

## Das Geheimnis des Rosetta-Steins, REDOX Code und die Rolle der HOCl/NaOCl Hybrid-Lösungen (Datenanalyse) in der lokalen Therapie der chronischen Wunden

# Neue Perspektive eines alten Natur-Konzepts

Wir sollten unsere Evolutionsgeschichte (das Leben mit Bakterien und Krebszellen) als Grundlage nutzen, um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, was Bakterien, Biofilme / Mikrobiom, chronische Wunden, Krebs und allgemein Krankheiten sind, warum sie entstehen und wie wir sie besser behandeln können. Es gibt so viele interessante evolutiv-historische Parallelen, aus welchen wir lernen können. So eine «story» ist die Parallele zwischen dem Stein der Rosette, dem Redox-Code und der HOCl- und NaOCl-Molekülen als Teil des Redox-Redoxom Systems. Rosetta-Stein wurde im Jahr 196 v.Chr. in 2 Sprachen und in drei Schriftsystemen im Auftrag von König Ptolomäus geschrieben. Das Artefakt wurde erst 1799 im Dorf Raschid in Ägypten gefunden. Nach 25 Jahren wurde der Schrift von zwei Wissenschaftlern, dem Ägyptologen J. F. Champollion und dem Arzt und Physiker Thomas Young, entziffert.

Massgebend war, dass der hieroglyphische Code über die koptische Sprache (alte ägyptische Sprache) geknackt wurde, sonst hätten wir über die ägyptische Geschichte wenig erfahren. Interessant dabei ist eine gewisse Verbindung zwischen dem Thomas Young und dem Redox-Code. Er war ein all-rounder Genie und erster der dem Wort Energie eine wissenschaftliche Bedeutung, basiert auf seiner Forschung über die Physik des Lichts, gegeben hat. Denn die Redox-Reaktionen sind nichts anderes als die Energie bzw. Elektronen-Übertragung zwischen Atomen / Molekülen, Redox-Paaren mit Bildung des Redox-Potentials (elektro-chemisches Potential). Auch der Redox-Code beinhaltet einige physikalische und chemische «Schriften» die wir erst dekodieren mussten. Der Dekodierungsprozess

hatte erst vor ca. 100 Jahren begonnen. In dieser Zeit konnte man einen grossen Teil dieses Netzwerkes und seine Funktion erklären, jedoch dem Mosaikbild fehlen noch immer einige Steinchen.

Rosetta-Stein ist sehr wahrscheinlich das wichtigste archäologische Artefakt in der Welt heute. Andererseits ist der Redox-Code das wichtigste Handwerk der Evolution, ein komplexes Netzwerk-System, ein Fundament der Regulation der zell-biologischen Prozesse mit der stabilen Balance-Funktion (steady state), dass zwischen Gesundheit-Krankheit und Tod entscheidet. Der Prozess des Lebens und im engeren Sinne der Wundheilung, kann als das Sammeln, Speichern und Manipulieren von freier Energie betrachtet

werden. Alles Leben auf der Erde basiert auf Redox-Reaktionen und Elektronenfluss. Das Leben ist grundsätzlich ein Elektron, dass ein Zuhause sucht, meist den Sauerstoff. Wenn es keinen Sauerstoff gibt, können die Elektronen nicht fließen, und wenn die Elektronen nicht fließen, ist es egal, wie viel Nährstoffe zu Verfügung stehen. Elektron-Management ist Hauptmerkmal der Zell-Biologie. Daraus kann man folgen: kein Sauerstoff, kein Potenzial, kein endogener elektrischer Strom, keine Zellwanderung, keine Wundheilung. Genauso sind Sauerstoff und Energie Voraussetzung für die zeitlich-räumliche Funktion der Zell-Signal-Prozesse, Information und Kommunikation, denn Energie und Information sind zwei nicht reduzierbare Voraussetzungen unsere Existenz. Physikalische Natur der Information spielt eine grosse Rolle in biologischen Prozessen. Es ist überraschend wie viel physikalische Regulierung ist noch involviert im Natur Design des Lebens. Das Konzept der Information beinhaltet beides, die quantitative und die qualitative (oder semantische) Aspekte der Information, wodurch eine Verbindung zwischen Physik und Biologie bereitgestellt wird.

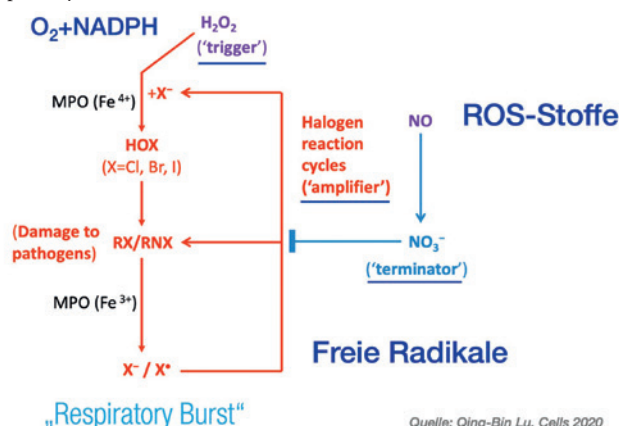
### Evolution der Redox Codes und respiratory burst

Das Redox-System ist ein Methusalem-Konzept der Natur, dass sich vor ca. 600 Millionen Jahren, nach der Anreicherung des Sauerstoffs in der Erd-

Parallelen zwischen Rosatta-Stein «respiratory burst» und Redox-Code



Wurde in zwei Sprachen und in drei Schriftsystemen geschrieben.



Quelle: Qing-Bin Lu, Cells 2020

atmosphäre (erst 7%) und Transformation von Proteo-Bakterien in Mitochondrien im Prozess der Endosymbiose in den eukaryotischen Zellen, formiert hat. Sauerstoffproduzierende Cyanobakterien veränderten die Lebensbedingungen und die Sauerstoff-Konzentration von 21%, welche vor 25 Millionen Jahren erreicht wurde, brachte den Durchbruch. Bis heute ausgereift und als Teil der System-Biologie und der komplementären Codes, bildet der Redox-Code ein komplexes Netzwerk mit 4 Grundprinzipien, mit dem Puffer-System (Pro- und Antioxidantien), ähnlich wie das Säure-Basen System, und ist mit seinen Reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) ein wichtiger Teil des angeborenen Abwehrsystems. Während der ganzen Evolution und Ausreifung des angeborenen Abwehrsystems, sind die endogene HOCl- und NaOCl-Moleküle wichtige Teile dieses Systems, genau wie die andere ROS-Stoffe (RHS und RNS), physikalisch-chemische Derivate des Sauerstoffs, welche weitere wichtige Funktionen ausüben, als Signal-Moleküle («second messenger»), Zell-Rezeptoren und Stimulatoren der Wachstum-Faktoren und Stammzellen. Die mehrstufige Funktionalität ist einer der ersten biologischen Prinzipien, und die Abwehr das älteste Naturgesetz. In dieser multistufigen Funktionalität bringt der Sauerstoff alle Puzzle-Teile wieder zusammen, da der Redox-Code in einem sauerstoffabhängigen Zyklus reichhaltig begründet ist.

Wir unterscheiden zwischen primären und sekundären Reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS). Die primäre ROS sind mehr Signal-Moleküle, die sekundäre mehr antimikrobielle Stoffe, dabei werden die primäre besser durch die endogenen Antioxidantien kontrolliert (A. Kozlov). Im Rahmen des Redox-Systems setzt sich das angeborene Abwehr-System, bezogen auf die «respiratory burst»-Reaktionen, hauptsächlich aus 3 Komponenten zusammen:

1. ROS/NADPH, Superoxid und  $H_2O_2$ , welche als Aktivatoren der Signalwege und «trigger»-Moleküle wirken
2. RHS (Reactive Halogen Species), MPO und HOCl/NaOCl/OCl-Anion mit Reaktionszyklen («periodic oscillations»), welche als Verstärker und Akzeleratoren wirken (mit 100 bis 1000 Zyklen), und
3. RNS (Reactive Nitrogen Species), Stickstoffoxid und Peroxynitrit mit dem Signalweg der als Deaktivator oder Terminator des halogenen Zyklus funktioniert (siehe Abb. 1)

Der Redox-Code ist ein Satz von Prinzipien, der die Positionierung der NADH/NADPH- und NOX-Oxidasen und anderen Redox-Systeme in Raum und Zeit in den biologischen Systemen definiert. Redox-Systeme bilden Redox-Paare mit ihren Interaktionen zwischen ROS, RHS- und RNS-Stoffen. Diese Redox-Paare haben unterschiedliche Spannungen, Redox-Potenzial, was Elektronenfluss zwischen Paaren ermöglicht und somit die Dynamik der Redox-Reaktionen. Das Redox-Potenzial bezieht sich auf die Energie, die eine Substanz (ROS) im Verhältnis zu anderen Substanzen in Bezug auf die Elektronenaffinität hat. Die gesamte Energie, die für die unzähligen Lebensprozesse benötigt wird, stammt aus der Energie von Sauerstoff und Redox-Reaktionen. Unter normalen physiologischen Bedingungen gehört das Redox-optimierte ROS-Gleichgewicht dem grundlegenden evolutionären Drang nach maximaler Energieleistung und der wesentlichen ROS-abhängigen Signal- und antimikrobiellen Funktion von Mitochondrien, ROS-Produktion in Neutrophilen, Makrophagen und Epithelzellen sowie der Regulierung von Zelltod/Apoptose. Der Kommunikationsprozess zwischen den Zellen zum Schutz, zur Reparatur und zum Ersatz ist die Funktion von Redox-Signalmolekülen. Die molekulare Dynamik des Lebens kann am besten verstanden werden im Rahmen der komple-

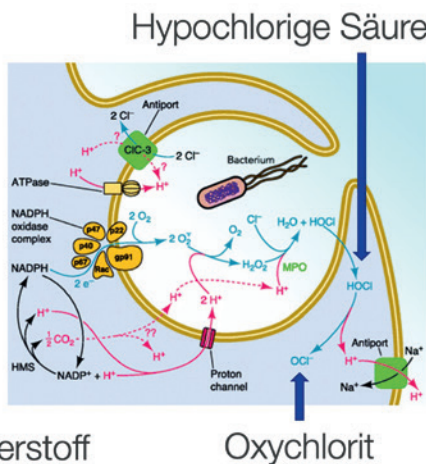
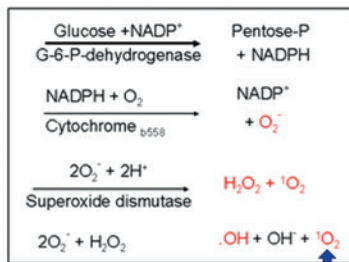
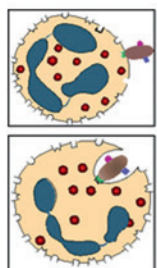


Dr. med. Damir Marincic,  
Quorum Medis Center, St. Gallen

mentären Code, ihrem Nexus und ihrer Interaktionen. Parallel zu den evolutionären Epochen und der Entstehung des Lebens war es zwingend erforderlich, Systeme zur Steuerung physikalischer, chemischer, molekularer und zellulärer Netzwerke mit den komplementären Code, als molekulare Logik des Lebens zu entwickeln. Der Nobelpreisträger für Chemie 1967, Manfred Eigen, meinte sogar: «Unsere Vorfahrer waren ursprünglich keine Lebewesen, sondern Prozesse (physikalische, chemische, biologische).» Er prägte die Physik der Biologie und Begriff der evolutionären Dynamik, bekannt auch als «quasi-species» Theorie. Die komplementäre Code steuern und sind Regulatoren vieler verschiedener Funktionen. Die Zell-Biologie ist tatsächlich durch die komplexen Netzwerke reguliert. Wir befinden uns im Prozess der De-Darwinifikation und bewegen uns vom Baum des Lebens zum Web des Lebens hin, eine Verschiebung in Richtung eines dynamischen Interaktionsnetzwerks auf molekularen, zellulären und extra-zellulären Niveau (Symbionten). Dabei sind Redox, epigenetischer und symbiotischer Code für die Immunabwehr, Gen-Expression und Gewebereparatur/Regeneration, sowie für die Wundheilungsprozesse eminent wichtig. Im Kern dieser Nexus-Reaktionen steht der Redox-Code, der sich aus 4 Prinzipien zusammensetzt:

1. Energetische und metabolische Organisation
2. Verbindung zwischen Metabolismus und Struktur, vor allem der Proteine
3. Redox-«sensing» (Sauerstoff) und Redox-«signaling» (ROS) und die räumlich-zeitliche Differenzierung des Redox-Metabolismus, worin die ROS eine «interface»-Rolle spielen

«Respiratory burst» und «antimikrobielle Redox-Kontrolle»



Singulett-Sauerstoff

Oxychlorit

Quelle: www.physiologyonline.org



DIE VIER WICHTIGEN PARAMETER



Vier wichtige Parameter der chemisch dynamischen Prozesse:

- **Reaktivität:** „Charakter“ der Teilchen (Reaktionsfreudigkeit)
- **Konzentration:** Verteilung der Teilchen (Teilchendichte)
- **Energie:** Verhalten der Teilchen (z.B. Temperatur, Schwingungen)
- **pH:** Modulation der chemischen Reaktionen

Molekulare Dynamik & biologische Kinetik & biologische Kybernetik

4. Redox-Systeme adaptieren sich an unsere Umgebung («environment») und auch auf die «micro-environment» in der Wunde (epigenetischer Code), wo die ROS-Stoffe als Rezeptoren wirken und die Expression der Gene regulieren.

Trotz der Millionenjahre alten Geschichte des Redox-Phänomens und «respiratory burst» Kaskaden in den Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems kam man erst vor knapp 100 Jahren auf die Spuren des «respiratory/oxidative burst». Diese wurde 1933 von Baldrige und Gerard beschrieben. 1964 haben Rossi und Zatt festgestellt, dass Enzym NADPH-Oxidase den «respiratory burst» Prozess in Neutrophilen triggert. 1967 fand S. J. Klebenoff in Seattle heraus, dass MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Halids-H<sub>2</sub>-Chlorid Ionen Komplex (und Thiocyanat) als ein kraftvolles anti-mikrobielles System in Neutrophilen und Makrophagen funktioniert. 1973 berichteten Babior, Kipnes und Curnutte, dass Superoxid-Anion das Erste Produkt des «respiratory burst» Prozesses ist. In den letzten 50 Jahren wurden viele Geheimnisse dieses Natur-Phänomens und seine Funktion enthüllt und Zell-Physik und Zell-Biologie viel verständlicher gemacht.

Die ROS-Stoffe/Moleküle werden ubiquitär produziert, in Abwehrzellen (Neutrophilen, Makrophagen), Epithelzellen und in Mitochondrien beim Leck entlang der Elektronentransportkette (ETC). Da die Elektronen für die ATP-Synthese nicht weiter transportiert werden, werden sie von NADH-Oxidase direkt auf den Sauerstoff

umgeleitet mit der Bildung des Superoxid-Radikals. Die Mitochondrien haben bis heute ihre doppelte evolutiv- verankerte Funktion, nämlich ATP und ROS zu produzieren, beibehalten. Dieser Prozess der Mitohormese (Adaptation und Toleranz) mit der hormetischen Wirkung-Dosis Kurve, findet statt auch in Makrophagen mit der Reprogrammierung zwischen pro-oxidativer und pro-reparativer Phase (OXPHOS) im Prozess der Wundheilung (S. Willenberg et al., Cell Metabolism, 2021). Nach Untersuchungen von J. Jantsch fördert die kutane NaCl-Speicherung und das hypertone Milieu (Hyperosmolarität) die Makrophagen-getriebene Abwehrfunktion. Es gibt Parallelen zwischen dem Prozess der Oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) in Mitochondrien und dem «respiratory/oxidative burst» Prozess in Abwehrzelle/Neutrophilen. Das bestätigt beeindruckend, dass die Abwehr das älteste Naturgesetz ist.

Die Geschichte der exogenen HOCl/NaOCl-Hybridstoffe in der Wundbehandlung

Im Gegenteil zu endogenen ROS-Stoffen, welche in Neutrophilen, Makrophagen, Epithelzellen und Mitochondrien produziert werden, haben die «exogene» HOCl- und NaOCl-Moleküle bzw. HOCl/NaOCl-Hybrid-Lösungen eine relativ kurze Geschichte von nur 235 Jahren. Diese fängt 1785 (40 Jahren vor der Dechiffrierung des Rosetta-Steins) mit der chemischen Produktion von NaOCl-Lösung durch Barthollet/ au de Barthollet an. Sieben Jahre später, 1792, wurde auch che-

misch eine KOCl/Kalium-Hypochlorit- Lösung gewonnen, im Vorort von Paris, Javel, Eau de Javel, Lösung welche bis heute fälschlich als Natrium Hypochlorit betrachtet wird. Nach 90 Jahren, 1882, kam Eau de Labaraque auf den Markt, eine Mischung aus KOCl und NaOCl, ebenfalls durch den chemischen Prozess gewonnen. Erst vor 125 Jahren, 1895, kam es zur ersten Gewinnung des Hypochlorits und der hypochlorigen Säure durch die elektro-chemische Aktivierung/ECA (Elektrolyse) einer Salzlösung durch Walter Nernst (Nobelpreis für Chemie und Physik 1920), bekannt auch für die Nernst-Gleichung, welche die Berechnung des Redox-Potentials ermöglicht. Das ECA-Verfahren für die Gewinnung der HOCl/NaOCl-Hybrid-Lösungen ist Jahrzehnte in Vergessenheit geraten, nicht zuletzt wegen der chemischen Instabilität. 1915/16 brachten Carell und Dakin während des Ersten Weltkriegs eine Na-Hypochlorit Lösung (0.5–1.0%) auf den Markt, bekannt als Dakin'sche-Lösung für die lokale Behandlung der infizierten Wunden bei verletzten Soldaten; jedoch wurde auch diese chemisch gewonnen und wegen der Instabilität gepuffert. Wie die endogene ROS/RHS-Stoffe verstärken auch die exogene HOCl/NaOCl/OCl-Anion-Moleküle die zyklischen Reaktionen des «respiratory burst»-Prozesses und somit üben sie eine signifikante antimikrobielle Wirkung im Rahmen der Immunabwehr aus. Im Jahr 2018 brachte das wissenschaftliche Team der Abteilung für Biochemie der Universität Bochum den filmischen Beweis, dass unser Immunsystem Chlorbleiche (HOCl/NaOCl/OCl) zum Abtöten von Bakterien nutzt. Die Menge/Konzentration der ROS/RHS-Stoffe sollte nicht viel grösser als diejenige der endogenen sein, wobei die immanente Reaktivität eines Stoffes eine wichtigere Rolle als die Konzentration spielen kann. Reaktivität der hypochlorigen Säure/HOCl ist um ca. 80-mal höher als die des Hypochlorits /NaOCl), jedoch dadurch zelltoxischer, da sie auch als Präkursor der freien Radikalen gilt (A. Panasenko).

Durch die Entdeckung des Penicillins durch A. Fleming 1928 und Einführung 10–15 Jahren später in der Klinik geraten die antimikrobiellen Stoffe und Antiseptika in Vergessenheit. Ca. 40 Jahre später, Anfang-Mitte der 80er Jahre und Zunahme von bakteriellen Resistenzen durch inadäquate Antibiotika Anwendung, welche Fleming schon relativ früh vorausgesagt hat, nahm die Bedeutung der Antiseptika wieder zu.

Konsensus-Guidelines vs. Fakten und Meinungen

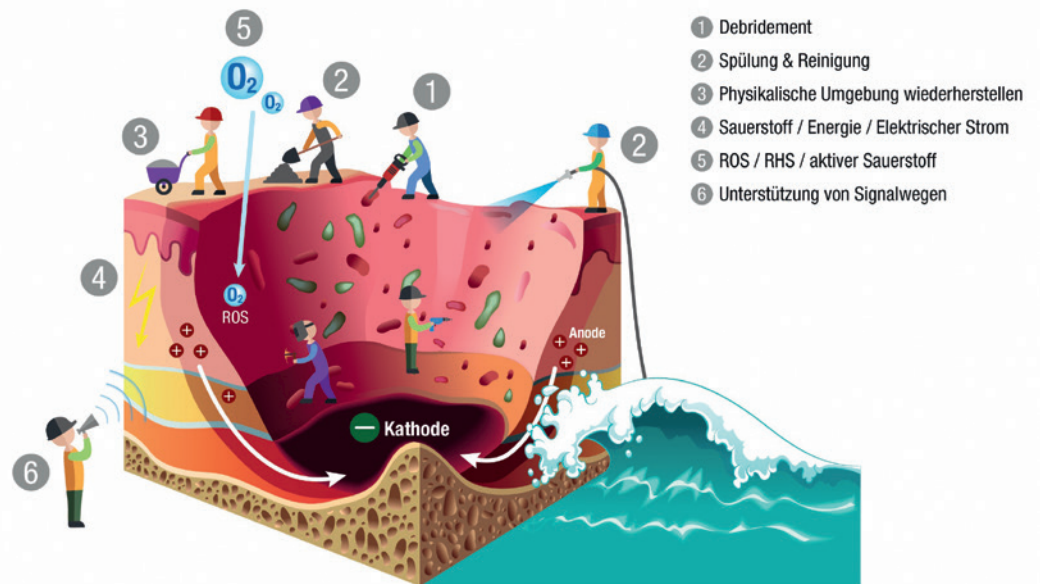
Seit dieser Zeit explodierte die Zulassung der antimikrobiellen Produkte, auch der HOCl/NaOCl-Lösungen für die lokale Behandlung der

chronischen, nicht-heilenden Wunden mit der entsprechenden Marketing-Propaganda. Es wurden Konsensus-Statements und Therapie-Leitlinien ausgegeben, wobei nach Informationen aus der Literatur 2/3 von denen von beteiligten Firmen organisiert und bezahlt wurden/werden, um jeweils ihr Produkt an die Spitze zu bringen. Im deutschsprachigen Raum haben wir seit etwa 2004 Konsensus-Papers über die Antiseptika in der lokalen Wundbehandlung mit fast immer gleichen Panellisten, welche sich erst im Jahr 2018/19 getraut haben, die HOCl/NaOCl-Hybrid-Lösungen als gleichwertig zu Octenidin-PHMB-Povidon-Jod-Produkten zu stellen. In diesen Leitlinien wurde die Topic-Oxygen-Therapie (TOT) vergessen, obwohl im Mai 2017 die Empfehlung und Leitlinie für die TOT-Therapie von der EWMA ausgegeben wurde. Dabei ist bekannt, dass ohne den Sauerstoff keine Sauerstoff-Derivate/ROS-Stoffe gebildet werden können, kein Sauerstoff-Gradient im Gewebe und in der Zelle ( $pO_2$ ) aufgebaut werden kann und kein physikalisch gelöster Sauerstoff, welchen Zellen für ihre Arbeit und metabolische Prozesse brauchen, zur Verfügung steht.

Eine normal funktionierende Zelle braucht pro Tag etwa  $10^{12}$   $O_2$ -Moleküle. Eine lädierte Zelle noch mehr. Das Gewebe der chronischen Wunden ist hypoxisch, azidotisch, energiearm, ohne Bio-elektrizität (Strom), mineralienarm (fehlende elektrische Leitfähigkeit) und mit niedrigem Redox-Potenzial, was eine höhere bakterielle Toleranz und Resistenz zur Folge hat. Neutrophilen stoppen ihre Migration im hypoxischen und azidotischen Gewebe sowie bei schwachem endogenem Gleichstrom. Elektrischer Strom, «injury current» ist ein übergeordnetes Signal für Zellmigration und Wundheilung (Min Zhao). Damit eine Wunde heilen kann, muss der Körperstoffwechsel, die Energieproduktion bei sauberen Wunden um 20% und die infizierten Wunden um 50% erhöhen. Dazu macht eine lokale Überbehandlung («overuse therapy») chronischer Wunden die Wunde stagnierend und «kränker», energieärmer und wahrscheinlich nicht zu heilen. Nicht mehr Therapie bringt eine Besserung, sondern eine adäquate, gezielte Therapie. Alles das gilt es zu korrigieren in unseren Therapie-Konzepten, falls wir wollen, dass sich die stagnierenden/nicht-heilenden Wunden in die Richtung der Heilung fortbewegen. Es reicht nicht nur die Eradikation der pathogenen Bakterien und Wundbiofilmen. Es erleichtert die Therapie schon, aber es ist nur eine halbe Sache.

Die Zahl der wissenschaftlichen Zeitschriften explodiert (über 20000) und die Qualität der Publikationen erodiert (Gottfried Schatz: «The risks of playing safe»). Andererseits steigt die

### DIE WICHTIGSTEN TAKTISCHEN SCHRITTE



Grundlegende Management-Strategie in der lokalen Therapie der chronischen Wunden und Biofilmen

Menge der «evidence bias medicine»- Publikationen und «peer review fraud»-Fälle weiter. Und der Schwanz wedelt weiter mit dem Hund, da wir etwas schaffen, das für die Wundheilungsprozesse von untergeordneter Bedeutung ist. Aus diesen Gründen ist ratsam erst zu analysieren, welche lokale Therapeutika für die Behandlung chronischer, nicht-heilender Wunden und pathogener Biofilme sowie für die Unterstützung der Heilungsprozesse angewendet werden, um anschliessend diese Evidenz synthetisch zu betrachten und zusammenzufügen, um sich auf die Gruppe der HOCl/NaOCl-Hybrid-Produkte zu orientieren.

#### «Moderne» lokale Wundtherapie – neue Perspektive eines alten Naturkonzeptes

In der lokalen Wundtherapie werden grundsätzlich zwei Gruppen lokaler Therapeutika eingesetzt: Xenobiotika und Endo-/Eubiotika. Dazu kommen in Kombination die unvermeidliche Hilfsmittel, Wundauflagen und Verbände (schätzungsweise mehrere tausend Produkte auf dem Markt). Durch die Forschung in den letzten Jahren und Entwicklung der Biotechnologie stehen einige neue lokale Wundtherapeutika an der Schwelle der klinischen Anwendung. Die Antibiotika werden in der lokalen Wundtherapie nicht mehr empfohlen und kaum mehr, wegen der Gefahr der Resistenz-Bildung, angewendet. Xenobiotika sind unseren Zellen fremde Stoffe, meistens grosse Moleküle (Polymere) mit der Potenz Immunreaktionen (allergische) auszulösen. Diese Gruppe ist sehr heterogen. Bei

längerer Anwendung, vor allem der subletalen Dosen (für die Mikroorganismen) ist die Bildung der bakteriellen Resistenz möglich. Es sind schon Kreuzresistenzen zwischen diesen Stoffen bekannt geworden, z.B. Chlorhexidin. Dazu können sie keine Signal-Moleküle und somit keine direkte aktive Unterstützung des Heilungsprozesses sein, sekundär vielleicht durch ihre antimikrobielle Wirkung. Einige Wundprodukte aus der Gruppe der Xenobiotika und einige Metalle gehören zu der Gruppe der oligodynamischen (geringe Kraft) Substanzen mit langer Wirkungseintrittszeit und dadurch erhöhtem zelltoxischem Potenzial, sodass einige von denen die Hilfe von Tensiden/Detergenzien brauchen, um durch die Verkürzung der Einweichzeit bessere Wirkung zu erzielen. Eubiotika Gruppe machen hauptsächlich die HOCl/NaOCl-Stoffe/Lösungen/Gele. Diese kleinen reaktiven, pro-oxidativen Moleküle replizieren einen körpereigenen antimikrobiellen Mechanismus im Rahmen des oxidativen Berstens, wie in unseren Abwehrzellen. In den letzten 50 Jahren haben ROS-Stoffe einen langen «Weg nach Damaskus» gemacht und die Umwandlung vom Saulus zum Paulus vollzogen. Sie sind primär die «Shielding»-Moleküle, oder ein Effekt auf die Zellläsion oder Krankheit und nicht primär die Ursache, denn das lädierte Gewebe löst die Produktion der ROS-Stoffe aus. Bei hoher Konzentration können vor allem die sekundären Reaktiven Sauerstoff Spezies, welche über keinen Schutz durch die endogene, enzymatische Antioxidantien verfügen, Stress-Reaktion und Gewebeschädigung verursachen. Sie sind wie der Singulett-Sauerstoff die Oxymoron-Molekü-



le. Wenn sie in Balance mit den Antioxidantien stehen, sprechen wir von Eustress, denn es ist besser für das Gewebe, mehr Reaktive Sauerstoff Spezies (ROS) als mehr Antioxidantien zu haben (Michael Ristow), was auch einige klinische Krebs-Studien gezeigt haben.

Wenn man eine genaue Datenanalyse über die Herstellungstechnologie, Konzentration der Inhaltsstoffe und der physikalisch-chemischen Parametern durchführt, muss man feststellen, dass auch die HOCl/NaOCl-Hybrid- Gruppe eine gewisse Heterogenität aufweist. Diese Heterogenität spiegelt sich vor allem in den physikalisch-chemischen Parametern, genauso wie in den klinischen «Efficacy-Safety-Effectiveness» Ergebnissen wieder, Faktoren welche über die Äquivalenz und/oder Diskrepanz (Abweichung vom Idealzustand) innerhalb der Gruppe entscheiden. Über 90% der HOCl/NaOCl-Produkte für die lokale Wundtherapie wird durch die ECA-Technologie gewonnen, wenige chemisch und durch Puffer stabilisiert. Konzentration der Inhaltstoffe, pH-Wert und andere physikalisch-chemische Parameter können recht unterschiedlich sein, sodass dadurch unterschiedliche Produkt-Komplexe entstehen können, wie das die Studienlage und das Literaturstudium sehr klar darlegen.

Konzentration von Inhaltsstoffen/ROS spielt eine mitbestimmende Rolle aus verschiedenen Aspekten. Die Degradationskinetik ist bei niedriger HOCl/NaOCl-Konzentration, saurem pH-Wert und höherer Protein-Konzentration in der Wunde schneller und dementsprechend die Wirkung schwächer. Bei einer HOCl/NaOCl-Konzentration unterhalb von 0.01% (100 ppm) wird das «second messenger»-Molekül di-cy-GMP in Biofilmen auf die Bildung von EPS/Matrix stimuliert, was auch mit der Therapieresistenz einhergeht. Bei niedriger, subletaler Konzentration besteht auch die Gefahr der Entwicklung der bakteriellen Toleranz. Bei einer HOCl/NaOCl-Konzentration zwischen 0.01–0.08% ist die antibakterielle Wirkung auf die planktonischen Bakterien in vitro zwischen 4–6 log<sub>10</sub> effektiv, jedoch in vivo, in der Wunde deutlich schwächer, nur 1–2.5 log<sub>10</sub> (A. L. Severing et al. JAC 2018, G. Kammerländer und O. Assandian, JWC 2018). Das spricht auch dafür, dass die klinische Evidenz grössere Bedeutung, als in vitro-Daten hat. Labortests simulieren nur die klinische Bedingungen und korrelieren meist nicht mit der klinischen Leistung.

An dieser Stelle ist wissenswert, zu erwähnen, dass sich auch im Körpergewebe ein sog. bioelektrischer/elektro-bioeuzischer Effekt abspielt, etwas ähnlich wie ECA. Die Untersuchungen

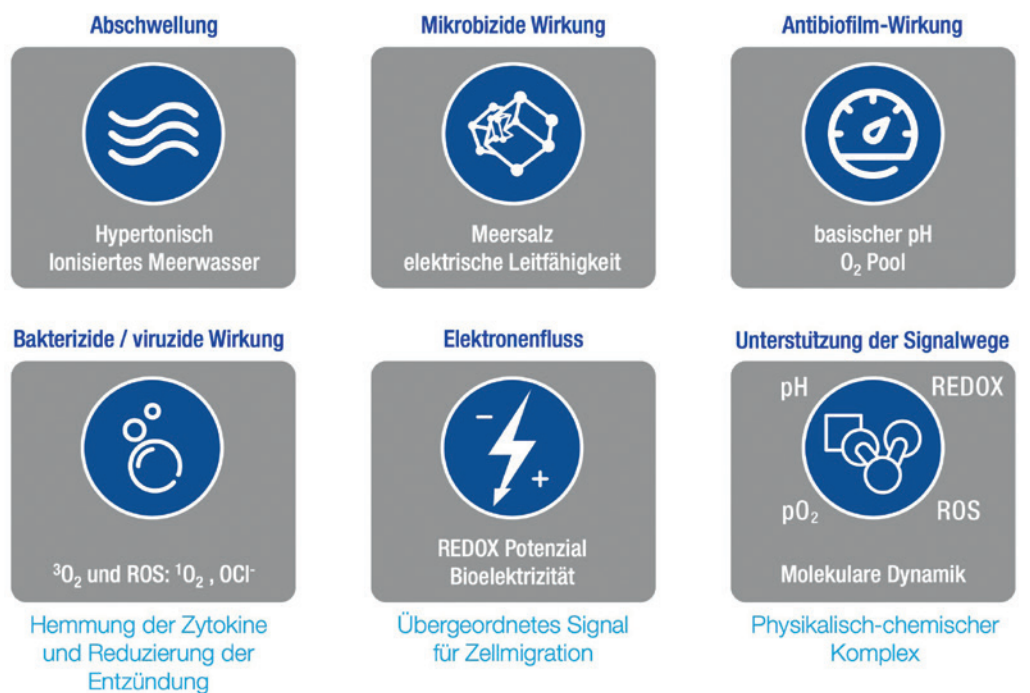
zeigen, dass Chlorid ein wichtiger Parameter ist, der nachweislich die antimikrobielle Wirkung des endogenen elektrischen Stroms erhöht. Wenn in vivo ein Gleichstrom (direct current) aufgebaut wird, in dem Chlorid reichlich vorhanden ist, ist die Erzeugung von freien Chlor (RHS) eine unvermeidliche Folge. Anderes ausgedrückt: Es findet im Gewebe eine Mikro-Elektrolyse statt (C. R. Kruse et al., Wound Rep Reg 2017).

Wir sind basische Lebewesen und das Leben ist im Urmeer, in alkalischer pH-Umgebung und hypertonscher Salzlösung entstanden, dabei war das Urmeer millionenjahrelang das Versuchslabor der Evolution. Die meisten Strukturen in der Zelle, im Gewebe arbeiten auch optimal in einem neutral-basischen Bereich. Der pH mit seinem Spektrum ist ein modulierender Faktor der chemischen Reaktionen und Koordinator der physikalisch-chemischen Parametern (S. Huijghebaert et al., Eur J Clin Pharmacol 2021). Der adäquate pH-Wert (sauer oder basisch) steuert auch den Kaskadenablauf des «oxidative burst» Prozesses. Die zeitlich-räumliche pH-Dynamik in chronischen Wunden ist multifaktoriell und fluktuierend, wie auch das Wundmikrobiom. Der pH-Wert beeinflusst die Wechselwirkung zwischen physikalisch-chemischen Parametern, dabei verhindert das Salz die Azidifikation der Lösung/des Gewebes und beeinflusst stützend die elektrische Leitfähigkeit und das Redox-Potenzial. Die Bakterien haben ihren besten pH-Bereich für das Wachstum, genauso wie die Antiseptika für ihre Wirkung, wobei diese den

oberflächlichen pH-Wert der Wunden beeinflussen können. Wichtig ist, dass man realisiert, dass in einer chronischen Wunde eine reziproke molekulare Dynamik und ein Kampf zwischen verschiedenen «Teilnehmern» und ein Mangel an «Baumaterial», aber auch ein Chaos herrscht. Therapeutisch gilt es, wieder eine Ordnung in diesen stochastischen Verhältnissen im Wundgewebe zu bringen und das physiologische Milieu und geordnete, nicht zufällig ablaufende Prozesse herzustellen

Die chronischen Wunden (wie auch die Tumorzellen/Ulzera) sind energiearm, hypoxisch, azidotisch, mineralienarm und stromschwach (injury current) mit niedrigem Redox-Potenzial. Tumore sind Wunden, die nicht heilen. Wundheilung-Prozess, chronische Fibrose, Krebsprogression und Metastasierung benützen, bis zum gewissen Punkt ähnliche Signalwege, sodass man auch vom WHFC-Trias spricht. Seit der Forschung an Tumorzellen schon vor 100 Jahren, durch den Nobelpreisträger Otto Warburg, weiss man, dass die Tumorzellen von der Respiration auf die Fermentation umschalten (sog. aerobe Glykolyse). Schon damals sagte Otto Warburg, dass kein Tumor und keine Krankheit in einem oxygenierten, basischen und mineralisierten (Linus Pauling) Gewebe entstehen kann. Aus diesen Gründen gilt es, diesen pathologischen Zustand therapeutisch zu ändern. In chronischen Wunden mit Infekt, Biofilm und chronischer Entzündung herrscht ein Kampf um den Sauerstoff und die Energie sowie ein

Multifacetten Struktur mit Multi-Target-Effekt



ständiger Versuch, das pathologische Milieu wieder in das physiologische zu transformieren. Ohne diesen Kampf zu gewinnen, stagniert die Wunde und heilt nicht.

Die «trigger»-Faktoren und «support»-Mechanismen, die Stimulierung der Signalwege liegt nicht im Armamentarium der Xenobiotika, sondern ist die Waffe und der Wirkmodus eines ausgeklügelten «Oxygen-ROS-Redox»-Komplexes mit seinem physikalisch-energetischen Potenzial und ausgewogenen physikalisch-chemischen Parametern. Dieser Komplex müsste idealerweise die Prinzipien des Redox-Codes folgen und im Rahmen seines Netzwerks arbeiten. Und gerade hier sind die Wurzeln der Unterschieden und Diskrepanzen in dem Aktionsmodus, in der Sicherheit und Effektivität innerhalb der HOCl/NaOCl-Hybrid-Gruppe, weil nicht alle die drei folgenden strategisch-taktischen therapeutischen Schritte erfüllen können:

1. Zufuhr vom Sauerstoff (Singulett und Triplett) und Energie, Korrektur der Hypoxie und Azidose mit der pH-Modulation der enzymatischen Reaktionen. In chronischen Wunden herrscht ein Wettbewerb zwischen Immunzellen (respiratorischer Burst), Mitochondrien (ATP-Synthese), Bakterien in Biofilmen, Reparaturzellen (Keratinocyten und Fibroblasten) und Wachstumsfaktoren, wobei die Prozesse der Signalwege auch die Energie verbrauchen. Der chronische Entzündungszustand der nicht-heilenden Wunden ist fast immer von Hypoxie begleitet, und die Hypoxie und Azidose blockiert die Migration der Neutrophilen und Makrophagen

2. Zufuhr von elektrolytischer, serumähnlicher, basisch-ionisierter und hypertonscher (hyperosmolarer) Meersalz-Lösung, um das pathologische Wundmilieu (chronic wound fluid) in das physiologische umzuändern, was zur Auflösung der Biofilmen und Beschleunigung der Heilungsprozesse führt. Das zeigt zugleich, wie wichtig der epigenetische Code, auch im Mikroklima der Wunde (Wundbiotop) für die Genexpression und wieder Herstellung des physiologischen Zustandes im Gewebe ist.

3. Reduzierung von Bioburden, Biofilmen, Entzündung und Wundinfekt durch die ROS-Stoffe (HOCl/NaOCl/OCl-Anion und Singulett-Sauerstoff), sowie durch das Redox-Potential, elektrische Leitfähigkeit, basischer pH-Wert (Blockade von «quorum sensing») und auch durch Meersalz und die Hyperosmolarität, im Sinne der synergistischen antimikrobiellen Wirkung, wie im ActiMaris-Komplex.

Die Biofilme in chronischen Wunden sind eine richtige therapeutische Herausforderung. Laut

Literatur und klinischer Erfahrung rechnet man, dass sie in 85–90% der Wunden zu finden sind, wobei sich das Wundmikrobiom während der verschiedenen Wundphasen ändern kann und meistens tut. Ein stabiles Wundmikrobiom spricht eher für eine Therapieresistenz der Wunde. Die Biofilme weisen eine sehr rege molekulare und elektrische Dynamik auf, unter dem Motto «Stay in touch, while on to go». Die Biofilme haben eine 3D-Architektur und sind wie «Facebook» für Bakterien mit einem mehrstufigen, integrierten Kommunikationssystem (M. Williams). Die Bildung von Biofilmen in der Wunde fängt mit pathologischem Wundmilieu und Adhäsion von planktonischen Zellen mit Bildung von Mikrokolonien an. Die Biofilme produzieren das pathologische Milieu nicht, sondern sie wachsen, weil sie einen guten Nährboden zum Wachsen finden. Dem folgt häufig vergessene Elektroattraktion mit elektrischen Signalen über die Kalium-Kanäle mit Migration mittels Modulation der Taumelfrequenz zum Biofilmzentrum. Nach der Biofilm-Reifung und Diffusion und Penetration in das Wundgewebe erfolgt die Dispersion der sessilen Bakterien wieder in die planktonische Form. Das ist fast ein «perpetuum mobile» und Grund dafür, dass eine Anti-Biofilm-Therapie eine therapeutische Krux darstellt. Um die Biofilme auf der chronischen Wunden zu eradizieren, muss man zuerst ihre chemische (mit basischem pH-Wert über 8.2 und Blockade von N-Acyl-Homoserin-Lacton/quorum sensing) und elektrische (Redox-Potenzial, elektrische Leitfähigkeit), Kommunikation zerstören, um die durch die ROS-Stoffe freiwerdenden planktonischen Bakterien zu töten. Für eine erfolgreiche Anti-Biofilm-Wirkung muss man auch

die Biofilm-Matrix zerstören. Durch die chemische und elektrische Aktion ist mehr als die halbe Arbeit, aber nicht die ganze Arbeit getan. Es braucht noch eine hypertone Salzlösung und die Kraft einer hohen Hyperosmolarität, um die physikalische Matrix zu degradieren. Es bleibt noch Bedarf für eine starke antimikrobielle Wirkung, aber die Konzentrationen für eine effiziente Anti-Mikrobiotikum Wirkung muss nach Forschungsergebnissen, mindestens 10–100-Mal, bis 1000 mal höher als für die Tötung der planktonischen Bakterien sein. Die Schlussfolgerung aus dieser Argumentation und Datenanalyse kann nur eine sein, und zwar dass nur die wenige Produkte das Ziel erreichen können. Nach deduktiven Prinzipien und wesentlichen Merkmalen einzelner HOCl/NaOCl-Hybrid-Produkte und der Evidenz-Lage sollte der Entscheid über die Auswahl nicht schwer fallen.

Das lokale Therapie-Konzept ist grundsätzlich ganz einfach und kann im Rahmen eines Mottos zusammengefasst werden:

- Versorge das Gewebe mit Sauerstoff/ROS und Energie.
- Sorge für eine gesunde Wundumgebung.
- Reduziere die mikrobielle- und Gewebelastung sowie die therapeutische Überladung.
- Sprich die Sprache der Zellen und unterstütze ihre Reparatur- und Signalierungswege.

Anhand gewisser Diskrepanzen und Abweichungen vom Idealzustand der physikalisch-chemi-

#### 4 Gruppen von HOCl/NaOCl-Hybrid-Lösungen

#### BEISPIELE

| 1 | Vash                 | 2 | Microdacyn           | 3 | Lavanox                          | 4 | ActiMaris   |
|---|----------------------|---|----------------------|---|----------------------------------|---|---|
|   | pH < 6.5             |   | pH 6.7 – 7.4         |   | pH 8.6                           |   | pH 8.5 – 9.5                                      |
|   | HOCl                 |   | HOCl/NaOCl           |   | NaOCl Spuren von HOCl            |   | NaOCl Spuren von HOCl                             |
|   | Konzentration 300ppm |   | Konzentration 100ppm |   | Konzentration 800ppm             |   | Konzentration 400 ppm (SENSITIV) 2000 ppm (FORTE) |
|   | Hypotone Lösung      |   | Hypotone Lösung      |   | Hypotonisch-isotonische Lösungen |   | Hypertone Lösung                                  |
|   | Kochsalz             |   | Kochsalz             |   | Kochsalz                         |   | Meersalz  |

**Redox-Potential** 1-3 > 800 mV / 4 < 700 mV

**El. Leitfähigkeit** 1-3 ca. 0,2 mS/cm / 4 SENSITIV 20 mS/cm und FORTE / WUNDGEL: 50 mS/cm

**Osmolarität** 1-3 niedrig ca. 15 - 20 mOsm/l / 4 SENSITIV 300 mOsm/l und FORTE / WUNDGEL: 1000 mOsm/l

**Überbrückungskabel für „injury current“** 1-3 kein / 4 Überbrückungskabel unterstützt Zellmigration

**Degradationskinetik** 1-3 schnell / 4 verzögerte (slow releasing modus)

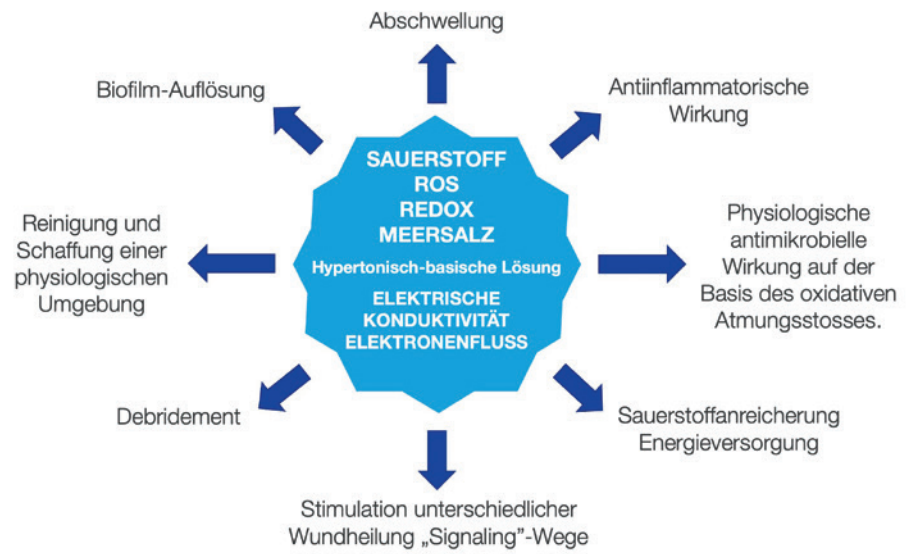
**Stabilität der Lösung** 1-3 mässig bis gut (12 - 24 Monate) / 4 lang (≥ 30 Monate)



schon Parametern und Konzentrationen kann man die HOCl/NaOCl-Hybrid-Produkte grundsätzlich in vier Gruppen einteilen, wie Abbildung 6 zeigt. Es sind die 6 Parameter und zusätzlich noch die Konzentration der ROS-Stoffe und die Art und Konzentration des Salzes, welche es rechtfertigen, diese Einteilung vorzunehmen und eine eigene vierte Gruppe nur für den ActiMaris-Komplex zu bilden. ActiMaris-Produkte sind die einzigen lokalen Wundprodukte mit 2-power level-Aktion (Sensitiv und Forte) und 3-speed level, nach Wirkungseintrittszeit: ActiMaris® FORTE (10–60 Sekunden), ActiMaris® SENSITIV (1–10 Minuten) und das ActiMaris® Wundgel mit dem «slow releasing»-Modus und prolongierter Wirkung wegen höherer Viskosität, 3% Meersalz und hohem basischem pH-Wert. Diese variablen Eigenschaften lassen sich an vielen Arten von akuten und chronischen Wunden und entsprechend der Heilungsphasen, sowie klinischen Situationen individuell gut anpassen. Eine solche therapeutische Breite finden sich bei keinem der lokalen Wundprodukte, Lösungen und Gelen aktuell auf dem Markt. Dieses «multilevel»-, «multifunctionality»- und «multitarget»-Konzept bedeutet auch einen Paradigmawechsel in der lokalen Therapie der akuten und chronischen, nicht-heilenden Wunden unter-

schiedlicher Ätiologie sowie der entzündlichen und infektiösen Haut- und Schleimhaut-Prozesse. Im Gegensatz zur «unitarget»-Therapie kann die optimierte, «multitarget»- Behandlung eine stärkere klinische Wirkung erzielen, die Zelltoxizität verringern und die Resistenzentwicklung erschweren oder ganz verhindern. Das Konzept wird aktuell in einer laufenden klinischen Studie,

«Comparative Effectiveness Research» nach der Norm EN ISO 14155 erneut geprüft. Der leitende Gedanke ist dabei im Sinne des Aphorismus von Albert Einstein: »Bemühe dich nicht um den Erfolg, sondern vielmehr um die Werte« – konkret in diesen Fall, um die klinische Ergebnisse von welchen Patienten therapeutisch profitieren können.



Die Multifunktionalität des ActiMaris®-Sauerstoff-ROS-Redox-Komplexes

Business | Care | Education

# Hier trifft sich die Gemeinschaftsgastronomie.

Insights, Key Notes, Best Practices und konkrete Lösungsansätze.

Die Schweizer Gemeinschaftsgastronomie ist im stetigen Strukturwandel. Bewusste, altersgerechte Ernährung und Verpflegung, Regionalität, Saisonalität sowie Tierwohl und fleischlose Ernährung sind nur einige der wachsenden Kundenansprüche, denen sich die Gemeinschaftsgastronomie stellen muss. Kreative Ansätze sind gefordert.

18. Mai 2022 Umwelt Arena Spreitenbach

Programm & Tickets unter [www.igeo.ch](http://www.igeo.ch)



Prof. Dipl. oec. troph. Ulrike Arens-Azevêdo



Prof. Dr. oec. troph. Christine Brombach



Saliya Kahawatte



Peter Herzog



Dr. sc. ETH Zürich Stephan Sigris



Christine Schäfer