

Chronische Harnwegsinfektion.

Diese Abbildungen stammen aus Experimenten, die an (1) Mausmodellen bei chronischer Zystitis und (2) neueren Arbeiten in unseren eigenen Laboratorien mit menschlichen Blasen­zellen oder (3) unser Lebendkultur eines menschlichen Urothel durchgeführt wurden. Die Bilder sind Karikaturen und die Interpretation ist eine vereinfachte Analyse einer sehr komplexen Situation.

Abbildung 1

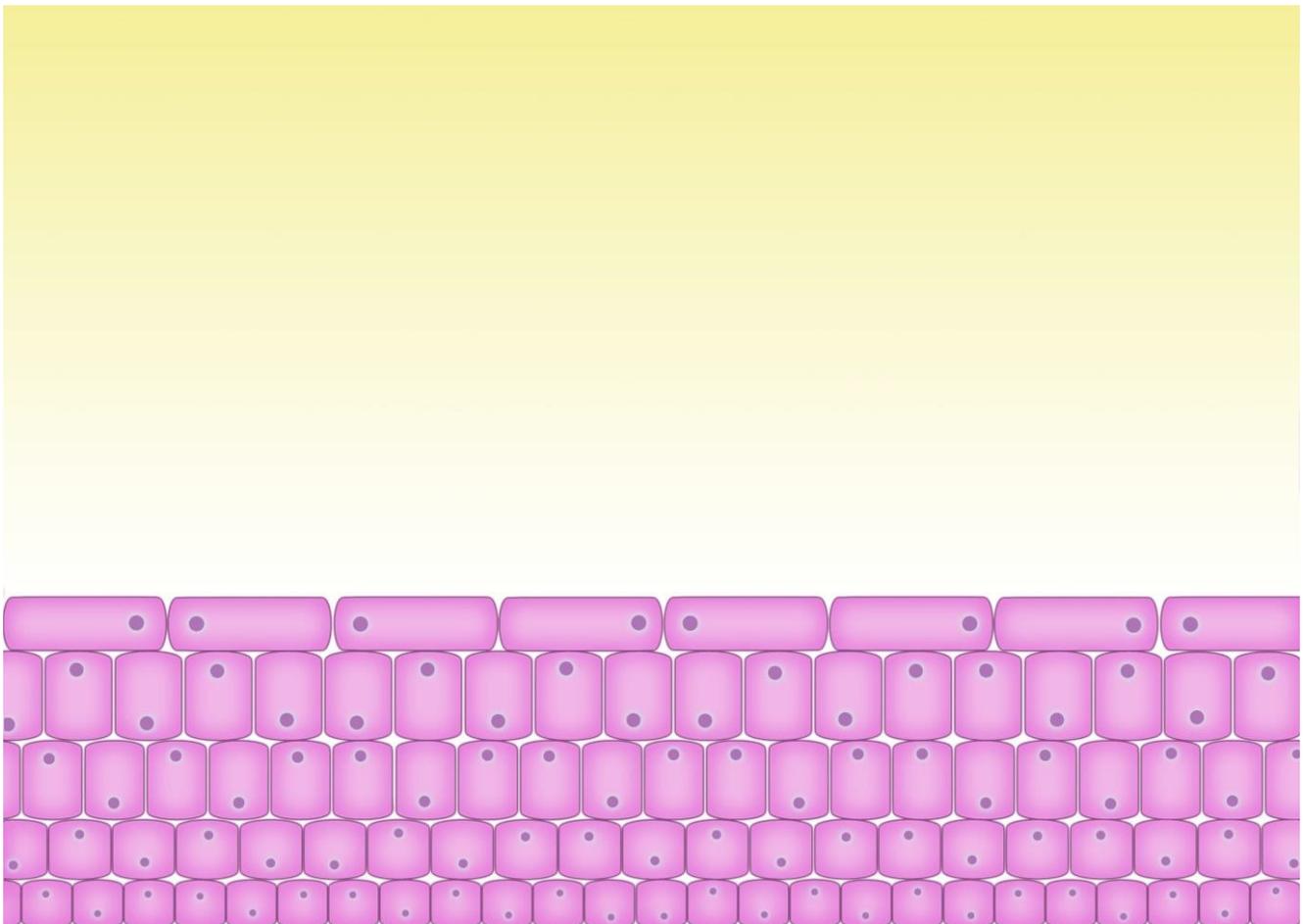


Abbildung 1 zeigt die Gesundheit von Blase und Harnröhre. Der gelbe Teil ist der Urin und am unteren Rand des Bildes befindet sich eine Zeichnung des Urothel (das Gewebe, das die Blase auskleidet), das etwa fünf Zellen tief ist. Wir glauben, dass es etwa 100 Tage dauert, bis eine Zelle an der Basis zur oberen Oberfläche gelangt. Das ist fast ein Drittel eines Jahres.

Abbildung 2

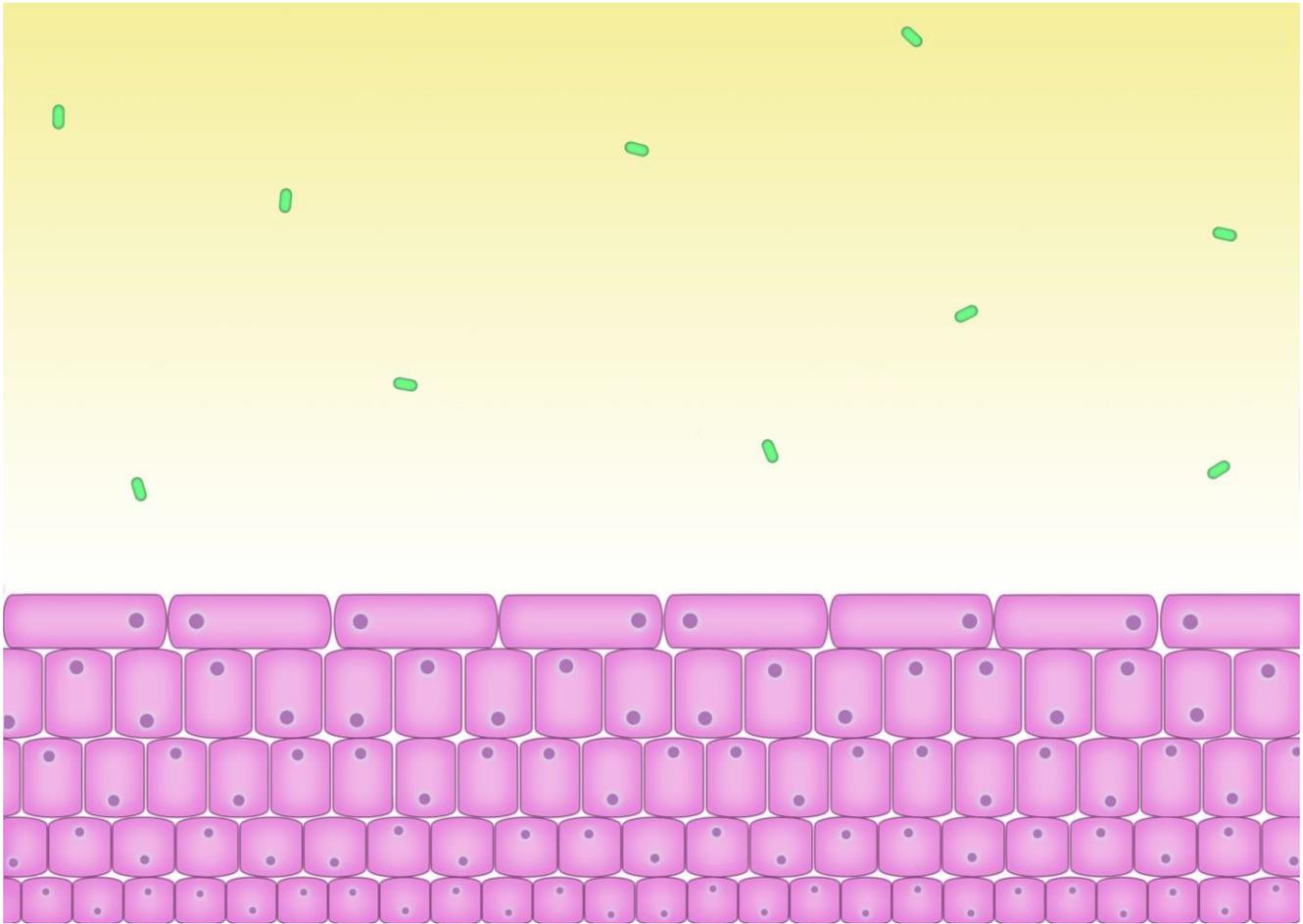
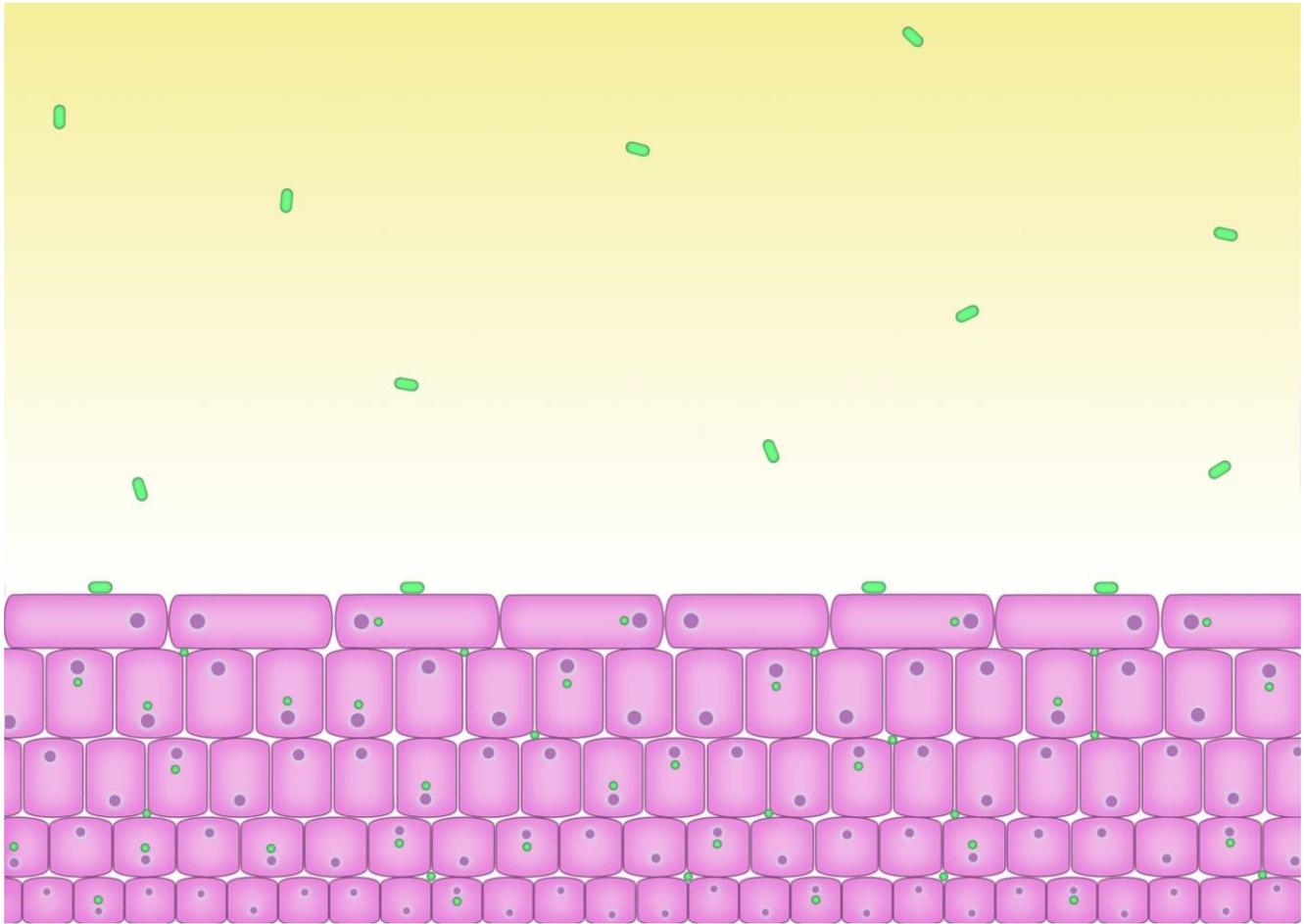


Abbildung 2 zeigt die Umstände in der frühen Phase einer Harnwegsinfektion. Beachten Sie, dass die normale Blase nicht steril ist und mindestens 400 verschiedene Bakterienarten enthält, so dass dies ein idealisiertes Bild ist. Wir haben Bakterien namens Bacilli gezeigt, die im Urin schwimmen. Sie werden sehen, dass das Urothel das gleiche wie zuvor ist. Es ist wahrscheinlich, dass die normale Blase viele Mikroben hat, die im Urin herumschwimmen, aber sie sind in einem angenehmen Gleichgewicht mit dem Körper und verursachen keine Symptome.

Abbildung 3



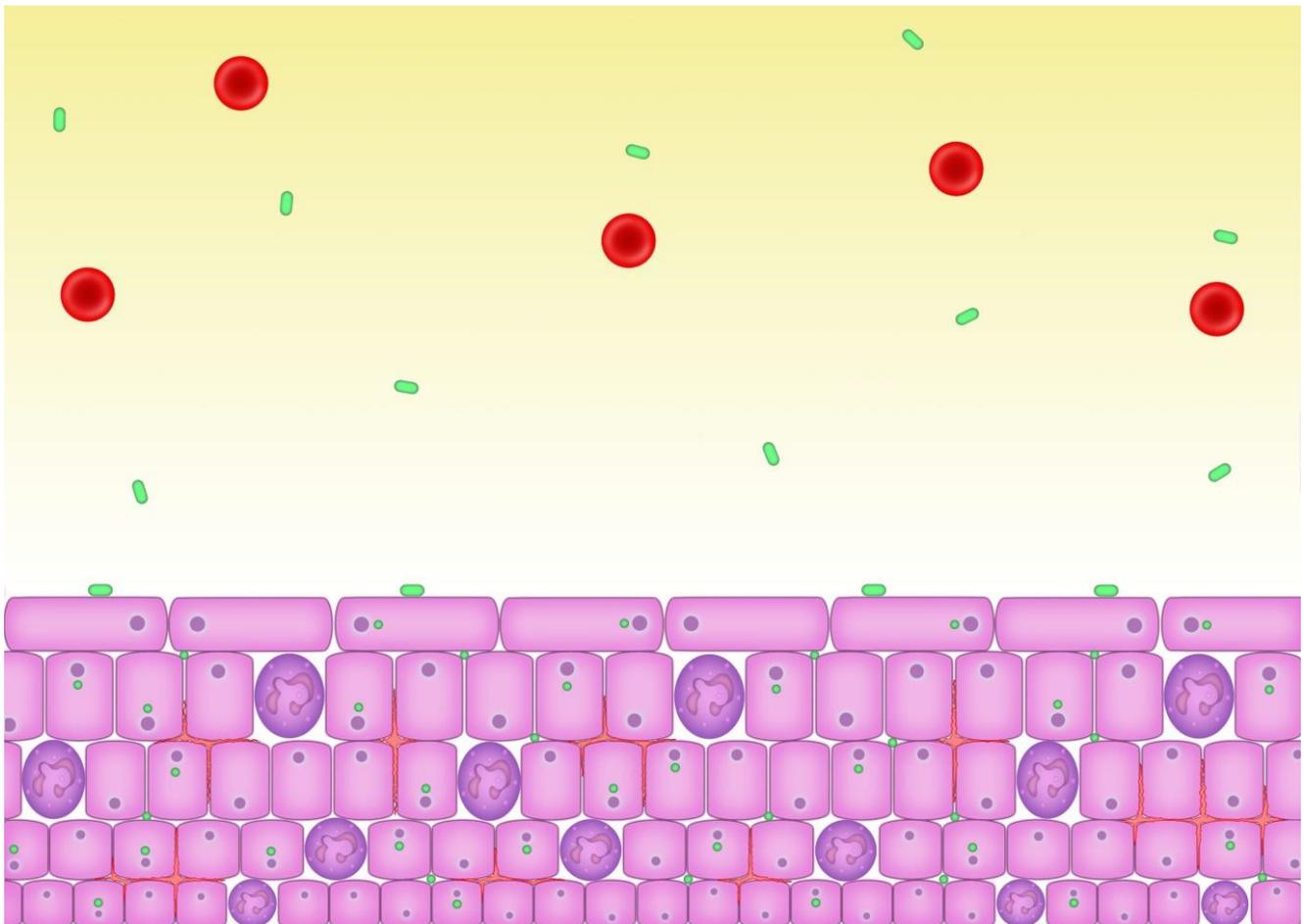
In Abbildung 3 gibt es Veränderungen im Urothelium. Die Bacilli haben ihre Form geändert und haben die Form runder Kokken angenommen. Sie sind bis zur Basis des Urothel durchgedrungen und in einigen Fällen sind sie in die Zellen eingedrungen. Dies wird als intrazelluläre Kolonisation bezeichnet. Im Mausmodell haben wir festgestellt, dass, wenn die Infektion in den ersten 14 Tagen aggressiv behandelt wird, diese intrazelluläre Besiedlung nicht auftreten wird. Wir vermuten, dass dies beim Menschen der Fall sein könnte, und deshalb befürworten wir eine sehr frühe und aggressive Behandlung einer akuten Harnwegsinfektion, bis alle Symptome abgeklungen sind. Die Mikroben, die in die Zellen eingedrungen sind, werden in einen Ruhezustand versetzt, der dem Winterschlaf ähnelt, und teilen sich daher nicht. Wenn Mikroben sich nicht teilen, werden sie nicht von Antibiotika beeinflusst. Sie können in diesen Zellen für längere Zeit leben und erneuern ihre Situation, indem sie in frische Zellen umziehen. Diese Methoden führen zu frühen befriedigenden Ergebnissen, indem sie eine große Anzahl von teilenden Mikroben abtöten, aber sobald diese gestoppt werden, erwachen die ruhenden Mikroben und dringen in die Räume ein, die von den starken Wirkstoffen geräumt wurden. Eine einzige ruhende Mikrobe, die aus dem Schlummer geweckt wurde, kann vor Sonnenuntergang zu 1 Million Mikroben werden.

Wir nennen sie "Persisters". Dies ist eine sehr wichtige Angelegenheit. Die Mikroben in den Zellen werden erst dann von einem Antibiotika-Angriff betroffen sein, wenn sie sich teilen.

Wenn sie also inaktiv bleiben, überleben sie kurzlebige Antibiotika-Angriffe. Aus diesem Grund sind Angriffe mit leistungsstarken Breitbandmitteln oder intravenösen Behandlungen so enttäuschend.

Beachten Sie auch, dass die GAG-Schicht, eine Proteinkappe auf den Oberflächenzellen, nichts mit intrazellulärer Besiedlung zu tun hat, sodass Behandlungen, die die GAG-Schicht ersetzen sollen, wenig Sinn machen.

Abbildung 4



In Abbildung 4 scheint die Situation komplizierter zu werden. Die Zellen, die kolonisiert wurden, haben Notsignale an das Immunsystem übertragen. Dies hat zu einer Entzündungsreaktion geführt. Wenn Sie genau hinsehen, werden Sie sehen, dass sich die Blutgefäße erweitert haben und dies dazu führt, dass die Blasenwand gerötet oder entzündet aussieht. Einige dieser Blutgefäße können platzen und Blut sickert in den Urin, das bei einer Urineststreifen-Analyse oder Mikroskopie festgestellt werden kann. Wir haben einige rote Blutkörperchen gezeichnet, die mit den Bacilli im Urin schwimmen. Nur weil die Blase gerötet aussieht, impliziert sie keine Diagnose einer interstitiellen Zystitis. Wenn die entzündete Blase dazu neigt spontan zu bluten, dann sollte dies keine Überraschung sein, zu sehen das blutende Flecken erscheinen, wenn die Blase aufgebläht wird. Es wird behauptet, dass dies eine Diagnose der interstitiellen Zystitis impliziert – das tut es nicht, es zeigt nur das Vorhandensein von Entzündungen.

Die Entzündungsreaktion beinhaltet auch die Infiltration des Urothels mit weißen Blutkörperchen (aka Eiterzellen, Leukozyten, Neutrophile, Polymorphe, Entzündungszellen). Diese werden von Chemikalien angezogen, die als Zytokine bezeichnet werden und von den parasitierten Zellen freigesetzt werden. Wenn die weißen Zellen ankommen, erkennen sie kein Problem, da sich die Mikroben in den Zellen verstecken. Die weißen Zellen deklarieren kein Problem und die Urothelzellen stimmen dem nicht zu. Dies führt zu einem Patt und resultiert zu einer chronischen Entzündungsreaktion, die nicht sehr viel anderes erreicht, als Schmerzen und weiße Blutzellen im Urin zu verursachen. Diese Situation ist verantwortlich für die chronischen niedriggradigen Symptome, die Patienten beschreiben und die trotz scheinbar normaler Urinanalyse fortbestehen können. Wenn die Reaktion niedrig-gradig ist, ist es weniger wahrscheinlich, dass weiße Zellen in den Urin gelangen. Es ist unwahrscheinlich mit einer Kultur das Problem zu finden, weil die pathologischen Mikroben in den urothelialen Zellen gefangen sind und sich nicht im Urin befinden, welcher für die Kultur gesammelt wird.

Abbildung 5

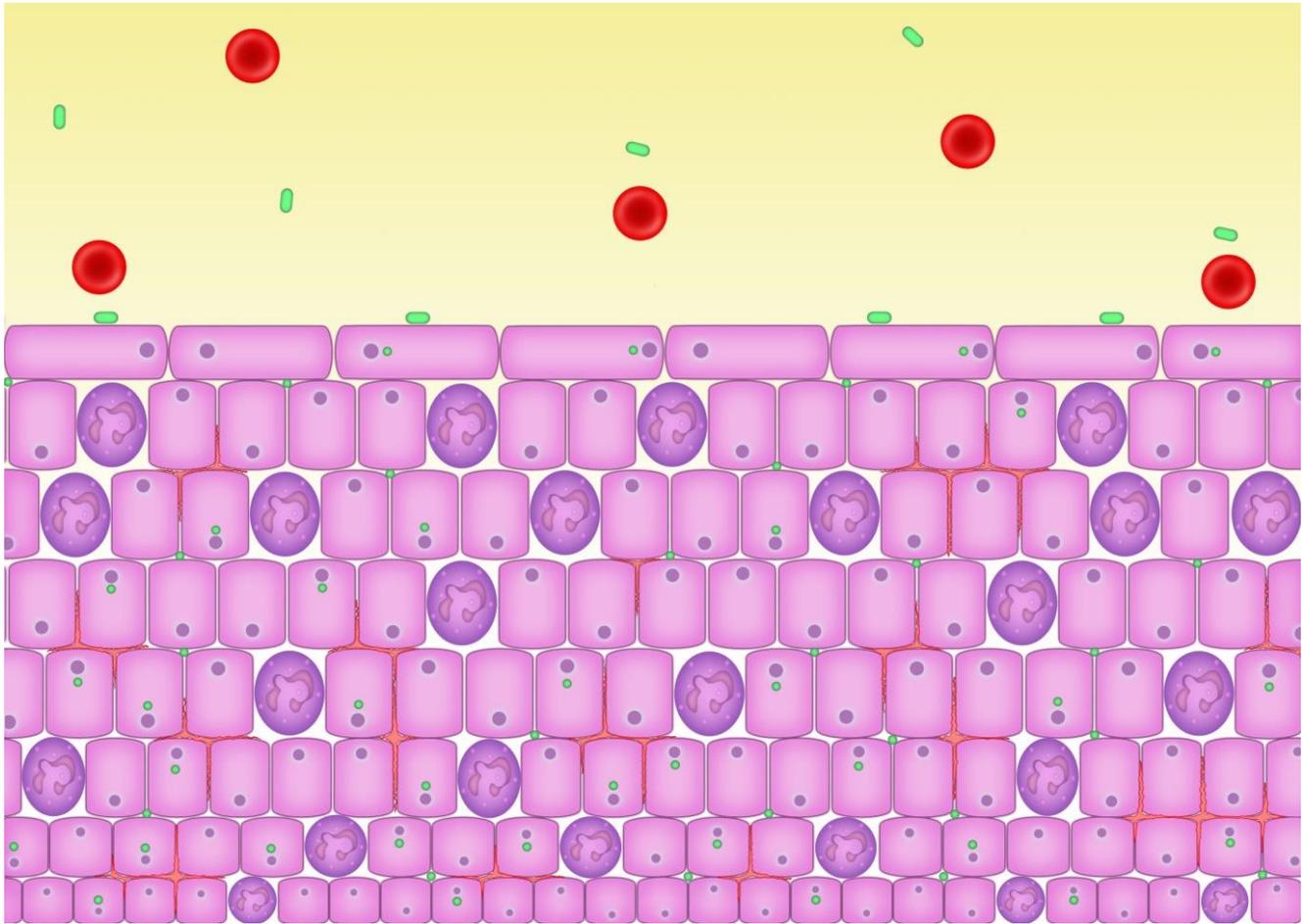


Abbildung 5 zeigt ein weiteres Stadium in der Entwicklung der anhaltenden Entzündung. Das Urothel verdickt sich. Das gesamte Epithelgewebe verdickt sich durch einen Prozess namens Metaplasie, wenn es in irgendeiner Weise gestresst wird. Die Haut der Füße zeigt dies durch die Bildung von Hühneraugen, die durch schlecht sitzende Schuhe verursacht werden. Der Zweck der Verdickung ist der Versuch, eine Schutzbarriere zu bilden; aber es ist nicht sehr effektiv, da die störenden Mikroben in den Zellen sitzen. Angesichts dieses Vorkommens dauert es länger, bis eine Zelle an der Basis die Oberfläche erreicht.

Diese Verdickung des zellulären Teils des Urothels widerspricht den unbewiesenen Vorstellungen über GAG-Schichten und Arzneimittel, die den Ersatz der GAG-Schicht fördern. Es gibt keinen Beweis auf einen Mangel an GAG-Schichten, stattdessen legt das Urothel eine Barriere ab, die aus vielen Zellen besteht und weitaus dicker ist als eine GAG-Schicht oder ein anderes Oberflächenprotein. Es ist keine Überraschung, dass eine Analyse von 36 randomisiert kontrollierten Studien aus dem Jahr 2016, in der 1.822 Teilnehmer unter Verwendung von Blaseninstillationen bewertet wurden, ergab, dass sie nicht besser als Placebo sind. Es gibt keinen kohärenten pathophysiologischen Grund, warum sie funktionieren sollten.

Vor einigen Jahren gab es bei Patienten mit Symptomen der unteren Harnwege eine große Flut an Interesse, an der durch Ultraschall festgestellten Blasenwanddicke. Schließlich wurde festgestellt, dass diese Beobachtung nicht mit urodynamischen Studiendaten aus Zystometrogrammen korreliert und das Interesse nachließ. Dies war schade, denn die Blasenwanddicke kann eine relevantere Botschaft tragen, als die Leute annehmen. Es unterstützt jedoch die Erfahrung, die in klinischen Studien demonstriert wurde, dass urodynamische Studien kein Licht auf diesen Zustand werfen und keine Rolle spielen sollten.

Die Entzündung und die erhöhte Anzahl von Urothelzellen verdicken auch die Wand der Harnröhre. Dies führt zu einem gewissen Grad an Obstruktion, und daher stellen wir fest, dass die empfindlichsten Symptome einer Infektion die Symptome bei der Entleerung sind: Zögern, reduzierter Strahl, Unterbrechung, terminales Tröpfeln, tröpfeln nach der Miktion und doppelte Entleerung. Einige Chirurgen empfehlen eine Harnröhrendilatation als Behandlung, aber das verwechselt Ursache und Wirkung: Das Problem der Entleerung verursacht nicht die Infektion, sondern ist umgekehrt. Ein ähnliches Durcheinander beeinflusst die Besorgnis hinsichtlich der unvollständigen Blasenentleerung. Die Entzündung führt zu einem Grad an Harnverhalt, der durch Behandlung der Infektion und nicht durch intermittierende Katheterisierung behoben werden kann. Es gibt keinen guten Grund, warum ein nach der Entleerung in der Blase zurückgebliebenes Urinvolumen eine Infektion verursachen sollte. Einige Patienten mit schweren Infektionsanfällen können einen akuten Harnverhalt entwickeln, da der Fluss durch eine Gewebeschwellung behindert wird.

Die verdickte und entzündete Blasenwand verringert die Blasenkapazität und die entzündlichen Chemikalien können dazu führen, dass sich der Blasenmuskel unangemessen zusammenzieht, was zu Häufigkeit, Dringlichkeit und Dranginkontinenz führt. Schmerzen können auch bei einer geringen Blasenkapazität eine Rolle spielen. Diese Abbildung zeigt rote Blutkörperchen im Urin, die ohnehin eine Manifestation einer chronischen Entzündung sein können.

Die veröffentlichte Literatur zeigt keine Beweise auf einen Nutzen von Blasendilatation oder Harnröhrendilatation. Das ist nicht so überraschend, da nie angenommen wurde, dass Dehnung bei einer entzündlichen Infiltration hilft, die Metaplasie verursacht. Es wird jedoch sicherlich Blutungen und Blutflecken an der Blasenwand verursachen.

Die Metaplasie der Blase kann bei der Zystoskopie beobachtet werden, bei der Plaques und Fronds (Wedel) an der Blasenwand, insbesondere am Trigone, sichtbar sind. Einige Chirurgen kauterisieren solche Läsionen. Warum sollte das helfen? Wenn Sie die chronische Infektion wegbrennen wollen, müssten Sie wirklich die gesamte Blase in Brand setzen. Wie repariert sich das Urothel der kauterisierten Blase, wenn es von Gewebe umgeben ist, das eine chronische Infektion aufweist?

Abbildung 6

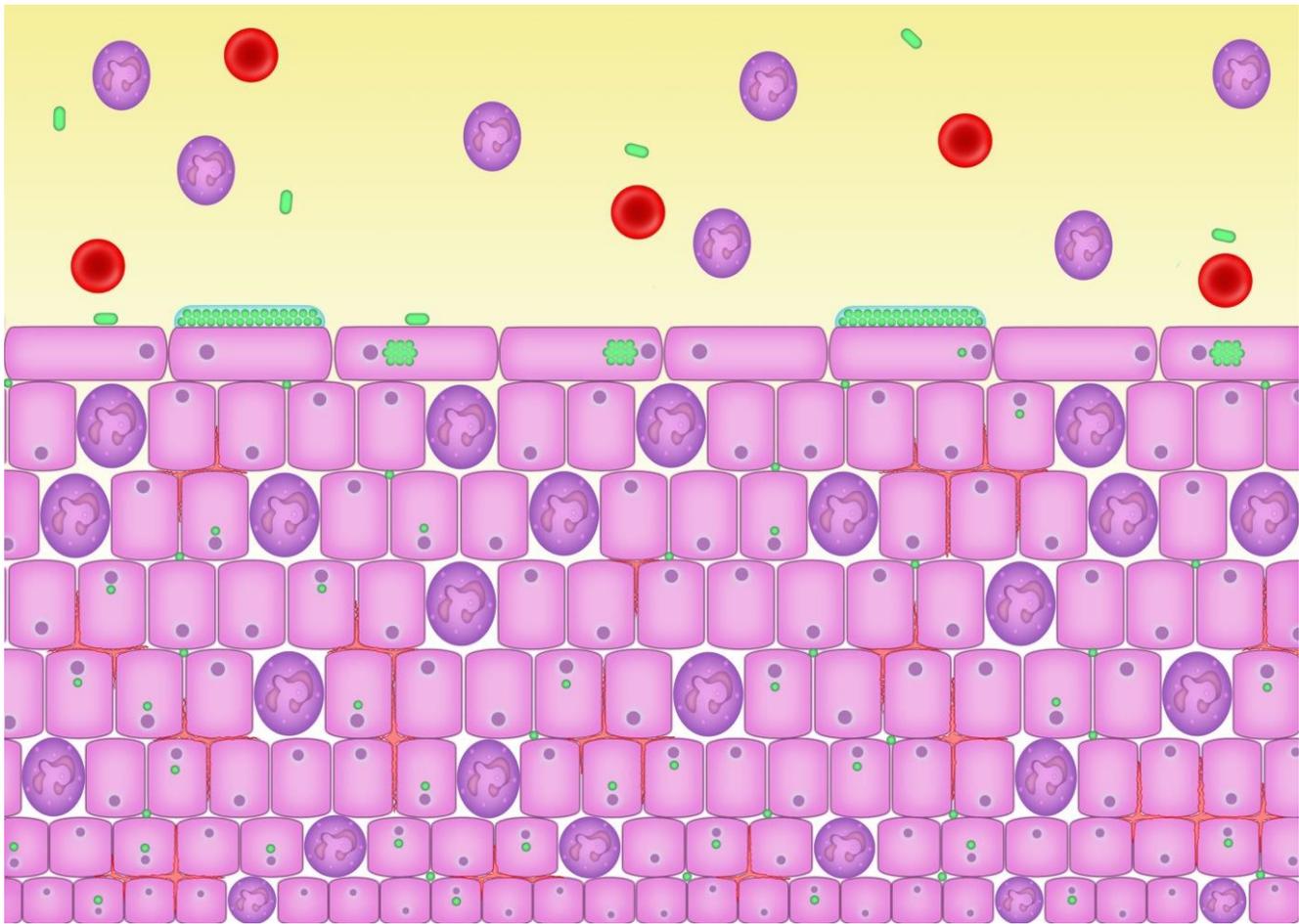


Abbildung 6 stellt ein weiteres Phänomen dar, welche die Bildung von Biofilmen ist. Der menschliche Körper ist mit Biofilmen bedeckt. Überall dort, wo sich eine Oberfläche befindet, bilden sich Biofilme. Unsere Haut, Augen, Darm und Blase sind mit Biofilmen bedeckt und wir entdecken mehr im Körper. Die Biofilmbildung ist kein Krankheitsprozess. Kommt jedoch eine pathologische Mikrobe in einen Biofilm, kommen zwei Eigenschaften ins Spiel: (1) Die Mikroben trennen sich nicht mehr und werden daher unempfindlich für Antibiotikaangriffe. (2) sie werden entweder innerhalb oder außerhalb an die Zellen gebunden. Somit können diese Biofilme ruhende Krankheitserreger beherbergen, mit der Fähigkeit, auszubrechen, sich zu teilen und eine neue Infektion auszulösen.

Es ist am besten, sich die intrazellulären Mikroben und die Biofilme als einen pathologischen Zustand vorzustellen, der die Parasitierung der Zellen beinhaltet.

Es ist Unsinn zu denken, dass Sie die Infektion wegwaschen, wenn Sie viel trinken. Diese Mikroben kleben an den Zellen und können nicht gewaschen werden. Eine hohe Flüssigkeitsaufnahme führt zu einer Verdünnung des Urins und des Antibiotikums sowie der natürlichen Anti-Infektions-Chemikalien, die von den Harnwegen produziert werden. Wenn ein Urinanalyse-Test positiv ist und Sie aufgefordert werden, viel Flüssigkeit zu trinken, kann der Test negativ ausfallen, aufgrund des Verdünnungseffekts und heilt nicht die Krankheit.

In diesem Bild zeigen wir weiße Blutkörperchen oder Eiterzellen im Urin. Das Zählen dieser Zellen ist unser wichtigstes pathologisches Ergebnismaß. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen (Pyurie) ist der beste bekannte Marker für eine Harnwegsinfektion, wenn sie an einer sofort frischen, nicht gesponnenen, nicht gefärbten Urinprobe durchgeführt wird, die mit einem Mikroskop und einer Hämocytozometer-Zählkammer untersucht wird.

Abbildung 7

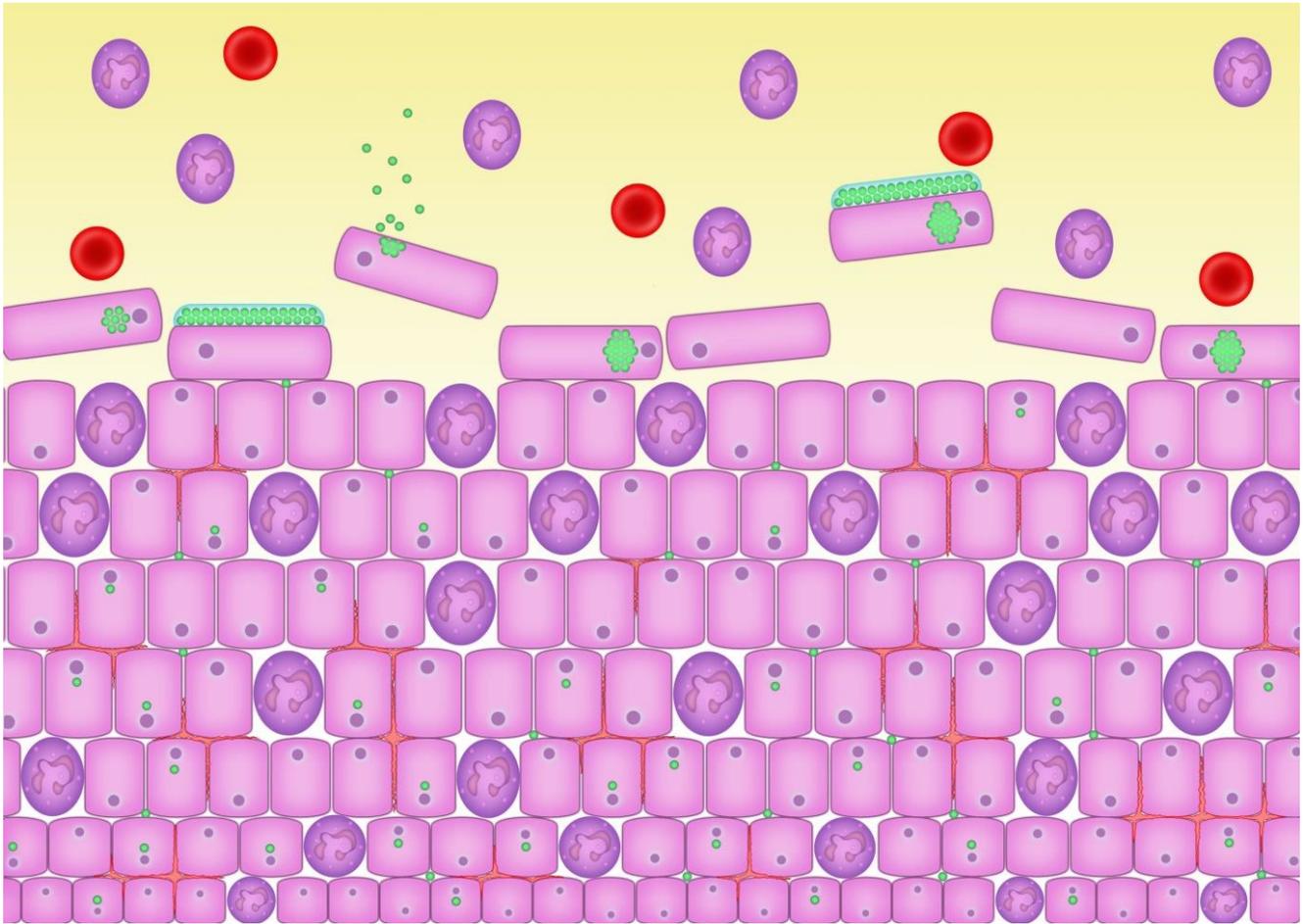


Abbildung 7 zeigt den Kernpunkt der Angelegenheit. Das angeborene Immunsystem des Körpers reagiert auf die Zellinfektion, indem es die Zellen abstößt, und dies ist die effektivste Möglichkeit, das Problem zu lösen. Die Mikroben haben sich jedoch weiterentwickelt, um die Tatsache zu erkennen, dass sie sich in einer freischwebenden Zelle befinden, die abstirbt und auf dem Weg in die Kanalisation ist. Der Keim muss entkommen und tut dies, indem er aufwacht, sich kräftig teilt, um einen mikrobiellen Schwarm zu erzeugen, der dann aus der Zelle in den Urin platzt. Die fortgesetzte Teilung bewirkt, dass sich viel mehr Mikroben bilden, was wir als "planktonisches Flare" bezeichnen, das zu einer akuten Zystitis führen kann, aber auch zu einer Besiedlung gesunder frischer Zellen an der Basis vom Urothelium. Der Parasitisierungsprozess wird somit reproduziert. Wenn wir behandeln, sind wir stark auf die angeborene Immunabstoßung von Zellen angewiesen und unterstützen diesen Prozess, indem wir Antibiotika und Antiseptika einsetzen, um Mikroben anzugreifen, die aus den Zellen entweichen. Von Zeit zu Zeit kann ein mikrobieller Schwarm diese Unterstützung überwältigen und ein akuter "Flare" entwickelt sich, obwohl die Behandlung vorhanden ist. Unter diesen Umständen retten wir die Situation, indem wir die Dosis des Regimes nach dem Prinzip erhöhen, dass höhere Konzentrationen die erhöhte mikrobielle Belastung überwinden. Wir müssen das Behandlungsschema beibehalten, bis alle parasitierten Zellen beseitigt sind, und das braucht Zeit.

Abbildung 8

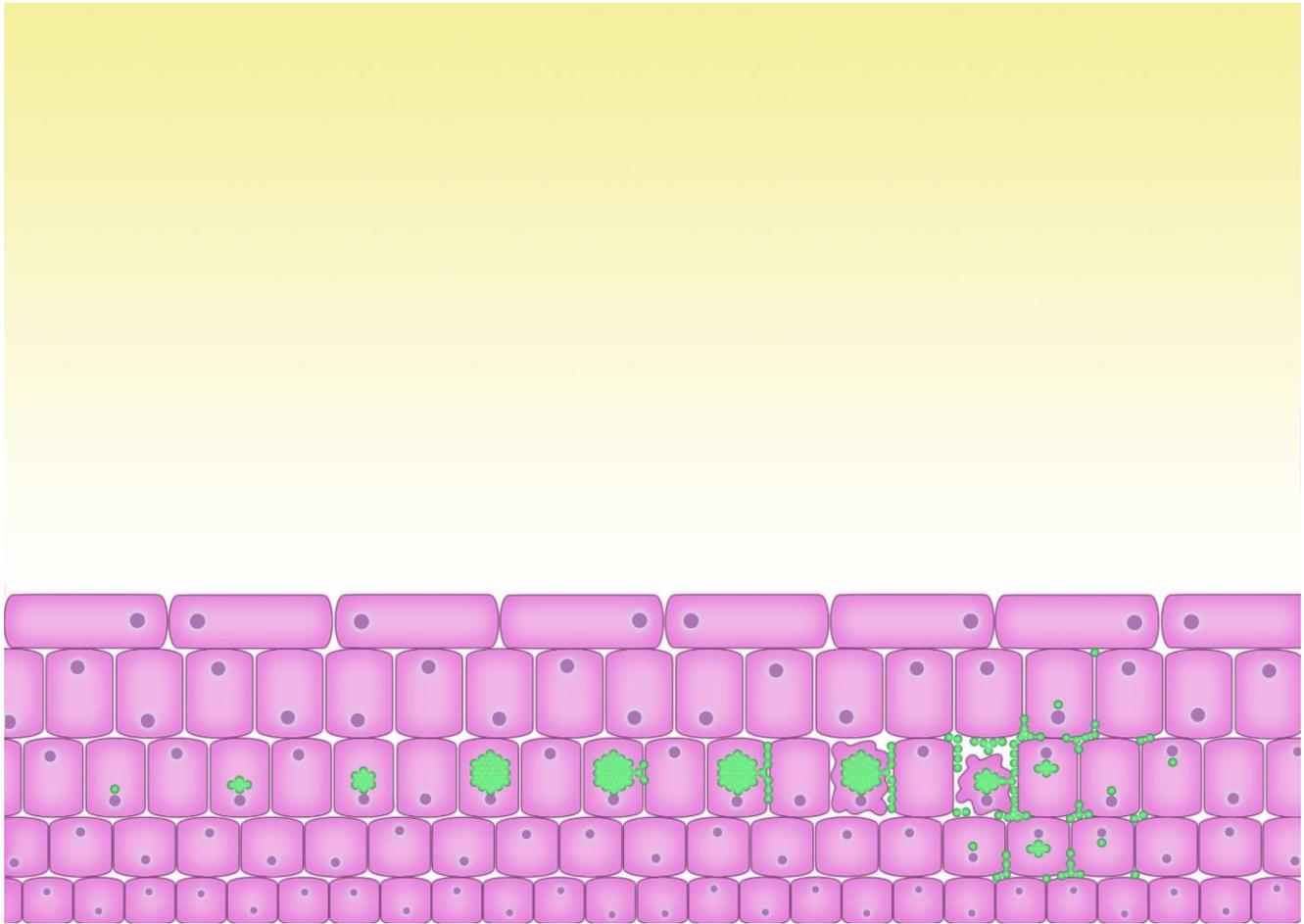
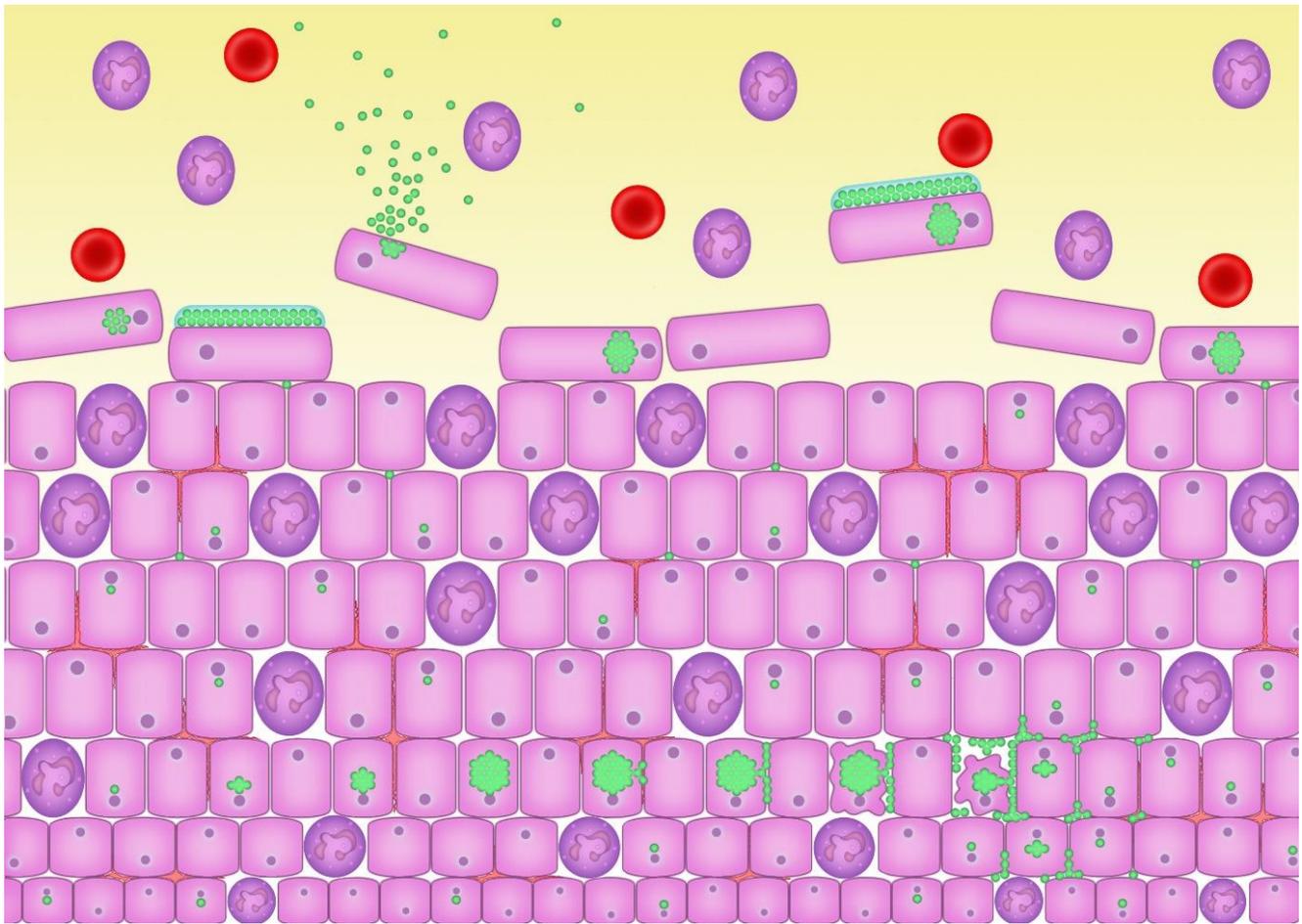


Abbildung 8 Wir konzentrieren uns auf die persistenten Mikroben, die in den Zellen der Blasenwand ruhen. Aus Gründen der Verständlichkeit haben wir einige der anderen Merkmale einer chronischen Infektion ausgelassen. Links beginnen wir mit einer einzigen Mikrobe, die in einer Zelle schlummert. Wir bezeichnen das als einen Persistier (Hartnäckigen). Aus irgendeinem Grund kann diese Mikrobe aufwachen und beginnen sich zu teilen, und dies wird in Etappen gezeigt, wie Sie weiter rechts sehen können. Wenn sich die Zelle mit teilenden Mikroben füllt, wird sie beschädigt und teilende Mikroben sickern in die Geweberäume aus. Dies führt zu einem "akuten Flare". Irgendwann geht die Zelle zugrunde, und die Mikroben teilen sich weiterhin durch die Geweberäume, und wenn ihnen die Chance gegeben wird, werden sie neue, ruhende, Persistierer in frischen Zellen einrichten.

Während sich die Mikroben teilen, sind sie besonders anfällig für Antibiotika- Angriffe und daher erhöhen wir die Dosen während eines akuten Flares. Wir versuchen die höchsten Konzentrationen von Antibiotika in Geweben zu erreichen, die wir können. Dieses Diagramm erklärt, warum kurzlebige Kurse von starkem Antibiotikum eine befriedigende sofortige Reaktion induzieren, nur damit die Symptome in ein paar Wochen wieder zurück kommen. Der kurze Antibiotika-Kurs trägt nicht zur Wurzel des Problems bei, welches die Existenz von ruhenden persistenten Mikroben ist, die sich wirklich wie Samen verhalten, die auf den richtigen Moment warten, wieder auszubrechen.

Abbildung 9



In Abbildung 9 haben wir alles zusammengestellt. Es lohnt sich, Zeit damit zu verbringen, dies zu studieren und die dort vorhandenen Informationen aufzunehmen. Denken Sie immer daran, dass diese Bilder Karikaturen sind. Wenn wir Ihnen die Mikrofotografien aus unserer Laborserie zeigen würden, wäre es sehr schwierig, die Muster zu erkennen. Wir müssen spezielle Färbemittel und verschiedene Lichtfilter verwenden, um die Komplexität zu verstehen.