Warum ist normaler Urin steril?

Reto Krapf

Die Tatsache, dass normaler Urin steril ist, ist angesichts der Kolonisierung der Urethra durch Bakterien bemerkenswert. Verschiedene Faktoren tragen dazu bei: die mechanische Clearance durch den Urinfluss, die Abschilferung kolonisierter Urothelzellen, bakterienbindende Proteine (z.B. das Tamm-Horsfall-Mukoprotein) und dann natürlich die angeborene («innate») Immunität durch Makrophagen und Leukozyten sowie – bei einem Infekt – die adaptiven Immunitätsmechanismen (Effektorlymphozyten und Antikörper).

Aufgrund der Beobachtung, dass nach der Inokulation der Harnblase im Tierversuch trotz Elimination via Urinfluss ein kleiner, aber für eine spätere Infektion signifikanter Prozentsatz von Bakterien am Urothel haftenbleibt, diese Bakterien dann aber anscheinend innert Minuten durch die Urothelzellen abgetötet werden können, wurde schon vor bald 40 Jahren vermutet, dass das Urothel bakterizide Substanzen synthetisieren und sezernieren könnte [1, 2].

Die Existenz solcher Substanzen wurde in den letzten Jahren bewiesen. Es handelt sich um zwei Gruppen von Peptiden, nämlich um die *Defensine* und um die *Kathelizidine* (Tab. 1). Diese Peptide können nicht nur von Makrophagen, Lymphozyten und zirkulierenden Neutrophilen sezerniert werden, sondern – und das ist das Besondere daran – auch von Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes, des Respirationstraktes und eben der Harnwege.

Diese Gruppe von Peptiden spielt eine wichtige Rolle für die mukosale Immunität. Von den Defensinen konnte gezeigt werden, dass sie bei der Abwehr von Infekten im Respirationstrakt und im Urogenitaltrakt von zentraler Bedeutung sind. Chromek et al. [3] haben sich nun der anderen Gruppe dieser bakteriziden Peptide, nämlich den Kathelizidinen, gewidmet. In einer Reihe von Experimenten konnten sie belegen, dass die Urothelzellen in der Tat Kathelizidine exprimieren und dass eine bakterielle Besiedelung innert Minuten zu einer schnellen Sekretion dieser Peptide führt. Die Kathelizidine können uropathogene *Escherichia coli* effizient und speditiv abtöten. Pathogenetisch interessant ist zudem die Beobachtung, dass jene Stämme von *Escherichia coli,* die invasive Harnweginfekte (Pyelonephritis) verursachen, gegenüber der Wirkung von Kathelizidinen relativ resistent sind. Die Kathelizidine werden also vom Urothel exprimiert, und diese Zellen können bei einer Besiedelung/Infektion die Kathelizidinproduktion schnell steigern und so Bakterien lokal zerstören. Dies entspricht, wenn man so will, der ersten epithelialen Phase der Kathelizidinproduktion. Erst später und bei ungenügender epithelialer Abwehr folgt dann die zweite Phase, bei der das Kathelizidin von den infiltrierenden Makrophagen/Leukozyten herstammt.

Antimikrobielle Produkte aus dem Urothel, Defensine und Kathelizidine, sind also für die Sterilität des Urins von entscheidender Bedeutung. Die Resultate werfen eine Reihe weiterer Fragen auf:

- Inwiefern liegt bei Patienten mit rezidivierenden Harnweginfekten eine defekte Defensin-/Kathelizidin-Produktion vor?
- Lassen sich diese Moleküle für die Prävention und die Therapie von Harnweginfekten synthetisieren und applizieren?

Interessant ist, dass die Produktion von Kathelizidinen durch Vitamin D reguliert wird. Ich habe in einem früheren Editorial darauf hingewiesen [4]. Somit lässt sich eine Interaktion zwischen Vitamin D und der durch Kathelizidine gewährten primären Immunität gegen bakterielle Infekte der Haut und der Schleimhäute erkennen. Auch hier schliessen sich unmittelbar interessante Fragen nach den klinischen Konsequenzen an. Namentlich wäre es von Interesse, etwa die Infektneigung älterer Personen mit der Vitamin-D-Versorgung zu korrelieren bzw. durch eine Vitamin-D-Zufuhr (allenfalls durch nichtkalzämische Analoga der neueren Entwicklungen) zu prüfen, ob die Produktion dieser mikrobiziden Peptide der Haut- und Schleimhautepithelzellen stimuliert und so der Schutz gegen urogenitale, respiratorische und gastrointestinale Infekte erhöht werden kann.

Tabelle 1. Defensine und Kathelizidine: Charakteristika epithelialer bakterizider Peptide.

Defensine
Produziert in Makrophagen, Lymphozyten und Mukosaepithelzellen
Konstitutiv und induziert (exogene bakterielle Substanzen) ausgeschüttet
Bestandteil der angeborenen («innate») Immunität
Stimulieren Immunantwort (Förderung der adaptativen Immunität)
Multiple Defensingene (Beta-Defensin 1 im Urogenitaltrakt)
Kathelizidine
Produziert in Makrophagen, zirkulierenden Neutrophilen und Mukosaepithelzellen
Konstitutiv und induziert (exogene bakterielle Substanzen) ausgeschüttet
Lediglich ein Gen, zwei Peptidprodukte durch extrazelluläre Spaltung: LL-37 und Cathelin

Literatur

1 Norden CW, Green GM, Kass EH. Antibacterial mechanisms of the urinary bladder. J Clin Invest. 1968;47:2689–700.
2 Ding M. Nephrology beyond JASN. J Am Soc Nephrol. 2006; 17:3267–72.
3 Chromek M, Slamova Z, Bergamn P, Kovacs L, Podracka L, et al. The antimicrobial peptide cathelicidine protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Nat Med. 2006;12;636–40.
4 Krapf R. Warum Tuberkulosebehandlungen in Sanatorien (wahrscheinlich) wirksam waren. Schweiz Med Forum. 2006; 6(27–28):641.