

Warum ist normaler Urin steril?

Zweite Auflage oder: ein Bakteriensensor im Sammelrohr

Reto Krapf

Die ableitenden Harnwege sind wegen der Nähe zum Gastrointestinaltrakt einer dauernden Bakterienbelastung ausgesetzt und es haben sich in diesem Körperteil sehr effektive Mechanismen zur schnellen Elimination von uropathogenen Bakterien entwickelt. Wie ich vor einigen Jahren an dieser Stelle berichtete [1], beobachtet man bei einer Inokulation der Harnblase, dass durch den Spüleffekt des Urinflusses und die Harnblasenentleerung ein grosser Teil der Bakterien sofort ausgeschieden wird. Die verbleibenden Bakterien, die sich an die Urothelzellen angehaftet haben, werden von diesen innert Minuten abgetötet. Dabei spielen neben dem Uromodulin weitere körpereigene bakterizide Peptide («endogene Antibiotika») wie Defensine, Cathelizidin und RNase7 eine wichtige Rolle. Sinnigerweise werden sie strategisch geschickt am obersten Pol des urogenitalen Systems, in den Nieren, synthetisiert und gelangen mit dem Urinfluss in die weiter distal liegenden Ureter, Harnblase und Urethra. Die Synthese dieser die Bakterienmembran zerstörenden Peptide ist konstitutiv (dauernd), sie kann aber durch einen Infekt um ein Vielfaches gesteigert werden. Es ist auch bekannt, dass *Escherichia coli*-Stämme, die besonders häufig invasive Harnwegsinfekte wie eine Pyelonephritis verursachen, gegen diese Peptide relativ resistent sind.

Diese endogene Bakterien-Abwehr ist laut neuen Beobachtungen aber um einen weiteren Mechanismus ergänzt worden [2]. Das Faszinierende daran ist, dass die Protonen-sezernierenden Zellen der Sammelrohre («alpha-intercalated cells» mit Expression einer H⁺-ATPase auf der luminalen Membran) einen Sensor für uropathogene *E. coli* besitzen und auf diese Erreger sehr intelligent reagieren: *E. coli* werden via ein Oberflächmolekül (TLR4, toll-like receptor 4) an diese Sammelrohrzellen gebunden, worauf in den Zellen zwei Effekte ausgelöst werden: (1.) Stimulierung der Protonensekretion und (2.) Synthese und Sezernierung in den Urin eines eisenbindenden (chelierenden) Moleküls (Lipocalin

2). Das Lipocalin 2 heisst auch NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) und ist als Biomarker für akute Nierenschädigung bekannt und in diagnostischem Gebrauch.

Nun brauchen uropathogene *E. coli* für ihr Überleben im Urin Eisen, das sie mit einem Siderophor (eisenbindendes Eiweiss ähnlich dem Transferrin) an sich binden und aufnehmen. Das Lipocalin 2, unterstützt durch die Protonen, bindet nun dieses Siderophor, wobei der Lipocalin-2-Siderophorkomplex dann von Granulozyten phagozytiert und eliminiert wird. Die *E. coli* sind dann ihres essentiellen Wachstumsfaktors, Eisen, beraubt und können sich nicht mehr vermehren. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Produktion der Defensine, Cathelizidin und RNase7 wird Lipocalin 2 nur bei Besiedelung des Harntraktes sezerniert.

Die Studien sind in vieler Hinsicht interessant: Zunächst geben diese Beobachtungen Anlass, nach neuen Medikamenten gegen Harnwegsinfekte zu suchen (z.B. Moleküle, die das Siderophor ähnlich wie Lipocalin 2 binden). Was aber ist der Sinn der massiven Lipocalin-2-Ausschüttung bei akuten Nierenschädigungen? Verhinderung der bakteriellen Superinfektion oder (allenfalls und) Reduktion freier Radikalbildung via Elimination freien Eisens? Hängt die Infekt-senkende Wirkung der Urinansäuerung mit diesem Mechanismus zusammen? Zellen sind selten nur mit einer Aufgabe betraut. Sie sind – nach heutigem Sprachgebrauch – im «Multitasking» engagiert. Diese für die distale Protonensekretion und damit das Säure-Basen-Gleichgewicht wichtige Zelle macht das auch: Sie ist, wenn man will, auch eine Zelle des Immunsystems.

Literatur

- 1 Krapf R. Warum ist normaler Urin steril? Schweiz Med Forum. 2007; 7:707.
- 2 Paragas N, Kulkarni R, Werth M et al. Alpha-intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. J Clin Invest. 2014;124: 2963–76.



Reto Krapf