

Aus dem Centrum für Anatomie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Interaktionsvorgänge im juxtaglomerulären Apparat der Niere

eine tierexperimentelle Studie

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Roman Paliege
aus Sebnitz

Gutachter: 1.: Prof. Dr. S. Bachmann

2.: Prof. Dr. H. Pavenstädt

3.: Prof. Dr. med. K. Endlich

Datum der Promotion: 16.10.2006

Abstract (english)

Study outline: The juxtaglomerular apparatus (JGA) of the kidney constitutively expresses the cyclooxygenase-2 (COX-2) and the neuronal isoform of nitric oxide synthase (NOS1). These enzymes act to regulate renal function and renin biosynthesis. Aim of this study was to corroborate the hypothesis that interactive aspects between NOS1 and COX-2 play a role in JGA function. To do so the expression of these enzymes was determined in NOS1 deficient (NOS1^{-/-}) and COX-2 deficient (COX-2^{-/-}) mice. I have further investigated whether reactive oxygen species (ROS) may modify the expression of NOS1 and COX-2 in the JGA, and whether such an effect is relevant to juxtaglomerular signalling. To this end, the NADPH-oxidase inhibitor, apocynin, was systemically applied in spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar Kyoto control rats (WKY). Effects of the treatment on oxidative stress markers, blood pressure, and on the expression of JGA enzymes were studied.

Study protocol and results: Under baseline condition, NOS1^{-/-} mice revealed an attenuation of renal renin mRNA expression to 64% and plasma activity of the enzyme (PRA) to 53%, whereas COX-2 and renin protein were unchanged compared to control littermates. Dietary sodium depletion increased COX-2 protein levels to similar extent in both strains, whereas sodium loading had opposite effects. In agreement with earlier data, COX-2^{-/-} mice showed an abnormal renal morphology. The overall kidney size and number of glomeruli was reduced as compared to wildtype littermates. Glomeruli in the subcapsular portion of the renal cortex of COX-2^{-/-} were smaller and displayed an immature phenotype. Juxtamedullary glomeruli were intact, but hypertrophied and showed sclerosis with advanced age. JGA-NOS1 expression and activity were increased 1.6- and 1.2-fold in the subcapsular and 2.7- and 3.4-fold in the juxtamedullary layer of the renal cortex. Renin biosynthesis was diminished (62%) as compared to controls.

To study the role of ROS, young SHR and WKY received the specific NADPH oxidase inhibitor, apocynin, during 3 weeks. Strains were tested for renal functional and JGA histochemical parameters, plasma renin activity (PRA), and 24h urinary isoprostane excretion (IP) as a measure of ROS activity. IP in untreated SHR was 2.2-fold higher and NOS1 immunoreactivity (IR) of JGA 1.5-

fold higher, than in WKY. COX-2 IR was reduced to 35%, renin IR to 51%, and PRA to 7% of WKY levels. Apocynin treatment reduced IP in SHR to 52%, NOS1 IR to 69%, and renin IR to 62% of untreated SHR, whereas renin mRNA, COX-2 IR, GFR, PRA. and systolic blood pressure remained unchanged. WKY generally revealed no changes under apocynin treatment.

Conclusions: These studies have permitted to gain insight into the interactions between NOS1 and COX-2 and may thus contribute to a better understanding of JGA function. Expression of COX-2 in the JGA of the mouse kidney does not depend on the activity of NOS1, whereas COX-2-derived metabolites have an inhibitory effect on the synthesis of NOS1. In agreement with this, COX-2-/- deficient mice reveal an increased juxtaglomerular expression of NOS1 in association with glomerular pathology, suggesting a causative role of NO in local hyperperfusion. Increased levels of NOS1 in the JGA are related with local ROS production in hypertension. Antioxidant-induced normalization of NOS1 indicates a role for juxtaglomerular NADPH oxidase expression but does not support a systemic impact for local ROS in raising blood pressure.

Keywords: Nitric oxide synthase, cyclooxygenase, NADPH oxidase

Abstract (deutsch)

Einleitung: Im juxtaglomerulären Apparat der Niere (JGA) werden die neuronale Isoform der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS1) und die induzierbare Isoform der Cyclooxygenase (COX-2) exprimiert. Beide Enzyme weisen Ähnlichkeiten im Expressionsmuster auf und sind an der Langzeit-Regulation der Nierenfunktion und an der Steuerung der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) beteiligt. Versuche zur Aufklärung der Mechanismen einer eventuellen Interaktion erbrachten jedoch widersprüchliche Resultate. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung der JGA-Enzymexpression in NOS1 defizienten (NOS1^{-/-}) bzw. COX-2 defizienten (COX-2^{-/-}) Mäusen. Ein weiterer Teil der Studie diente der Untersuchung der Auswirkungen einer Behandlung mit dem NADPH-Oxidase-Inhibitor Apocynin auf Blutdruck, oxidativen Stress und die Expression der JGA-Enzyme in spontan hypertensiven Ratten (SHR) und Wistar-Kyoto-Kontrolltieren (WKY).

Resultate: Der Vergleich zwischen Kontrolltieren und NOS1-/- Mäusen zeigte keine Unterschiede der basalen JGA-assoziierten COX-2 Immunreaktivität (IR). Auch die basale Renin IR war nicht unterschiedlich. Im Gegensatz dazu waren die basale Renin mRNA und Plasma-Reninaktivität (PRA) bei NOS1-/- Mäusen auf 64% bzw. 53% verringert. Eine Diät mit niedrigem Salzgehalt führte bei Kontrolltieren und NOS1-/- Mäusen gleichermaßen zu einer Steigerung, eine Diät mit hohem Salzgehalt hingegen bei beiden Gruppen zu einer Verminderung der COX-2 IR.

Der Vergleich zwischen Kontrollmäusen und COX-2-/- Mäusen zeigte in erster Linie erhebliche renale Strukturveränderungen. In Übereinstimmung mit publizierten Daten waren die Nieren der COX-2-/- Mäuse kleiner und beinhalteten weniger Glomeruli als die der Kontrolltiere. Besonders in der subkapsulären Region des renalen Kortex waren die Glomeruli unreif bzw. hypoplastisch und enthielten weniger Zellen. Im Gegensatz dazu waren die Glomeruli der tieferen Regionen deutlich hypertrophiert. Die Quantifizierung von NOS1 IR und NADPH-Diaphoraseaktivität zeigte im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant gesteigerte Mengen in den normal entwickelten Glomeruli (1,6- bzw. 1,2-fache Steigerung subkapsulär, und 2,7 bzw. 3,4-fache Steigerung juxtamedullär). Die Gesamtanzahl der Renin-positiven JGA war auf 62% vermindert. Ältere COX-2-/- Mäuse zeigten eine signifikante Zunahme glomerulosklerotischer Läsionen in den hypertrophierten Glomeruli.

Der Vergleich von SHR und WKY zeigte erhöhte Blutdruckwerte, eine auf das 2,2-Fache gesteigerte Ausscheidung von 8-Isoprostan F_{2α} im Urin (IP), eine auf das 1,5-Fache vermehrte NOS1 IR, sowie eine auf 35% bzw. 51% verringerte COX-2 bzw. Renin IR bei den hypertensiven Tieren. Renin mRNA Expression und PRA waren auf 43% bzw. auf 7% reduziert. Die Gabe von Apocynin führte bei den SHR zu einer Reduktion der IP-Ausscheidung und NOS1 IR auf 52% bzw. 69%. COX-2 IR, Renin mRNA Expression und PRA blieben dabei unverändert. Die Renin IR war auf 62% vermindert.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Arbeit liefert Aufschlüsse über das Zusammenwirken von NOS1- und COX-2-Produkten im JGA. Physiologische und pathologische Zusammenhänge der Funktion des JGA werden hierdurch klarer. Im einzelnen konnte gezeigt werden, dass die Regulation der Expression von COX-2 im JGA der Maus unabhängig von der Wirkung von NOS1 erfolgt.

Hingegen wirken COX-2 Produkte inhibitorisch auf die Synthese von NOS1 hin. Bei Abwesenheit von COX-2 hat NOS1 offenbar fördernde Wirkung auf glomerulosklerotische Veränderungen. Eine gesteigerte NOS1 Expression bei experimenteller Hypertonie hängt von örtlicher Sauerstoffradikalbildung ab. Wird ein Antioxidans verabreicht, normalisiert sich dieser Parameter. Allerdings wird der Gedanke, dass reaktive Sauerstoffspezies Ursache für juxtaglomerulär veränderte COX-2- und Reninwerte sowie für vom JGA ausgehende Blutdruckverschiebungen sind, durch die Befunde nicht gerechtfertigt.

Schlagwörter: NO Synthase, Cyclooxygenase, NADPH Oxidase

Im Text verwendete Abkürzungen.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 <i>Physiologie der Harnbildung.....</i>	11
1.2 <i>Regulatorische Enzymsysteme im JGA.....</i>	12
1.2.1 <i>Das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem.....</i>	13
1.2.2 <i>Das L-Arginin-NO System.....</i>	15
1.2.3 <i>Das Arachidonsäure-Prostaglandinsystem.....</i>	16
1.2.4 <i>Regulation der JGA-assoziierten Expression von NOS1, COX-2 und Renin.....</i>	17
1.3 <i>Rolle reaktiver Sauerstoffspezies bei der Regulation des JGA.....</i>	20
2 Herleitung der Aufgabenstellung.....	24
3 Material und Methoden.....	26
3.1 <i>Versuchstiere und Behandlung.....</i>	26
3.1.1 <i>Versuchstiere für die Etablierung der COX-2-Immunfluoreszenz.....</i>	26
3.1.2 <i>Versuchstiere für die Untersuchung des Effektes von Bumetanid auf die Expression von COX-2 in der Maus.....</i>	26
3.1.3 <i>Versuchstiere für die Studien an COX-2-defizienten Mäusen (COX-2^{-/-}).....</i>	27
3.1.4 <i>Versuchstiere für die Studien an NOS1-defizienten Mäusen (NOS1^{-/-}).....</i>	27
3.1.5 <i>Versuchstiere für die Untersuchung der Effekte von Apocynin in SHR und WKY.....</i>	28
3.2 <i>Perfusionsfixierung und Gewebepräparation.....</i>	29
3.3 <i>Bestimmung der Plasmaaktivität von Renin.....</i>	31
3.4 <i>Bestimmung der Urinausscheidung von 8-Iso-Prostan F2α.....</i>	31
3.5 <i>Morphometrische Untersuchungen an COX-2^{-/-} Mäusen.....</i>	32
3.6 <i>Diaphorasereaktion.....</i>	32
3.7 <i>Immunchemische Darstellungsverfahren.....</i>	33
3.7.1 <i>Immunfluoreszenz.....</i>	33
3.7.2 <i>COX-2-Immunfluoreszenz an murinem Gewebe.....</i>	35
3.7.3 <i>Renin-Immunhistochemie.....</i>	35
3.8 <i>Renin-mRNA In situ-Hybridisierung.....</i>	36
3.8.1 <i>Polymerase Kettenreaktion (PCR).....</i>	36
3.8.2 <i>Transkription.....</i>	37
3.8.3 <i>Hybridisierung.....</i>	38
3.8.4 <i>Waschen der Gewebsschnitte zur Entfernung nicht hybridisierter mRNA Proben.....</i>	39
3.8.5 <i>Detektion der hybridisierten mRNA Proben.....</i>	39
3.9 <i>Quantifizierung der Signale.....</i>	40
3.10 <i>Präsentation der Daten und statistische Bearbeitung.....</i>	41
4 Resultate.....	42
4.1 <i>COX-2-Immunfluoreszenz in der Maus.....</i>	42
4.2 <i>Effekt einer NKCC2-Blockade mit Bumetanid auf die Expression von COX-2 in der Maus.....</i>	44
4.3 <i>Expression der JGA Parameter in NOS1^{-/-} Mäusen.....</i>	45
4.3.1 <i>Quantifizierung der renalen Renin-mRNA Expression, IR und der systemischen PRA in NOS1^{-/-} Mäusen.....</i>	45
4.3.2 <i>Macula densa-assoziierte COX-2-Immunreaktivität in NOS1^{-/-} Mäusen.....</i>	46
4.4 <i>Untersuchung der der renalen Morphologie und der JGA Parameter in COX-2-defizienten Mäusen.....</i>	47
4.4.1 <i>Renale Morphologie und glomeruläre Morphometrie in COX-2^{-/-} Mäusen.....</i>	47
4.4.2 <i>NOS1-Expression in COX-2^{-/-} Mäusen.....</i>	49
4.4.3 <i>Renin-Expression in COX-2^{-/-} Mäusen.....</i>	51
4.4.4 <i>Renale Morphologie älterer COX-2^{-/-} Mäuse.....</i>	52
4.5 <i>Effekt von Apocynin auf oxidativen Stress, Blutdruck, Nierenfunktion und JGA-Parameter in SHR und WKY.....</i>	53
4.5.1 <i>Effekt von Apocynin auf den Blutdruck in SHR und WKY.....</i>	54
4.5.2 <i>Effekt von Apocynin auf die Urin-Ausscheidung von 8-Isoprostan F2α von SHR und WKY.....</i>	54
4.5.3 <i>Effekt von Apocynin auf die Creatinin Clearance in SHR.....</i>	54

4.5.4	Effekt von Apocynin auf die NOS1-IR in SHR und WKY	55
4.5.5	Effekt von Apocynin auf die COX-2-Expression in SHR und WKY	55
4.5.6	Effekt von Apocynin auf Synthese und Ausschüttung von Renin in SHR und WKY ..	56
5	Diskussion.....	59
5.1	<i>Lokalisation und Regulation der COX-2-Expression in der Maus.....</i>	59
5.2	<i>Einfluss der alimentären Salzaufnahme auf die Expression von COX-2 und Renin in Kontroll- und NOS1-defizienten Mäusen.....</i>	62
5.2.1	Expression von COX-2 in NOS1-/- Mäusen.....	62
5.2.2	Renale Renin-mRNA-Expression und Aktivität des systemischen RAS in NOS1-/- Mäusen mit normaler Salzaufnahme	63
5.3	<i>Morphologische Veränderungen und Expression von COX-2 und Renin in COX-2-defizienten Mäusen</i>	64
5.3.1	Morphometrie an 3 Monate alten COX-2 -/- Mäusen.....	64
5.3.2	Expression von NOS1 in COX-2-/- Mäusen.....	65
5.3.3	Expression von Renin in COX-2-/- Mäusen	68
5.3.4	Renale Morphologie in 12 Monate alten COX-2-/- Mäusen	69
5.4	<i>Effekt einer antioxidativen Behandlung auf Blutdruck und oxidativen Stress sowie die Expression von NOS1, COX-2 und Renin im JGA von SHR und WKY.....</i>	70
5.4.1	Effekt von Apocynin auf die Ausscheidung von 8-Isoprostan F _{2α} im Urin von SHR und WKY	70
5.4.2	Effekt von Apocynin auf den systolischen Blutdruck von SHR und WKY.....	71
5.4.3	Effekt von Apocynin auf die Macula densa-assoziierte Expression von NOS1 in SHR und WKY	72
5.4.4	Effekt von Apocynin auf die Macula densa-assoziierte Expression von COX-2 in SHR und WKY.....	74
5.4.5	Effekt von Apocynin auf die JGA-assoziierte Expression von Renin und die Aktivität des systemischen RAS von SHR und WKY.....	75
6	Zusammenfassung und abschließende Überlegungen	77
	Literaturverzeichnis.....	80
	Danksagung.....	93
	Eidesstattliche Erklärung.....	94
	Lebenslauf.....	95
	Anhang: Publikationsliste.....	97

Im Text verwendete Abkürzungen

2K1C	2 kidney-1 clip-Modell der arteriellen Hypertonie
7-NI	7-Nitroindazol
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-umwandelndes Enzym)
Ang II	Angiotensin II
ATP	Adenosintriphosphat
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate (zyklisches Adenosinmonophosphat)
cDNA	complementary DNA (komplementäre DNA)
cGMP	cyclic Guanosine Monophosphate (zyklisches Guanosinmonophosphat)
COX-1/2	Cyclooxygenase; Subtyp 1 bzw. Subtyp 2
COX-2-/-	COX-2 defiziente Mäuse (COX-2 knockout)
DEPC	Diethyl-Pyrocbonat
DIG	Digoxigenin
DOCA	Deoxycorticosteronazetat
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FHH	fawn hooded hypertensive rat
GFR	Glomerular Filtration Rate (glomeruläre Filtrationsrate)
gt	goat (Ziege)
JGA	Juxtaglomerulärer Apparat
L-NAME	N(G)-Nitro-L-Argininmethylester
MAP-Kinase	mitogen associated kinase (Mitogen assoziierte Kinase)
mRNA	messenger RNA (Boten-RNA)
NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat
NHE	Natrium-Protonenaustauscher
NKCC2	Na-K-2Cl-Kotransporter Typ 2
NO	Stickstoffmonoxid
NOS1, 2, 3	NO Synthase; Subtyp 1, 2 und 3

NOS1-/-	NOS1-defiziente Mäuse (NOS1 knockout)
O_2^-	Superoxid Anion
OH^-	Hydroxyl Anion
$ONOO^-$	Peroxynitrit
PBS	Phosphate Buffered Saline (Phosphatgepufferte Salzlösung)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PFA	Paraformaldehyd
PGD,E,F,I	Prostaglandin; Formen D,E,F,I
PRA	Renin-Plasmaaktivität
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rb	rabbit (Kaninchen)
RO^\cdot	Alkoxy Radikal
ROO^\cdot	Peroxy Radikal
ROS	Reactive Oxygen Species (Reaktive Sauerstoffspezies)
rpm	rotations per minute (Umdrehungen pro Minute)
RT-PCR	reverse transcription PCR (PCR an cDNA aus revers transkribierter mRNA)
sGC	Soluble guanylyl cyclase (lösliche Isoform der Guanylatzyklase)
SHR	Spontaneously Hypertensive Rats (spontan hypertensive Ratten)
SNAP	S-Nitroso-N-Acetyl-Penicillamin
SNGFR	Single Nephron GFR (GFR eines einzelnen Nephrons)
SSC	Standard Sodium Citrate (NaCl-Citrat Puffer)
TAL	Thick Ascending Limb (dicker Schenkel der aufsteigenden Henle Schleife)
TGF	tubuloglomerulärer Feedback Mechanismus
Tris	Trishydroxymethylaminomethan
TXA; TXB	Thromboxan A und Thromboxan B
WKY	Wistar Kyoto Ratten

Danksagung

Die Anfertigung dieser Arbeit wäre ohne die Hilfe und die Ermutigungen durch viele Menschen nicht möglich gewesen. Mein Dank gilt hier vor allen Dingen meiner Familie für ihre stetige Unterstützung auf allen Gebieten.

Danken möchte ich außerdem Fatima für die Begleitung meiner ersten Schritte im Labor. Roli, Wilko, Kerstin, Petra und Ilka danke ich für die gute Zeit im Labor in Berlin. Franziska danke ich für Ihre Gesellschaft an Wochenenden und zu verschiedenen merkwürdigen Tag und Nachtzeiten im Labor und für viele Ideen und Anregungen.

Danken möchte ich auch Fr. Heller und Herrn Prof. Stolte vom BMEP für die Unterstützung bei der Lösung diverser logistischer und bürokratischer Probleme.

Meinem Onkel Roland danke ich für die Anregung zum ersten Teil der Diskussion. Meiner Großmutter Ingeborg, meinen Eltern Regina und Ekkehard, meiner Tante Beate und meinen Freunden Aiko und Seija möchte ich für die Hilfe bei der Fertigstellung des Manuskriptes danken. Danken möchte ich auch allen meinen Kollegen im Klinikum Buch und allen meinen Freunden, die die letzten Jahre zu einer großartigen Zeit gemacht haben.

I like to thank Anita, Diane and Yoshimi for the fun and all the help in the lab, George for many good games of Volleyball and for teaching me the ways of mice and Tianxin for his creativity and his generous ways to share his ideas. I like to thank Jürgen Schnermann and Josie Briggs for their generosity and for inspiration and encouragement even beyond the lab.

I am grateful to Detelina for many good conversations and for teaching me about the importance of n . I also would like to thank Axel for being a good friend and for his focus on the truly important things in life.

Schließlich möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Bachmann für seine Betreuung und für seine stetige Unterstützung und Geduld bei der Fertigstellung der verschiedenen Manuskripte und der Dissertation bedanken.

Erklärung

„Ich, Alexander Paliege, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **"Interaktionsvorgänge im juxtaglomerulären Apparat der Niere; eine tierexperimentelle Studie"** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

25.01.2006

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Anhang

Publikationen

Alex Paliege, Anita Pasumarthy, Diane Mizel, Tianxin Yang, Jurgen B. Schnermann, Sebastian Bachmann, Effect of apocynin treatment on renal expression of COX-2, NOS1, and renin in Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats; *Am J Physiol Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, article in press (R-00219-2005.R2)

Alex Paliege, Diane Mizel, Anita Pasumarthy, Yuning G. Huang, Sebastian Bachmann, Josephine P. Briggs, Jurgen B. Schnermann, and Tianxin Yang, Inhibition of nNOS expression in the macula densa by COX-2 derived prostaglandin E2; *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jul;287(1):F152-9.

Campean V, Theilig F, Paliege A, Breyer M, Bachmann S., Key enzymes for renal prostaglandin synthesis: site-specific expression in rodent kidney (rat, mouse); *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 Jul;285(1):F19-32.

Theilig F, Campean V, Paliege A, Breyer M, Briggs JP, Schnermann J, Bachmann S., Epithelial COX-2 expression is not regulated by nitric oxide in rodent renal cortex; *Hypertension*. 2002 Apr;39(4):848-53.

Sun D, Samuelson LC, Yang T, Huang Y, Paliege A, Saunders T, Briggs J, Schnermann J., Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: evidence from mice lacking adenosine 1 receptors; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 14;98(17):9983-8.

Weichert W, Paliege A, Provoost AP, Bachmann S., Upregulation of juxtaglomerular NOS1 and COX-2 precedes glomerulosclerosis in fawn-hooded hypertensive rats; *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Apr;280(4):F706-14.

Bennai F, Morsing P, Paliege A, Ketteler M, Mayer B, Tapp R, Bachmann S., Normalizing the expression of nitric oxide synthase by low-dose AT1 receptor antagonism parallels improved vascular morphology in hypertensive rats; *J Am*

Soc Nephrol. 1999 Jan;10 Suppl 11:S104-15.

Ausgewählte Kongreßbeiträge

Alexander Paliege, Yuning Huang, Diane Mizel, Tianxin Yang, Josie P. Briggs, Jurgen Schnermann, Sebastian Bachmann; Effect of functional and genetic NO-deficiency on JGA protein expression; Poster, ISN, Berlin, 2003

Alexander Paliege, Daqing Sun, Linda C. Samuelson, Diane Mizel, Yuning Huang, Sebastian Bachmann, Thom Saunders, Josie P Briggs, Jurgen Schnermann; Juxtaglomerular protein expression in A1 adenosine receptor deficient mice; Poster, Renal Hemodynamics 2002, Saxtons River, VA, USA

A. Paliege, Y. Huang, D. Mizel, T. Yang, S. Bachmann, J. Briggs, J. Schnermann; Effect of a specific NADPH oxidase blockade by Apocynin on blood pressure and juxtaglomerular protein-expression in spontaneously hypertensive rats (SHR); Poster and oral presentation, FASEB 2002, New Orleans, USA

Alexander Paliege, Hans Pohl, George Huang, Josie P Briggs, Jürgen Schnermann; Glomerular Hypertrophy And Increased NOS1 Expression Precede The Development Of Glomerulosclerosis In COX-2 Deficient Mice; Poster and oral presentation, FASEB 2001, Orlando, USA

Paliege A, Bennai F, Tapp R, Morsing P, Bachmann S; Changes in renal morphology and juxtaglomerular parameters after low-dose candesartan in SHRsp; Poster, Angiotensin II Receptor Blockade: Effects Beyond Blood Pressure Control 2000, Prag, Czech Republic