

Wunden

Ein Kompendium der klinischen Forschung und Praxis

Band 13, Nummer 1 Januar/Februar 2001, Ergänzungsband A

Die Rolle der Silbertechnologie in der Wundheilung

Teil 1:

Die Auswirkungen von Silber auf das Wundmanagement

Gefördert durch ein Forschungsstipendium der Firma Westaim BIOMEDICAL

WWW.woundsresearch.com

Die Rolle des Silbers in der Wundheilung

Teil 1:

Die Auswirkungen von Silber auf das Wundmanagement

Robert H. Demling, MD,¹ Leslie DeSanti, RN²

Professor der Chirurgie, Harvard Medical School; Direktor, Burn-Wound Center, Brigham & Women's Hospital, ²Direktor, Burn und Wound Care Program, Health South Braintree Rehabilitation Hospital, Research Associate, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Der vorliegende Ergänzungsband beruht auf einer Diskussion am runden Tisch über die Anwendung von Acticoat, einer Silber-beschichteten Barriere gegen Mikroorganismen. Die Diskussion am runden Tisch und der Ergänzungsband wurden durch ein Forschungsstipendium der Firma Westaim Biomedical finanziell unterstützt.

Unterstützt durch ein Forschungsstipendium der Firma

WESTAIM BIOMEDICAL

Historischer Überblick über Silber als Arzneimittel

Silber wird seit Jahrhunderten zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, insbesondere von Infektionen verwendet. Es ist gut dokumentiert, dass Silber im antiken Griechenland und Rom als Desinfektionsmittel zur Speicherung von Wasser und anderen Flüssigkeiten verwendet wurde. Beispielsweise wurden Silbermünzen zur Aufrechterhaltung der Keimfreiheit in Flüssigkeitsbehälter gelegt. Die amerikanischen Siedler im 19. Jahrhundert legten routinemäßig Silberdollars in mit Flüssigkeit gefüllte Fässer, um den Verderb zu verhindern, und in neuerer Zeit verwendete die NASA Silber, um die Reinheit des Wassers in der Raumfähre aufrecht zu erhalten.¹⁻⁴

Bekanntlich sind freie Silberionen oder -radikale die aktiven Wirkstoffe von antimikrobiell wirkendem Silber. Von wichtiger Bedeutung sind dessen äußerst starke antimikrobiellen Eigenschaften, da bereits ein Teil pro 100 Millionen Teilen elementaren Silbers eine wirksame antimikrobielle Substanz in einer Lösung darstellt. Silberionen töten Mikroorganismen unmittelbar ab, indem sie deren respiratorisches Enzymsystem (Energieerzeugung) blockieren, während sie keine schädlichen Wirkungen auf humane Zellen besitzen.⁵⁻⁷

Im Jahre 1834 verwendete der deutsche Geburtshelfer F. Credé eine einprozentige Silbernitratlösung in Form von Augentropfen bei Neugeborenen, und eliminierte auf diese Weise die durch postpartale Augeninfektionen verursachte Blindheit. In zahlreichen Studien, die Anfang des 20. Jahrhunderts durchgeführt wurden, korrelierten niedrige Silber-Plasmaspiegel mit Infektionen. Dies spricht dafür, dass Silber beim Menschen ein essenzielles Mikromineral ist. Elektrisch geladene Silberlösungen (Elektrokolloidale) wurden in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts von der Amerikanischen Lebens- und Arzneimittelverwaltung [Food and Drug Administration – FDA] hinsichtlich der Anwendung als antibakteriell wirksame Substanzen geprüft. Von entscheidender Bedeutung ist, dass bei Silberionen im Gegensatz zu den derzeitigen Antibiotika keine bekannte Bakterienresistenz beschrieben wurde.

Außer über ihre anerkannten antibakteriellen Eigenschaften wurde über Silberlösungen, insbesondere die Silberlösungen, die elektrokolloidales elementares Silber enthalten, berichtet, dass sie die Heilung schmerzloser Wunden und die Neubildung von geschädigtem Gewebe fördern. Die Beschreibung einer verminderten Rötung der Wunden spricht dafür, dass Silber eine entzündungshemmende Eigenschaft besitzt.¹⁻⁴ Silberlösungen werden heute nach wie vor weltweit in zahlreichen renommierten Wundbehandlungszentren verwendet.

Praktisch alle Berichte über die Anwendung von reinem elementarem Silber zur Steigerung der Wundheilung erschienen vor den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts. Aufgrund der Vielzahl der Antibiotika, die sich in der Folgezeit durchsetzten, ging die Anwendung von Silber (außer bei Verbrennungen) zurück. Nach 1940 wurde Silber in Form von Salzen und Silberkomplexen in Cremes verwendet, die antibakterielle Eigenschaften besaßen und haltbarer waren. Da die Komplexe wie Nitrat und Sulfadiazin jedoch die Heilung verzögerten, wurde die vorteilhafte Wirkung von Silber auf Wunden nicht mehr anerkannt.^{6,7}

Silber ist für humanes Gewebe nicht toxisch, wie durch die jahrhundertelange Anwendung bewiesen wurde. Resorbiertes Silber interagiert mit anderen Metallen und Gewebeproteinen; diese Wechselwirkungen sind jedoch nicht schädlich. Eine wichtige Nebenwirkung von Silber, auf die hinzuweisen ist, ist die Argyrie, die in der Regel nach reichlicher oraler Einnahme von Silber auftritt. Die Argyrie ist der Vorgang der Ablagerung von Silbergranula in der Haut, die zu einer dauerhaften Blau-/Grauverfärbung führt. Liegt eine Argyrie vor, sind Silbergranula in allen

Organen und nicht nur in der Haut nachweisbar. Jede Form von Silber kann daher, wenn es in größeren Mengen verabreicht wird, ein verursachender Faktor für eine Argyrie sein. Dazu müssen mindestens 10 g resorbiert werden. Es konnte jedoch keine Gewebetoxizität nachgewiesen werden.⁸⁻¹⁰

Die häufigsten Ursachen der Argyrie sind nicht die medizinische Anwendung von Silber, sondern eine anhaltende Umweltexposition. Beispielsweise kann es bei Bergleuten in Silberbergwerken und bei Chemikern, die häufig mit Silber arbeiten, zu einer Argyrie kommen. Es wurde festgestellt, dass auch die ständige Anwendung von Silbergeschirr und -trinkgefäßen zu leichten Formen von Argyrie führt. In früheren Zeiten waren europäische Adlige zum Beispiel häufig für ihre bläulich verfärbte Haut bekannt. Dies ist mehr als wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sie fortwährend Geschirr, Besteck und Trinkgefäße aus Silber verwendet haben – daher der Name blaues Blut.¹

Freisetzung von Silber in die Wunde

Es wurde nachgewiesen, dass Silber selbst für gesundes humanes Gewebe nicht schädlich ist; es wurde jedoch eine Toxizität aufgrund der zur Silberfreisetzung verwendeten Salze oder Komplexe festgestellt. Es ist bekannt, dass oral eingenommene Silbernitratlösungen schwere Schädigungen im Magendarmtrakt hervorrufen können.^{5,6} Die gegenwärtig bei Verbrennungen und Wunden oberflächlich verwendete antibakterielle 0,5 %ige Silbernitratlösung ist für neue Zellen auf der Wundfläche toxisch. Nitrat ist eine stark wirksame, oxidierende Substanz.⁶ Die Sulfadiazinkomponente von Silbersulfadiazin führt zu lokalen und systemischen (Knochenmark) Schädigungen und ausgeprägten proinflammatorischen Eigenschaften, die das Exsudat auf der Wundfläche vermehren. Die gegenwärtigen Daten zu den bei Verbrennungen und Wunden verwendeten Silberpräparaten zeigen, dass die Versorgung der Wunde mit reinen Silberionen und -radikalen die besten antimikrobiellen Resultate erbringt. Wie kann das Silber jedoch ohne die mit den Freisetzungssystemen verbundene Toxizität an das Wundbett abgegeben werden? Bei Wunden wurde und wird auch gegenwärtig Silber in mehreren Formen angewendet. Die Freisetzung von elementarem oder ionischem Silber (kolloidales Silber) ohne eine weitere chemisch gebundene Substanz führte historisch zu den besten Resultaten in Bezug auf Wundheilung und antibakterieller Wirkung. Kürzlich wurde ein neues Silberfreisetzungssystem eingeführt, das allein Silber in die Wunde abgibt (Acticoat Silber-beschichtete Barriere gegen Mikroorganismen, Westaim Biomedical Inc., Exeter, New Hampshire). Die bisher vorliegenden Erfahrungen weisen auf eine positive Wirkung der Wundheilung hin (Tabelle 1). Aufgrund von Acticoat gibt es nun neue Daten, die die historischen Konzepte bestätigen, dass Silber die Wundheilung fördernde Eigenschaften besitzt.¹¹

Biologische Eigenschaften von Silber bei der Wundheilung

Silber besitzt drei wundheilungsfördernde Eigenschaften. Diese sind bei der Beurteilung der Veränderungen bei der Wundheilung schwer voneinander zu unterscheiden, obwohl sie wahrscheinlich unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen. Es handelt sich um antimikrobielle, heilungsfördernde und entzündungshemmende Eigenschaften.^{10,12}

Antimikrobielle Eigenschaften. Die antimikrobielle Aktivität der Silberionen ist gut charakterisiert. Silberionen töten Mikroorganismen schnell ab, indem sie die Atmungskette der

Zelle blockieren. Die Einwirkung erfolgt nahezu unmittelbar, nachdem das Silber den Mikroorganismus erreicht hat. Die Wirksamkeit der Abtötung der Mikroorganismen beruht nicht nur auf der Anzahl der anwesenden Silberionen, sondern wahrscheinlich auch auf der Anwesenheit anderer Silberradikale, die durch ein Silber freisetzendes Präparat bewirkt werden (Abbildung 2, Tabelle 2).

Hinsichtlich des Wirkmechanismus wurde keine Resistenz der Mikroorganismen gegen das Silber selbst beschrieben. Außerdem wurde wiederholt nachgewiesen, dass Silber für humane Zellen nicht toxisch ist. Wie bereits erwähnt, sind es die zur Freisetzung von Silber verwendeten Komplexe wie Nitrat und Sulfadiazin, die zur Toxizität führen. Acticoat setzt 30-mal weniger Silber frei als andere oberflächlich aufgetragene Silberpräparate. Die Silberfreisetzung aus Acticoat erfolgt jedoch über einen längeren Zeitraum, da die in Acticoat verwendete nanokristalline Struktur eine größere Fläche für die Silberfreisetzung bietet (Tabelle 3).

Rate und Ausmaß der Abtötung der Mikroorganismen sind beim Silber in Acticoat signifikant größer als bei anderen Silberpräparaten.¹³⁻¹⁸ Eine Erklärung hierfür besteht darin, dass aus den Komplexen nur Silber freigesetzt wird, während aus den Silber-Nanokristallen auf der Membran Silber und mehrere stark wirksame Silberradikale freigesetzt werden. Die antimikrobiellen Eigenschaften dieser Radikale sind wahrscheinlich stärker als bei Silber allein. Die Silberpräparate sind somit in Bezug auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften nicht alle gleich. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei allen anderen wichtigen Bakterien und Pilzen beschrieben (Abbildung 3 und 4).¹³⁻¹⁸

Heilungsfördernde Wirkungen. Bei früheren Beobachtungen und in einigen neuen Studien, in denen ein System der Freisetzung von reinem Silber verwendet wurde, wurde bei nicht infizierten, akuten Verbrennungen zweiten Grades eine höhere Reepithelisierungsrate nachgewiesen (Abbildung 5a und 5b).^{5,19-23} Silber besitzt somit zusätzlich zu den antibakteriellen Eigenschaften auch eine heilungsfördernde Eigenschaft. Die Studien wurden an akuten, nicht entzündeten Wunden durchgeführt, die entweder Hautentnahmestellen oder Zielort des Hauttransplantats waren. In diesen Studien konnten im Vergleich zu den Standardmethoden der feuchten Wundheilung größere Reepithelisierungsraten nachgewiesen werden. Der Mechanismus der wundheilungsfördernden Eigenschaften muss erst noch aufgeklärt werden. Dies ist angesichts der Tatsache verständlich, dass die Freisetzung von elementarem Silber in Wunden erst vor Kurzem erneut eingeführt wurde. Auf der anderen Seite wurde nachgewiesen, dass Silbersalze und -komplexe, insbesondere Silbernitrat und Silbersulfadiazin, die Reepithelisierung behindern.²⁴⁻²⁹

Entzündungshemmende Eigenschaften von Silber. Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Silber, die die Heilung verbessern können, sind wegen der starken antimikrobiellen Aktivität von Silber nicht leicht zu ermitteln. Es wurde beispielsweise berichtet, dass Silber das für die Aktivität der Metalloproteinase (MMP) erforderliche Zink der Wundfläche verringert.¹⁷ Die Verringerung der MMP-Aktivität wäre bei Brandwunden oder chronischen Wunden vorteilhaft, da eine erhöhte MMP-Aktivität die Heilung verzögert.²⁸⁻³² Es ist jedoch nach wie vor schwierig, die Rolle der antibakteriellen Wirkung von Silber auf diesen Vorgang aufzuklären, da Bakterien ebenfalls die MMP-Aktivität steigern. Silber blockiert die MMP-Aktivität in einem *in vitro*-Modell. Außerdem wurde berichtet, dass Silber zum Anstieg von Calcium in der Wundfläche führt.¹¹ Über Calcium wiederum wurde berichtet, dass es die Reepithelisierungsrate steigert. Die gegenwärtigen Studien sind dagegen eher

Beobachtungsstudien. Es werden daher kontrollierte Studien benötigt. Diese Daten lassen zumindest eine Hypothesenbildung zur Wirkung zu.

Biochemische Wirkungen von Silber. Vor mehreren Jahrzehnten wurden wichtige biochemische Wirkungen von Silber auf die Wunde dokumentiert. Erst seit Kurzem kann jedoch anhand der neuen Konzepte zur Wundheilung und deren Beeinträchtigungen ein Wirkmechanismus vorgelegt werden. Bisher stand bei der Wundheilung die Beziehung zwischen der Gewebedestruktion durch eine zu starke Entzündung und der Gewebekonstruktion, die durch ein heilungsförderndes Milieu stimuliert wurde, im Mittelpunkt. Die Wirkungen von Silber sind mannigfaltig, und eine noch größere Anzahl an Wirkungen konnte bisher wahrscheinlich noch gar nicht ermittelt werden. Da eine zu starke Entzündung die Wundheilung verzögert, wäre eine entzündungshemmende Wirkung vorteilhaft.²⁸⁻³² Auch die heilungsfördernden Wirkungen weisen keinen Zusammenhang mit der Entzündung auf. Die im Folgenden aufgeführten aktuellen Daten sind hauptsächlich Beobachtungsdaten. Daher müssen mehr solide Studien durchgeführt werden.

Die Wirkung der Silberfreisetzung (Acticoat) auf die Metalloproteinase (Collagenase) MMP 1,8,13. Es wurde eine quantitative Bestimmung mittels Collagenase (Aktivität bei MMP-1, MMP-8 und MMP13) durchgeführt. Da MMP-2 und MMP-9 ähnliche Aktivitäten (Gelatinase) aufweisen, wurde erwartet, dass sie sich vergleichbar verhalten und zu ähnlichen Ergebnissen führen wie bei der Collagenase.

Der Kollagenase-Hemmtest erfolgte durch Hinzufügen von Verdünnungen eines Extrakts aus einem Acticoat-Verband (3 Quadratzoll in 5 ml Wasser) zu einer Test-Mixtur, die fluoreszenzmarkierte Gelatine und Kollagen enthielt, die ebenfalls ausreichend mit Wasser verdünnt wurde. Nach der Inkubation wurde die Aktivität des Enzyms mit der Ausgangsaktivität (kein Inhibitor) verglichen. Der Test wurde auch mit einem bekannten Inhibitor (0,5 mmol Phenanthrolen) durchgeführt. Der Inhibitor senkte die Enzymaktivität um 70 Prozent. Das aus dem Acticoat freigesetzte Enzym senkte die Aktivität um 90 Prozent (Abbildung 6).³³

Hypothese und klinische Beispiele

Bei zwei Wundarten gibt es bekanntlich eine vermehrte Entzündung mit und ohne bakteriellen Stimulus. Es handelt sich um akute tiefe Verbrennungswunden, bei denen der Schorf auf der Wundfläche fest am lebensfähigen umgebenden Gewebe haftet, und um chronische Wunden, die per definitionem Wunden mit vermehrter Entzündung und erhöhter MMP-Aktivität, mit und ohne Bakterien, sind. Da Silber die Heilung von Verbrennungen zweiten Grades fördert, ist zu sehen, dass Silber die nötige Entzündung nicht unterbindet, sondern vielmehr eindämmt. Diesbezüglich müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Mit Silber behandelte Verbrennungswunden. Es gibt umfassende klinische Erfahrungen mit der Anwendung der Freisetzung von nanokristallinem Silber in Verbrennungswunden (Abbildung 7-9).^{13-18,23} Es wird ein begrifflicher Vergleich von reinem Silber und Acticoat bei einem feuchten Wundheilungsmilieu bei Verbrennungswunden aufgeführt (Abbildung 10-12). Eine Verbrennungswunde zweiten Grades, die bei der stationären Aufnahme lebensfähiges Gewebe unter einem dünnen Schorf aufwies, wurde mit Silbersulfadiazin behandelt und mit

einem geschlossenen Verband versorgt. Sieben Tage später war die Wunde jedoch trotz einer geringen Wundbesiedlung tiefer. Wurde dies durch eine Entzündung der Wundfläche verursacht? Ein über einer Verbrennungswunde platzierter Silberverband verringerte das Ausmaß der Entzündung, wie anhand der geringeren Exsudation zu ersehen ist. Außerdem sprachen die klinischen Erfahrungen für eine Verbesserung der Heilung und eine Verringerung der Umformung der Wunde. Zur Bestätigung der Beobachtungen bei Verbrennungswunden sind kontrollierte Studien erforderlich.

Die Behandlung chronischer, nicht heilender, venöser Stauungszulzera mit reinem Silber.

Auch wenn die Erfahrungen mit dem Silberfreisetzungssystem bei chronischen Wunden begrenzt sind, sind die Ergebnisse vergleichbar, d. h. es finden sich geringere Entzündung und mehr Wundheilung (Abbildung 13-15). Es ist offensichtlich, dass zur Bestätigung der Beobachtungen klinische Studien erforderlich sind. Von Bedeutung sind die *in vitro* Befunde, dass Silber die Aktivitäten der MMPs vermindert. Der Zusammenhang zwischen den klinischen Befunden und den biochemischen Veränderungen durch Silber wird interessant sein.

Zusammenfassung

Seit Jahrhunderten ist bekannt, dass elementares Silber und dessen Radikale ausgeprägte antimikrobielle Eigenschaften besitzen, die bei infizierten Wunden sicher von Vorteil sein können. Die geschichtliche Erfahrung spricht für eine direkte Heilungswirkung von Silber, die nicht von der Eindämmung der Entzündung abhängig ist. Die oberflächige Anwendung von reinem Silber in einer kolloidalen Lösung wurde zugunsten der stabileren Silberkomplexe und oberflächlich aufgetragener Cremes verlassen. Der Wandel erfolgte bevor die heutigen Wundheilungskonzepte entwickelt wurden, und die Wirkung von Silber auf die Wundbiologie wurde bis vor Kurzem nicht weiter verfolgt.

Für dieses mangelnde wissenschaftliche Interesse gibt es zwei Gründe. Der erste Grund besteht in der Hemmwirkung der gegenwärtig verwendeten Silbersalze und -cremes auf die Wunden, von denen nachgewiesen wurde, dass sie unterschiedliche Phasen der Wundheilung verzögern.²⁶⁻

²⁹ Leider wurde angenommen, dass alle Silberpräparate dieselbe negative Wirkung haben. Neuste Erkenntnisse zeigen klar, dass das Salz oder der Komplex die Heilung verzögert, und nicht das daran gebundene Silber selbst.²⁶⁻²⁹

Der zweite Grund bestand darin, dass es kein wirksames Freisetzungssystem für reines Silber gab, mit dem das Ansprechen auf Silber hätte geprüft werden können. Die Verfügbarkeit eines stabilen Freisetzungssystems für ein Silber, wie es in Acticoat – Silber-beschichtete Barriere gegen Mikroorganismen vorhanden ist, und die initialen Beobachtungen eines positiven Ansprechens der Wunde haben das Interesse an diesem alten Heilmittel erneut geweckt. Die Ergebnisse der zu erwartenden Studien zu Silber und der Wundbiologie sollten bei allen Fachleuten in der Wundbehandlung auf größtes Interesse stoßen.

Literatur

Tabelle 1.

Freisetzung von Silber in Wunden

Wie wird Silber für Wunden verfügbar gemacht?

- Kolloidale (elektrisch geladene) Silberlösungen
- Silbersalze
- Silberverbindungen, z. B. Silbersulfadiazin
- Freisetzungssysteme für reines Silber, z. B. Acticoat

Kolloidale Silberlösungen

- Häufigstes Freisetzungssystem vor 1960
- Nutzen für die Wundheilung, die vor 1960 veröffentlicht wurden, resultierten von ionischen Silberlösungen
- Elektrisch geladene, reine Silberpartikel (3-5 ppm) wurden durch einen schwachen elektrischen Strom in Suspension gehalten
- Positive Ionen stießen einander ab und blieben bei oberflächiger Anwendung bei Wunden in Lösung
- Da die Lösungen bei Exposition mit Licht instabil werden, sind sie unpraktisch

Silbersalze

- Das Freisetzungssystem ist stabiler, wenn Silber in Form von AgCl , AgNO_3 , AgSO_4 vorliegt
- Silbernitrat ist am weitesten verbreitet, aber in Konzentrationen über 2 % gefährlich
- 0,5 %ige Silbernitrat ist die Standardlösung für Verbrennungswunden (bei höheren Konzentrationen Gewebetoxizität)
- Nitrat ist für die Zellen der Wunde toxisch und scheint die Heilung zu verzögern
- Lichtunbeständig
- Um die Aktivität konstant zu halten, ist eine wiederholte Anwendung erforderlich
- Es kann sich eine Bakterienresistenz entwickeln

Tabelle 2.

Silberkonzentrationen in gegenwärtigen Silberpräparaten

- 0,5 %ige Silbernitratlösung
 - Silberkonzentration $3180 \mu\text{g Ag}^+/\text{ml Wasser}$
 - Ag^+ -Verfügbarkeit $3180 \mu\text{g Ag}^+/\text{ml Wasser}$
 - unmittelbare Freisetzung
- Silbersulfadiazin 1 %ige Creme
 - Silberkonzentration $3030 \mu\text{g Ag}^+/\text{g}$
 - Silberverfügbarkeit $3030 \mu\text{g Ag}^+/\text{g}$
 - Freisetzung über 12-24 Stunden
- Silberfreisetzung (Acticoat)
 - Silberkonzentration 13 %
 - Silberverfügbarkeit $100 \mu\text{g Ag}^+/\text{ml Wasser}$
 - Stabile Freisetzung über mindestens 48 Stunden

Tabelle 3.

Anwendungen von Silber

Silbersulfadiazin

- Einführung von Silbersulfadiazin in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts als Antibiotikum für Verbrennungen und Wunden
- Silber in Komplexbindung mit Propylenglykol, Stearylalkohol und Isopropylmyristat
- Der Silberkomplex wirkt an der Bakterienwand und nicht am Energiesystem wie das Silberion
- Die Applikation muss mindestens zweimal pro Tag erfolgen
- Es kann zur Entwicklung einer Bakterienresistenz kommen
- Eine Intoxikation mit Propylenglykol kann im Gegensatz zu Silber zu Knochenmarkstoxizität führen
- Es kann zu einer Beeinträchtigung der Reepithelisierung und zu Kollagenablagerungen kommen
- Der Sulfadiazinkomplex kann im Gegensatz zu Silber zu einer Entzündung führen

Silberfreisetzungssystem (Acticoat)

- Ein dreilagiger Verband, der aus einem inneren Kern aus Kunstseide/Polyester und zwei Lagen eines mit Silber beschichteten Maschengeflechts besteht
- Nanokristallines Silber zur kontrollierten Freisetzung auf eine Doppelschicht aus Polyethylen aufgebracht
- Ionisches Silber und Silberradikale werden bei Exposition mit Wasser in hoher Konzentration freigesetzt
- Hält die Feuchtigkeitsschicht für die Wundheilung zwischen Wunde und Silbermembran konstant
- Verringert die Exsudatbildung (entzündungshemmend)
- In hohem Maße bakterizid
- Ist mehrere Tage lang wirksam und kann mehrere Tage lang auf der Wunde belassen werden

Abbildung 1.

Die Anwendung von Silberpräparaten bei Wunden

Silberprodukte für Verbrennungswunden

Freisetzung von reinem Silber (Ag^+)

Silbernitrat

Silbersulfadiazin

Antimikrobiell

Nitrat ist toxisch für die Zelle

Sulfadiazin beeinträchtigt proinflammatorisch die Wundheilung

Wundfläche

Positive Ag⁺-Wirkungen

Örtliche Toxizität nicht von Ag⁺

[Original-Text **nicht** leserlich!]

Normal

Haut

Argyrie

Sichtbare systemische, kosmetische Probleme durch Ag⁺-Belastung

Abbildung 2.

Die Struktur des Silber-Freisetzungssystems von Acticoat kann mittels Rasterelektronenmikroskop dargestellt werden. Die Silberschicht besteht aus Nanokristallen, die eine rasche Exposition mit Wasser mit darauffolgender Freisetzung von Silberionen und Silberradikalen ermöglicht.

Abbildung 3 und 4.

Rate und Ausmaß der Abtötung der Mikroorganismen sind beim Silber in Acticoat signifikant größer als bei anderen Silberpräparaten.

Kurve der Absterberate von *P. AERUGINOSA*

Lebensfähige Bakterien (log (KBE))

Expositionszeit (h)

Kurve der Absterberate von *S. AUREUS*

Silberfreisetzung Acticoat

Silbernitrate

SSD

Mafenidazetat

Kontrolle

Lebensfähige Bakterien (log (KBE))

Expositionszeit (h)

Abbildung 5a und 5b.

Acticoat wurde über einem Maschen-Hauttransplantat bei einer akuten Verbrennung appliziert. Nach Entfernen von Acticoat (5b) zeigt sich eine höhere Epithelisierungsrate.²³

Abbildung 6.

Auswirkungen der Standard-Kollagenaseinhibitoren Phenanthrolen und Silber in Acticoat auf die MMP-Suppression. Die Metalloproteinase wird durch aus dem Silberfreisetzungssystem freigesetztes Silber signifikant gehemmt.

Auswirkungen des Silberfreisetzungssystems (Acticoat) auf die Collagenase (MMP-Aktivität *in vitro*)

Ungehemmte Reaktion
Standard-Inhibitor
Silber Acticoat

Abbildung 7.

Aufnahme am Aufnahmetag. Acticoat wurde auf die Verbrennungswunde gebracht.

Abbildung 8.

7. Tag. Verbrennungswunde mit appliziertem Acticoat. Hinweis: kleinste Exsudate auf der Wundfläche, an der die Wundauflage zurückgezogen wurde. Der Acticoat Wundverband wurde jeden dritten Tag gewechselt und ein- bis zweimal pro Tag angefeuchtet.

Abbildung 9.

Die Reepithelisierung war am 21. Tag vollständig (mit Ausnahme an der Seite, an der frühzeitig eine Exzision und Hauttransplantation durchgeführt wurden). Die Pigmentierung setzt wieder ein.

Abbildung 10-12. Der Acticoat Wundverband sorgt für ein feuchtes Wundheilungsmilieu und setzt Silber frei, welches eine zu starke Entzündung verringert und Mikroorganismen abtötet (Abb. 10).

Wenn eine mittlere bis tiefe Verbrennungswunde zweiten Grades dagegen mit oberflächlich aufgetragenen Silbercremes behandelt wird, ist eine Entzündung der Wundfläche typisch. Eine zu starke Entzündung kann dazu führen, dass sich die Wunde in die Tiefe ausdehnt. Dieser allgemein bekannte Vorgang wird als Konversion bezeichnet. Dies bedeutet anders ausgedrückt, dass die Verletzungszone, d. h. der durch Hitze verletzte Bezirk neben dem abgestorbenen Wundflächengewebe, in einen Nekrosebezirk oder eine Nekrosezone umgewandelt wird. (Abb. 11,12). Ein Überschuss an MMPs führt zur Deaktivierung der Wachstumsfaktoren und zum Abbau von neuem Kollagen, wodurch die Wundheilung beeinträchtigt wird.

10

Wunde unter Silberfreisetzung

- Schwächere Entzündung
- Weniger Bakterien
- Erhöhte MMP-Aktivität wird gesenkt
- Weniger Exsudat
- Größere Heilungsrate

Acticoat

Kontrollierte Wundschorfauflösung

Kontrollierte Proteasenaktivität

Wachstumsfaktoren

Feuchtigkeitsschicht

11

Konversion der Wunde infolge:

- Stärkere Entzündung
- Unkontrollierte Besiedlung mit Bakterien
- Höhere Metalloproteinasen- (MMP-)Aktivität
- Mehr Exsudat auf der Wundfläche

Erhöhte Proteinase-Schädigung am unter dem Wundschorf liegenden Gewebe

Wundschorf

Abbau überwiegt Synthese

MMP-Aktivität

Wachstumsfaktoren

12

Das Problem der zu starken Entzündung

- vermehrte Neutrophile
- geringere Zellmigration
- höhere Proteasenaktivität
- veränderte Aktivität der Wachstumsfaktoren
- schlechtere Epithelisierung

Wundschorf, entzündliches Exsudat und Proteinkoagulierung

Diffuses Ödem

Potenzielle Fläche der Wundkonversion

Tote Neutrophile
Bakterien
Proteasen

Abbildung 13.

Schmerzhaftes, sich ausdehnendes, seit einem Jahr bestehendes Ulkus, bei dem alle herkömmlichen Therapiemöglichkeiten scheiterten.

Abbildung 14.

Acticoat wurde appliziert und zweimal pro Tag angefeuchtet.

Abbildung 15.

Nach zwei Wochen zeigt die Wundbiologie ein ganz anderes Bild. Anstelle der chronischen Exsudate findet sich eine akute Wundheilungsfläche. Der Wundverschluss erfolgte nach acht Wochen.