | 1,77 | 16,30 |
| 73 | 8,59 | 6,99 | 1,12 | 34,91 | 1,78 | 15,73 |
| 74 | 8,39 | 6,90 | 1,05 | 34,73 | 1,79 | 15,15 |

Für die Bildung der Referenzgruppen aus der Stichprobe der Studienpopulation wurden alle Individuen ausgeschlossen, die eine Medikation mit Einfluss auf die PRC, PAC und ADRR erhielten oder mindestens einen klassischen kardiovaskulären Risikofaktor beziehungsweise eine relevante Erkrankung aufwiesen (Myokardinfarkt oder Schlaganfall, ein bestehendes Vorhofflimmern, pAVK, KHK, Herzinsuffizienz, chronisches Nierenleiden oder eine Krebserkrankung).

Als Referenzbereich der PRC wurde der 95 %-Bereich zwischen dem 2,5. und 97,5. Perzentil der quantilen Regressionsanalyse definiert. Aus dieser Analyse gehen Geradenkonstante und -steigung zur Kalkulation der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für die Plasma-Renin-Konzentration, dargestellt in [μ U/mL] hervor. Wert für "0 Jahre" formal zur besseren Nachvollziehbarkeit beibehalten.

Tab. 18: Geradenkonstante und -steigung der Aldosteron-Referenzgruppe

| Perzentile | Männer | | Frauen | |
|------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | Konstante | Steigung per 5 Jahre | Konstante | Steigung per 5 Jahre |
| 2,5th | 3,63 | -0,05 | 3,77 | -0,07 |
| 5th | 3,09 | 0,05 | 3,08 | 0,06 |
| 50th | 6,26 | 0,06 | 8,69 | -0,14 |
| 95th | 15,75 | -0,35 | 27,66 | -1,20 |
| 97,5th | 18,42 | -0,44 | 32,51 | -1,35 |

Quantilregression: Aldosteron-Referenzgruppe in [ng/dL]

Tab. 19: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die PAC

| Alter (Jahre) | Median Aldosteron (ng/dl) | | Referenzbereiche Aldosteron (ng/dl) | | | |
|---------------|---------------------------|----------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Männer | Frauen | Männer | | Frauen | |
| | 50. Perzentile | 50. Perzentile | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile |
| 0 | 6,26 | 8,69 | 3,63 | 18,42 | 3,77 | 32,51 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| 35 | 6,68 | 7,71 | 3,28 | 15,34 | 3,28 | 23,06 |
| 36 | 6,69 | 7,68 | 3,27 | 15,25 | 3,27 | 22,79 |
| 37 | 6,70 | 7,65 | 3,26 | 15,16 | 3,25 | 22,52 |
| 38 | 6,72 | 7,63 | 3,25 | 15,08 | 3,24 | 22,25 |
| 39 | 6,73 | 7,60 | 3,24 | 14,99 | 3,22 | 21,98 |
| 40 | 6,74 | 7,57 | 3,23 | 14,90 | 3,21 | 21,71 |
| 41 | 6,75 | 7,54 | 3,22 | 14,81 | 3,20 | 21,44 |
| 42 | 6,76 | 7,51 | 3,21 | 14,72 | 3,18 | 21,17 |
| 43 | 6,78 | 7,49 | 3,20 | 14,64 | 3,17 | 20,90 |
| 44 | 6,79 | 7,46 | 3,19 | 14,55 | 3,15 | 20,63 |
| 45 | 6,80 | 7,43 | 3,18 | 14,46 | 3,14 | 20,36 |
| 46 | 6,81 | 7,40 | 3,17 | 14,37 | 3,13 | 20,09 |
| 47 | 6,82 | 7,37 | 3,16 | 14,28 | 3,11 | 19,82 |
| 48 | 6,84 | 7,35 | 3,15 | 14,20 | 3,10 | 19,55 |
| 49 | 6,85 | 7,32 | 3,14 | 14,11 | 3,08 | 19,28 |
| 50 | 6,86 | 7,29 | 3,13 | 14,02 | 3,07 | 19,01 |
| 51 | 6,87 | 7,26 | 3,12 | 13,93 | 3,06 | 18,74 |
| 52 | 6,88 | 7,23 | 3,11 | 13,84 | 3,04 | 18,47 |
| 53 | 6,90 | 7,21 | 3,10 | 13,76 | 3,03 | 18,20 |
| 54 | 6,91 | 7,18 | 3,09 | 13,67 | 3,01 | 17,93 |
| 55 | 6,92 | 7,15 | 3,08 | 13,58 | 3,00 | 17,66 |
| 56 | 6,93 | 7,12 | 3,07 | 13,49 | 2,99 | 17,39 |
| 57 | 6,94 | 7,09 | 3,06 | 13,40 | 2,97 | 17,12 |
| 58 | 6,96 | 7,07 | 3,05 | 13,32 | 2,96 | 16,85 |
| 59 | 6,97 | 7,04 | 3,04 | 13,23 | 2,94 | 16,58 |

| | | | | | | |
|----|------|------|------|-------|------|-------|
| 60 | 6,98 | 7,01 | 3,03 | 13,14 | 2,93 | 16,31 |
| 61 | 6,99 | 6,98 | 3,02 | 13,05 | 2,92 | 16,04 |
| 62 | 7,00 | 6,95 | 3,01 | 12,96 | 2,90 | 15,77 |
| 63 | 7,02 | 6,93 | 3,00 | 12,88 | 2,89 | 15,50 |
| 64 | 7,03 | 6,90 | 2,99 | 12,79 | 2,87 | 15,23 |
| 65 | 7,04 | 6,87 | 2,98 | 12,70 | 2,86 | 14,96 |
| 66 | 7,05 | 6,84 | 2,97 | 12,61 | 2,85 | 14,69 |
| 67 | 7,06 | 6,81 | 2,96 | 12,52 | 2,83 | 14,42 |
| 68 | 7,08 | 6,79 | 2,95 | 12,44 | 2,82 | 14,15 |
| 69 | 7,09 | 6,76 | 2,94 | 12,35 | 2,80 | 13,88 |
| 70 | 7,10 | 6,73 | 2,93 | 12,26 | 2,79 | 13,61 |
| 71 | 7,11 | 6,70 | 2,92 | 12,17 | 2,78 | 13,34 |
| 72 | 7,12 | 6,67 | 2,91 | 12,08 | 2,76 | 13,07 |
| 73 | 7,14 | 6,65 | 2,90 | 12,00 | 2,75 | 12,80 |
| 74 | 7,15 | 6,62 | 2,89 | 11,91 | 2,73 | 12,53 |

Für die Bildung der Referenzgruppen aus der Stichprobe der Studienpopulation wurden alle Individuen ausgeschlossen, die eine Medikation mit Einfluss auf die PRC, PAC und ADRR erhielten oder mindestens einen klassischen kardiovaskulären Risikofaktor beziehungsweise eine relevante Erkrankung aufwiesen (Myokardinfarkt oder Schlaganfall, ein bestehendes Vorhofflimmern, pAVK, KHK, Herzinsuffizienz, chronisches Nierenleiden oder eine Krebserkrankung).

Als Referenzbereich der PAC wurde der 95 %-Bereich zwischen dem 2,5. und 97,5. Perzentil der quantilen Regressionsanalyse definiert. Aus dieser Analyse gehen Geradenkonstante und -steigung zur Kalkulation der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für die Plasma-Aldosteron-Konzentration, dargestellt in [ng/mL] hervor. Wert für "0 Jahre" formal zur besseren Nachvollziehbarkeit beibehalten.

Tab. 20: Geradenkonstante und -steigung der ADRR-Referenzgruppe

| Perzentile | Männer | | Frauen | |
|------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | Konstante | Steigung per 5 Jahre | Konstante | Steigung per 5 Jahre |
| 2,5th | 0,94 | 0,07 | 2,15 | 0,04 |
| 5th | 0,87 | 0,11 | 2,42 | 0,07 |
| 50th | 1,02 | 0,46 | 6,78 | 0,16 |
| 95th | -2,53 | 2,25 | 6,67 | 2,72 |
| 97,5th | -3,67 | 3,17 | 26,36 | 1,72 |

Quantilregression: ADRR-Referenzgruppe in [(ng/L)/(μ IU/mL)]

Tab. 21: Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für die ADRR

| Alter (Jahre) | Referenzbereiche ADRR (ng/L)/(μ IU/mL) | | | |
|---------------|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Männer | | Frauen | |
| | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile | Untere Grenze 2,5.Perzentile | Obere Grenze 97,5.Perzentile |
| 0 | 0,94 | -3,67 | 2,15 | 26,36 |
| ... | ... | ... | ... | ... |
| 35 | 1,43 | 18,52 | 2,43 | 38,40 |
| 36 | 1,44 | 19,15 | 2,44 | 38,74 |
| 37 | 1,46 | 19,79 | 2,45 | 39,09 |

| | | | | |
|----|------|-------|------|-------|
| 38 | 1,47 | 20,42 | 2,45 | 39,43 |
| 39 | 1,49 | 21,06 | 2,46 | 39,78 |
| 40 | 1,50 | 21,69 | 2,47 | 40,12 |
| 41 | 1,51 | 22,32 | 2,48 | 40,46 |
| 42 | 1,53 | 22,96 | 2,49 | 40,81 |
| 43 | 1,54 | 23,59 | 2,49 | 41,15 |
| 44 | 1,56 | 24,23 | 2,50 | 41,50 |
| 45 | 1,57 | 24,86 | 2,51 | 41,84 |
| 46 | 1,58 | 25,49 | 2,52 | 42,18 |
| 47 | 1,60 | 26,13 | 2,53 | 42,53 |
| 48 | 1,61 | 26,76 | 2,53 | 42,87 |
| 49 | 1,63 | 27,40 | 2,54 | 43,22 |
| 50 | 1,64 | 28,03 | 2,55 | 43,56 |
| 51 | 1,65 | 28,66 | 2,56 | 43,90 |
| 52 | 1,67 | 29,30 | 2,57 | 44,25 |
| 53 | 1,68 | 29,93 | 2,57 | 44,59 |
| 54 | 1,70 | 30,57 | 2,58 | 44,94 |
| 55 | 1,71 | 31,20 | 2,59 | 45,28 |
| 56 | 1,72 | 31,83 | 2,60 | 45,62 |
| 57 | 1,74 | 32,47 | 2,61 | 45,97 |
| 58 | 1,75 | 33,10 | 2,61 | 46,31 |
| 59 | 1,77 | 33,74 | 2,62 | 46,66 |
| 60 | 1,78 | 34,37 | 2,63 | 47,00 |
| 61 | 1,79 | 35,00 | 2,64 | 47,34 |
| 62 | 1,81 | 35,64 | 2,65 | 47,69 |
| 63 | 1,82 | 36,27 | 2,65 | 48,03 |
| 64 | 1,84 | 36,91 | 2,66 | 48,38 |
| 65 | 1,85 | 37,54 | 2,67 | 48,72 |
| 66 | 1,86 | 38,17 | 2,68 | 49,06 |
| 67 | 1,88 | 38,81 | 2,69 | 49,41 |
| 68 | 1,89 | 39,44 | 2,69 | 49,75 |
| 69 | 1,91 | 40,08 | 2,70 | 50,10 |
| 70 | 1,92 | 40,71 | 2,71 | 50,44 |
| 71 | 1,93 | 41,34 | 2,72 | 50,78 |
| 72 | 1,95 | 41,98 | 2,73 | 51,13 |
| 73 | 1,96 | 42,61 | 2,73 | 51,47 |
| 74 | 1,98 | 43,25 | 2,74 | 51,82 |

Für die Bildung der Referenzgruppen aus der Stichprobe der Studienpopulation wurden alle Individuen ausgeschlossen, die eine Medikation mit Einfluss auf die PRC, PAC und ADRR erhielten oder mindestens einen klassischen kardiovaskulären Risikofaktor beziehungsweise eine relevante Erkrankung aufwiesen (Myokardinfarkt oder Schlaganfall, ein bestehendes Vorhofflimmern, PAVK, KHK, Herzinsuffizienz, chronisches Nierenleiden oder eine Krebserkrankung).

Kalkulation der alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereiche mittels Geradenkonstante und -steigung der ADRR-Referenzgruppe, dargestellt in [(ng/L)/(μ U/mL)]. Der untere Grenzwert resultiert aus dem 2,5. Perzentil, der obere Grenzwert aus dem 97,5. Perzentil. Wert für "0 Jahre" formal zur besseren Nachvollziehbarkeit beibehalten.

Tab. 22: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log PRC ($\mu\text{U/mL}$)

| Variable | Beta Koeff. | L 95% CI | U 95% CI | p-Wert |
|---|-------------|----------|----------|-------------------|
| Geschlecht (Frauen) | -0,363 | -0,402 | -0,323 | <0,0001 |
| Alter | -0,0190 | -0,0208 | -0,0171 | <0,0001 |
| A02 Medikamente für säurebedingten Erkrankungen | 0,152 | 0,0906 | 0,213 | <0,0001 |
| A03 Medikamente für funktionelle GI-Störungen | -0,100 | -0,241 | 0,0409 | 0,16 |
| A10 Antidiabetika | 0,0841 | 0,00779 | 0,160 | 0,031 |
| A11 Vitamine | 0,0396 | -0,0764 | 0,156 | 0,50 |
| A12 Mineralstoffe | 0,116 | 0,0359 | 0,195 | 0,0045 |
| B01 Antithrombotische Therapie | 0,123 | 0,0606 | 0,186 | 0,00011 |
| B03 Antianämika | 0,103 | -0,00905 | 0,214 | 0,072 |
| C01 Kardiale Therapie | 0,138 | 0,0274 | 0,249 | 0,015 |
| C02 Antihypertensiva | -0,353 | -0,528 | -0,178 | <0,0001 |
| C03 Diuretika | 0,484 | 0,400 | 0,567 | <0,0001 |
| C05 Vasoprotektoren | 0,00612 | -0,157 | 0,169 | 0,94 |
| C07 Beta-Adrenorezeptor-Blocker | -0,776 | -0,829 | -0,724 | <0,0001 |
| C08 Calciumkanalblocker | 0,0125 | -0,0591 | 0,0842 | 0,73 |
| C09 Medikamente mit Einfluss auf das RAAS | 1,45 | 1,41 | 1,50 | <0,0001 |
| C10 Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikation | 0,120 | 0,0610 | 0,179 | <0,0001 |
| D01 Antimykotika zur dermalen Anwendung | -0,00920 | -0,144 | 0,125 | 0,89 |
| D07 Kortikosteroide, dermatologische Präparationen | -0,00956 | -0,114 | 0,0952 | 0,86 |
| G02 Andere Gynäkologika | -0,153 | -0,273 | -0,0326 | 0,013 |
| G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | -0,190 | -0,254 | -0,126 | <0,0001 |
| G04 Urologika | -0,0342 | -0,124 | 0,0555 | 0,45 |
| H02 Kortikosteroide zur systemischen Anwendung | 0,188 | 0,0522 | 0,325 | 0,0067 |
| H03 Schilddrüsentherapie | -0,0296 | -0,0810 | 0,0217 | 0,26 |
| J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung | 0,0878 | -0,0355 | 0,211 | 0,16 |
| M01 Antiphlogistika und Antirheumatika | -0,0975 | -0,153 | -0,0424 | 0,00052 |
| M02 Topische Mittel für Gelenk- und Muskelschmerzen | 0,0270 | -0,0926 | 0,147 | 0,66 |
| M04 Gichtmedikation | 0,285 | 0,185 | 0,384 | <0,0001 |
| M05 Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen | 0,108 | -0,0628 | 0,280 | 0,21 |
| N02 Analgetika | -0,0133 | -0,0745 | 0,0478 | 0,67 |
| N03 Aniepileptika | -0,0732 | -0,233 | 0,0870 | 0,37 |
| N05 Psycholeptika | 0,0855 | -0,0170 | 0,188 | 0,10 |
| N06 Psychoanaleptika | 0,0531 | -0,0171 | 0,123 | 0,14 |
| R01 Rhinologika | -0,0118 | -0,0988 | 0,0753 | 0,79 |
| R03 Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen | 0,0685 | -0,00917 | 0,146 | 0,084 |
| R05 Husten- und Erkältungspräparate | 0,00637 | -0,108 | 0,121 | 0,91 |
| R06 Antihistaminika zur systemischen Anwendung | 0,0359 | -0,0592 | 0,131 | 0,46 |

| | | | | |
|---------------------------------------|---------|--------|---------|---------------|
| S01 Ophthalmika | -0,0838 | -0,141 | -0,0268 | 0,0040 |
| V06 Allgemeine Diätetika | -0,0221 | -0,105 | 0,0611 | 0,60 |
| V60 Homöopathika und Anithroposophica | -0,0859 | -0,194 | 0,0223 | 0,12 |

Multivariable lineare Regressionsanalyse für Renin als abhängige Variable, Model adjustiert für alle Kovariablen. N=14.588 Probanden. Adj.R² = 0,2886, statistisch signifikante Werte mit p-Wert < 0,05 (mit Fettdruck hervorgehoben).

Tab. 23: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log PAC (ng/dL)

| Variable | Beta Koeff. | L 95% CI | U 95% CI | p-Wert |
|--|-------------|----------|----------|-------------------|
| Geschlecht (Frauen) | 0,0249 | 0,00810 | 0,0416 | 0,0037 |
| Alter | -0,00290 | -0,00368 | -0,00211 | <0,0001 |
| A02 Medikamente für säurebedingten Erkrankungen | -0,00756 | -0,0337 | 0,0185 | 0,57 |
| A03 Medikamente für funktionelle GI-Störungen | -0,0533 | -0,113 | 0,00688 | 0,083 |
| A10 Antidiabetika | 0,0282 | -0,00435 | 0,0607 | 0,090 |
| A11 Vitamine | 0,0712 | 0,0217 | 0,121 | 0,0048 |
| A12 Mineralstoffe | 0,0241 | -0,00987 | 0,0581 | 0,16 |
| B01 Antithrombotische Therapie | -0,0248 | -0,0515 | 0,00185 | 0,068 |
| B03 Antianämika | 0,0518 | 0,00425 | 0,0994 | 0,033 |
| C01 Kardiale Therapie | 0,00901 | -0,0382 | 0,0562 | 0,71 |
| C02 Antihypertensiva | 0,195 | 0,120 | 0,270 | <0,0001 |
| C03 Diuretika | 0,317 | 0,281 | 0,352 | <0,0001 |
| C05 Vasoprotektoren | -0,000169 | -0,0698 | 0,0695 | 1,00 |
| C07 Beta-Adrenorezeptor-Blocker | -0,00397 | -0,0263 | 0,0183 | 0,73 |
| C08 Calciumkanalblocker | 0,140 | 0,109 | 0,170 | <0,0001 |
| C09 Medikamente mit Einfluss auf das RAAS | -0,0238 | -0,0445 | -0,00316 | 0,024 |
| C10 Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikation | 0,0157 | -0,00940 | 0,0408 | 0,22 |
| D01 Antimykotika zur dermalen Anwendung | 0,0213 | -0,0360 | 0,0786 | 0,47 |
| D07 Kortikosteroide, dermatologische Präparationen | 0,000428 | -0,0442 | 0,0451 | 0,99 |
| G02 Andere Gynäkologika | 0,00252 | -0,0488 | 0,0538 | 0,92 |
| G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | 0,0182 | -0,00909 | 0,0455 | 0,19 |
| G04 Urologika | -0,00658 | -0,0448 | 0,0317 | 0,74 |
| H02 Kortikosteroide zur systemischen Anwendung | 0,0546 | -0,00349 | 0,113 | 0,065 |
| H03 Schilddrüsentherapie | 0,00149 | -0,0204 | 0,0234 | 0,89 |
| J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung | -0,0460 | -0,0986 | 0,00654 | 0,086 |
| M01 Antiphlogistika und Antirheumatika | -0,0358 | -0,0593 | -0,0123 | 0,0028 |
| M02 Topische Mittel für Gelenk- und Muskelschmerzen | 0,0239 | -0,0271 | 0,0748 | 0,36 |
| M04 Gichtmedikation | 0,0956 | 0,0530 | 0,138 | <0,0001 |
| M05 Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen | -0,0310 | -0,104 | 0,0420 | 0,41 |
| N02 Analgetika | 0,00177 | -0,0243 | 0,0278 | 0,89 |
| N03 Aniepileptika | -0,0287 | -0,0970 | 0,0396 | 0,41 |
| N05 Psycholeptika | 0,0837 | 0,0400 | 0,127 | 0,00017 |

| | | | | |
|--|-----------|----------|--------|-------------------|
| N06 Psychoanaleptika | 0,0613 | 0,0313 | 0,0912 | <0,0001 |
| R01 Rhinologika | -0,000599 | -0,0377 | 0,0365 | 0,97 |
| R03 Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen | 0,0277 | -0,00541 | 0,0608 | 0,10 |
| R05 Husten- und Erkältungspräparate | -0,0254 | -0,0741 | 0,0233 | 0,31 |
| R06 Antihistaminika zur systemischen Anwendung | 0,0344 | -0,00614 | 0,0750 | 0,096 |
| S01 Ophthalmika | -0,00814 | -0,0325 | 0,0162 | 0,51 |
| V06 Allgemeine Diätetika | -0,00343 | -0,0389 | 0,0320 | 0,85 |
| V60 Homöopathika und Anithroposophica | -0,0273 | -0,0734 | 0,0188 | 0,25 |

Multivariable lineare Regressionsanalyse für Aldosteron als abhängige Variable, Model adjustiert für alle Kovariablen. N=14.588 Probanden. Adj.R² = 0,0436, statistisch signifikante Werte mit p-Wert < 0,05 (mit Fettdruck hervorgehoben).

Tab. 24: Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und log ADRR (μU/mL)/(ng/dL)

| Variable | Beta Koeff. | L 95% CI | U 95% CI | p-Wert |
|---|-------------|----------|----------|-------------------|
| Geschlecht (Frauen) | 0,387 | 0,348 | 0,427 | <0,0001 |
| Alter | 0,0161 | 0,0142 | 0,0179 | <0,0001 |
| A02 Medikamente für säurebedingten Erkrankungen | -0,159 | -0,221 | -0,0975 | <0,0001 |
| A03 Medikamente für funktionelle GI-Störungen | 0,0469 | -0,959 | 0,190 | 0,52 |
| A10 Antidiabetika | -0,0559 | -0,133 | 0,0213 | 0,16 |
| A11 Vitamine | 0,0316 | -0,0858 | 0,149 | 0,60 |
| A12 Mineralstoffe | -0,0916 | -0,172 | -0,0109 | 0,026 |
| B01 Antithrombotische Therapie | -0,148 | -0,211 | -0,0847 | <0,0001 |
| B03 Antianämika | -0,0507 | -0,164 | 0,0622 | 0,38 |
| C01 Kardiale Therapie | -0,129 | -0,241 | -0,0170 | 0,024 |
| C02 Antihypertensiva | 0,548 | 0,371 | 0,725 | <0,0001 |
| C03 Diuretika | -0,167 | -0,252 | -0,0823 | 0,00011 |
| C05 Vasoprotektoren | -0,00629 | -0,172 | 0,159 | 0,94 |
| C07 Beta-Adrenorezeptor-Blocker | 0,772 | 0,719 | 0,825 | <0,0001 |
| C08 Calciumkanalblocker | 0,127 | 0,0548 | 0,200 | 0,00058 |
| C09 Medikamente mit Einfluss auf das RAAS | -1,48 | -1,53 | -1,43 | <0,0001 |
| C10 Lipidstoffwechsel beeinflussende Medikation | -0,104 | -0,164 | -0,0446 | 0,00061 |
| D01 Antimykotika zur dermalen Anwendung | 0,0305 | -0,106 | 0,167 | 0,66 |
| D07 Kortikosteroide, dermatologische Präparationen | 0,00999 | -0,0961 | 0,116 | 0,85 |
| G02 Andere Gynäkologika | 0,155 | 0,0336 | 0,277 | 0,012 |
| G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems | 0,208 | 0,143 | 0,273 | <0,0001 |
| G04 Urologika | 0,0277 | -0,0631 | 0,118 | 0,55 |
| H02 Kortikosteroide zur systemischen Anwendung | -0,134 | -0,272 | 0,00410 | 0,057 |
| H03 Schilddrüsenherapie | 0,0311 | -0,0208 | 0,0831 | 0,24 |
| J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung | -0,134 | -0,259 | -0,00903 | 0,036 |
| M01 Antiphlogistika und Antirheumatika | 0,0617 | 0,00595 | 0,117 | 0,03 |
| M02 Topische Mittel für Gelenk- und Muskelschmerzen | -0,00311 | -0,124 | 0,118 | 0,96 |

| | | | | |
|--|----------|---------|---------|----------------|
| M04 Gichtmedikation | -0,189 | -0,290 | -0,0879 | 0,00025 |
| M05 Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen | -0,139 | -0,313 | 0,0338 | 0,11 |
| N02 Analgetika | 0,0151 | -0,0468 | 0,077 | 0,63 |
| N03 Aniepileptika | 0,0445 | -0,118 | 0,207 | 0,59 |
| N05 Psycholeptika | -0,00180 | -0,106 | 0,102 | 0,97 |
| N06 Psychoanaleptika | 0,00813 | -0,0629 | 0,0792 | 0,82 |
| R01 Rhinologika | 0,0112 | -0,0769 | 0,0993 | 0,8 |
| R03 Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen | -0,0408 | -0,119 | 0,0378 | 0,31 |
| R05 Husten- und Erkältungspräparate | -0,0318 | -0,147 | 0,0839 | 0,59 |
| R06 Antihistaminika zur systemischen Anwendung | -0,00152 | -0,0978 | 0,0948 | 0,98 |
| S01 Ophthalmika | 0,0757 | 0,0179 | 0,133 | 0,010 |
| V06 Allgemeine Diätetika | 0,0187 | -0,0655 | 0,103 | 0,66 |
| V60 Homöopathika und Anithroposophica | 0,0586 | -0,0509 | 0,168 | 0,29 |

Multivariable lineare Regressionsanalyse für ADRR als abhängige Variable, Model adjustiert für alle Kovariablen. N=14.588 Probanden. Adj.R² = 0,2886, statistisch signifikante Werte mit p-Wert < 0,05 (mit Fettdruck hervorgehoben).

Tab. 25: Analysegruppe ohne Renin modifizierende Medikation

| Variable | Gesamt | Männer | Frauen |
|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Geschlecht | 100% (5.232) | 59,5% (3.111) | 40,5% (2.121) |
| Alter | 49,5±9,8 | 49,7±10,0 | 49,3±9,6 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 1,8% (94) | 1,8% (56) | 1,8% (38) |
| Adipositas | 17,6% (921) | 19,1% (593) | 15,5% (328) |
| Rauchen | 24,1% (1.262) | 25,9% (804) | 21,6% (458) |
| Arterielle Hypertonie | 27,8% (1.453) | 32,7% (1.017) | 20,6% (436) |
| Dyslipidämie | 23,2% (1.210) | 30,5% (948) | 12,4% (262) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 19,7% (1.029) | 18,2% (565) | 21,9% (464) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 25,7 (23,3/28,6) | 26,3 (24,1/29,0) | 24,7 (22,1/27,8) |
| Gewicht [kg] | 78,1 (68,1/88,3) | 83,8 (76,1/92,8) | 67,4 (60,4/76,2) |
| Größe [cm] | 173±9 | 178±7 | 165±7 |
| WHtR | 0,532±0,069 | 0,539±0,064 | 0,522±0,075 |
| WHR | 0,915±0,084 | 0,958±0,065 | 0,853±0,068 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 128±16 | 131±14 | 123±16 |
| DBP [mmHg] | 82,3±9,3 | 83,9±9,1 | 79,9±9,2 |
| HF [bpm] | 68,8±10,3 | 67,9±10,4 | 70,2±9,9 |
| Laborwerte | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 219±40 | 219±39 | 220±41 |
| HDL [mg/dl] | 56,8±15,2 | 50,9±12,2 | 65,5±15,0 |
| LDL [mg/dl] | 140±34 | 143±34 | 135±35 |

| | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Triglyceride [mg/dl] | 95,0 (71,4/133,0) | 107,0 (79,0/150,0) | 82,0 (64,4/107,0) |
| Glukose [mg/dl] | 89,2 (84,2/95,0) | 91,0 (86,0/96,0) | 87,0 (83,0/92,2) |
| HbA1c [%] | 5,40 (5,10/5,60) | 5,40 (5,10/5,60) | 5,40 (5,10/5,60) |
| Kalium [mmol/l] | 3,82±0,28 | 3,88±0,27 | 3,73±0,27 |
| Natrium [mmol/l] | 139±2 | 140±2 | 139±2 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,68±1,35 | 5,35±1,16 | 3,70±0,95 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 93,5±12,6 | 94,7±12,4 | 91,9±12,8 |
| Hämatokrit [%] | 42,4±3,3 | 43,9±2,8 | 40,2±2,8 |
| Komorbiditäten | | | |
| Myokardinfarkt | 0,2% (9) | 0,2% (6) | 0,1% (3) |
| Schlaganfall | 0,3% (18) | 0,4% (12) | 0,3% (6) |
| Vorhofflimmern | 0,5% (28) | 0,7% (23) | 0,2% (5) |
| pAVK | 1,3% (66) | 0,9% (29) | 1,7% (37) |
| KHK | 0,4% (20) | 0,5% (16) | 0,2% (4) |
| Herzinsuffizienz | 0,2% (9) | 0,1% (3) | 0,3% (6) |
| Tiefe Venenthrombose | 2,1% (108) | 1,4% (43) | 3,1% (65) |
| Lungenembolie | 0,0% (2) | 0,0% (1) | 0,0% (1) |
| COPD | 3,4% (180) | 3,1% (97) | 3,9% (83) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 1,4% (72) | 1,3% (41) | 1,5% (31) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,4% (21) | 0,5% (14) | 0,3% (7) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (10) | 0,2% (6) | 0,2% (4) |
| Autoimmune Erkrankungen | 1,9% (98) | 1,8% (55) | 2,0% (43) |
| Infektionskrankheiten | 18,3% (949) | 18,1% (559) | 18,6% (390) |
| Krebserkrankungen | 5,7% (300) | 4,5% (141) | 7,5% (159) |
| Biomarker | | | |
| Renin [µU/mL] | 11,00 (6,60/17,70) | 12,60 (7,70/19,40) | 9,10 (5,50/14,40) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,33 (5,57/9,68) | 7,21 (5,53/9,48) | 7,53 (5,66/9,96) |
| Aldosteron/Renin | 6,65 (4,24/11,04) | 5,81 (3,72/9,30) | 8,28 (5,21/13,69) |
| SI [m/s] | 6,77 (5,56/8,84) | 7,71 (5,97/9,66) | 5,97 (5,18/7,41) |
| SI-FU2 [m/s] | 7,51 (5,86/10,60) | 8,96 (6,49/11,65) | 5,93 (5,27/7,63) |
| Alx [%] | 12,39±19,92 | 6,76±17,12 | 20,80±20,83 |
| PPT [ms] | 253±66 | 241±67 | 272±61 |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, FU: Follow-Up, Alx: Augmentationindex, PPT: Peak to Peak Time.

Tab. 26: Analysegruppe ohne Aldosteron modifizierende Medikation

| Variable | Gesamt | Männer | Frauen |
|---------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Geschlecht | 100% (7.241) | 53,1% (3.847) | 46,9% (3.394) |
| Alter | 51,1±10,4 | 51,3±10,4 | 50,9±10,4 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |

| | | | |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Diabetes mellitus | 4,0% (287) | 4,6% (175) | 3,3% (112) |
| Adipositas | 17,7% (1.283) | 19,5% (751) | 15,7% (532) |
| Rauchen | 21,6% (1.560) | 23,3% (897) | 19,6% (663) |
| Arterielle Hypertonie | 31,6% (2.289) | 36,4% (1.399) | 26,2% (890) |
| Dyslipidämie | 26,7% (1.930) | 34,8% (1.338) | 17,5% (592) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 20,4% (1.479) | 19,2% (738) | 21,8% (741) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m ²] | 25,8 (23,3/28,7) | 26,5 (24,3/29,2) | 24,7 (22,1/27,8) |
| Gewicht [kg] | 76,9 (66,6/87,4) | 84,0 (76,3/92,8) | 67,1 (60,0/76,1) |
| Größe [cm] | 172±9 | 178±7 | 165±6 |
| WHtR | 0,534±0,071 | 0,543±0,064 | 0,523±0,076 |
| WHR | 0,912±0,087 | 0,963±0,066 | 0,853±0,069 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 128±16 | 132±15 | 125±17 |
| DBP [mmHg] | 82,2±9,3 | 84,0±9,1 | 80,2±9,2 |
| HF [bpm] | 68,7±10,3 | 67,7±10,5 | 69,8±10,0 |
| Laborwerte | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 220±40 | 219±39 | 222±40 |
| HDL [mg/dl] | 58,0±15,6 | 51,1±12,3 | 65,8±15,2 |
| LDL [mg/dl] | 140±34 | 142±34 | 137±35 |
| Triglyceride [mg/dl] | 97,0 (73,0/135,0) | 108,4 (80,0/152,0) | 87,0 (67,0/115,0) |
| Glukose [mg/dl] | 90,0 (85,0/96,0) | 91,2 (86,0/97,0) | 88,0 (83,0/93,2) |
| HbA1c [%] | 5,40 (5,10/5,70) | 5,40 (5,20/5,70) | 5,40 (5,10/5,70) |
| Kalium [mmol/l] | 3,82±0,29 | 3,89±0,28 | 3,74±0,28 |
| Natrium [mmol/l] | 139±2 | 140±2 | 139±2 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,62±1,36 | 5,39±1,16 | 3,74±0,98 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 91,9±12,9 | 93,4±12,6 | 90,2±13,0 |
| Hämatokrit [%] | 42,2±3,3 | 43,9±2,8 | 40,3±2,7 |
| Komorbiditäten | | | |
| Myokardinfarkt | 0,7% (54) | 1,1% (44) | 0,3% (10) |
| Schlaganfall | 0,6% (43) | 0,8% (29) | 0,4% (14) |
| Vorhofflimmern | 1,3% (92) | 1,7% (66) | 0,8% (26) |
| pAVK | 2,0% (145) | 1,9% (72) | 2,2% (73) |
| KHK | 1,1% (80) | 1,6% (63) | 0,5% (17) |
| Herzinsuffizienz | 0,3% (20) | 0,2% (8) | 0,4% (12) |
| Tiefe Venenthrombose | 2,7% (198) | 2,1% (81) | 3,5% (117) |
| Lungenembolie | 0,1% (6) | 0,1% (3) | 0,1% (3) |
| COPD | 3,8% (275) | 3,3% (128) | 4,3% (147) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 1,6% (115) | 1,4% (54) | 1,8% (61) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,5% (39) | 0,4% (17) | 0,6% (22) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (13) | 0,2% (6) | 0,2% (7) |
| Autoimmune Erkrankungen | 2,1% (151) | 1,9% (73) | 2,3% (78) |
| Infektionskrankheiten | 19,4% (1.392) | 19,1% (727) | 19,8% (665) |

| | | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Kreislauferkrankungen | 6,7% (487) | 5,3% (204) | 8,3% (283) |
| Biomarker | | | |
| Renin [$\mu\text{U/mL}$] | 10,00 (5,60/16,60) | 12,00 (7,20/18,80) | 8,10 (4,50/13,40) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,25 (5,53/9,60) | 7,14 (5,49/9,42) | 7,38 (5,57/9,78) |
| Aldosteron/Renin | 7,31 (4,49/12,78) | 5,99 (3,82/10,03) | 9,26 (5,64/16,13) |
| SI [m/s] | 7,36 \pm 2,18 | 8,12 \pm 2,32 | 6,50 \pm 1,63 |
| SI-FU2 [m/s] | 7,48 (5,81/10,51) | 9,29 (6,58/11,83) | 6,05 (5,28/7,81) |
| Alx [%] | 14,57 \pm 20,18 | 8,11 \pm 17,35 | 22,00 \pm 20,64 |
| PPT [ms] | 252 \pm 66 | 237 \pm 67 | 268 \pm 61 |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, FU: Follow-Up, Alx: Augmentationindex, PPT: Peak to Peak Time.

Tab. 27: Charakteristik Analysegruppe ohne ARR-modifizierende Medikation

| Variable | Gesamt | Männer | Frauen |
|---------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Geschlecht | 100% (5.262) | 59,6% (3.137) | 40,4% (2.125) |
| Alter | 49,5 \pm 9,8 | 49,8 \pm 10,0 | 49,2 \pm 9,5 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Diabetes mellitus | 3,3% (171) | 3,6% (112) | 2,8% (59) |
| Adipositas | 17,7% (930) | 19,2% (602) | 15,4% (328) |
| Rauchen | 24,2% (1.272) | 25,9% (811) | 21,7% (461) |
| Arterielle Hypertonie | 27,4% (1.440) | 32,3% (1.012) | 20,2% (428) |
| Dyslipidämie | 23,2% (1.219) | 30,5% (956) | 12,4% (263) |
| FA Myokardinfarkt/Schlaganfall | 19,6% (1.033) | 18,3% (573) | 21,6% (460) |
| Anthropometrie | | | |
| BMI [kg/m^2] | 25,7 (23,4/28,6) | 26,3 (24,1/29,0) | 24,7 (22,1/27,8) |
| Gewicht [kg] | 78,1 (68,1/88,3) | 83,7 (76,0/92,8) | 67,3 (60,4/76,3) |
| Größe [cm] | 173 \pm 9 | 178 \pm 7 | 165 \pm 7 |
| WHtR | 0,532 \pm 0,070 | 0,540 \pm 0,065 | 0,522 \pm 0,075 |
| WHR | 0,916 \pm 0,084 | 0,959 \pm 0,065 | 0,853 \pm 0,068 |
| Kreislaufparameter | | | |
| SBP [mmHg] | 128 \pm 16 | 131 \pm 14 | 123 \pm 16 |
| DBP [mmHg] | 82,3 \pm 9,3 | 83,9 \pm 9,1 | 79,9 \pm 9,2 |
| HF [bpm] | 68,9 \pm 10,3 | 68,0 \pm 10,4 | 70,3 \pm 10,1 |
| Laborwerte | | | |
| Cholesterin [mmol/l] | 219 \pm 39 | 219 \pm 39 | 220 \pm 40 |
| HDL [mg/dl] | 56,8 \pm 15,2 | 50,9 \pm 12,3 | 65,5 \pm 15,0 |
| LDL [mg/dl] | 140 \pm 34 | 143 \pm 34 | 135 \pm 35 |
| Triglyceride [mg/dl] | 95,2 (71,4/133,0) | 107,0 (79,0/150,0) | 82,0 (64,4/107,0) |
| Glukose [mg/dl] | 89,2 (84,2/95,0) | 91,0 (86,0/96,2) | 87,2 (83,0/93,0) |
| HbA1c [%] | 5,40 (5,10/5,60) | 5,40 (5,10/5,70) | 5,40 (5,10/5,60) |

| | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Kalium [mmol/l] | 3,82±0,28 | 3,88±0,27 | 3,73±0,28 |
| Natrium [mmol/l] | 139±2 | 140±2 | 139±2 |
| Harnsäure [mg/dl] | 4,68±1,35 | 5,35±1,16 | 3,70±0,96 |
| eGFR [ml/min/1.73m ²] | 93,6±12,6 | 94,7±12,4 | 92,0±12,7 |
| Hämatokrit [%] | 42,4±3,3 | 43,9±2,8 | 40,2±2,8 |
| Komorbiditäten | | | |
| Myokardinfarkt | 0,2% (9) | 0,2% (6) | 0,1% (3) |
| Schlaganfall | 0,3% (18) | 0,4% (12) | 0,3% (6) |
| Vorhofflimmern | 0,5% (28) | 0,7% (23) | 0,2% (5) |
| pAVK | 1,3% (70) | 1,1% (34) | 1,7% (36) |
| KHK | 0,4% (20) | 0,5% (16) | 0,2% (4) |
| Herzinsuffizienz | 0,1% (7) | 0,1% (3) | 0,2% (4) |
| Tiefe Venenthrombose | 2,1% (108) | 1,4% (43) | 3,1% (65) |
| Lungenembolie | 0,0% (2) | 0,0% (1) | 0,0% (1) |
| COPD | 3,4% (181) | 3,1% (98) | 3,9% (83) |
| Chronische Nierenerkrankungen | 1,3% (70) | 1,3% (41) | 1,4% (29) |
| Chronische Lebererkrankungen | 0,4% (21) | 0,4% (14) | 0,3% (7) |
| Gerinnungsstörungen | 0,2% (10) | 0,2% (6) | 0,2% (4) |
| Autoimmune Erkrankungen | 1,9% (98) | 1,7% (54) | 2,1% (44) |
| Infektionskrankheiten | 18,3% (953) | 18,1% (562) | 18,6% (391) |
| Krebserkrankungen | 5,7% (300) | 4,5% (142) | 7,4% (158) |
| Biomarker | | | |
| Renin [μU/mL] | 11,10 (6,60/17,70) | 12,60 (7,70/19,40) | 9,20 (5,50/14,50) |
| Aldosteron [ng/dL] | 7,32 (5,56/9,67) | 7,21 (5,49/9,49) | 7,51 (5,64/9,94) |
| Aldosteron/Renin | 6,63 (4,21/10,97) | 5,79 (3,70/9,30) | 8,23 (5,19/13,59) |
| SI [m/s] | 6,78 (5,57/8,84) | 7,71 (5,97/9,65) | 5,97 (5,19/7,40) |
| SI-FU2 [m/s] | 7,57 (5,87/10,66) | 9,00 (6,51/11,67) | 5,92 (5,27/7,66) |
| Alx [%] | 12,29±19,85 | 6,69±17,02 | 20,70±20,82 |
| PPT [ms] | 253±66 | 241±67 | 272±60 |

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Median mit 1./3. Quartil angegeben. Das Auftreten diskreter Variablen ist mit der relativen und absoluten Häufigkeit beschrieben. FA: Familienanamnese, BMI: Body-Mass-Index, WHtR: Waist-to-Hight Ratio, WHR: Waist-to-Hip Ratio, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure, HF: Herzfrequenz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzkrankheit, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SI: Stiffness Index, FU: Follow-Up, Alx: Augmentationindex, PPT: Peak to Peak Time.

