

# Die Wahrheit über Silber

Liza G. Ovington

## Ostomy Wound Management 2004; 50 (9A Suppl): IS-10S

“Bioburden”, das Konzept von der biologischen Last, die auf die Wunde nicht nur durch die Bakterienzelle einwirkt, sondern auch durch chemische Substanzen, die von Bakterien in der Wunde produziert werden, erhält gegenwärtig viel Aufmerksamkeit in der Wundbehandlung. Bakterienzellen produzieren und sondern eine Vielzahl von Enzymen und Giften in die Wunde ab, die den Heilungsprozess durch direkte schädigende Wirkungen auf Zellen und Gewebe sowie durch Wechselwirkungen mit dem endogenen biochemischen Gleichgewicht in der Wunde behindern.

Hinsichtlich der Bakterienkontrolle in der Wunde sind verschiedene Ansätze verfügbar:

Eine physikalische Reduktion der Anzahl von Bakterien oder das Verhindern eines weiteren Eintrags von Bakterien in die Wunde sind eine Strategie. Ein scharfes Debridement ist dabei die Hauptstütze zur Reduktion von Bakterien in der Wunde, weil es nicht nur die Bakterien entfernt, sondern auch nekrotisches Gewebe, welches für die Entwicklung von Bakterienkolonien bedeutsam ist. Eine große Anzahl moderner Wundversorgungsprodukte stellen ein physisches Hindernis für den Eintrag exogener Bakterien in die Wunde dar. Diese Art von Wundaufgaben können im Vergleich zu Mullkompressen Wundinfektionen reduzieren.

Zusätzlich zu diesen physikalischen Maßnahmen können chemische Methoden eingesetzt werden, dazu zählen lokale Antibiotika und Antiseptika. Systemische Antibiotika werden genutzt, um den Patienten bei systemischer bakterieller Infektion zu behandeln oder davor zu schützen. Systemische Antibiotika erreichen allerdings selten adäquate Wirkstoffniveaus im Granulationsgewebe der Wunde, um, sich oberflächlich ausbreitende Bakterien, wirksam zu bekämpfen. Daher ist die Anwendung von Maßnahmen des topischen Bakterienmanagements in der Wundbehandlung zusätzlich zu systemischen Antibiotika gerechtfertigt.

**Topische Antibiotika.** Topische Antibiotika sind viele Jahre in der Wundversorgung genutzt worden, weil sie selektiv zytotoxisch sind und vorrangig die fremden Bakterienzellen in der Wunde angreifen und nur geringe Wirkungen auf menschliche Zellen haben. Topische Antibiotika haben allerdings auch einige Nachteile. Viele sind nur gegen einzelne Bakterienarten wirksam, die Wunden aber mit mehreren Arten kolonisiert. Auch sind die Spendersysteme von einigen Antibiotika nicht immer geeignet andere Aspekte des Wundmanagements zu unterstützen, wie z.B. die Ableitung von Wundsekret, dessen erhöhter Anfall häufig mit einer gesteigerten Keimbesiedlung assoziiert ist. Lösungen, Cremes und Salben haben nicht die Fähigkeit Wundsekret aufzunehmen oder in anderer Art und Weise zu managen. Zusätzlich besteht das Resistenzproblem, induziert durch eine zu häufige Nutzung der Antibiotika, so dass sie oft für eine systemische Nutzung reserviert bleiben.

**Topische Antiseptika.** Die andere Kategorie von chemischen Substanzen sind topische Antiseptika. Der Nutzen von topischen Antiseptika besteht darin, dass sie eine Breitbandwirkung haben und fast alle Bakterienarten bekämpfen können. Trotz weit verbreitetem Einsatz treten gewöhnlich gegen topische Antiseptika keine bakteriellen Resistenzen auf. Einige Kliniker halten die Breitbandwirkung oder nicht selektive

Zytotoxizität für einen Nachteil. Weil die Antiseptika nicht zwischen fremden und humanen Zellen unterscheiden, stellen sie eine potentielle Gefahr für die Wundheilung dar. Allerdings basieren die meisten zitierten Daten zur Schädlichkeit von Antiseptika auf in vitro Untersuchungen und nicht auf die Wirkung auf Zellen in ihrer natürlichen Umgebung (d.h. im Gewebe). Die potentiellen schädlichen Wirkungen der Antiseptika auf die heilende Wunde, sind vielleicht mehr auf ihr Spendersystem, als auf ihre chemische Wirkung zurückzuführen. Eine aktuelle in vivo Studie demonstrierte, dass Antiseptika nicht die Wundheilung verzögern. Diese Untersuchung schätzte die Wirkungen von fünf verschiedenen antiseptischen Lösungen auf die Wundheilung bei Teilhautdefekten im Vergleich zur Kontrolle (Gaze mit Kochsalzlösung) beim Tiermodell (Schwein) ein. In die Wunden wurde Gaze eingelegt, welche alle acht Stunden mit einem der folgenden Antiseptika angefeuchtet wurde: 5% Mafenidacetat (Sulfamylon-Lösung, Bertek Pharmaceuticals, Morgantown), 10% PVP-Jod mit 1% freiem Jod (Betadine, The Purdue Frederick Company, Norwalk), 0.25% Natriumhypochloridlösung (halbe Konzentration der Dakin-Lösung), 3% Wasserstoffperoxid und 0.25% Essigsäure. Weil die Gaze mit den antiseptischen Lösungen ununterbrochen feucht gehalten wurde, sind alle Wundheilungsverzögerungen im Vergleich zur Kontrolle auf das Antiseptikum zurückzuführen. Re-Epithelisierung, Neo-Angiogenese, Dermis-Regeneration, Fibroblastvermehrung, Kollagenproduktion und bakterielle Besiedlung wurden nach 4 und 7 Tagen gemessen. Interessanterweise konnten für den Parameter Re-Epithelisierung, der Punkt, an dem die Wunden als klinisch geheilt gelten, bei keinem der untersuchten Antiseptika eine negative Wirkung im Vergleich zur Kontrolle festgestellt werden.

Das typische Spendersystem für Antiseptika besteht aus Mull und wird in der Regel täglich ein- oder zweimal neu angefeuchtet. Weil Antiseptika sich aber an Proteine binden, haben Antiseptika im Wundenbett nur eine kurze Wirkdauer (1 bis 2 Minuten). In der Wunde kann sich das Antiseptikum schnell an andere Proteinquellen (wie Blut, Serum, extrazelluläre Matrix) binden und steht deshalb für die Abtötung von Bakterienzellen nicht mehr zur Verfügung. Ferner erhält Mull kein optimal feuchtes Wundmilieu, noch stellt es ein physisches Hindernis für eine Sekundärbesiedlung mit Bakterien dar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass beide Arten von topischen antimikrobiellen Substanzen ihre Vor- und Nachteile haben. Lokale Antibiotika sind selektiv zytotoxisch, besitzen aber nur ein enges Wirkspektrum und fördern die Entstehung von Resistenzen. Während lokale Antiseptika ein breites Wirkspektrum haben und die Gefahr der Resistenzbildung wesentlich geringer ist, wirken sie nicht selektiv und haben nur eine sehr kurze Wirkdauer und ein schlechtes Spendersystem. Aber, während die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen immer noch ein andauerndes Problem ist, gibt es neuerdings Lösungen bezüglich der Spendersysteme von lokalen Antiseptika. Die Forschung stellt jetzt Spendersysteme bereit, die mittels eines Depots eine anhaltende und kontinuierliche Wirkung des Antiseptikums garantieren. Außerdem ermöglicht der Spender dieser Antiseptika ein feuchtes Wundmilieu, damit die Wunde nicht austrocknen kann.

Silber gehört zu den Antiseptika, für die eine Reihe von Spendersystemen mit kontinuierlicher Freisetzung entwickelt wurden. Diese Trägersysteme umfassen verschiedene Silbersalze und Silberkomplexe und sind in eine Reihe feuchtigkeitserhaltende Trägersysteme integriert worden, wie z.B. Schäume, Filme, Alginate, Hydrokolloide, Hydrofasern und Hydrogele. Diese Wundaufgaben unterscheiden sich hinsichtlich der Einlagerung, der Menge und der Art und Weise der Freisetzung des

Silbers. Dieser Artikel erläutert, ob diese Faktoren einen klinischen Unterschied für die Produktauswahl darstellen.

### **Die Chemie des Silbers**

Silber ist ein Element, das 47 Protonen im Atomkern enthält. Zusätzlich zu den Protonen befinden sich andere Teilchen im Silberatom. Atome enthalten auch Neutronen im Kern und Elektronen, die den Kern umkreisen. Die Anzahl der Elektronen kann die elektrische Ladung des Atoms verändern, ohne dass die Identität des Atoms sich verändert. Atome mit einer höheren Anzahl von Elektronen als Protonen sind negativ geladen, jene mit weniger Elektronen als Protonen sind positiv, und Atome mit einer gleichen Zahl an Elektronen und Protonen sind neutral. Silber ist im allgemeinen ein neutrales Atom mit 47 Elektronen und 47 Protonen oder ein positiv geladenes Atom mit 46 Elektronen und 47 Protonen. Die neutrale Version wird elementares oder metallisches Silber genannt, abgekürzt als Ag (0). Diese Form wird in der Regel für Gebrauchsgegenstände und Schmuck verwendet, sie wirkt nicht antimikrobiell. Die Version von Silber, bei der ein Elektron fehlt, und die deshalb positiv geladen ist, wirkt antimikrobiell. Silber mit einer positiven Ladung wird als ionisches Silber oder spezifischer, als Silberkation benannt, abgekürzt mit Ag (I) oder Ag<sup>+</sup>. Alle auf Silber basierenden antimikrobiellen Wundauflagen, wie Alginate, Hydrofasern, Schäume, Filme oder andere Materialien, wirken durch Silberkationen. Mit anderen Worten, alle silberhaltigen Wundauflagen setzen das gleiche aktive Agens, das Silberkation, ein.

Silberkationen (Ag<sup>+</sup>) binden an Bakterienzellen und schädigen diese. Der Wirkmechanismus für Ag<sup>+</sup> besteht darin, dass es an bestimmte chemische Orte (Thiolgruppen, die Schwefel und Wasserstoff enthalten) von Bakterienproteinen andockt. Sobald das Silberkation am Protein andockt hat, verändert es seine Struktur und das Ergebnis sind strukturelle und funktionelle Veränderungen in der Zelle. Zum Beispiel wenn Ag<sup>+</sup> an der Zellwand bindet, wird die Zellwand aufgebrochen und Zellinhalt fließt heraus, was zum Tode der Zelle führt. Ag<sup>+</sup> kann auch an bakterielle Enzyme (Proteine) binden und beeinträchtigt deren Funktion, so dass Atmungsprozesse und die Ernährung beeinträchtigt werden, was wiederum zum Absterben der Bakterienzelle führt. Auch wird die Zellteilung und damit die Vermehrung der Bakterien gestört.

Die Existenz von vielen dieser Bindungsstellen ist einer der Gründe dafür, dass bakterielle Resistenzen gegenüber Silber selten sind und im allgemeinen auch gegenüber Antiseptika. Die meisten Antiseptika wirken durch diese Art von Multi-Punkt-Angriff auf eine Zelle im Gegensatz zu den meisten Antibiotika, die einen Einzel-Punkt-Angriff durchführen. Es sind daher mehrere Mutationen notwendig, um eine Resistenz gegenüber Silber zu entwickeln.

### **Integration von Silber in einen Wundverband**

Silberbasierte, antimikrobielle Wundauflagen unterscheiden sich in der Art und Weise wie sie Silber deponieren und wie Silberionen kontinuierlich abgegeben werden. Diese Depots können metallisches (elementares) Silber oder eine Silberverbindung enthalten. Reines metallisches Silber ist in den meisten Flüssigkeiten relativ unlöslich und Ag<sup>+</sup> werden nur in sehr kleinen Mengen bei Kontakt mit Feuchtigkeit durch einen Oxydationsprozess freigesetzt. Eine Grundstrategie um mehr Silberkationen aus metallischem Silber abzuspalten, ist die Vergrößerung der Oberfläche von Silber, damit der notwendige Oxydationsprozess schneller stattfinden kann. Viele Wundauflagen nutzen diese Methode. Dieser Mechanismus verbirgt sich hinter nanocrystallinem Silber.

Sehr kleine Silberteilchen - überzogen mit einem Polymer oder Fasern – vergrößert die Oberfläche des Silbers und bei Kontakt mit Wundflüssigkeit kommt es zu einem Oxydationsprozess der Ag<sup>+</sup> freisetzt. Eine weitere Methode zur Bildung eines Reservoirs für Silberkationen ist die Bildung eines Silberkomplexes oder einer Verbindung, wo das Silberkation an ein Anion oder ein anderes negativ geladenes Teilchen gebunden ist. Diese Silberkomplexe können in Materialien wie Hydrokolloide, Hydrogele oder Schäume integriert werden. Wenn diese Materialien Kontakt zu einer wässrigen Lösung haben, löst sich der Komplex und Ag<sup>+</sup> werden freigesetzt. In Abhängigkeit von der Bindung zum Anion werden die Silberkationen in unterschiedlichen Mengen freigesetzt.

### **Unterschiede zwischen silberhaltigen Wundauflagen**

Die Trägermaterialien beeinflussen das Feuchtigkeits- oder Exsudatmanagement in der Wunde. Silberhaltige Wundauflagen unterscheiden sich in der Menge des enthaltenen Silbers und in der Rate der abgegebenen Silberkationen.

Welchen Einfluss haben diese Unterschiede auf den klinischen Einsatz der Produkte? Eine überzeugende Antwort zu dieser Frage gibt es nicht, da klinische Untersuchungen zum Vergleich aller Produkte bisher in der Literatur fehlen.

### **In vitro Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirksamkeit**

Zur Prüfung der antimikrobiellen Wirksamkeit werden hauptsächlich zwei Methoden durchgeführt.

Messung der Hemmzone: Für diese Prüfung wird eine Agarplatte gleichmäßig mit einer einzelnen Bakterienart beimpft, anschließend erfolgt die Applikation einer angefeuchteten Probe der zu prüfenden Wundauflage in die Mitte der Platte. Die Bakterienkultur plus der Wundauflagenprobe kommen in den Inkubator zwecks Stimulierung des Bakterienwachstums. Silberkationen werden freigesetzt und Bakterienzellen abgetötet. Wenn alle Bakterienzellen abgetötet, kein Bakterienwachstum mehr sichtbar oder eine bakterienfreie Zone rund um die Wundauflage sichtbar ist, erfolgt die Auswertung. Forscher messen die Distanz der Hemmzone bis zur Mitte, auf die die Probe der Wundauflage platziert wurde.

Die andere Art von in vitro Untersuchungen ist die Ermittlung der logarithmischen Reduktion der Keimzahl in einer Lösung. Bei dieser Untersuchung wird einem Reagenzglas, das die Lösung einer einzelnen Bakterienart in einer genau festgelegten Konzentration enthält, eine Probe der antimikrobiellen Wundauflage hinzugefügt. Zu bestimmten Zeitpunkten wird eine bestimmte Menge der Bakterienlösung entnommen und die Anzahl der lebenden Bakterien ausgezählt. Die Rate der getöteten Bakterien wird in Beziehung zur Zeit gesetzt und in logarithmischen Stufen dargestellt.

Diese Studien werfen mehrere Fragen auf: Kann diese Art von Untersuchung Aussagen zur Leistungsfähigkeit unter in vivo Bedingungen machen? Kann die Abtötung einer einzelnen Bakterienart auf einer Agarplatte oder in einer flüssigen Lösung eine Aussage darüber treffen, welche Wirkung das antimikrobielle Agens im oberflächlichen Gewebe einer Wunde hat?

Die in vitro Bedingungen sind im Laboratorium völlig anders als jene in einer Wunde. Typischerweise wird ein antimikrobielles Produkt in vitro gegen eine einzelne Bakterienart geprüft, Wunden enthalten aber nur selten eine einzelne Bakterienart. Wenn nur eine Art anwesend ist, können keine bakteriellen Synergien, wie Quorum sensing (*Als Quorum sensing wird die Fähigkeit von Bakterien bezeichnet, miteinander zu kommunizieren und sich auf ihre Umwelt einzustellen*) und

polymikrobielle Biofilmformationen auftreten. In der in vivo Umgebung einer Wunde existieren viele Bakterienarten gleichzeitig - grampositive, gramnegative, aerobe, anaerobe. Sie „sprechen“ alle mit einander, entwickeln Quorum sensing und Biofilm. Die in vitro Bedingungen schließen keine komplizierenden Faktoren ein, die mit dem antimikrobiellen Agens interferieren oder diesen unterdrücken können. Die Wundenumgebung enthält nicht nur die Bakterie als Ziel, sondern auch andere Zellen, wie Fibroblasten, Makrophagen und Epithelzellen sowie eine Reihe von extrazellulären Matrixproteinen, Blut, Serum, Anionen und anderen chemischen Spezies wie freie Radikale. Vom zellulären und biochemischen Standpunkt aus, ist die in vivo Wundenumgebung ein sehr schwieriger Rahmen in dem Bakterien zu töten sind.

Das antimikrobielle Agens kann mehrere Ziele haben, die von seiner Wirkungsweise abhängig sind. Für ein antimikrobielles Agens, wie Silber, das eine unspezifische Wirkung hat, existiert eine Wundenumgebung, die nicht in vitro nachvollzogen werden kann. Die in vitro Umgebung stellt ein im „besten Fall Szenario“ für die Abtötung von Bakterien dar. Aus diesem Grund sind in vitro Daten zur antimikrobiellen Effizienz nicht zuverlässig genug, um eine Aussage über die klinische Leistungsfähigkeit zu machen. Ferner sagt die in vitro Einschätzung der antimikrobiellen Effizienz des Agens nichts über dessen potentiellen Wirkungen, positiver als auch negativer Art, auf andere Parameter der Wundheilung aus. In vitro Untersuchungen sind sinnvoll, um zu demonstrieren, ob ein Produkt antimikrobiell wirksam ist und welche Organismen gegen dieses Agens anfällig sind.

### Der Silbergehalt

Ist der Silbergehalt einer Wundaufgabe ein Grund, diese bevorzugt auszuwählen, d.h. korreliert eine höhere Menge an Silber notwendigerweise mit einer verbesserten klinischen Wirksamkeit? Wichtiger als die Gesamtmenge des enthaltenen Silbers ist die Menge an Silber, die freigesetzt wird. Verschiedene kommerziell verfügbare, silberhaltige Wundaufgaben wurden in vitro unter den gleichen Testbedingungen analysiert, um festzustellen, wie viel Silber sie in einer simulierten Wundenflüssigkeit freisetzen. Es wurde festgestellt, dass der Gehalt an Silber in verschiedenen Auflagen differiert und auch zu bestimmten Zeitpunkten in unterschiedlicher Menge abgeben wird (Abb. 1).

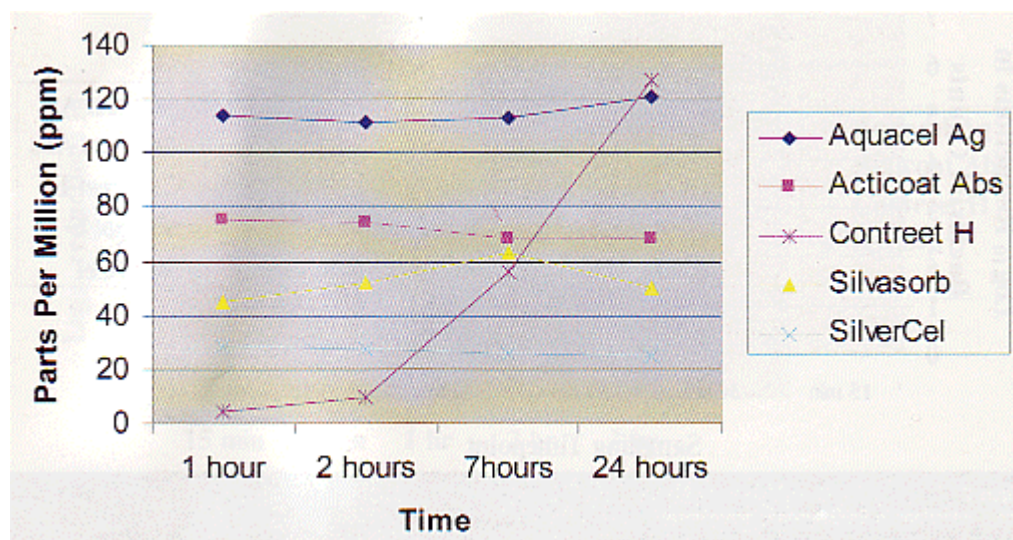


Abb. 1: Silberfreisetzung von verschiedenen Wundaufgaben

Sind die Unterschiede signifikant und ergeben sich dadurch Differenzen in der klinischen Wirkung dieser Produkte im Wundbett?

Die gesamte klinische Wirkung einer bestimmten Dosis von Silberkationen in einer Wunde wird in Beziehung zur relativen Menge von anwesenden Bakterien gebracht. Wenn allerdings die Anzahl der Bakterien niedrig ist, werden möglicherweise andere Zellen beeinflusst und potentielle Heilungsverzögerungen können vorkommen, Silberkationen binden auch an andere Zellen, wie z.B. Fibroblasten und Epithelzellen. Ein aktuelle Studie untersuchte den Einfluss von Silberkationen auf Fibroblasten und Epithelzellen unter verschiedenen Bedingungen. Fibroblasten und Epithelzellen wurden in individuellen Monolayerkulturen und in einer Bilayerkultur mit veresterter Hyaluronsäure-Matrix geprüft. Die Untersuchung mit Fibroblasten erfolgte noch zusätzlich in einem dreidimensionalen Kollagengitter. In jeder dieser Situation wurden die Zellen Silbernitratlösung oder einer nanocrystallinen, silberhaltigen Wundauflage ausgesetzt (dies demonstriert die Freisetzung von Silberkationen aus unterschiedlichen Reservoiren). Beide Silber freisetzenden Agenzien töteten die Zellen, unabhängig von der jeweiligen Situation. Aber die toxische Dosis hing davon ab, ob die Zellen sich in einem Monolayer oder in einem dreidimensionalen Konstrukt befanden. Zellen in einem Monolayer benötigten die niedrigsten Dosis von Silberkationen um abzusterben. Die Zellen in einer dreidimensionalen Umgebung benötigten eine höhere Dosis an Silberkationen um abzusterben; also schützt der dreidimensionale Verbund die Zellen. Da die Epithelzellen die Wunde wie durch ein Monolayer neu bedecken, sollten silberhaltige Wundauflagen auf epithelisierenden Wunden mit Bedacht eingesetzt werden. Mindestens ein Fall aus der Literatur unterstützt diesen Vorbehalt. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung einer silberhaltigen Wundauflage bei einer Wunde mit einer niedrigen biologischen Belastung die Epithelisierung verzögerte. Innes et al. verglichen die Wirkung eines nicht-antimikrobiellen Schaumes mit einer nanocrystallinen silberhaltigen Wundauflage auf Spalthaut-Donorarealen. Sie stellten fest, dass die Re-Epithelisierung unter der Silberauflage signifikant langsamer war (14,5+/-6,7 Tage versus 9,1+/-1,6 Tage; P= 0.004). Unterschiede in den Keimzahlen zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht gefunden, was darauf hinweist, dass das Silber die Wundheilung verzögert haben könnte.

### **Rate der Freisetzung von Silberkationen**

Entspricht eine schnellere Freisetzung von Silberkationen in die Wunde notwendigerweise einem verbessertem klinischen Ergebnis? In einer in vitro Untersuchung mit *Pseudomonas aeruginosa* wurden fünf unterschiedliche, kommerziell verfügbare silberhaltige Wundauflagen getestet. Nur eine dieser Wundauflagen erzielte eine Reduktion der Bakterienzahl um 3 log-Stufen innerhalb von 15 Minuten, bei der Messung nach 2 Stunden erreichten alle Auflagen eine Reduktion um 5 log-Stufen (Reduktion der Bakterienzahl um 99,999%) (Abb. 2). Ähnliche Daten sind verfügbar für *Escherichia coli* (Abb. 3). Ist die Wundauflage, die Silberkationen schneller freisetzt, eine bessere Wahl für das Management in einer kolonisierten oder infizierten Wunde? Macht dies einen klinischen Unterschied, insbesondere dann, wenn Wundauflagen typischerweise nicht nach 15 Minuten, aber nach 24 oder 48 Stunden gewechselt werden? Alle geprüften Wundauflagen erreichten die gleichen Keimzahlreduktion innerhalb von 2 Stunden - immer noch weniger als die typischen Verbandwechselintervalle.

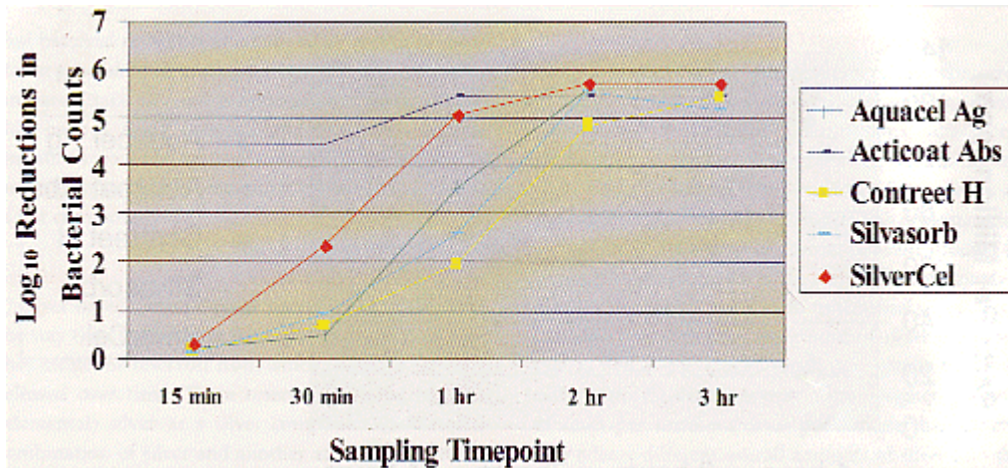


Abb. 2: Reduktion der Anzahl von Bakterien der Art *Pseudomonas aeruginosa*

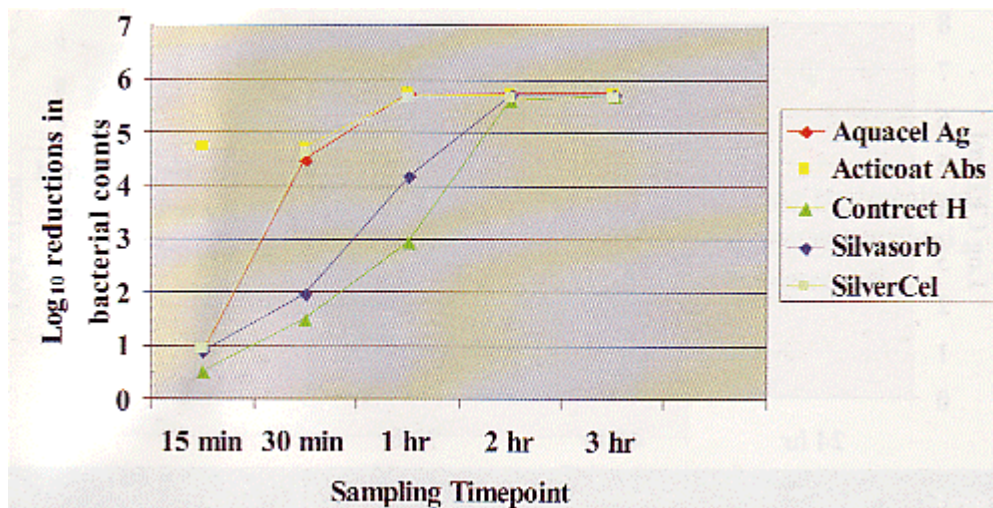


Abb. 3: Reduktion der Anzahl von Bakterien der Art *Escherichia coli*

## Biofilm

Biofilm behindert signifikant die Wirksamkeit von antimikrobiellem Silber in der Wunde, dies ist eine weitere Komplikation bei der Übertragung von in vitro Daten auf die klinische Wirksamkeit. Biofilm steht in Beziehung zu einem dreidimensionalen Verband mehrerer Bakterienarten, die im Gegensatz zu den freischwimmenden (planktonischen) Bakterien der in vitro Studien, in einer adherenten extrazellulären Polysaccharidmatrix leben. Eine Möglichkeit sich Biofilm vorzustellen, ist die Analogie zur Frucht in Gelatine, während die Frucht die Bakterie darstellt, ist die Gelatine die extrazelluläre Polysaccharidmatrix. Bakterien in einem Biofilm umfassen mehrere Typen, einschließlich grampositive, gramnegative, anaerobe und aerobe. Kanäle in der Polysaccharidmatrix ermöglichen die Weiterleitung von Nährstoffen und von Chemikalien, die für Kommunikation verantwortlich sind. Bakterien in einem Biofilm sind gegen eine antimikrobielle Therapie weniger anfällig als planktonische Bakterien, da diese nicht durch eine Polysaccharidmatrix geschützt werden.

Mertz und Davis entwickelten ein Schweine-Modell zur Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit verschiedener Agenzien gegenüber Bakterien innerhalb eines Biofilms versus planktonischer Bakterien. Sie nutzten das Modell, um die Wirkung von zwei silberhaltigen Wundauflagen - eine silberhaltige Hydrokolloidaufgabe und eine nanocrystalline Silberaufgabe - gegenüber planktonischen als auch Biofilm-Phänotypen von *P. aeruginosa* bei Verbrennungswunden zweiten Grades zu untersuchen. Der silberhaltige Hydrokolloidverband reduzierte die Keimzahl um durchschnittlich 2 log-Stufen in der Gruppe mit den planktonischen Bakterien nach 24, 48 und 72 Stunden im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (Abb. 4). Die nanocrystalline Wundaufgabe dagegen, reduzierte nur leicht die Zahl der planktonischen Bakterien nach 24 und 48 Stunden, aber nicht nach 72 Stunden. Bei der Untersuchung der Effizienz dieser Wundaufgaben gegenüber Biofilm assoziierten Bakterien, zeigten beide Auflagen eine eingeschränkte Wirkung im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (Abb. 5). Anscheinend wirken bei einem Bakterienverbund in einer dreidimensionalen Struktur die gleichen Schutzmechanismen gegenüber unterschiedlichen silberhaltigen Wundaufgaben. Silber bindet an Proteine und Biofilm-Bakterien sind von einer nicht-proteinhaltigen Matrix umgeben, dies bietet Schutz gegenüber antimikrobiellen Substanzen.

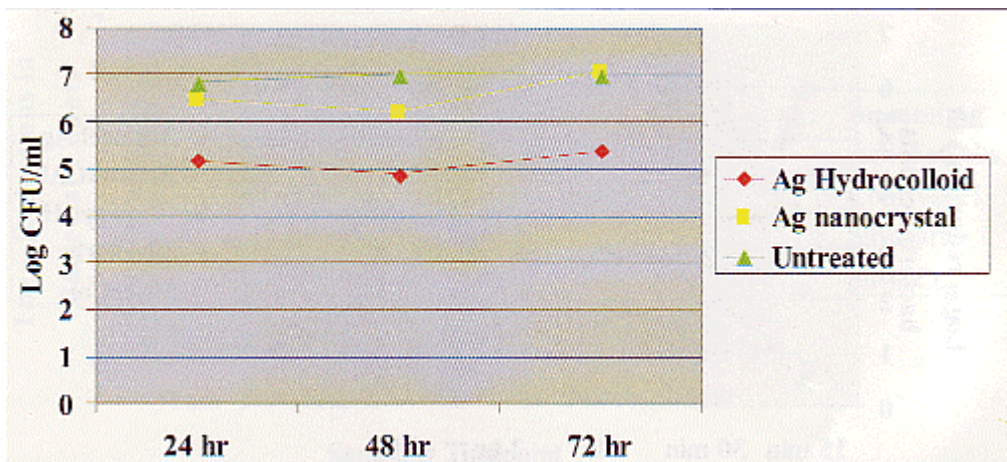


Abb. 4: Reduktion der Anzahl von planktonischen Bakterien der Art *Pseudomonas aeruginosa*

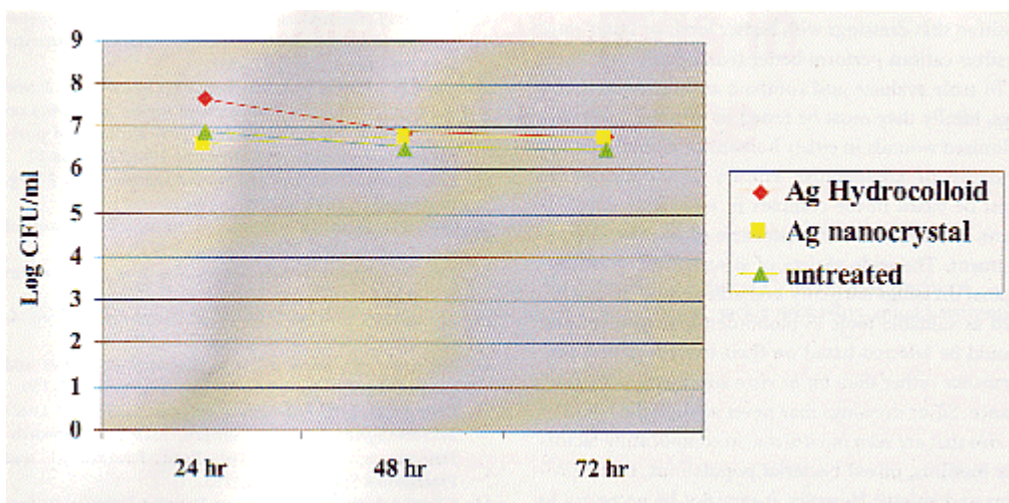


Abb. 5: Reduktion der Anzahl von Biofilm assoziierten Bakterien der Art *Pseudomonas aeruginosa*



## **Vorbehalte gegenüber dem Einsatz von antimikrobiellen silberhaltigen Wundauflagen**

Zusätzlich zur potentiellen Toxizität von Silberkationen gegenüber humanen Zellen, wird eine andere, potentiell ungünstige Wirkung diskutiert, ob silberhaltige Wundauflagen Bakterienresistenzen hervorrufen können. Antiseptische Resistenz in Bakterien ist selten, aber nicht unmöglich. Während silberhaltige Wundauflagen noch nicht sehr lange auf dem Markt zur Verfügung stehen, werden schon seit vielen Jahren Silberverbindungen in der Wundheilung eingesetzt, insbesondere für Verbrennungswunden. Aus der Literatur ist zu entnehmen, dass sich eine Vielzahl resistenter Bakterienarten bei Verbrennungspatienten entwickelt haben, deren Wunden entweder mit Silbersulfadiazin oder Silbernitrat behandelt wurden. Obwohl in der Literatur noch nicht über resistente Linien berichtet wurde, die sich unter der Behandlung mit silberhaltigen Wundauflagen entwickelten, konnten kanadische Kliniker resistente Linien von *Pseudomonas* aus Wunden kultivieren, bei denen eine Behandlung mit nanocrystallinen Silberauflagen erfolgte. Obwohl silberresistente Bakterien von unterschiedlichen Silberprodukten kultiviert werden konnten, scheint es ein Resistenzmechanismus zu sein, der sich nicht schnell in Bakterienpopulationen ausbreitet. Es ist Fakt, dass einige silberresistente Bakterien, die unter in vitro Bedingungen kultiviert wurden, nach mehreren Wachstumszyklen wieder empfindlich gegenüber Silber waren.

## **Schlussfolgerungen**

Gibt es verschiedene Formen von Silber? Ja und Nein. Nur ein Element ist als Silber bekannt; es ist mit einer bestimmten Anzahl von Protonen im Kern ausgerüstet. Aber Silberatome können unter verschiedenen Oxydationszuständen existieren, die die Anzahl der Elektronen beeinflusst die elektrische Ladung. Silberatome können positiv geladen oder neutral sein. Obwohl Silber in einer unterschiedlichen Art und Weise in oder auf verschiedene Wundauflagen integriert werden kann, nutzen alle die gleiche Form des antimikrobiellen Silbers, das positiv geladene Silberkation.

Ergibt eine größere Menge an Silber oder eine schnellere Freisetzung von Silberkationen in einer Wundauflage einen verbesserten klinischen Nutzen beim Wundmanagement? Während in vitro Studien Differenzen in der Effizienz von Wundauflagen mit einem erhöhten Anteil an Silber oder schnelleren Freisetzungsraten zeigen, ist es nicht klar, ob diese Unterschiede klinisch relevant sind. Kein in vivo Beweis existiert, der die Aussage unterstützt, dass Wundauflagen mit höheren Silberkonzentrationen oder einer schnelleren Freisetzungsrate von Silberkationen wirksamer sind als andere.

Um sie wirklich einzuschätzen und untereinander zu vergleichen, muss die Prüfung in infizierten oder schwer kolonisierten Wunden entweder am Menschen oder im Tiermodell erfolgen. Die Beweise müssen im Komplex unter in vivo Bedingungen gewonnen werden, nicht im „besten Fall Szenario“ unter in vitro Bedingungen. Die breite Vielfalt antimikrobieller silberhaltiger Wundauflagen stellt ein wertvolles Werkzeug beim Management der biologischen Belastung dar. Die Auswahl der Auflagen sollte unter dem Gesichtspunkt der klinischen Leistungsfähigkeit erfolgen und nicht von in vitro Daten abgeleitet werden. Silberhaltige Wundauflagen erreichen unter in vivo Bedingungen niemals die Abtötungsraten von in vivo Untersuchungen, erschwerende Faktoren wie Biofilm, vermischte Bakterienpopulationen, Gewebeproteine und Anionen beeinflussen die Wirksamkeit. Vielleicht ist es auch nicht notwendig, eine Abtötungsrate von 99,99% in der Wunde zu erreichen. Wunden verheilen bei Anwesenheit von

Bakterien und es genügt vielleicht, die biologische Belastung in ein Gleichgewicht zu bringen, so dass der Wirtsorganismus damit umgehen kann. Silber, besonders in einem Spendersystem, aus dem kontinuierlich Silberkationen freigesetzt werden und welches ein feuchtes Wundmilieu erhält, ist ein wertvolles Werkzeug zur Erreichung dieses Ziels.