

Ein Überblick über die jüngsten Fortschritte bei der therapeutischen Wirkung von Ionen in physiologischen Umgebungen

Muhammad Awais , Aqsa Aizaz , Arooba Nazneen, Qurat ul Ain Bhatti, Memoona Akhtar, Abdul Wadood und Muhammad Atiq Ur Rehman *



Abteilung für Materialwissenschaft und Werkstofftechnik, Institut für Weltraumtechnologie Islamabad, Islamabad 44000, Pakistan.

Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

Zusammenfassung: Dieser Bericht konzentriert sich auf die therapeutischen Wirkungen von Ionen, wenn sie in physiologischen Umgebungen freigesetzt werden. Neuere Studien haben gezeigt, dass Metallionen wie Ag^+ , Sr^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} P +5 usw. vielversprechende Ergebnisse in Arzneimittelverabreichungssystemen und der regenerativen Medizin gezeigt haben. Diese Metallionen können in Nanopartikel, mesoporöse bioaktive Glasnanopartikel (MBGNs), Hydroxylapatit (HA), Calciumphosphate, Polymerbeschichtungen und Salzlösungen geladen werden. Die Metallionen können in der physiologischen Umgebung verschiedene Funktionen aufweisen, wie z. B. antibakterielle, antivirale, krebshemmende, bioaktive, biokompatible und angiogene Wirkungen. Darüber hinaus können die Metall-/Halbmetallionen in Gerüste geladen werden, um die Osteoblastenproliferation, -differenzierung, Knochenentwicklung, das Fibroblastenwachstum und die Wundheilungswirksamkeit zu verbessern. Darüber hinaus besitzen verschiedene Ionen unterschiedliche therapeutische Grenzen. Daher müssen weitere Mechanismen für die hochkontrollierte und anhaltende Freisetzung dieser Ionen entwickelt werden. Dieser Übersichtsartikel fasst die jüngsten Fortschritte bei der Verwendung von Metall-/Halbmetallionen in der regenerativen Medizin zusammen und regt zur weiteren Erforschung von Ionen als Lösung zur Heilung von Krankheiten an.

Zitat: Awais, M.; Aizaz, A.;

Nazneen, A.; Bhatti, QuA; Akhtar,

M.; Wadood, A.; Atiq Ur Rehman, M.

Ein Rückblick auf die jüngsten

Fortschritte bei der Therapie

Auswirkungen von Ionen im physiologischen Umgebungen.

Schlüsselwörter: Metallionen; biomedizinisch; antibakteriell; Osteoporose; therapeutisch

Wissenschaftlicher Herausgeber:

Ajay Vikram Singh

Empfangen: 14. April 2022

Akzeptiert: 30. Mai 2022

Veröffentlicht: 20. Juni 2022

1. Einleitung

Mit den klinischen Fortschritten steigt die Zahl der älteren Menschen schnell an und die Welt ist derzeit mit dem „Zeitalter des Alterns“ konfrontiert, das mit sozialen Problemen einhergeht [1]. Um mit dieser Situation fertig zu werden, haben Metallionen weltweit an Interesse gewonnen, aufgrund ihrer bedeutenden Rolle in einem biologischen System, das Enzymfunktionen, Sauerstofftransport und Redoxchemie erleichtert, sowie ihrer Rolle als Pharmazeutika und Diagnostika auf dem Gebiet der regenerativen Medizin und im Tissue Engineering, aufgrund der Aussicht, ihre neuen Eigenschaften für therapeutische Zwecke

osmotischen Druck und die elektrische Ladung im Körper aufrecht, sind an Photosynthese- und Elektronentransferreaktionen beteiligt, helfen bei der Paarung, Stapelung und Stabilität von Nukleotidbasen, spielen eine Rolle als Cofaktoren für Enzyme, regen Reaktionsketten an, die mit zellulären Signalwegen entgegen dem Gewebegleichgewicht gekoppelt sind, und sind an der Regulierung der DNA-Transkription beteiligt [3]. Sie spielen eine so wichtige Rolle bei der Funktion von Nervenzellen, Muskelzellen, Gehirn und Herz, der Sauerstoffversorgung und anderen biologischen Prozessen, dass wir uns ein Leben ohne sie nicht vorstellen können [4]. Das breite Spektrum pathologischer Zustände, an denen Metallionen beteiligt sind, spiegelt diese Eigenschaften wider, die alles andere als präzise sind [5]. Aufgrund ihrer attraktiven mechanischen Eigenschaften wie Festigkeit, Steifigkeit und Lebensdauer werden Metalle effektiv für lasttragende Anwendungen im biomedizinischen System eingesetzt [6].

Aufgrund ihrer Reaktivität unterliegen Metalle in der natürlichen Umwelt strengen Kontrollen. Abnorme Metallionenkonzentrationen werden mit einer Reihe pathologischer Störungen in Verbindung gebracht.





@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

wie Krebs [7]. Beim Menschen sind Metallionen für zahlreiche wichtige Funktionen notwendig [8]. Krankheiten wie perniziöse Anämie durch Eisenmangel, Wachstumsverzögerung durch Zinkmangel in der Ernährung und Herzkrankheiten bei Säuglingen aufgrund von Kupfermangel, Stoffwechselstörungen wie Krebs, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Infektionskrankheiten und Karzinogenese oder Tod können alle durch einen Mangel an bestimmten Metallionen verursacht werden. Ein anomaler Metallionenstoffwechsel hingegen kann zu pathologischen Zuständen wie Hämochromatose, Morbus Wilson und Morbus Menkes führen [8]. Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften der Metallionen wie Lewis-Acidität, Hydrolyse und Redoxaktivität können Elektrophilie und Valenz zelluläre Aktivitäten verändern, die den Zellstoffwechsel aufrechterhalten, oder letale Effekte wie einen minimalen Mangel an bestimmten Metallionen hervorrufen und sind an der Pathogenese verschiedener chronischer Krankheiten wie Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, koronarer Herzkrankheit, Epilepsie, Nephropathie und einer Reihe von Knochenpathologien beteiligt [9].

Bestimmte „bioanorganische“ Substanzen wie Metallionen wie Kupfer, Strontium, Zink, Kobalt, Silizium und Bor haben sich in den letzten Jahrzehnten als vielversprechende Therapeutika erwiesen, die aufgrund ihrer stimulierenden Wirkung auf Osteogenese und Angiogenese die Knochenbildung fördern können [10]. Darüber hinaus haben andere Substanzen (wie Kupfer, Zink und Silber) zusätzliche therapeutische Eigenschaften, wie entzündungshemmende und antibiotische Eigenschaften [11]. Daher ist es wichtig, Metallionen auf molekularer Ebene zu verstehen, um Krankheiten aufgrund unzureichender Metallionenaktivität zu heilen [12]. Daher wird die Überwachung des genauen Niveaus sowie ihrer Rolle im Körper die Wirksamkeit und Selektivität der therapeutischen Wirkungen von Metallionen verbessern [13].

Darüber hinaus ist der Ionenzustand bestimmter Metallionen bei direkter Absorption instabil und verursacht schädliche Wirkungen. Es wurden umfangreiche Studien unternommen, um Matrizen zu entwickeln, mit denen die lokale Freisetzung von Metallionen kontrolliert werden kann, um solchen Szenarien gerecht zu werden [14]. Die Entwicklung von Matrizen für die lokale Abgabe relativ hoher Konzentrationen von Arzneimitteln auf Metallionenbasis an die Zielgewebe bei verringerten systemischen Nebenwirkungen ist von großem Interesse, da neuere Arzneimittel auf Metallionenbasis anfällig für direkte und schwere systemische Toxizität sind. Aus diesem Grund ist die Entwicklung von Matrizen für die lokale Abgabe relativ hoher Konzentrationen von Arzneimitteln auf Metallionenbasis an die Zielgewebe bei verringerten systemischen Nebenwirkungen von großem Interesse (Abbildung 1) [15]. Um die Metallionenabgabe für therapeutische Zwecke zu optimieren, sind der Beladungsgrad der Matrizen mit Metallionen sowie die kontrollierte und anhaltende Freisetzung der beladenen Ionen zweifellos von Bedeutung [16]. Eine unkontrollierte Freisetzung von Metallionen kann jedoch schädliche Folgen haben, wie im Fall der Korrosion von Metallimplantaten, bei der große Mengen Metallionen in das Gewebe freigesetzt werden, das in enger Wechselwirkung mit dem Implantat steht, und über den systemischen Kreislauf, was zu Problemen wie Immun- und Entzündungsreaktionen führen kann [17]. Aufgrund der mechanischen und elektrischen Eigenschaften von Metallen werden sie in der gesamten Biomedizintechnik verwendet, insbesondere in Form implantierbarer medizinischer Geräte [18]. Metalle werden in fast allen orthopädischen Instrumenten verwendet, aber Metall-auf-Metall-Lager (MoM) sind von besonderem Interesse, da die Möglichkeit schädlicher biochemischer Funktionen durch die unangemessene Bildung von Metallpartikeln sowie Ionen besteht [19]. Abbildung 1A zeigt einen Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln auf Metallbasis und Abbildung 1B

zeigt verschiedene in Arzneimitteln verwendete Metalle. Metallionen sind wirksame Mittel, aber es bedarf weiterer Forschung zu ihren Wechselwirkungen mit lebenden Systemen, um die Grenzen festzulegen, die ihre sichere und therapeutische Verwendung einschränken [20,21].

Dieses Papier ist in der Tat nicht abschließend; vielmehr wurden Beispiele ausgewählt, um das Wachstum innerhalb des Forschungsbereichs zu veranschaulichen und zusammenzufassen. Darüber hinaus sind auch einige Arbeiten enthalten, die die Notwendigkeit von Metallionen zur Regulierung bestimmter Stoffwechselfunktionen detailliert beschreiben, aber in den kommenden Jahren können verschiedene Ansätze in Betracht gezogen werden. Diese Übersicht wird den Umfang von Metallionen und ihre Wechselwirkungen mit Stoffwechselprozessen sowie ihr therapeutisches Potenzial abdecken. Die potenzielle physiologische Bedeutung der Aktivierung/Hemmung von Metallionen wird ebenfalls erörtert. Die jüngsten pharmakologischen/biomedizinischen Anwendungen all dieser Verbindungen in verschiedenen Disziplinen der Biowissenschaften werden ebenfalls erläutert. Eine umfassende Liste der Ergebnisse (von Metallionen zusammen mit ihren therapeutischen

Effekte) werden ebenfalls diskutiert. Folglich werden die verbleibenden Herausforderungen des Fachgebiets und mögliche zukünftige Forschung hervorgehoben.



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

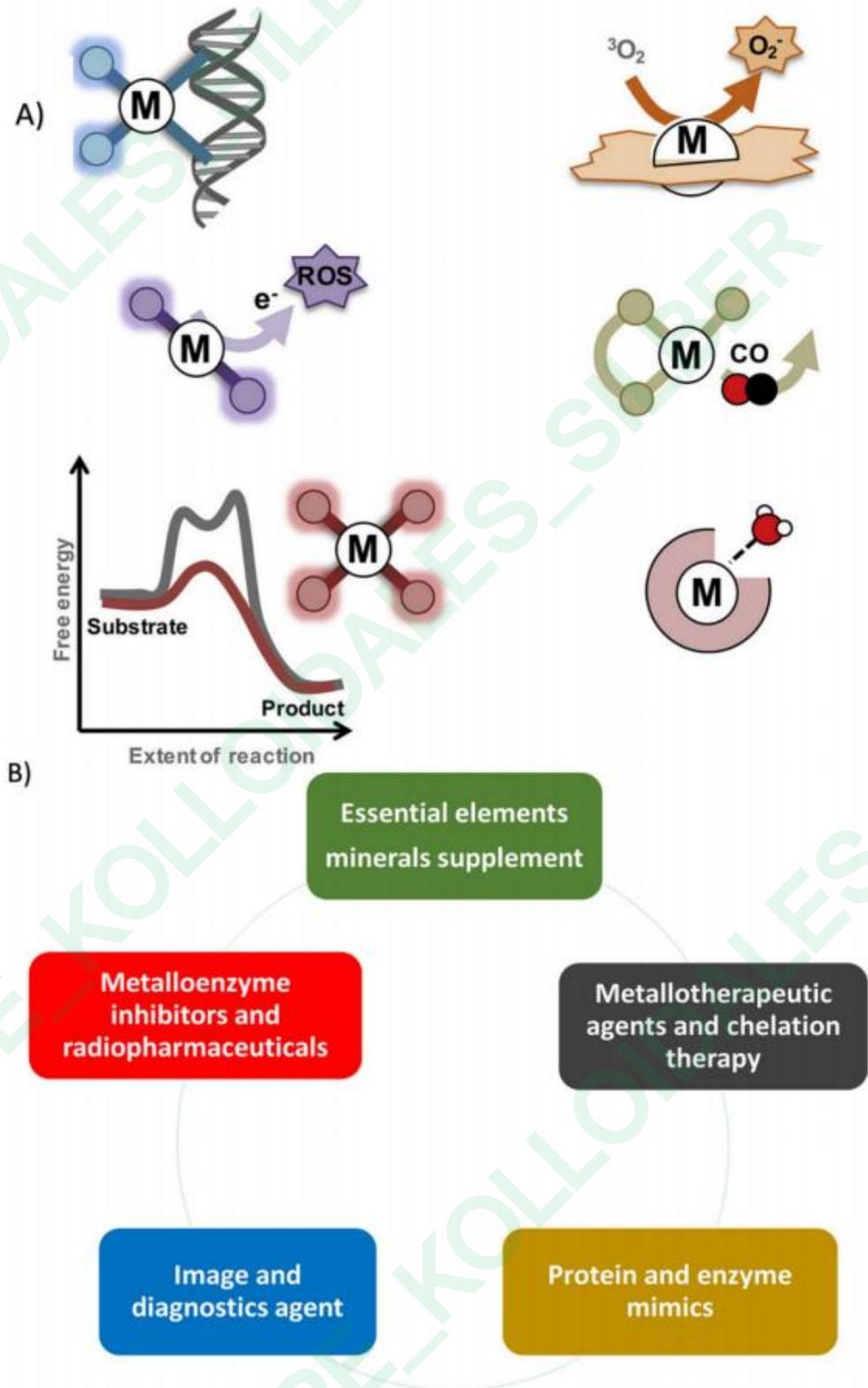


Abbildung 1. (A) Wirkungsmechanismus von Arzneimitteln auf Metallbasis; (B) schematische Darstellung verschiedener in Arzneimitteln verwendeter Metalle. Angepasst von [21]. Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier.

2. Therapeutische Metallionen

Die therapeutischen Wirkungen der folgenden Metalle (wie in Tabelle 1 gezeigt) wurden ausführlich besprochen.

Tabelle 1. Zeigt die therapeutischen Wirkungen der folgenden Metalle.

Gruppe 1	Gruppe 2	Übergangsmetalle	Gruppe 13	Gruppe 15	Metalloide
Li, K	Mg, Ca, Sr	Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Ag	Hier		B, Ge

2.1. Gallium

Gallium (Ga) ist ein weiches, silbernes Metall der Gruppe XIII des Periodensystems. Obwohl das Element selbst keine direkte biologische Funktion im menschlichen Körper hat, Es ist für viele biologische Prozesse therapeutisch vorteilhaft.

2.1.1. Physikalische, chemische und biologische Eigenschaften von Gallium

Es wird behauptet, dass Gallium seine Anwendung aufgrund seiner ähnlichen Eigenschaften mit dem Eisen (Fe)-Ion; zum Beispiel die Chemie, das Ionisierungspotential, die Radien usw. [1]. Ga an den Redoxreaktionen beteiligt. Im Gegensatz zu Fe stört es nicht die Sauerstoffaufnahme von Häm-Moleküle. Es hat auch eine unterschiedliche Stabilität [1].

Darüber hinaus bestehen auch Ähnlichkeiten zwischen Ga und Zn, so dass ein weiteres therapeutisches Funktion beinhaltet den Ersatz von Zn durch Ga in Metalloproteinen zur dosisabhängigen hemmen alkalische Phosphatase [22]. Aufgrund ihrer Verträglichkeit wurden Ga-Komplexe erfolgreich wurden in verschiedenen Matrizentypen dotiert, je nach Anwendungsanforderungen [23]. Kürzlich wurde berichtet, dass Ga-dotiertes 45S5 Melt-Quench-abgeleitetes Bioglas (BG) veranschaulichen eine gute Biokompatibilität [24]. Abbildung 2A zeigt das XRD-Beugungsmuster des Ga-dotiertes BG, das auf die amorphe Natur von bioaktivem Glas in einem nicht umgesetzten Zustand. Abbildung 2B zeigt eine Schicht aus amorphem Calciumphosphat nach der Reaktion mit SBF (simulierte Körperflüssigkeit) [25,26]. Abbildung 2C bezieht sich auf Fourier-Transform-Infrarotspektren (FTIR) von Ga-dotiertem BG nach einer Woche Eintauchen in SBF. Carbonat- und Phosphatbänder trat nach dem Eintauchen in SBF auf, was ein Merkmal der Bildung von Hydroxylapatit (HA). Es war offensichtlich, dass die Ga-Dotierung die Bioaktivität des BG nicht beeinflusste. Darüber hinaus zeigte SEM (Rasterelektronenmikroskopie) Bilder nach dem Eintauchen in SBF mit unterschiedlicher Ga-Zusammensetzung sind in Abbildung 2D dargestellt. Alle Proben zeigten die Bildung von verschmolzenen sphärischen

apatitähnliche Kristalle nach einwöchigem Eintauchen in SBF [3].

2.1.2. Eigenschaften und Anwendungen

Antikrebswirkung von Gallium

Ga-Komplexe werden zur Behandlung von Krebs eingesetzt. Die sich vermehrenden Zellen sind empfindlich auf Ga aufgrund ihres hohen Bedarfs an Fe für die DNA-Replikation, Enzymaktivität, Atmung und viele andere wichtige Zellprozesse. Aufgrund chemischer und struktureller Ähnlichkeiten [2], Ga wird durch Transferrin (TF)-Rezeptoren in die Zellen aufgenommen. Dies verändert den pH und verhindert die Aufnahme und Nutzung von Fe durch die Krebszelle. Dies hemmt die DNA-Replikation und führt zur Apoptose [1]. Galliumnitrat gilt als die erste Galliumverbindung, die hat beim Menschen krebshemmende Eigenschaften gezeigt [21].

Antimikrobielle Aktivität in Galliumverbindungen

Wegen der einfacheren Herstellung wurden üblicherweise Galliumnitratkomplexe verwendet [27]. Mehrere Ga-Verbindungen zeigen eine antimikrobielle Wirkung, die therapeutisch vielversprechend ist. Nitrat ist bei Konzentrationen über 1 μM dosisabhängig äußerst wirksam gegen *P. aeruginosa*; bei 0,5 μM wurde das Wachstum eines Biofilms verhindert [11] und bei 100 μM etablierte Biofilme wurden zerstört [28]. Obwohl es nur begrenzte Forschung gibt, die die Aufgrund der antiviralen Wirkung von Ga war es gegen HIV wirksam, indem es die Wirts-RNA angreift [29].

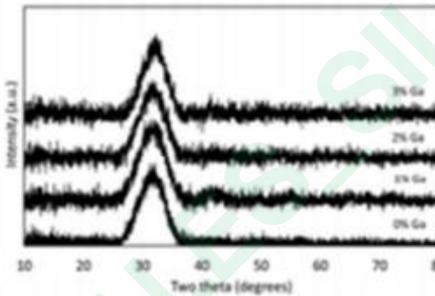


@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

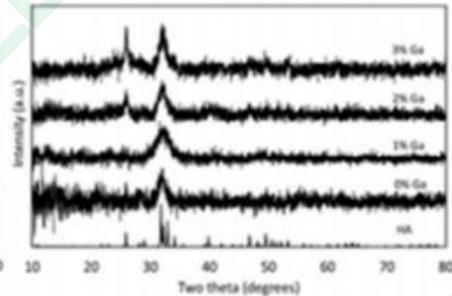


@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

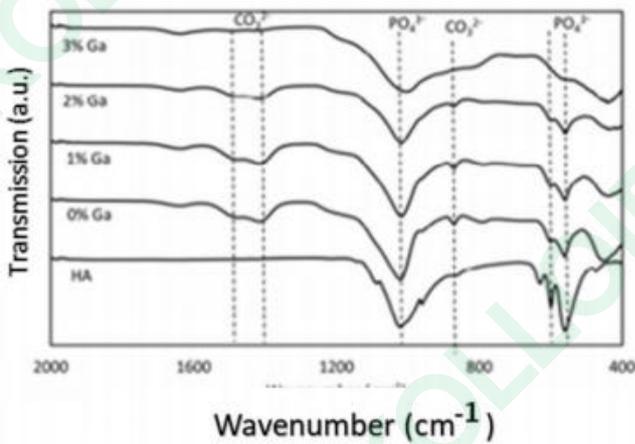
A)



B)



C)



D)

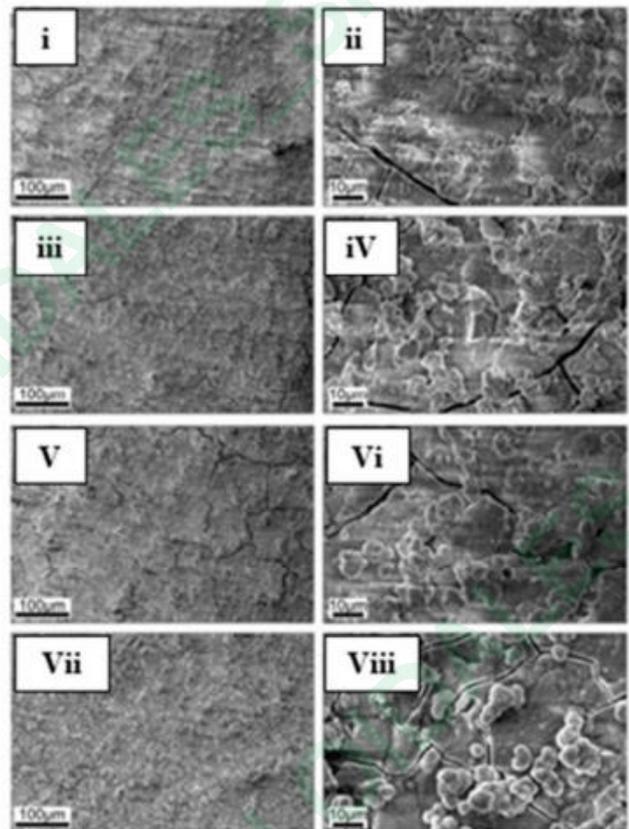


Abbildung 2. (A) XRD-Spektrum für nicht umgesetztes BG; (B) XRD-Spektrum für BG nach 7 Tagen in SBF, mit Hydroxylapatit als Referenz; (C) FTIR-Spektren von Ga-dotiertem BG nach Eintauchen für 7 Tage in SBF; (D) SEM-Bild von BG nach 7 Tagen in SBF. (Adaptiert von [3]).

Galliumverbindungen als entzündungshemmende und immunsuppressive Mittel

Mehrere Studien mit In-vitro- und In-vivo -Systemen haben gezeigt, dass Galliumverbindungen in Tiermodellen von Autoimmunerkrankungen immunsupprimierende Wirkung haben. Galliumnitrat unterdrückte experimentelle Autoimmun Vorbeugung von entzündlicher Arthritis durch Unterdrückung der Makrophagenfunktion und T-Zellen in Rattenmodellen, während auch die Antikrebswirkung von Ga untersucht wurde [30]. Proinflammatorische T-Helferzellen vom Typ 1 werden durch Eisenmangel aufgrund der Ga-Aufnahme anstelle von Fe, das vergleichsweise irreduzibel ist [31]. Transferrin-Gallium und Gallium



@GRUPPE_KOLLO
DALES_SILBER

Es wurde gezeigt, dass Galliumnitrat die gemischte Lymphozytenkulturreaktion hemmt und das Überleben von Mäusen mit schwerer Graft-versus-Host-Krankheit in einem murinen Knochenmarktransplantationsmodell verlängert [12]. Trotz dieser interessanten präklinischen Beobachtungen scheinen die immunmodulatorischen und entzündungshemmenden Eigenschaften von Gallium nicht in strengen klinischen Studien untersucht worden zu sein [9]. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu bestätigen und festzustellen, ob die Ergebnisse dieser In-vitro-Studien für Patienten mit entzündlichen oder Autoimmunerkrankungen relevant sind [10]. Die möglichen Auswirkungen von Gallium auf Entzündungen und das Immunsystem sollten berücksichtigt werden, wenn Galliumverbindungen zur Behandlung anderer Erkrankungen eingesetzt werden [4].

Die entzündungshemmenden Eigenschaften von Gallium sind bekannt, werden aber im Bereich der Prothetik nicht voll genutzt. Defensin (De hBD-1) hat in vivo als Teil des angeborenen Immunsystems eine starke antimikrobielle Wirkung. Diese Eigenschaft wird jedoch unter In-vitro-Bedingungen nicht erfolgreich eingesetzt. Polymilchsäurefilme wurden synthetisiert und mit Ga modifiziert und gleichzeitig mit De funktionalisiert. Sowohl Ga als auch De reduzierten unabhängig und synergistisch die Gesamtzahl lebender Bakterien auf der Implantatoberfläche (die mit dünnen Filmen beschichtet war). Die mit diesem Film behandelte Oberfläche konnte Bakterien abtöten und Entzündungen im Vergleich zur unbehandelten Oberfläche reduzieren [10,31].

Auswirkungen von Gallium im Zusammenhang mit Hyperkalzämie und Knochenstoffwechsel

Die knochenresorptionshemmende Wirkung von Ga beeinflusste die Studie über die Verwendung von Ga bei der Behandlung von Hyperkalzämie und anderen Knochenkrankungen (Osteoporose, Morbus Paget usw.) [5]. Ga hemmt dosisabhängig die Knochenresorption durch Osteoklasten, ohne für die Osteoklasten toxisch zu sein (es hemmt die Säureproduktion in Osteoklasten) [32]. Osteoporose beeinträchtigt die Knochenbrüchigkeit aufgrund ihrer Massenreduzierung, was zu Frakturen führt. Aufgrund seiner Eigenschaften, einschließlich der Tatsache, dass es die Knochenresorption hemmt, kann Gallium die Heilung von Osteoporose beeinflussen [8]. Forscher haben organisches Gallium (OG) synthetisiert, das aus einer Mischung von Gallium und Hefe entsteht [33]. Die Ergebnisse zeigten, dass OG das Knochenvolumen und die Knochenfläche [34], die Kortikalisdicke und die Trabekeldicke erhöhen und die Anzahl der Osteoklasten in der osteoporotischen Rechnung verringern kann [35]. Dies bestätigte, dass die erhaltenen Daten es OG ermöglichen, osteoporotische Frakturen zu heilen [36].

Antimalariamittel

Metalloporphyrine sind wirksame Hemmer der Häm-Polymerisation und das Zentralion spielt eine wichtige Rolle bei der hemmenden Wirkung von Metalloporphyrinen. Begum et al. [6] untersuchten die Antimalaria-Aktivität von 10 verschiedenen Metalloporphyrinen in vitro, darunter vier Galliumderivate: Gallium-Protochlorophyllin IX (GaPPIX), Galliumsalz-Protochlorophyllin IV (GaPPIXNa₂), Gallium-Deuteriopropyrin (GaDPPIX) und Hämatoxilin-Gallium (GaHPPIX) [37].

Die Ergebnisse zeigten, dass alle Derivate die Häm-Polymerisation hemmten. GaPPIX und GaDPPIX zeigten jedoch signifikantere Ergebnisse bei In-vitro-Tests und wiesen IC₅₀-Werte von unter 80 µM in der Trophozoitenform von Plasmodium falciparum auf [38].

2.2. Wismut

Wismut (Bi) wird seit über zwei Jahrhunderten in Form verschiedener Komplexe als Therapeutikum verwendet [39]. Die meisten der heute verwendeten Wismutsalze sind sicher und haben weniger Nebenwirkungen, von denen die meisten quantifizierbar und behandelbar sind [40]. Sie werden in festgelegten Mengen verwendet, die sich in Forschung und veröffentlichten Experimenten als am wirksamsten erwiesen haben [41]. Die mit Wismutverbindungen verbundene Toxizität ist normalerweise das Ergebnis ihrer unbeaufsichtigten Verwendung. Die klinische Wirksamkeit von Wismutverbindungen wurde bewertet und die Möglichkeit einer durch Wismut verursachten Toxizität ist bei überwachter Verwendung und Verwendung gemäß der angegebenen Dosis selten [42].

2.2.1. Eigenschaften und Anwendungen

Unter den vielen verschiedenen biologischen Vorteilen von Wismut ist der wirksamste und am häufigsten untersuchte seine Verwendung bei der Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen [43]. Die frühesten



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Die Verwendung von Wismut ist zum Schutz und zur Heilung von Haut und Geschwüren dokumentiert [44]. Darüber hinaus erwiesen sich Wismutsalze als wirksam bei der Behandlung von Syphilis, Bluthochdruck, Dyspepsie, Durchfall, H-pylori- Infektionen usw. [45–50]. Unter den verschiedenen Wismutverbindungen werden in der Literatur kolloidales Wismutsubcitrat (CBS), Wismutsubnitrat (BS) [51,52], Wismutsubsalicylat (BSS) und Ranitidinwismutcitrat (RBC) auf ihre Wirksamkeit und Wirkungsweise sowie Modifikationen untersucht [53–56]. Abbildung 3A verweist auf eine Liste, die die Verwendung von Wismutverbindungen im Laufe der Jahre angibt [42,45].

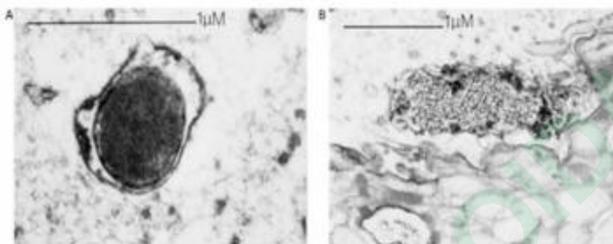
A)

Bismuth compound	Indication
Bismuth subnitrate	Irritable colon, gastric disorders, constipation
Bismuth subgallate	Need to improve stool consistency and odor in colostomy and ileostomy patients
Bismuth phosphate and subcarbonate	Various gastrointestinal disorders
Bismuth subsalicylate	Travelers' diarrhea (prevention), dyspepsia
Colloidal bismuth subcitrate	Gastric and duodenal ulcers, non-ulcer-related dyspepsia

B)

- Complexes in – bacterial wall
– periplasmic space
- Inhibits – urease
– catalase
– lipase/phospholipase
- Inhibits ATP synthesis
- Inhibits *H. pylori* adherence

C)



D)

Action	Result for indicated compound*	
	CBS	BSS
Protection of gastric mucosa	+	+
Antibacterial activity	+†	+
Binding of ulcer base and mucus	+	+
Binding of bile acids	+	+
Reduction of pepsin output and activity	+	?
Improvement of mucosal ultrastructure	+	?
Endogenous prostaglandin and alkali secretion	↑	↓
Binding of epidermal growth factor	+	?

* + = effective; ? = unknown; † = increase; ↓ = decrease.
 † Partial effect on *H. pylori*.

Abbildung 3. (A) Verwendung von Wismutsalzen im Laufe der Jahre. Übernommen aus [42]. Wiedergabe mit Genehmigung von Oxford University Press. (B) Bakterizider Mechanismus von Wismut. (C) Die linke Seite (A) zeigt *H. pylori* nach 120-minütiger Wismuteinwirkung, wobei die Ablösung der bakteriellen Zellwände und die Vakuolisierung dargestellt sind; das rechte Bild (B) zeigt den strukturellen Abbau in und auf der Oberfläche von *H. pylori*. (D) Therapeutische Wirkungen verschiedener Wismutverbindungen auf den Körper. Übernommen aus [56]. Wiedergabe mit Genehmigung von Wiley/Blackwell.

Antibakterielle Wirkung

Wismutsalze wirken antibakteriell gegen verschiedene Erreger des Magen-Darm-Trakts, darunter *E. coli*, Salmonellen, *Vibrio cholera* usw. [46]. Der Mechanismus der bakteriziden Wirkung von Wismut ist noch unklar, aber mehrere vorgeschlagene Mechanismen sind in Abbildung 3B zusammengefasst [41]. Wismutkomplexe mit Bakterienwand und periplasmatischer Membran wurden durch mikroskopische Studien analysiert. Diese Strukturstudien haben gezeigt, wie Wismutkomplexe an die Bakterienzellwand binden und *H-pylori* zersetzen (Abbildung 3C) [41,47].

Die antimikrobielle Wirkung von Wismut macht es zu einer wirksamen Beschichtung von Titanimplantaten.

Die Titanoberfläche wird über eine übersättigte Kalzifizierungslösung, die Wismutsalze enthält, mit einer Bi-dotierten Nanohydroxylapatitschicht beschichtet. Erfolgreiche Beschichtungen weisen eine gute Röntgenopazität auf und sind daher eine gute Wahl für den zahnmedizinischen und orthopädischen Bereich. Darüber hinaus zeigt die Beschichtung eine vielversprechende antimikrobielle Aktivität gegen *Escherichia*

Anti-Leishmaniose-Eigenschaft

Unter Leishmaniose versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Protozoenparasiten aus der Familie der Trypanosomatidae hervorgerufen werden und typischerweise durch den Biss einer infizierten weiblichen Sandmücke verursacht werden [48].



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

Die Aktivität nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAIDs) wie Naproxen, Mefenaminsäure, Ketoprofen, Diflunisal und deren entsprechenden homoleptischen Tris-Carboxylat-Bi(III)-Komplexe wurde 48 Stunden lang gegen Promastigoten der Leishmaniasis major und primäre menschliche Fibroblastenzellen untersucht. Studien zeigten, dass die Aktivität nur bei der höchsten Konzentration von ~500 µg/mL gegen L. major-Parasiten signifikant bleibt. Diese Konzentration wird jedoch für den praktischen Einsatz als zu hoch angesehen [50].

Hemmung der Enzymaktivität

Bi wurde auch verwendet, um die Enzymaktivität zu hemmen, was wiederum das Wachstum des Organismus beeinflusst [51]. Die Anhaftung pathogener Organismen an die Epithelzellen der Darmschleimhaut wird auch durch die Verwendung von Wismutverbindungen verhindert [52]. Es wurde gezeigt, dass die Synthese von ATP (Adenosintriphosphat) in E. coli durch Wismutsubsalicylat (BSS) ge-

Behandlung von

Magengeschwüren CBS wurde erfolgreich zur Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren eingesetzt. Insbesondere CBS weist nach Absetzen der Behandlung eine geringe Rückfallrate auf, was auf die Eradikation von H. pylori zurückgeführt wird [54]. Diese Eliminierung verringert die Möglichkeit einer erneuten Infektion durch den Organismus. In der Praxis wurde beobachtet, dass die Wirkung von CBS sogar noch besser ist, wenn die Verbindung zusammen mit Antibiotika verabreicht wird [55]. CBS und BSS sind aufgrund ihrer funktionellen Ähnlichkeiten die am häufigsten verwendeten Verbindungen. Sie verfügen jedoch über unterschiedliche Wirkmechanismen, die in Abbildung 3D dargestellt sind [56]. CBS wird hauptsächlich zur Behandlung von Magengeschwüren verwendet und ist in Kombination mit Antibiotika auch wirksam gegen H. pylori [57], während BSS hauptsächlich zur Behandlung und Vorbeugung von infektiösem Durchfall eingesetzt wird [58]. RBC ist unter allen Wismutverbindungen relativ neu und bietet den zusätzlichen Vorteil der Säurehemmung und hohen Compliance [41,42].

2.3. Magnesium

Magnesium ist das vierthäufigste Kation im Körper und das zweithäufigste intrazelluläre Kation. Es ist bekanntermaßen für mehrere enzymatische Aktivitäten in vielen biologischen Funktionen des menschlichen Körpers essentiell [60]. Die Bedeutung von Mg als therapeutisches Ion wurde erforscht und soll aufgrund der Wechselwirkung mit Phosphationen (ATP liegt in Zellen normalerweise als Chelat mit Mg²⁺ vor) für mehrere Zelltypen lebenswichtig sein; es fungiert als Kofaktor für viele Enzyme, stimuliert das Wachstum neuen Knochengewebes und unterstützt die Adhäsion osteoblastischer Zellen. Darüber hinaus ist Mg ein ausgezeichnetes Gerinnungsmittel, das insbesondere bei kardialen Anwendungen eingesetzt wird [61].

2.3.1. Eigenschaften und Anwendungen

Förderung der Proliferation und Differenzierung von Osteoblastenzellen

Aufgrund seiner zahlreichen biologischen Vorteile wird Mg als Dotierstoff und in Form von Komplexen mit vielen verschiedenen Matrices verwendet, von denen Glaskeramik (49,13 Gew.-% SiO₂, 68 Gew.-% CaO-43,19 Gew.-% MgO) die häufigste ist [62]. Die bevorzugte Synthesetechnik ist die Sol-Gel-Methode. Neben Glaskeramiken werden auch einige quaternäre Glassysteme (64 % SiO₂, 26 % CaO, 5 % MgO und 5 % P₂O₅ in Mol-%) verwendet. Der synergistische Effekt von bioaktiven Gläsern mit Mg-Ionen fördert die Proliferation und Differenzierung von Osteoblastenzellen [63].

Mg hat zwei Hauptinteraktionsmechanismen; es kann sich entweder an das Enzymsubstrat binden und einen Komplex bilden, mit dem das Enzym interagiert, oder es bindet sich direkt an das Enzym und verändert dessen Struktur. Alles in allem ist seine Funktion mit der ATP-Verwertung verbunden. Mg ist in fast allen biologischen Zellen als Mg-ATP vorhanden [64]. Daher kann die Unfähigkeit von Mg, seine Funktion zu erfüllen, entweder aufgrund eines Mangels oder einer unkontrollierten Freisetzung aus den Gerüsten, zur Behinderung der Mg-aktivierten Funktionen führen. Ein möglicher Mechanismus für Mg-induzierten Knochenschwund ist in Abbildung 4A dargestellt. Mg spielt eine entscheidende Rolle bei der Zellfunktion; in Ermangelung einer angemessenen Mg-Freisetzung und -Aktivierung kann die Zellproliferation aufgrund einer verringerten DNA-,



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Bioaktivität und Kompatibilität des Systems durch Förderung der Knochenzellaktivität. Mg ist mitogen für Osteoblasten in der Zellkultur und sein Mangel führt zu einer Hemmung des Zellwachstums [65–68].

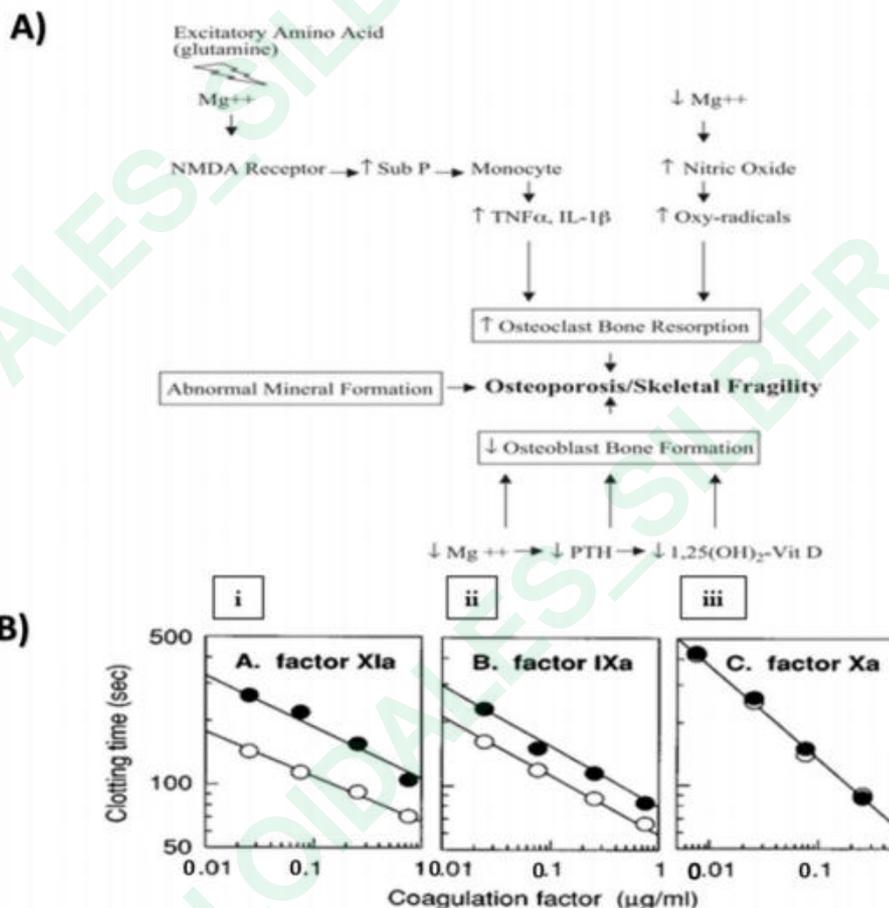


Abbildung 4. (A) Mechanismus des durch Mg induzierten Knochenverlusts. Adaptiert von [68]. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von ASBMB Publications. (B) Dialysiertes Normalplasma wurde mit festgelegten Konzentrationen von Faktor XIa (i), Faktor IXa (ii) und Faktor Xa (iii) sowie 200 mM Phospholipiden inkubiert. Adaptiert von [60]. Mit Genehmigung von Elsevier reproduziert.

Aufgrund seiner enzymatischen Aktivität ist Mg für die ordnungsgemäße Aktivität von DNA- und RNA-Polymerasen erforderlich. Mg ist ein wichtiger Faktor bei DNA-Reparaturmechanismen innerhalb der Zelle, einschließlich der Nukleotidexzisionsreparatur (NER), der Basenexzisionsreparatur (BER) und der Fehlpaarungsreparatur (MMR). DNA-Schäden treten ständig durch Chemikalien, Strahlung und andere Mutagene auf, und um sie zu reparieren, benötigen wir Mg, da es neben ATP für eine ordnungsgemäße Enzymaktivität erforderlich ist [66].
 Mg-Ionen als Koagulans

Eine äußerst interessante und erst kürzlich erforschte Verwendung von Mg ist die als Koagulans. Mg-Ionen spielen eine entscheidende Rolle bei der Stabilisierung der nativen Konformation des Gerinnungsfaktors IX (ein körpereigenes Protein, das dem Blut hilft, Gerinnsel zu bilden, um Blutungen zu stoppen). Mg-Ionen verstärken die biologischen Aktivitäten von Faktor IX erheblich. Das Kation erhöht die Affinität zwischen Faktor IXa und Faktor VIIa und erhöht dadurch die katalytische Wirksamkeit des Enzyms. Eine etwa 10-fach geringere Konzentration von Faktor XIa genügt, um in der gleichen Zeit die gleiche Gerinnungswirkung zu erzielen wie in Abwesenheit von Mg-Ionen (Abbildung 4B(i)).

Eine ähnlich verkürzte Gerinnungszeit wurde bei Faktor IXa in Kombination mit Mg-Ionen beobachtet, wobei die Gerinnung etwa dreimal schneller erfolgte (Abbildung 4B(ii)). Bei Faktor Xa hatten Mg-Ionen keinen nennenswerten Einfluss auf die Gerinnungszeit (Abbildung 4B(iii)) [60,67].



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

2.4. Kalzium

Calcium (Ca) ist ein wesentlicher Bestandteil der gesamten Skelettstruktur und eines der am häufigsten vorkommenden Metalle im menschlichen Körper. Etwa 99 % des körpereigenen Calciums befindet sich in den Knochen. In Kombination mit Phosphaten bildet es Hydroxylapatit. Die Bewegung von Ca-Ionen in und aus dem Zytoplasma wirkt als Signal und Aktivator für mehrere zelluläre Prozesse [69]. Die enge Verbindung von Ca mit Knochen ermöglicht es Ca-dotierten Gerüsten, die Knochenzellendifferenzierung, den Knochenstoffwechsel, die Mineralisierung und die Osteoklastenproliferation zu fördern [70]. Das hydratisierte Calciumion ist an vielen anderen Körperfunktionen beteiligt, darunter Muskelkontraktion, hormonelle Reaktion, Neurotransmitterfreisetzung, Blutgerinnung und Protein stabilisierung [71].

2.4.1. Eigenschaften und Anwendungen Zelluläre Proliferation und Differenzierung

Die Biokompatibilität von Ca ermöglicht dessen Verwendung in verschiedenen Gerüstmaterialien. Es wurde erfolgreich in osteochondrale Komposite dotiert, wobei Typ-II-Kollagen mit HA verwendet wurde [72]. Die Zusammensetzungen der Ca-Ionen können für ein optimales Eigenschaftsprofil variiert werden (2–4 mmol, 6–8 mmol, weniger als 10 mmol). Es ist zu beachten, dass niedrige bis mittlere Konzentrationen (2–8 mmol) die Zellproliferation, -differenzierung und -mineralisierung fördern [73], während höhere Konzentrationen (über 10 mmol) toxisch sind [74]. Darüber hinaus wurde auch die Behandlung von 3D-bioaktiven Gläsern mit Calciumphosphat eingesetzt, um die Zellanhaftung zu erhöhen [75]. Der neueste Trend in der Biomedizin ist die Verwendung von Kieselgelen und mit Calcium dotierten mesoporösen Kieselxerogelen, die mit der Sol-Gel-Methode hergestellt werden [76]. Auch hier fördern niedrige Konzentrationen die Zellproliferation und -differenzierung, während höhere Konzentrationen toxisch sind [74, 77].

Die dotierten mesoporösen Silicagele führten zur Bildung einer glatten Xerogeloberfläche, wie die TEM-Analyse zeigt (Abbildung 5A). Die ICP-Analyse von mesoporösen Silica-Xerogelen mit unterschiedlicher Calciumzusammensetzung (m-SXCs) zeigt die Veränderung der Ca-, P- und Si-Konzentration in SBF nach 1, 3 und 7 Tagen (Abbildung 5B). Ca- und P-Ionen führen zur Übersättigung der SBF-Lösung um die Hybridmembran und beschleunigen die Bildung einer bioaktiven apatitähnlichen Schicht [78]. In der vorliegenden Studie zeigten die ICP-Ergebnisse, dass Si- und Ca-Ionen aus ihnen (m-SXC) in SBF freigesetzt werden konnten und dass m-SXC mit Ca zu einem schnelleren Anstieg der Ca- und Si-Ionenkonzentrationen führte und so eine höhere basische Ionenkonzentration in der SBF-Lösung lieferte, die für die Reaktionen der Osteoblasten hilfreich sein könnte [79]. In ähnlicher Weise wurde die Morphologie von Osteoklasten, die 24 h lang mit m-SXCs kultiviert wurden, unter einem Lichtmikroskop analysiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5C dargestellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ca-Ionen in kontrollierten Konzentrationen weder die Zellmorphologie schädigten noch die Biokompatibilität beeinträchtigten [74].

Die oben erwähnte Studie ist ein Beispiel für die Verwendung von Ca als therapeutisches Ion in der Biomaterialtechnik. Darüber hinaus belegt die Forschung die positive Funktion von Ca in einer bestimmten Zusammensetzung, oberhalb derer das Ion toxisch wird [80]. Eine sehr verbreitete Matrix und ein Gerüst für Ca-Ionen mit kontrollierter Ionenfreisetzung ist BG [81]. Obwohl die Fähigkeit von BG, die Osteogenese zu unterstützen, bewiesen wurde, kann es aufgrund seiner biologisch abbaubaren Eigenschaften während des Abbauprozesses Ionen freisetzen, und der langsame Abbau trägt zu einer kontrollierten Ionenfreisetzung bei und verhindert so Toxizität [82].

Aufgrund seiner hervorragenden Osteointegration und Biokompatibilität ist Kalzium ein starker Kandidat für die Beschichtung metallischer Implantate. Die Beschichtungen zeigen vielversprechende klinische In-vivo- und In-vitro-Ergebnisse. Für ihre klinische Anwendung ist jedoch noch viel Forschung erforderlich.

Die Beschichtungen weisen hervorragende antibakterielle Eigenschaften auf, es sind jedoch neue Methoden zur Kontrolle der Beschichtungsstruktur und der Abbaurate erforderlich [81,82].

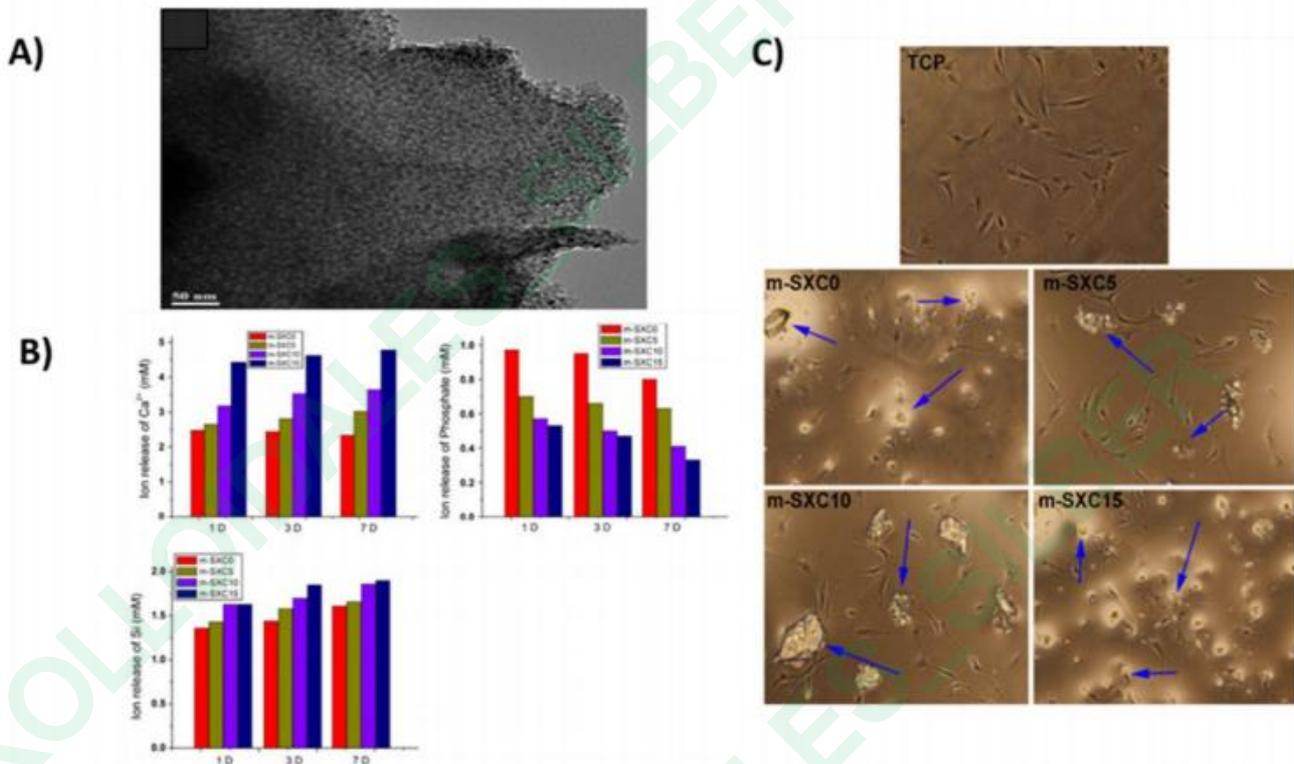


Abbildung 5. (A) TEM-Mikrografie der Ca-dotierten Xerogeloberfläche. Balken entspricht 50 nm. (B) Veränderung der Ionenkonzentration von Ca, Si und P nach Eintauchen von m-SXCs in SBF für 1, 3 und 7 Tage. Die gezeigten Ergebnisse sind Mittelwerte aus drei parallelen Experimenten. (C) Lichtmikroskopische Fotografie von Osteoblastenzellen, die 24 Stunden lang mit m-SXCs kultiviert wurden, mit 0, 5, 10 und 15 %, bezeichnet als m-SXC0, m-SXC5, m-SXC10 bzw. m-SXC15, und Gewebekulturplastik. Die Pfeile zeigen Silicopartikel. Angepasst von [74]. Mit Genehmigung von Springer reproduziert.

2.5. Germanium

Germanium und seine Verbindungen werden seit fast zwei Jahrzehnten als therapeutische Ionen verwendet. Germanium kommt in Pflanzen, Tieren, Gemüse, Nährstoffen, Trockenfisch, Bohnen, Austern und Biomaterialien vor, wie Schroeder und Balassa 1967 dokumentierten. Die orale Verabreichung von Ge-132 führt zu einer gleichmäßigen Verteilung von Germanium mit minimaler Restkonzentration. Es wurde beobachtet, dass 30% des Germaniums nach 12 Stunden absorbiert wurden [83].

2.5.1. Eigenschaften und Anwendungen

Antitumoraktivität/Maligne Pathologie

Ge-132 zeigt Antitumoraktivität durch die Aktivierung immunsystembasierter Mechanismen, an denen Lymphozyten und Makrophagen beteiligt sind [84]. Die Steigerung der natürlichen Killerzellenaktivität (NK) und die Aktivierung von Makrophagen bei Mäusen nach oraler Verabreichung von Ge132 wurde durch Ge-induziertes Interferon (IFN) vermittelt. Die Verabreichung von IFN-haltigen Seren (Blutserum) wurde aus mit Ge-132 behandelten Mäusen synthetisiert oder durch passive Übertragung von Makrophagen von mit Ge behandelten Mäusen auf Mäuse mit pathologischen Tumoren. Aszites wird durch Krebs verursacht [85]. Es wird als bösartige Pathologie bezeichnet. Bösartige Pathologie ist am typischsten bei Menschen mit nachfolgenden Krebserkrankungen, wie z. B. Hemmung des Tumorwachstums bei Brustkrebspatientinnen [86].

Der Mechanismus der Antitumoraktivität von Ge-132 umfasst die Rolle von T-Zellen, auch T-Lymphozyten genannt, einem Hauptbestandteil des Immunsystems. Sie greifen die Wirtszellen an und töten sie, was zur Aktivierung anderer Immunzellen führt. Dadurch werden Zytokine produziert und andere Zellen des Immunsystems werden durch die Produktion zirkulierender Lymphokine beeinflusst [87]. Durch diese Lymphokine wurden aus ruhenden Makrophagen aktivierte Makrophagen erzeugt. Die transplantierten Tumoren wurden durch diese Makrophagen gehemmt. Verwendung von





@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

Ge-132 führt bei tumortragenden Mäusen zu einer Hemmung des Tumorwachstums, einer verstärkten antimetastasierenden Wirkung (im Zusammenhang mit der Hemmung der Motilität und Invasivität von Krebszellen), einer verlängerten Überlebenszeit und einer Erholung von der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ und des Körpergewichts [83].

Spirogermanium ist eine Azaspiran-Germanium-Verbindung, die in Phase-I/II-Studien auf ihre Antitumorwirkung untersucht wurde. Aufgrund seiner signifikanten negativen Risikotoleranz und neurologischen Toxizität wurde Spirogermanium für therapeutische Zwecke eingesetzt. Spirogermanium unterdrückt die DNA-, RNA- und Proteinsynthese und reduziert das Zellüberleben nach 24-stündiger Exposition mit 1,0 mg/ml. Ruhende Zellen scheinen sogar noch resistenter zu sein [88]. Bei höheren Konzentrationen findet eine Zytolyse statt. Ge-132, Ge-Sesquioxid, stimuliert 24 Stunden nach oraler Verabreichung Interferon, aber auch die NK-Zellaktivität in Milzzellen und induziert bei Ratten die Aktivität peritonealer Makrophagen. Abgesehen vom Tetrahydrid-German ist die allgemeine Toxizität von Ge gering, und es liegen nur wenige Beobachtungen zur Toxizität von Ge beim Menschen vor. Ge ist nicht krebserregend und scheint sogar die Krebsentwicklung zu hemmen und in Form der organischen Ge-Verbindung Spirogermanium Krebszellen zu zerstören [89]. Ge-Verbindungen haben keine mutagene Aktivität und sollten unter bestimmten Bedingungen die mutagene Aktivität anderer Substanzen hemmen. Hohe Ge-Dosen könnten eine verstärkte embryonale Resorption verursachen. Die Mineralisierung von Schwämmen und Napfschnecken erfolgt, da Ge in niedrigen Konzentrationen dem Weg des Siliziums folgt [90].

Raynaud-Krankheit

Organisches Germanium reichert die Sauerstoffversorgung an, d. h. der Sauerstoffbedarf in Leber und Zwerchfell wird gesenkt. Dadurch erhöht sich die Überlebensrate bei Sauerstoffstress. Germanium führt zu einer erhöhten Sauerstoffversorgung des Körpers [91]. Die Blutviskosität nimmt mit der erhöhten Sauerstoffzufuhr ab, was zu einem maximalen Blutfluss zu allen Organen mit hoher Geschwindigkeit führt. Organisches Germanium schützt vor Krankheiten, die mit Sauerstoffmangel verbunden sind, wie Erstickung/ Vergiftung durch Kohlenmonoxid oder Schlaganfall sowie Erkrankungen der Raynaud-Krankheit. Die sauerstoffreiche Wirkung von Germanium führt zu einem glühenden und warmen Gefühl [92].

Patienten mit Raynaud-Syndrom erfahren nach der Einnahme von organischem Germanium Linderung. Die Gitterstruktur von Germanium enthält negative Sauerstoffionen, die als Ersatz für Sauerstoff verwendet werden. Dies führt zur Eliminierung und Anziehung säurebildender Wasserstoffionen und somit zur Entgiftung des Blutes. Wasser entsteht durch die Übertragung von Elektronen. Sauerstoffmangel führt zur Ansäuerung des Blutes durch die Ansammlung von Wasserstoffionen. Organisches Germanium fungiert als Elektronensenke und erhöht die Energie, ohne die Sauerstoffzufuhr während des oxidativen Stoffwechsels zu erhöhen [83].

Antioxidative Wirkung

Germanium schützt vor Strahlung. Lipidperoxidationsprodukte (LPx), DNA-Hydroxylierung und Proteinhydroxylierungsprodukte sind die wichtigsten Biomarker für oxidative Schäden. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Germaniumverbindungen eine schützende Wirkung gegen Leberschäden haben und ähnliche sauerstoffanreichernde Eigenschaften sowie streng dokumentierte antioxidative Wirkungen aufweisen [93].

Die Zellmembranen werden durch antioxidative Systeme wie Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase usw. und nicht-enzymatische Systeme (Glutathion, Coeruloplasmin, Vitamine) vor Schäden durch freie Radikale geschützt [92]. Natürliche Antioxidantien wie die Vitamine C und E üben eine schützende Wirkung gegen Chromosomenschäden durch reaktive Spezies aus, die bei der Bestrahlung entstehen. Glutathionperoxidase ist ein Enzymsystem, das für seine schützende Wirkung gegen Zellschäden durch hochreaktive Oxidationsmittel bekannt ist [89]. Die GPx-Aktivität nimmt bei der Beseitigung von O₂ und H₂O₂ zu, die durch Radiolyse von Wasser entstehen [91]. Bei Personen, die sich einer Strahlentherapie unterziehen, führt die Zunahme der Entzündung zur Produktion von freien Radikalen und bewirkt so eine erhöhte Aktivität von GPx und anderen antioxidativen Abwehrsystemen [94].

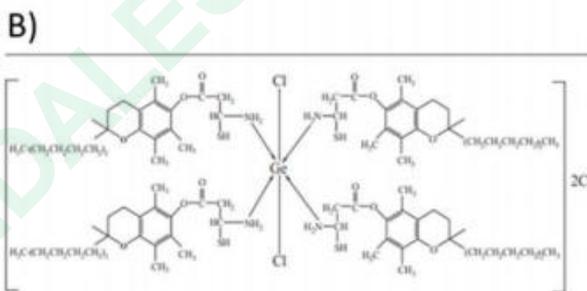
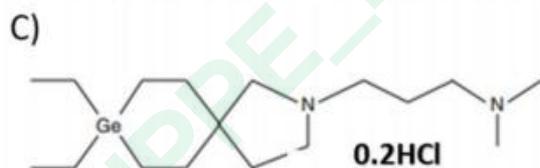
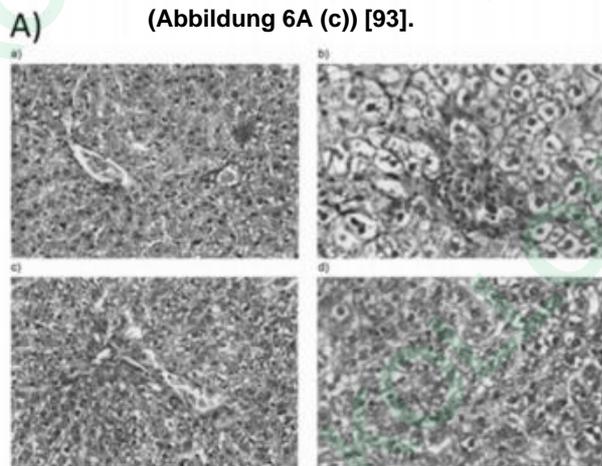


@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Als Schutzmittel

schützt Ge-132, das bei der Strahlentherapie verabreicht wird, Krebspatienten vor dem Absterben der roten und weißen Blutkörperchen durch Strahlenbelastung. Die Germaniumatome lagern sich an die roten Blutkörperchen an und schützen sie vor Elektronen, indem sie diese ableiten [95–97]. Alpha-Tocopherol schützt vor Peroxidationsschäden durch einen Mechanismus zur Beseitigung freier Radikale [87]. Cystein erhöht bekanntermaßen den endogenen Antioxidantienspiegel, indem es die intrazellulären Glutathionspeicher erhöht. Das neu hergestellte Germanium-L-Cystein-a-Tocopherol ist ein Schutzmittel gegen die durch Gammabestrahlung induzierte Produktion freier Radikale und Lebertoxizität [92].

Leberzellen oder Hepatozyten haben über Sinusoide, d. h. die kleinen Kapillaren, Zugang zur Blutversorgung der Leber. Hepatozyten sind an der Produktion von Galle beteiligt, einer Stoffwechselfunktion. Lichtmikroskopische Untersuchungen von Leberschnitten von Kontrolltieren zeigten einen normalen Aufbau (Abbildung 6A (a)), während Leberschnitte von Ratten, die Gammastrahlen ausgesetzt waren, Leberfibrose und -nekrose mit mononukleären leukozytären Entzündungszellen zeigten, die die erweiterte Pfortader bei den mit Germanium- L-Cystein-γ-Tocopherol vorbehandelten Pfortadertieren infiltrierten, sowie eine Regeneration der Hepatozyten zur normalen Struktur (Abbildung 6A (d)). Darüber hinaus ist die mikroskopische Struktur der Leberzellen in diesem Bereich mit der Proliferation diffuser Kupffer-Zellen verbunden. Der Leberschnitt zeigte Gewebedegeneration, Lymphozyteninfiltration und vaskuläre Degeneration der Hepatozyten (Abbildung 6A (b)). Im Gegensatz dazu zeigte die bestrahlte Gruppe von Ratten, die nur mit Germanium-L-Cystein-a-Tocopherol behandelt wurden, eine normale Form wie die Kontrollleberzellen (Abbildung 6A (c)) [93].



D)

Elemental analysis							
	C	H	N	S	Ge		
Calculated (%)	67.09	3.39	2.79	6.37	3.64		
Found (%)	67.64	3.97	3.05	6.64	3.31		
IR							
Function group	NH	SH	CH ₂	CH ₃	C=O	CH	Ge-N
ν (cm ⁻¹)	3328	2358	1489	1413	1724	1332	635
¹ H NMR							
Function group	CH ₂	CH ₂ -Ph	CH ₂	CH	SH	NH	
δ (ppm)	2.35	1.53	1.50	3.77	1.50	2.00	
Molecular formula (M _r)	Ge(C ₂₂ H ₃₂ NO ₅ S) ₂ Cl ₄ (2329.09)						
Melting point (°C)	> 300						

Abbildung 6. (A) (a) Normale Architektur der Kontrollleber einer Ratte; (b) Nekrose und Fibrose der Leber durch Entzündungszellen, Infiltration von Lymphozyten und Proliferation von Kupfer-Zellen; (c) Durch die Behandlung der Ratten mit Germanium-L-Cystein-a-Tocopherol wird eine normale Form wie bei stabilen Leberzellen beobachtet ; (d) Durch die Behandlung der bestrahlten Gruppe mit Germanium-L-Cystein-a-Tocopherol werden Anzeichen einer Verbesserung der stabilen Architektur beobachtet . (B) Chemische Struktur von Germanium, Dichlorotetrakis (L-Cysteinyl-a-Tocopherolamid)-Dichlorid. (C) Struktur von Spirogermanium.

Adaptiert aus [97]. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. (D) Die EDX-Ergebnisse der Elementaranalyse, NMR und Infrarotspektroskopie zur Analyse des Vorhandenseins funktioneller Gruppen. Angepasst von [93]. Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von CPS.



Als biokompatible

Beschichtungen haben Wolfram-Germanium-Beschichtungen, die mittels Magnetronsputtern aufgebracht wurden, gute Biokompatibilität und tribologische Eigenschaften gezeigt. Biokompatibilitätsanalysen zeigen, dass die Zellkulturen günstig an der Beschichtungsoberfläche haften und die antibiofilmartige Aktivität der Beschichtung auch gegen zwei häufige Bakterienstämme, nämlich *S. aureus* und *P. aeruginosa*, vielversprechend ist [92,93].

Abbildung 6B zeigt die chemische Struktur von Germanium, Dichlorotetrakis (L-Cysteinyl-a-Tocopherolamid)-Dichlorid [97]. Abbildung 6C zeigt die Struktur von Spirogermanium [97]. Abbildung 6D zeigt die EDX-Ergebnisse der Elementaranalyse, der Kernspinresonanz und der Infrarotspektroskopie (IR) zur Analyse des Vorhandenseins funktioneller Gruppen. Der Schmelzpunkt zusammen mit der Molekülformel des Germanium-L-Cystein-a-Tocopherol-Komplexes ist in Abbildung 6D dargestellt [93].

2.6. Chrom

Chrom (Cr) wurde 1797 entdeckt und erhielt seinen Namen aufgrund seiner Farbeigenschaften. In der Natur kommt Chrom als Rotblei, d. h. $PbCrO_4$, und Chromeisenstein, d. h. $FeCr_2O_4$, vor. Die kommerzielle Nutzung von Chromeisenstein ist heutzutage weit verbreitet und wird auch in metallurgischen Prozessen eingesetzt. Es wird bei der Ledergerbung, für Farben, Holzschutz, Zementherstellung, Insulinsignalisierung und Laborchemikalien usw. verwendet. Chrom kann Hautallergien wie Kontaktdermatitis verursachen [98].

2.6.1. Eigenschaften und Anwendungen

Diabetes mellitus und Insulin-Signalisierung

Chrom wird häufig bei der Insulinsignalisierung verwendet. Genexpression, Stoffwechsel verschiedener Nährstoffe wie Proteine, Saccharose, Lipide usw. und Mitogenese werden von einem Hormon namens Insulin beeinflusst. Im Insulinmolekül gibt es zwei Peptidketten, nämlich A und B, mit 51 Aminosäuren und Disulfidbindungen [99]. Die Polypeptidkette wird zuerst in Proinsulin und dann in Insulin umgewandelt. Insulin wird durch Stimulation freigesetzt, d. h. eine erhöhte Glukosekonzentration führt zur Sekretion von Insulin; diese Änderung der Glukosekonzentration wirkt als primäres Stimulans. Insulin erhöht die Aufnahme von Glukose und hält so die Glukosehomöostase aufrecht und reguliert sie. Die Störung des Insulinsignalwegs kann eine Krankheit namens Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) verursachen. Das Insulin bindet zunächst an den Insulinmembranrezeptor (IR) mit α - und β -Untereinheiten, dies wird als Autophosphorylierung bezeichnet [100]. Die Aktivierung der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase (IRTK) wird durch die Bindung von Insulin erreicht, wodurch die Autophosphorylierung stimuliert wird. Diese Autophosphorylierung des Insulins führt im zweiten Schritt zur Aktivierung von Enzymen hin zu IRS, also intrazellulären Insulin-Rezeptor-Substrat-Proteinen [101].

Dreiwertiges Chrom gilt seit über 30 Jahren als essentiell für den Menschen. Es ist am Fett- und Proteinstoffwechsel sowie am Insulinsignalsystem beteiligt. Die Aufnahme von Chrom über die Nahrung, z. B. 200–1000 mg Cr/Tag, verbessert den Insulin- und Glukosespiegel im Blut [102].

Die Insulinempfindlichkeit steigt mit der erhöhten Phosphorylierung des Insulinrezeptors. Die β -Untereinheit erfährt eine Autophosphorylierung aufgrund der Konformationsänderungen, die durch die Bindung von Insulin an die γ -Untereinheit im Insulinrezeptor verursacht werden [103]. Das Chrom wandert aus dem Blut in die insulinabhängigen Zellen, wenn der Blutzuckerspiegel den Insulinspiegel erhöht. Danach wird das an Transferrin gebundene Chrom auf Apochromomodulin (chrombindende Substanz mit niedrigem Molekulargewicht) übertragen [104]. Wenn Apochromomodulin an 4–5 Mol Chrom bindet, wird es aktiviert und dadurch wird die Aktivität der Insulinrezeptor-Kinase erhöht. Abbildung 7A zeigt einen Mechanismus hinter der Aktivierung des Insulinrezeptors durch Chrom unter Beteiligung von Insulin. Das bindende Insulin wird verwendet, um inaktives Insulin in eine aktive Form umzuwandeln. Dies aktiviert die Bindung von Cr an Apochromomodulin und die Bewegung von Cr von Transferrin in die insulinabhängigen Zellen [105].



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

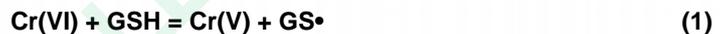
Das Chrom in Form von Chromchlorid hemmt oxidativen Stress und die TNF-alpha (Tumornekrosefaktor-alpha)-Sekretion aufgrund der Wechselwirkung von Chrom mit Zytokinen (TNF-alpha, IL-6) und der Peroxidation von Lipiden. Die antioxidative Wirkung ist wichtig für die Insulinsignalisierung, um die TNF-alpha-Sekretion zu senken und die Lipidperoxidation zu verhindern [106]. Die Membranlipiddepots verändern sich aufgrund der Insulinsignalwirkung von Chrom. Die Abnahme der Membranfluidität verringert den insulinstimulierten Glukosetransport. Chrom erhöht die Membranfluidität in Gegenwart von Insulin [107].

Antikarzinogene Wirkung

Die oxidativen Zellschäden werden durch sechswertiges Chrom (Cr(VI)) verursacht, das hochreaktiv ist [108]. Es entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die eine hohe Reaktivität und kurze Lebensdauer aufweisen und sauerstoffhaltige Spezies, d. h. O₂, sind. Eine übermäßige •, H₂O₂ und •OH. Die Produktion von ROS führt vor allem in Zellen und Geweben zu oxidativen Schäden. Cr(VI) wird zu seinem niedrigeren Oxidationsgrad, d. h. zu Cr(V), reduziert. Das ROS-Spektrum wird durch Cr(VI) erzeugt. Antioxidantien werden eingesetzt, um oxidativen Schäden vorzubeugen. Wenn jedoch mehr Prooxidantien vorhanden sind, kann es zu oxidativen Zellschäden durch Chrom kommen. ROS können direkt bei der Reduktion von Cr(VI) entstehen.

Im Allgemeinen gibt es zwei Wege im Mechanismus der Cr(VI)-vermittelten ROS-Bildung. Cr(VI) kann während seiner Reduktion und der anschließenden Reaktion mit zellulären kleinen Molekülen wie Glutathion (GSH) und H₂O₂ direkt ROS erzeugen [109].

Das aus Glutathion gewonnene Thionylradikal (GS•) entsteht durch die Reaktion von Cr(VI) mit GSH. Die GS•-Erzeugung nimmt mit steigender GSH-Konzentration zu.



H₂O₂ entsteht durch die Bildung von Radikalen O₂• durch eine Dismutationsreaktion. Die Reduktion von Cr(VI) zu Cr(V) führt zur Bildung von Sauerstoffradikalen. Die •OH-Radikale entstehen durch die Reaktion von Cr(V) oder Cr(IV) mit H₂O₂.



So kann Cr(VI) zu Cr(V) reduziert werden [109]. Oxidative DNA-Schäden werden durch die genotoxische Aktivität karzinogener Cr(VI)-Verbindungen verursacht. Eine stabile Cr-DNA-Bindung wird jedoch durch die Reduktion von Cr(VI) erreicht. Dies führt zu einer Abnahme der elektrophoretischen Mobilität von superspiralierter DNA, wie in Abbildung 7B gezeigt. Die Entwindung superspiralierter Plasmid-DNA erfolgt bei einer hohen Cr(VI)-Konzentration und daher migrieren sie mit entspannten DNA-Molekülen. Die DNA-Moleküle, die Cr-Atome enthalten, zeigen eine verringerte Färbung mit dem DNA-Farbstoff Ethidiumbromid. Die Ethidiumbromid-Fluoreszenz wurde für die an der Cr-DNA-Bindung beteiligten Chromionen aufgezeichnet. Abbildung 7C zeigt, dass Ethidiumbromid aufgrund von DNA-Basen fluoresziert, die UV-Strahlung absorbieren, wodurch Energie übertragen wird [110]. Die Menge des interkalierten Farbstoffs wird nach direkter Anregung von Ethidiumbromid ermittelt, die das Ergebnis der Fluoreszenz linearer DNA-Moleküle ist [111]. Es wurde festgestellt, dass die Bindung von Cr an DNA in einem weiten Bereich der Farbstoffkonzentrationen die Interkalation von Ethidiumbromid stark hemmt [112].

Abbildung 7D zeigt die Verwendung von Mismatch-Reparatur (MMR), um die Bindung ternärer Cr-DNA-Querverbindungen zu beobachten, die zu toxischen DNA-Doppelstrangbrüchen führen [112,113]. Dies wird durch das Vorhandensein von MMR-Proteinen an den Stellen der DNA-Brüche bestätigt [74]. Metallimplantate werden in der Hüftendoprothetik häufig verwendet, um die Polyurethanbildung zu reduzieren. Allerdings ist auch der metallische Abbau ein Problem. Bei Personen mit über 20 Jahre alten Implantaten wurde ein neunfacher Anstieg des Serumchroms und ein 35-facher Anstieg des Urinchroms festgestellt. Der Konzentrationsanstieg ist nicht eindeutig, da der toxikologische Index nicht gut etabliert ist. Dennoch ist der Konzentrationsanstieg ein guter Indikator für die tribologische Leistung [111,112].

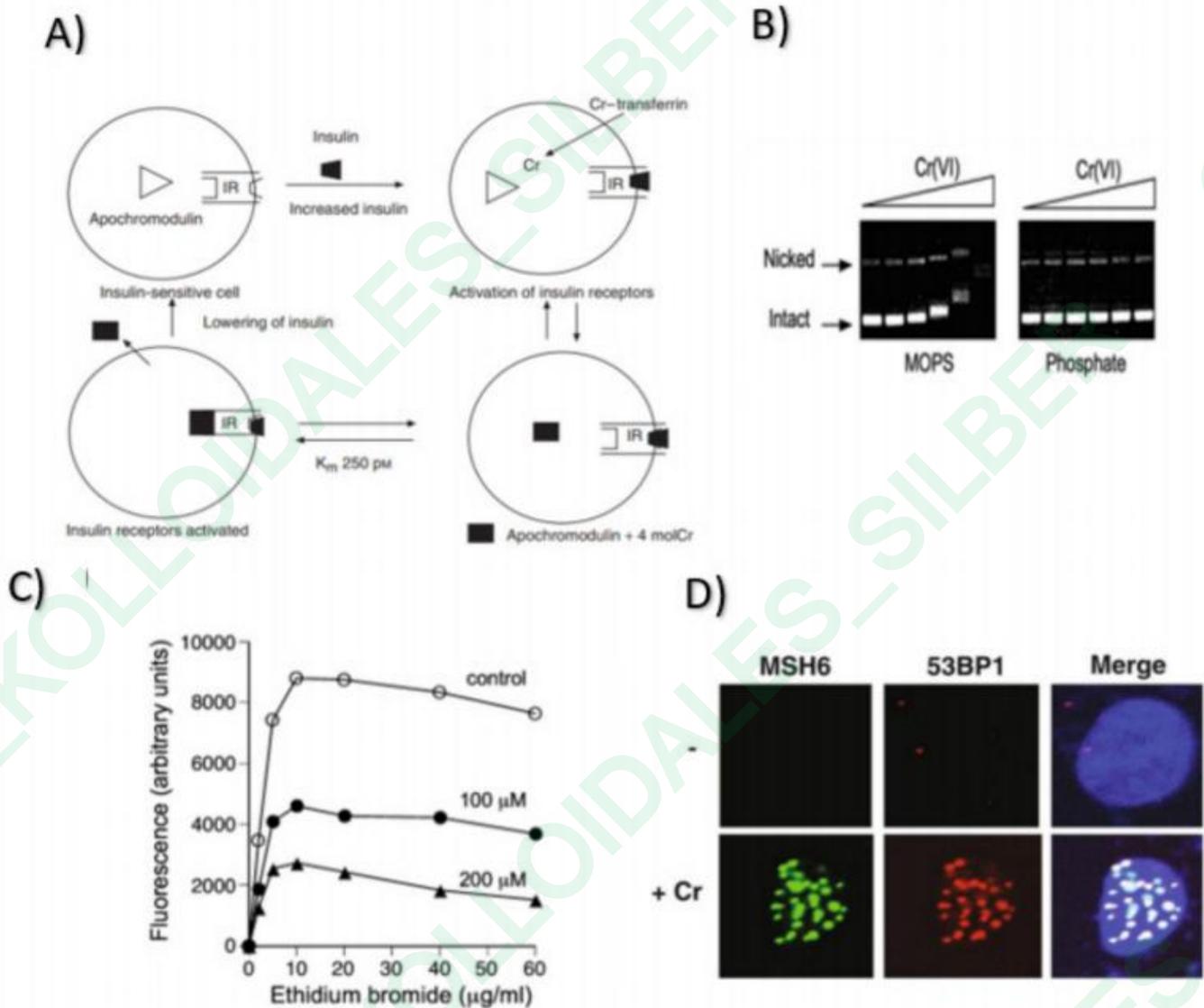


Abbildung 7. (A) Ein Mechanismus hinter der Aktivierung des Insulinrezeptors durch Chrom unter Beteiligung von Insulin. Das bindende Insulin wird verwendet, um inaktives Insulin in eine aktive Form umzuwandeln. Dies aktiviert die Bindung von Cr an Apochromodulin und die Bewegung von Cr von Transferrin in die insulinabhängigen Zellen. Angepasst von [105]. Wiedergabe mit Genehmigung der Nutrition Society. (B) Elektrophoretische Mobilität von Plasmid-DNA mit gebundenem Cr; die Reduktion von Cr(VI) verursacht keine oxidative Schädigung des DNA-Zuckerphosphat-Rückgrats, was durch die fehlende Umwandlung intakter (superspiralisierter) Plasmide in eine geknickte (entspannte) Konformation bestätigt wird. (C) Fluoreszenz von Ethidiumbromid zeigt, dass die Cr-DNA-Bindung in einem weiten Bereich von Farbstoffkonzentrationen die Ethidiumbromid-Interkalation stark hemmt. (D) Verwendung von Mismatch-Reparatur (MMR) zur Beobachtung der Bindung ternärer Cr-DNA-Querverbindungen, die zu toxischen DNA-Doppelstrangbrüchen führt. Angepasst von [112]. Mit Genehmigung von ACS reproduziert.

2.7. Lithium

Lithiumionen haben eine therapeutische Wirkung auf den menschlichen Körper.

2.7.1. Eigenschaften und Anwendungen

Behandlung von manischer Depression/bipolarer Störung

Patienten mit bipolaren Störungen verwenden Lithiumionen, da diese Ionen bei der Überwindung dieser Störung wirksam sind. Lithiumsalze werden zur Behandlung dieser Krankheit verwendet [114,115]. Die



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Die Wirkung von Lithium auf die intrazelluläre Neurotransmission führt zu einer normothermen Wirkung von Lithium; der Hauptbereich dieser besonderen Wirkung ist das zentrale Nervensystem. Spannungsabhängige Natriumkanäle, die nach dem Prinzip des Konzentrationsgradienten arbeiten, werden von Lithium verwendet, um über einen Diffusionsmechanismus in das Innere der Zelle einzudringen [116]. Die Durchlässigkeit von Lithiumionen ist ähnlich der von Natriumionen. Daher können sie diese Kanäle leicht passieren. Der Ionenradius von wasserfreiem Lithium ist der gleiche wie der von wasserfreiem Magnesium, aber kleiner als der von Natrium. Die Konzentration von Lithium ist in der extrazellulären Flüssigkeit höher als in der intrazellulären Flüssigkeit, da für seine Verdrängung aus der Zelle der Natrium-Lithium-Gegentransport (SLC) verwendet wird. Die therapeutische Wirkung von Lithium zur Behandlung geistiger Störungen wird stark durch die Regulierung der Lithium-Clearance-Rate beeinflusst. Der SLC-Mechanismus ist für die Behandlung affektiver Störungen nicht geeignet [117]. Die Wirkung von Lithium wird von der Funktion verschiedener Vitamine, Hormone und Enzyme abhängig und durch die Einbeziehung biochemischer Mechanismen multifaktoriell. Die Wirkung von Lithiumionen in Zellen ist auf ihre Konkurrenz mit Na^+ - und Mg^{2+} -Ionen aufgrund der Ähnlichkeit ihres Atomradius angewiesen [118]. Die Hemmung von Enzymen und die Abhängigkeit von Na^+ - und Mg^{2+} -Ionen sind für die therapeutische Wirkung von Lithium verantwortlich. Die therapeutische Wirkung von Lithium wird bei intrazellulären Prozessen und Nervenübertragungswegen ausgenutzt [119].

Lithium kann in bioaktive Gläser (BGs) eingearbeitet werden. Die gebräuchlichsten sind Silizium-basiertes LiBG, Lithiumphosphat-Bioglas (LiPBG) und Lithiumborat-Bioglas (LiBBG) [120]. LiPBG und LiBBG setzen Lithiumionen schneller frei als siliziumbasiertes LiBG, da dies von der Partikelgröße abhängig ist [121–127]. Abbildung 8A–D zeigt, dass die Lithiumkonzentration in der Zelle nach 4 Stunden über 500 ppm beträgt und bis zu 24 Stunden stabil bleibt. Bei gleicher Konzentration, d. h. 6 mg/ml, setzen LiPBG und LiBBG Lithiumionen schneller frei als siliziumbasiertes LiBG. Siliziumbasiertes LiBG setzt 300 ppm Li frei [122,123].

Entzündungshemmendes

Mittel Lithium wirkt als entzündungshemmendes Mittel. Glykogensynthase-Kinase-3 γ (GSK-3 γ) führt bei Mäusen zu verstärkten Entzündungen, indem es die Aktivität des Transkriptionsfaktors und des nukleären Faktors (NF)-K β fördert [123]. Die entzündungshemmende Wirkung von Lithium in Verbindung mit der Hemmung von GSK-3 γ beruht nicht nur auf der Inaktivierung von NF- κ B; auch die Verringerung der Aktivierung von STAT (Signaltransducer und Aktivator der Transkription) hat eine entzündungshemmende Wirkung. Abbildung 8E zeigt den Zusammen

Es wurde gezeigt, dass das $\text{SiO}_2\text{-Li}_2\text{O}$ - Glas durch den Sol-Gel-Prozess synthetisiert werden kann. Als Vorläufer von Lithium wurde Lithiumnitrat (90S10L(N)) oder Lithiumcitrat (90S10L(C)) verwendet [124]. Abbildung 8F zeigt das Pulverröntgenbeugungsmuster (XRD) des aus Lithiumcitrat und Lithiumnitrat synthetisierten $\text{SiO}_2\text{-Li}_2\text{O}$ - Glases. Außerdem wurde die Wirkung einer Wärmebehandlung bei 500 °C und 600 °C untersucht. Es wurde beobachtet, dass durch die Verwendung beider Vorläufersubstanzen eine erfolgreiche Dotierung mit Lithiumionen möglich war. Das Lithium wurde in einer therapeutischen Menge abgegeben und erwies sich als erfolgreich bei der Knorpelreparatur [126]. Die Reaktion der für die Knorpelproduktion verantwortlichen Chondrozyten auf das Glas wurde beobachtet. Die Stabilisierungsparameter für die Dotierung des Silica-Netzwerks mit Lithiumionen sind festgelegt. Abbildung 8G zeigt die Ergebnisse einer thermogravimetrischen Analyse (TGA) und einer Pulverröntgenbeugung (XRD) bei einer Temperaturerhöhung um 50 °C von 400 °C auf 650 °C [127].

90S10L(C) und 90S10L(N) werden ohne Zellen in Dulbeccos modifiziertes Eagle-Medium (DMEM) eingetaucht und die erfolgreiche Freisetzung von Lithium- und Siliziumionen wird beobachtet. Die Ergebnisse der Konzentrationsänderungen werden nach 3 Tagen Eintauchen tabellarisch erfasst und analysiert. Abbildung 8H zeigt die Konzentrationsprofile von Lithium und Silizium, eingetaucht in das DMEM [127].

Wundheilungsmittel/Antikoagulationsmittel

Lithium spielt eine bedeutende Rolle bei der Verhinderung der Blutgerinnung und fördert somit die Wundheilung. Die Signalwegfaktoren sind Prothrombin- und Fibrinstabilisierungsfaktoren. Die Carboxylierung des Gerinnungsfaktors wird durch die reduzierte Form von Vitamin K verursacht [128]. Der Gerinnungsfaktor erhält durch Zugabe von Kohlendioxid eine negative Ladung, d. h. Carboxylierung.

Die positiv geladenen Lithiumionen ziehen die negativ geladenen Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen an. Auf diese Weise wird der Gerinnungsprozess abgeschlossen [129,130].

Das alkalibehandelte Titan wurde in Lithiumchlorid getaucht und dann in Teflonbehältern behandelt .

Die Forschung ergab, dass eine Erhöhung der Lithiumkonzentration in bioaktivem Glas zu einer deutlichen Abnahme der Bakterienaktivität führte. 58S bioaktives Glas mit 5 Mol.% Li₂O-Ersatz für CaO wurde als Biomaterial für die Knochenreparatur mit verbesserter Biokompatibilität angesehen [120,122].

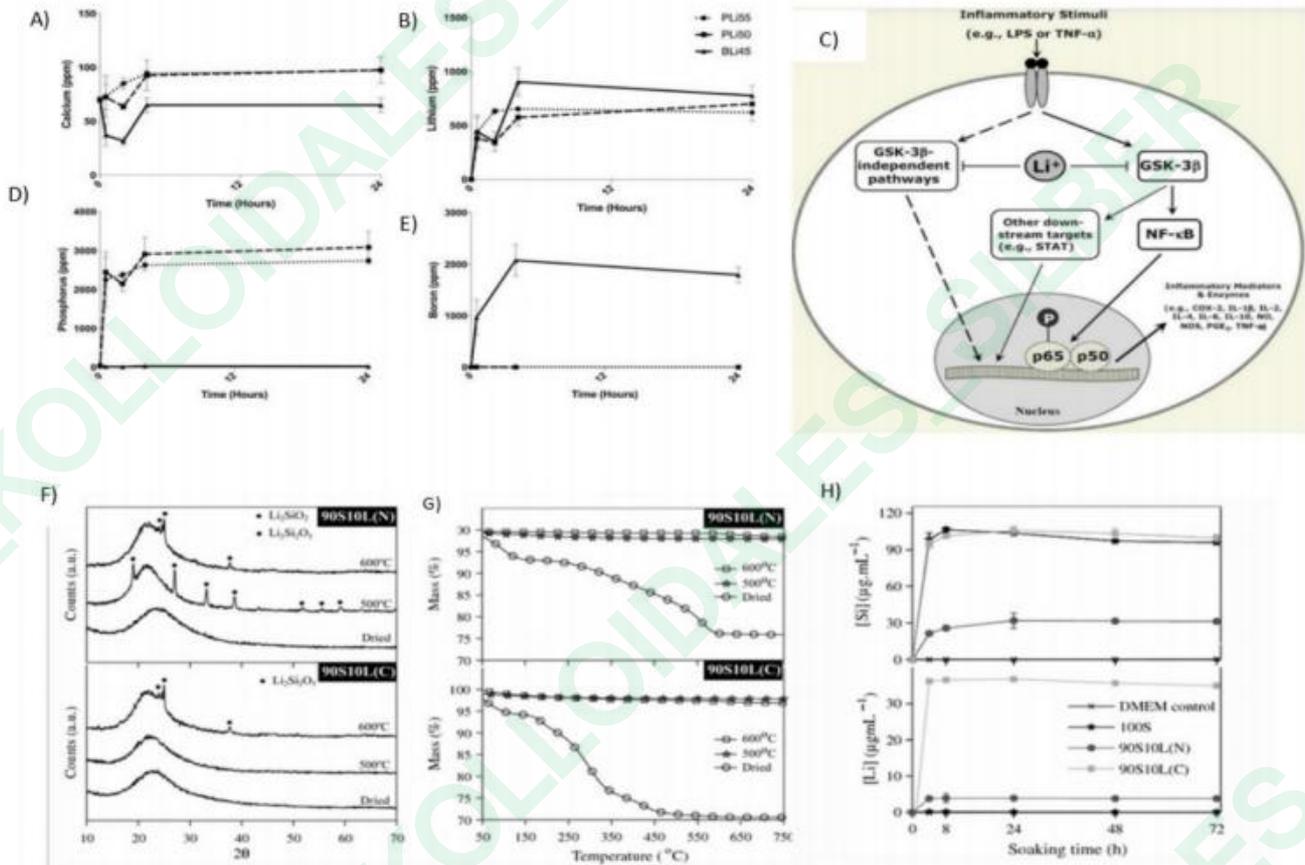


Abbildung 8. (A–D) zeigt, dass die Lithiumkonzentration in der Zelle nach 4 Stunden über 500 ppm liegt und bis zu 24 Stunden stabil bleibt; die Ergebnisse der Elementaranalyse zeigen (A) Ca, (B) Li, (C) P und (D) B nach dem Einweichen von 6 mg/ml LiPBG und LiBBG für 24 Stunden. Angepasst von [122]. Mit freundlicher Genehmigung von Dental Materials reproduziert . (E) zeigt den Zusammenhang zwischen Lithium und Entzündungen. Angepasst von [124]. Mit freundlicher Genehmigung von Springer reproduziert. (F) zeigt XRD-Muster. (G) zeigt die TGA- Ergebnisse für die thermische Stabilisierung von Sol-Gel-Gläsern bei 500 und 600 °C und (H) zeigt die Konzentrationsprofile von Lithium und Silizium im DMEM. Angepasst von [127]. Mit freundlicher Genehmigung von Springer reproduziert .

Schizophrene Störungen j

Lithium sollte nur zur Behandlung schizophrener Störungen eingesetzt werden, da einige Antipsychotika versagt haben; es hat eine begrenzte Wirksamkeit, wenn es allein verwendet wird. Die Beobachtungen verschiedener Forschungsstudien zur Effizienz der Kombination von Lithium mit einer antipsychotischen Therapie bei der Behandlung schizophrener Störungen waren ebenfalls unterschiedlich [131].

Schwere depressive

Störung Wenn eine antidepressive Therapie die Symptome einer schweren depressiven Störung (MDD) nicht vollständig lindert, kann eine zweite Augmentationseinheit in die Therapie einbezogen werden. Da die FDA Lithium ebenfalls nicht als Augmentationsmittel zugelassen hat,



Es ist das beste Mittel gegen jedes Antidepressivum zur Behandlung von MDD, wird seit den 1980er Jahren für diesen Zweck empfohlen und ist eines der wenigen Mittel zur Verstärkung von Antidepressiva, das in mehreren kontrollierten Studien seine Wirksamkeit bei der Behandlung von MDD unter Beweis gestellt hat [121]. Die Störung ist sowohl durch eine durchdringende und anhaltende depressive Stimmung als auch durch geringes Selbstwertgefühl und ein Gefühl der Wertlosigkeit bei normalerweise angenehmen Aktivitäten gekennzeichnet. Im Gegensatz zu bestimmten anderen geringfügigen Symptomen verursacht die Krankheit somatische Symptome wie verminderten Appetit (und daher auch Gewichtsschwankungen), Müdigkeit, Schlafstörungen, verminderte Libido, motorische Retardierung und Darmstörungen. Patienten, die an dieser schweren depressiven Störung leiden, sind gefährdet, Selbstmordgedanken zu entwickeln [132,133].

2.8. Kalium

Kalium wird zur Regulierung des zellulären Elektrolytstoffwechsels, des Nährstofftransports, der Zellsignalisierung und der Enzymanalyse verwendet.

2.8.1. Eigenschaften und Anwendungen

Zellulärer Elektrolytstoffwechsel

Kalium kann den Elektrolythaushalt von Lebewesen wie Natrium- und Chloridionen aufrechterhalten [134,135].

Zellsignalisierung Kalium ist an der Zellfunktion beteiligt. Na^+ - K^+ -ATPase ist in fast allen Zellen vorhanden. Sie pumpt Kaliumionen in die Zelle und Natriumionen aus der Zelle; dadurch bildet sich ein Kaliumionengradient um die Zellmembran [136,137]. Es entsteht die Potentialdifferenz, die für die Funktion der Zelle, vor allem der Muskeln und Nerven, entscheidend ist. Der Gesamtkaliumionengehalt im Körper bleibt erhalten. Darüber hinaus werden die Kaliumionen richtig im Körper verteilt [134]. Abbildung 9A zeigt eine Natrium-Kalium-Pumpe [135].

Diuretikum

Kalium wird zur Regulierung des Blutdrucks verwendet. Kaliumionen im Körper regen das Herz an, Blut zu pressen. Kalium wirkt als Diuretikum und senkt daher den Blutdruck, indem es das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen reduziert. Abbildung 9B zeigt die Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 5,9 bzw. 3,4 mmHg aufgrund der Kaliumzufuhr [136].

Nervenfunktion

Kalium spielt eine wichtige Rolle bei der Nervenfunktion. Kalium findet einen Natrium-Kalium-Austausch über die Zellmembran statt. Dies führt zur Leitung der Nervenzellen. Überschüssiges Kalium wird von der Zelle ins Innere gepumpt. Wenn diese Ionen durch die Kanäle in den Nervenzellen gelangen und an ihre ursprüngliche Position zurückkehren, entstehen aktive Impulse in den Neuronen.

In den Nervenzellen gibt es drahtartige Verlängerungen, die Axone genannt werden. Die Impulse werden durch Axone von einer Zelle zur anderen übertragen. Abbildung 9C zeigt, dass die Nervenaxone Kaliumkanäle haben. Nervenaxone haben zwei Schlüsselbereiche, nämlich das Anfangssegment, von dem der Impuls ausgeht, und Knoten, an denen der Impuls empfangen wird. Der Nervenimpuls beginnt mit der Bewegung von Natriumionen in die Zelle. Als Reaktion darauf öffnen sich dann Kaliumkanäle und ermöglichen die Bewegung der Kaliumionen [137–139].

Mit Bürsten beschichtete künstliche Implantate

Um die Bildung eines Biofilms zu verhindern, werden häufig Anti-Biofouling-Polymerbürsten auf die Oberfläche des Implantats aufgefropft. Die Anwendung dieser Bürsten kann jedoch schwierig sein. Im Gegensatz dazu sind Poly(3-sulfopropylmethacrylat-Kalium)-Bürsten (PSPMAK), die über mehrere Einfachbindungen (M-PSPMAK) auf Siliziumsubstrate aufgefropft sind, eine vielversprechende Alternative. Diese Bürsten sind stabiler und bleiben länger am Implantat haften als andere verfügbare Optionen [140].



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

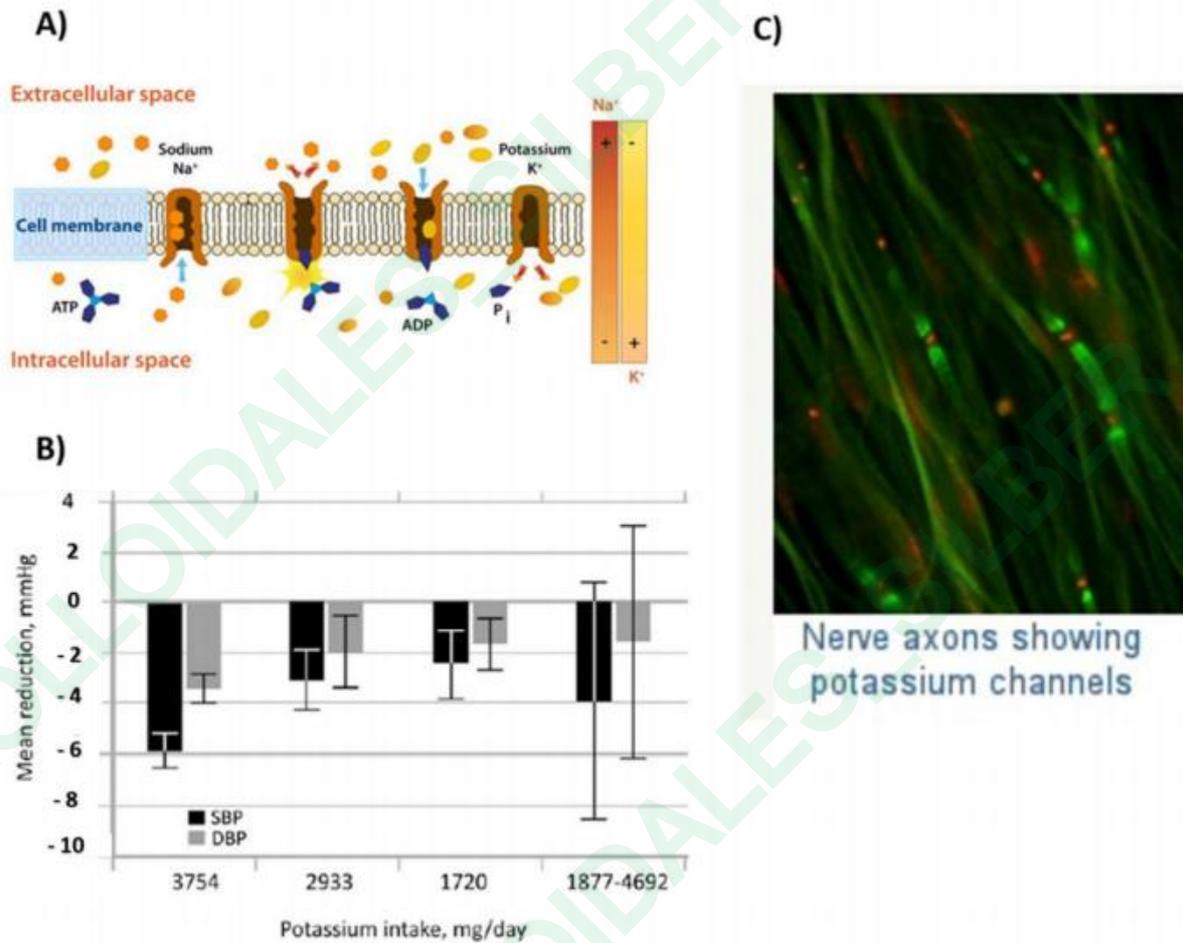


Abbildung 9. (A) zeigt eine Natrium-Kalium-Pumpe und (B) die Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 5,9 bzw. 3,4 mmHg aufgrund der Kaliumzufuhr. Adaptiert aus [138].

Mit freundlicher Genehmigung der American Society for Nutrition reproduziert. (C) zeigt Nervenaxone mit Kaliumkanälen. Angepasst von [139]. Mit freundlicher Genehmigung der American Society for Nutrition reproduziert.

2.9. Strontium

Strontium Sr²⁺ gehört zur Familie der Erdalkalimetalle und ist nicht radioaktiv. Es wurde 1808 entdeckt. Aufgrund der raschen Oxidation von Sr zu Sr²⁺ ist Sr in entstehender Form selten anzutreffen. Es ist ein weiches, silbernes Metall, das in Wasser hochreaktiv ist und sich an verschiedene Proteine binden kann [140]. Aufgrund dieser Eigenschaften ist es an verschiedenen Prozessen zur Bildung von Chelaten und Komplexen beteiligt. Sr²⁺ und Ca²⁺ haben im physiologischen Umfeld ähnliche Eigenschaften, da sie beide zur Reihe der Erdalkalimetalle gehören und Strontium als Alternative zu Ca²⁺ an verschiedenen Mechanismen der Knochenbindung beteiligt ist. Aufgrund der ähnlichen Eigenschaften von Sr²⁺ und Ca²⁺ nimmt Strontium am Ionenaustausch mit Calcium teil [140]. Je nach Präferenz binden sich verschiedene anionische Verbindungen an Strontium; einige bevorzugen die Bindung an Calcium, während andere die Bindung an Strontium bevorzugen. Beispielsweise binden Alginate 1,5- bis 4,3-mal so stark an Sr²⁺ als an Ca²⁺. Ebenso bindet Ca²⁺ bevorzugt an Kollagen und ist an der Manipulation von Anionen beteiligt [140].

Laut Forschungsergebnissen erhöhen 6,25 Atomprozent (at %) das b1- Flächenverhältnis und den BIC in porösen Implantaten. Die Studie zeigt auch, dass diese optimale Konzentration Sr-HA eine größere chemische Ähnlichkeit mit dem stöchiometrischen HA verleiht [140–142].



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

2.9.1. Eigenschaften und Anwendungen Behandlung von Krebs

Strontium wird auch zur Behandlung von Prostatakrebs und Knochenkrebs eingesetzt. In niedrigen Konzentrationen ist Sr^{2+} vorteilhaft, unterstützt die Knochenbindung und fördert die Proliferation von Osteoblastenzellen [141]. Bei einer hohen Dosis jedoch nehmen Knochenresorption und Knochendichte ab [142], was zu Osteomalazie führt, einer Krankheit, die durch die Ansammlung der nicht mineralisierten Matrix im Skelett entsteht [143]. Daher ist Sr^{2+} nicht gleichwertig mit Strontium, da zu diesen Nachteilen.

Osteoporose-Behandlung

Darüber hinaus verwenden Wissenschaftler Strontiumranelat, um die Behandlung von Osteoporose zu untersuchen [144]. Medikamente, die Natriumranelat enthalten, unterstützen das Knochenwachstum und die Knochendichte und hemmen Osteoklastenzellen. Strontiumranelat besteht aus Ranelicsäure, die ein Dual Action Bone Agent (DABA) enthält und eine günstige Knochenresorption und unschädliche Wirkungen bietet [145]. Sr zeigt eine positive Reaktion in verschiedenen Teilen des menschlichen Körpers. Mesoporöses bioaktives Glas (MBG)-dotierte Sr^{2+} -Nanopartikel wurden mithilfe eines Sol-Gel-Prozesses synthetisiert. MBG zeigte eine bioaktive Reaktion und eine ausgezeichnete Biokompatibilität, wenn es mit dotierten Sr-Nanobiozementen verwendet wurde, im Vergleich zu Sr-freien. Aufgrund des schnellen Abbaus und der faszinierenden Rolle von Sr^{2+} trägt es zur Erzielung von Bioaktivität bei. Größere Radien von Sr^{2+} als Ca^{2+} erweitern das Glasnetzwerk und es kann ein hohes odontogenes Potenzial erreicht werden [146].

Osteogene Reaktion

Die modifizierte Stöber-Methode wird ausschließlich zur Synthese mesoporöser bioaktiver Glasnanopartikel (MBGNs) verwendet. Da Sr für Bioaktivität und Osteogenese sorgt, wird es in verschiedene Materialien eingearbeitet, um ihm bestimmte Eigenschaften zu verleihen. Abbildung 10A (a–d) zeigt TEM-Bilder von 0 %, 6 % und 14 % Sr-BGNPs. Ebenso untersuchten Naruphontjirakul et al. [147] Sr-dotierte MBGNs mit zwei unterschiedlichen Zusammensetzungen von 6 Mol% und 14 Mol% Sr, wie in Abbildung 10B gezeigt. Abbildung 10D zeigt, dass die Osteoblastenzellen bis zu einer Konzentration von 250 $\mu\text{g/ml}$ nicht beeinträchtigt wurden. Zur Untersuchung der osteogenen Reaktion wurde eine In-vitro-Untersuchung an der Präosteoblastenzelllinie MC3T3-E1 durchgeführt. Auflösungsstudien in Abbildung 10C liefern Hinweise auf eine vollständige Auflösung von Sr^{2+} bei einem pH-Wert von 4,5. Der Gesamtkationengehalt entsteht zusätzlich zu Ca durch die Einlagerung von Sr in MBGNs, was letztlich die Auflösungsrate erhöht, ohne die Form und Größe der Partikel zu beeinflussen. Es wurde beobachtet, dass Sr die Aktivität von alkalischem Phosphat (ALP) und die Osteogenese steigern kann, ohne dass osteogene Ergänzungsmittel eingelagert werden müssen. Somit unterstützen Sr-MBGNs die Anwendung zur Knochenregeneration, indem sie die Zellproliferation fördern [147,148]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Einlagerung von Sr in Hydroxylapatit (HA) die Bioaktivität von HA verbessert [149,150].

Einer Übersichtsarbeit zufolge zeigen mehrere Studien, dass strontiumbeschichtete Titanimplantate einen höheren Knochen-Implantat-Kontakt (BIC) aufweisen und gleichzeitig die mechanische Festigkeit des Implantats erhöhen [150].

2.10. Bor

Bor (Ordnungszahl 5) ist ein lebenswichtiges Mineral, das in vielen biologischen Prozessen eine sehr wichtige Rolle spielt. Es ist wichtig für die Entwicklung von Pflanzen, Tieren und Menschen. Die zunehmenden Beweise für dieses Nahrungsergänzungsmittel zeigen eine Bandbreite von Auswirkungen der Pleiotropie, angefangen von Medikamenten- und Hemmwirkungen bis hin zur Modulation verschiedener Prozesse des Körpers. Vor einigen Jahren zeigten die Experimente Krankheiten, die mit Polymorphismen von Bor in verschiedenen Arten in Verbindung stehen, was die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler auf die Bedeutung von Bor für die Gesundheit der Arten gelenkt hat. Ein niedriger Borspiegel ist mit einer schwachen Immunfunktion, einem erhöhten Sterberisiko, Pathologie und einem Abbau psychischer Funktionen verbunden [151]. Eine hohe Borkonzentration verursachte offensichtliche Zellschäden und erwies sich für zahlreiche Menschen und Tiere als toxisch. Einige Studien haben einige Vorteile einer hohen Borkonzentration gezeigt; die Ergebnisse sind jedoch meist gemischt, was die Tatsache unterstreichen könnte, dass die Aufnahme über die Nahrung von Vorteil sein kann, solange die zusätzliche Menge angemessen ist. Mit der Einnahme von Bor



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Es kommt zu einer Verbesserung des Nervensystems und auch die Widerstandsfähigkeit der Immunorgane wird gestärkt [151].



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

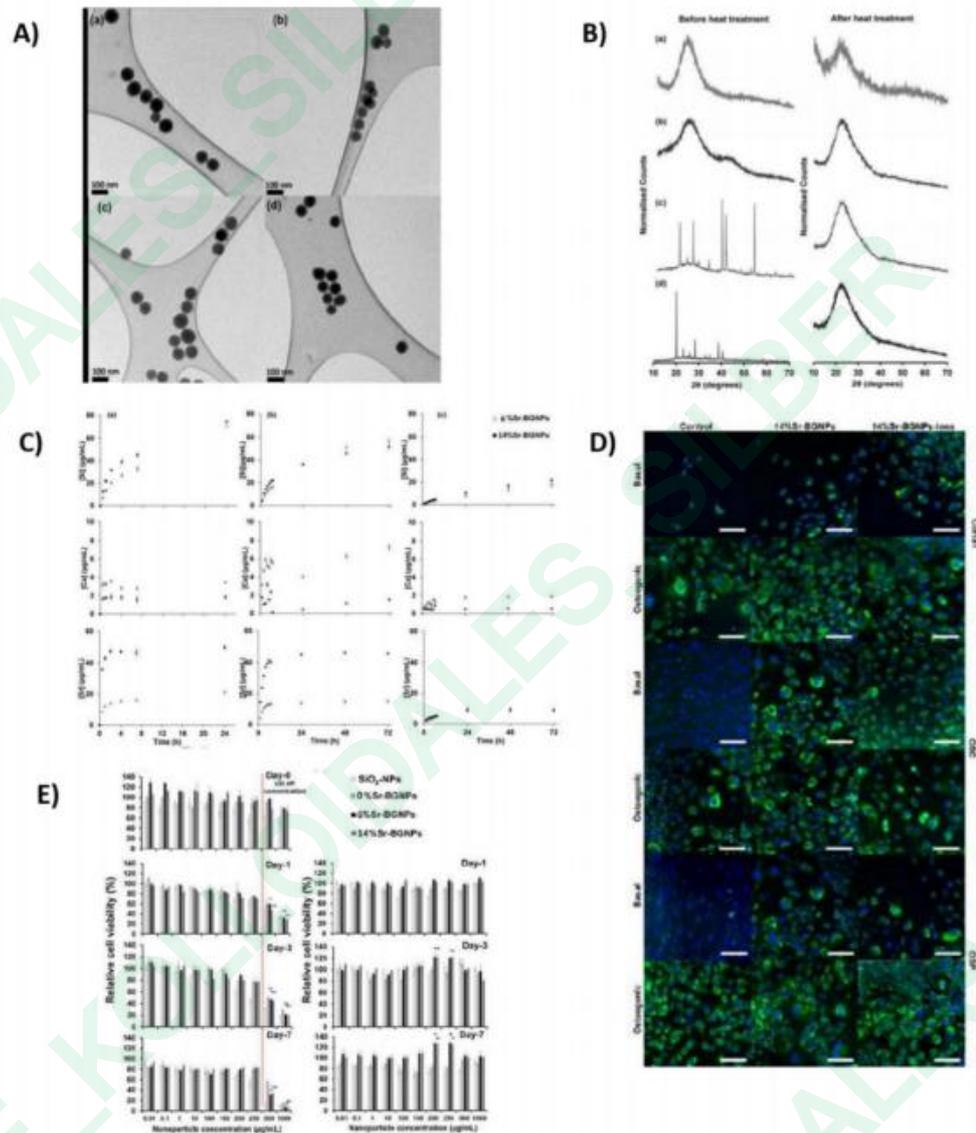


Abbildung 10. (A) TEM-Bilder von Sr-BGNPs; (a) Silica-NP-Referenzprobe, (b) 0 % Sr-BGNPs, (c) 6 % Sr-BGNPs, (d) 14 % Sr-BGNPs. Maßstab entspricht 100 nm. (B) XRD-Muster vor und nach der Wärmebehandlung; (a) Referenzprobe SiO₂, (b) 0 % Sr, (c) 6 % Sr, (d) 14 % Sr. (C) Auflösungsprofile bei 6 % Sr und 14 % Sr in (a) a-MEM-Medium, (b) ALF-Medium, (c) PBS-Medium. Angepasst von [147]. Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier. (D) Dies zeigt Fluoreszenzbilder von 14 % Sr, das MC3T3-E1-Zellen ausgesetzt war, und ihre Ionenfreisetzung bei 250 µg/mL unter basalen und osteogenen Bedingungen für 3 Wochen. (E) zeigt die Wirkung von Sr-BGNPs auf der linken Seite und analysierte die Ionenfreisetzung bei verschiedenen Konzentrationen von 0 %, 6 % und 14 % für Tag 1, 3 und 7 mit $p < 0,05$. Angepasst von [150]. Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier.

2.10.1. Eigenschaften und Anwendungen Knochenmineralisierung und -proliferation

Die physiologischen Mengen des Elements beeinflussen die im Körper ablaufenden chemischen Reaktionen und die Aufnahme verschiedener Substanzen, die mit Wachstum und Entwicklung verbunden sind [152]. Darüber hinaus ist es aufgrund seiner Verbindung mit den metallischen Elementen Ca, Calciferol und Mg für verschiedene Organe nützlich [3,4]. Aus diesem Grund wird Borat industriell in zahlreichen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt [153]. Bor ist eine gute Behandlungsoption für entzündliche Erkrankungen und ist für die Verbesserung der Knochenentwicklung verantwortlich, die in 95 % der Fälle beobachtet wird.



@GRUPPE_KOLLO
DALES_SILBER

Erhöhung des Metallelementspiegels im Skelettsystem [154]. Darüber hinaus verändert es viele Hormone, darunter Androgene und Steroidhormone [155]. Die Behandlung von Krebs kann durch Elementnukleonenfänger sichergestellt werden. H_3BO_3 ist unglaublich hilfreich, um Karzinomzellen *in vitro* zu bekämpfen [156]. Es wird angenommen, dass Elemente mehrere Gerinnungsfaktoren im Körper beeinflussen. Das Element spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Verbesserung der Knochen [157], da es bei chemischen Reaktionen im Körper [158] und der Wiedergeburt [157] von Knochen nützlich ist. Bor spielt eine wichtige Rolle bei der Knochenmineralisierung und -proliferation [159]. Es ist bekannt, dass das Element mehrere chemische Aktivitäten in Knochen verändert. Es begegnet Mg, Calciferol und Metallelementen, die alle eine entscheidende Rolle bei den Stoffwechselaktivitäten der Knochen spielen [155].

Antikrebsaktivität

Bortezomib (PS-341), Handelsname Velcade, ist eine Borverbindung von Millennium Pharmaceuticals (jetzt Takeda Pharmaceutical) und der erste Proteasominhibitor, der zur Behandlung von neu diagnostiziertem MM, rezidiviertem/refraktärem MM und Mantelzelllymphom zugelassen wurde [160]. Es ist ein Dipeptid-Boronsäurederivat, das Pyrazinsäure, Phenylalanin und Leucin mit Boronsäure enthält. Neben MM und Mantelzelllymphom wurde diese Verbindung allein oder in Kombination auf die Behandlung von soliden Tumoren wie Brust-, Lungen-, Dickdarm-, Prostata- und Pankreaskarzinomen untersucht [161]. Bortezomib zeigt seine Antikrebsaktivität durch reversible und spezifische Hemmung des Threoninrestes des 26S-Proteasoms, der eine Schlüsselrolle bei der kontrollierten Regulierung des Proteinabbaus spielt. Die Hemmung dieses Enzyms führt zu einem Ungleichgewicht zwischen den am Zellzyklus beteiligten hemmenden und stimulierenden Proteinen und führt so zum Zelltod [162].

Es wurde berichtet, dass Bortezomib den nukleären Faktor γB hemmt und *in vitro* eine Blockade des Zellzyklus und der Apoptose sowie *in vivo* eine Hemmung des Tumorwachstums induziert. Darüber hinaus ist eine Dysregulation des intrazellulären Kalziumstoffwechsels, die eine Aktivierung der Caspase und Apoptose verursacht, auch für die Antikrebsaktivität von Bortezomib verantwortlich [163].

Antivirale Aktivität

Verschiedene Borverbindungen werden zur Entwicklung antiviraler Wirkstoffe verwendet, beispielsweise gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV). Diese Krankheit betrifft weltweit über 170 Millionen Menschen und ist die Hauptursache für chronische Lebererkrankungen, die zu Leberzirrhose, Karzinom und Leberversagen führen können. Da die HCV-NS3/4A-Protease für die Replikation des HCV-Virus von entscheidender Bedeutung ist, hat sie sich als gutes therapeutisches Ziel für die Entwicklung von Anti-HCV-Wirkstoffen erwiesen. Eine neue Reihe von P2-P4 makrozyklischen HCV-NS3/4A-Proteaseinhibitoren mit zyklischen γ -

Aminoboronen an der P1-Stelle wurde entwickelt und synthetisiert [164].

Antimykotische

Wirkung Bor ist für organische Chemiker ebenfalls ein ungewöhnliches Element, interagiert jedoch stark mit organischen Biochemikalien und weist eine erhebliche Bioaktivität auf, insbesondere als Antimykotikum und Insektizid. Die bekanntesten bioaktiven Borverbindungen sind Borsäure und Boraxsalz, die eng mit Boronsäuren verwandt sind. Tavaborol (Handelsname Kerydin) ist ein Neuling, der entwickelt und 2014 zur topischen Behandlung von Onychomykose, einer Pilzinfektion der Nägel und des Nagelbetts, zugelassen wurde. Es wurden einige Dihydrobenzoxaborol-Derivate mit Aryl-, Heteroaryl- oder Vinylsubstituenten entwickelt. Die antimykotische Wirkung dieser Dihydrobenzoxaborole gegen *Candida albicans* wurde bei einem Bibliotheksscreening entdeckt. Weitere Untersuchungen gegen Hefen und filamentöse Pilze sowie Dermatophyten ergaben, dass bestimmte Verbindungen eine Breitbandaktivität gegen solche Pilzpathogene sowie gegen die wichtigsten Onychomykosedermatophyten, *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes*, zu haben schienen [165]. Eine Untersuchung zur wirksamen Therapie von Onychomykose, einer Pilzinfektion der Zehen und Fingernägel, bestätigte das Vorhandensein von 5-Fluor-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxazol (AN2690 oder Tavaborol), das normalerweise in klinischen Phase-III-Studien zur Behandlung von Onychomykose vorkommt. Es zeigte sich, dass die Verbindung ein kovalentes Addukt mit 3'-Adenosin von tRNA^{Leu} bildet und Leucyl-

tRNA-Synthetase. Ein weiterer Kandidat (AN2718) hat kürzlich eine klinische Phase-I-Studie zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Nägel abgeschlossen [164].

Antibakterielle Aktivität

β -Lactam-Antibiotika sind eines der am häufigsten verwendeten Medikamente zur Behandlung bakterieller Infektionen [166]. Der am weitesten verbreitete Resistenzmechanismus für eine solche Klasse antibakterieller Mittel bei klinisch bedeutsamen gramnegativen Bakterien ist die β -Lactamase-Hydrolyse von β -Lactam-Antibiotika [164]. Die Beziehung zwischen den drei klassischen β -Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Tazobactam und Sulbactam) und β -Lactam-Antibiotika ist wohl die beliebteste Strategie zur Bekämpfung der durch β -Lactamase vermittelten Resistenz. Die Aminosäuresequenz wird zur Klassifizierung von β -Lactamasen verwendet, die in Enzyme der Klassen A, C und D unterteilt werden, die Serin zur β -Lactam-Hydrolyse verwenden, sowie in Metalloenzyme der Klasse B, die zweiwertige Zinkionen zur Substrathydrolyse verwenden [167]. Auch wenn klinisch relevante Inhibitoren vor allem auf Klasse-A-Enzyme wirksam zu sein scheinen, werden dennoch Breitbandinhibitoren benötigt [168].

Bor in der

Arzneimittelverabreichung BNNTs, strukturelle Analoga zu Kohlenstoffnanoröhren in der Natur, werden aufgrund ihrer einzigartigen 1D-Hohlnanostruktur auf die Möglichkeit untersucht, eine neue Klasse von Nanogeräten für die Zelltherapie oder andere medizinische Anwendungen zu entwickeln [169]. Es wurde gezeigt, dass BNNTs DNA-Oligomere ohne Zytotoxizität ins Innere von Zellen transportieren können, was die Idee unterstützt, dass BNNTs als biologische Sonden und in Biomaterialien verwendet werden können [163].

Wundheiler

Bor ist ein Wundheiler, wenn es in einer Borsäurelösung mit 3 Gew.-% enthalten ist, was Fibroblastenzellen in kürzerer als der erwarteten Zeit verbessert [170]. Borate werden heutzutage in extrem geringen Mengen zur Behandlung verschiedener Verletzungen verwendet. Der Mechanismus von Bor bei der Heilung von Verletzungen ist unklar, einige Experimente haben jedoch gezeigt, dass es bei der Synthese von Proteoglykan [11,12], Supermolekülen und Kollagen verwendet wird. Forscher haben festgestellt, dass es die extrazelluläre Matrixanordnung steuert, die eine wichtige Rolle bei der Heilung von Verletzungen spielt, indem sie die Freisetzung von Proteoglykanen, Proteinen und Kollagen erhöht. Die Synthese und Freisetzung von absterbenden Neoplasmen wird ebenfalls durch Bor gefördert [10,11].

Angiogene Wirkung oder Stimulation der Angiogenese

Bor hat in biomedizinischen Anwendungen verschiedene Eigenschaften. Forscher haben kürzlich herausgefunden, dass es den angiogenen Effekt deutlich erhöht oder die Angiogenese rasch stimuliert, eine Reaktion, die den schnellen Transport von Sauerstoff und Nährstoffen, Zellen und Kultivierungsfaktoren unterstützt, die an Regenerationsprozessen beteiligt sind [171,172]. Durand et al. [173] dotierten 2 Gew.-% B₂O₃ in ein 45S5-bioaktives Glassystem und analysierten das Lösungsprodukt auf angiogenen Effekt. Es wurde beobachtet, dass das dotierte Produkt den angiogenen Effekt positiv erhöht. Die Chorioallantoismembran (CAM) wurde verwendet, um Angiogenese- und Antiangiogeneseeffekte zu analysieren. Abbildung 11A,B zeigt den Anstieg der Expression von Integrin β v γ 3 und der Gefäßdichte bei Behandlung mit HBSS + 45S5.2B oder HBSS + 45S5.2B/bFgF, was den Anstieg der Angiogenese belegt. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der bei Biomaterialstudien berücksichtigt werden muss, ist die Freisetzung therapeutischer Ionen. Verschiedene Konzentrationen von Borat-Ionen führen zu unterschiedlichen Effekten. So hat HBSS + 45S5.2B bei $160 \pm 10 \mu\text{M}$ einen positiven Effekt, oberhalb dieses Wertes zeigt es jedoch eine zytotoxische Wirkung [173].

Diese zytotoxischen Werte deuten jedoch auf eine proangiogene Wirkung hin, sodass davon ausgegangen werden kann, dass Borat für die angiogene Wirkung verantwortlich ist. Konzentrationen von 5, 10 und 150 μM werden in das System eingearbeitet, und eine Wirkungssteigerung ist 2 und 5 Tage nach der Behandlung mit einem Anstieg der Borat-Ionen zu beobachten, wie in Abbildung 11C–E dargestellt [173,174].



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

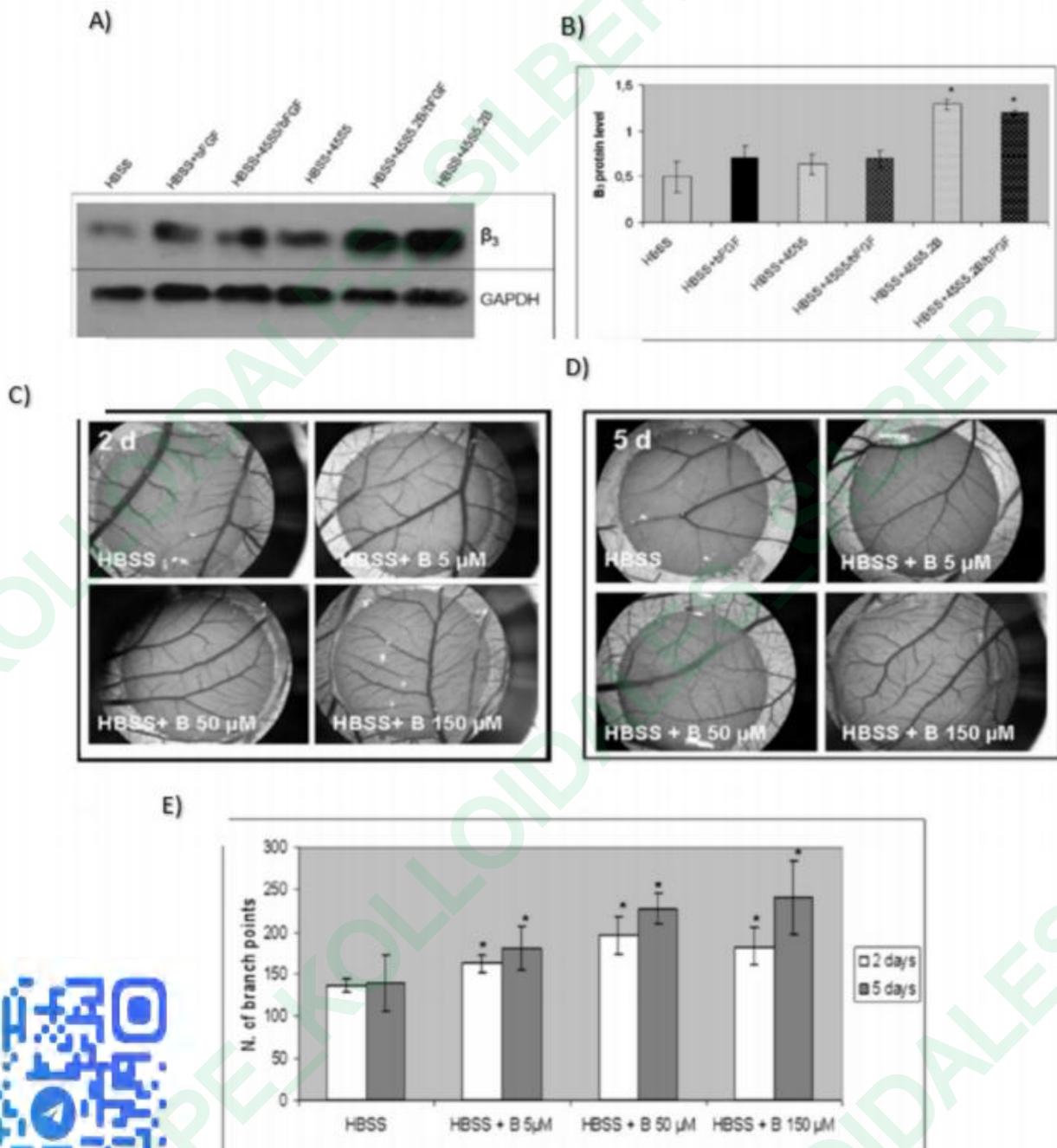


Abbildung 11. (A) Western Blot und relative Expression der Integrin-Untereinheit β_3 . (B) * zeigt $p < 0,5$ für HBSS.2B und HBSS/bFGF für die statistische Analyse. (C) zeigt verschiedene Angiogenese- β_3 - Effekte von CAM bei unterschiedlichen Boratkonzentrationen nach 2 Tagen. (D) zeigt verschiedene Angiogenese-Effekte von CAM bei unterschiedlichen Boratkonzentrationen nach 2 und 5 Tagen nach der Behandlung. (E) Die Anzahl der Verzweigungspunkte mit unterschiedlichen Boratkonzentrationen nach 2 und 5 Tagen. Angepasst von [174].

Wiedergabe mit Genehmigung von RSC.2.11. Silber

Silber wird häufig in der Struktur von NO₃ verwendet, um eine antimikrobielle Wirkung zu erzielen.

2.11.1. Eigenschaften und Anwendungen

Antimikrobielles Mittel Verschiedene Silbersalze werden kommerziell als antimikrobielle Mittel eingesetzt [175]. Diese Nanopartikel werden aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften eingesetzt [176–180]. Forscher haben



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

hat lobenswerte Anstrengungen unternommen, um die verschiedenen Eigenschaften dieses Ions mithilfe der Elektronenmikroskopie zu erforschen. Abbildung 12A (a) zeigt TEM-Bilder (Transmissionselektronenmikroskopie) von Silbernanopartikeln (AgNPs) in akkumulierter und monodisperser Form. Abbildung 12A (b,c) zeigt das Beugungsmuster und die Vergrößerungsmorphologie von Silbernanopartikeln, die ergaben, dass Größe und Konzentration bei Bakterien unterschiedliche Ergebnisse liefern [179]. Bei der Verwendung von Ag-Nanopartikeln kommt es jedoch zu einer enormen Ausdehnung im oberen Bereich, in dem die Mikroorganismen sichtbar werden. Es wurde beobachtet, dass Ag-Nanopartikel den Zellabbau verursachen oder die Zellsignalisierung unterdrücken können. Silber-Nanopartikel können die bakterielle Zellwand blockieren und somit in sie eindringen, was zu grundlegenden Veränderungen in der Zellschicht führt, wie z. B. der Zerstörung der Zellschicht und dem Tod der Zelle, wie in Abbildung 12B–D dargestellt. Es kommt zur Bildung von „Gruben“ und zur Ansammlung der Nanopartikel auf der Zelloberfläche [180–183].

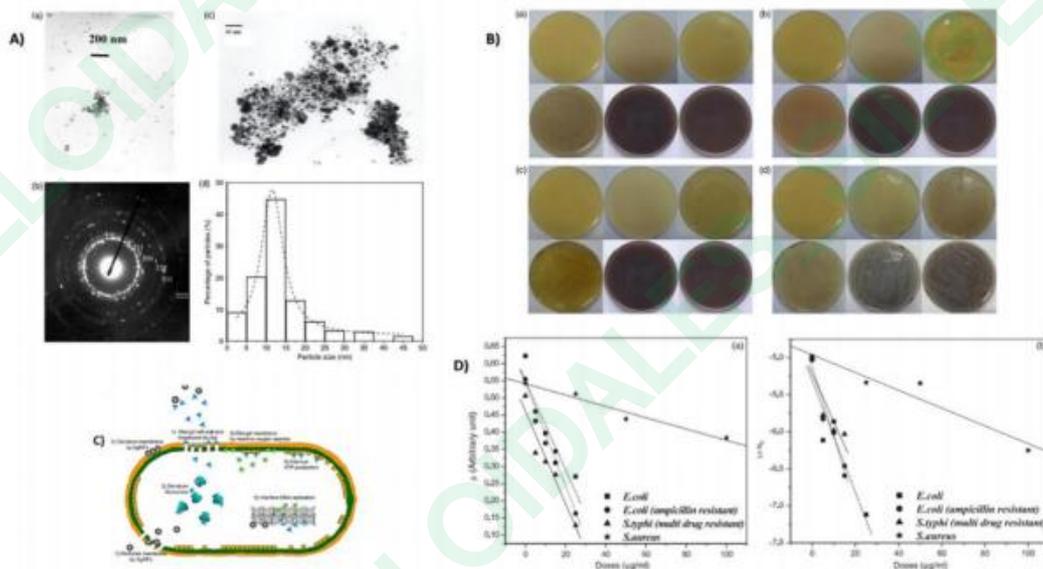


Abbildung 12. (A) zeigt Silbernanopartikel unterschiedlicher Größe mit TEM-Mikroskop; (a) akkumulierte und monodisperse Form, (b) Beugungsmuster, (c) Morphologie der Silbernanopartikel bei stärkerer Vergrößerung, (d) Größenbereich von 10–15 nm von AgNPs ist anhand der Partikelgrößenverteilung dargestellt. (B) Präparation verschiedener Bakterien auf Agarplatten mit unterschiedlichen Konzentrationen von Ag NPs (a) *E. coli*; (b) Ampicillin-resistente *E. coli*; (c) multiresistente *S. typhi*; (d) *S. aureus*. In jeder Abbildung sind die Konzentrationen der Silbernanopartikel wie folgt: oben Mitte 0 µg mL⁻¹; oben rechts 5 µg mL⁻¹; unten links 10 µg mL⁻¹; unten Mitte 25 µg mL⁻¹; unten rechts, 35 µg mL⁻¹.

Platte oben links, Agar ohne Nanopartikel und ohne Bakterieninokulation. Maßstab entspricht 1 cm. (C) bakterielle Wachstumskonstante und (b) anfängliche Zellzahl. Adaptiert von [182].

Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier.

Ag⁺-Partikel sind wichtig für ihre wertvollen antimikrobiellen Vorteile in Gewebekulturfunktionen [183]. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass das Wachstum von Ag-Gewebespezies von In-vitro-Knochen Marker der Ontogenese, wie beispielsweise die Bildung von Hydroxylapatit (HA), nicht beeinflusst [183]. Daher könnte sich die Einbindung von Silber in Gewebe von Knochenregenerationseinsätzen als nützlich erweisen, da sie zur Hemmung von Krankheiten mit geringfügigen schädlichen Auswirkungen beiträgt. Darüber hinaus haben neuere Entdeckungen gezeigt, dass die Offenheit von MC3T3-E1-Zellen gegenüber Ag-basierten Nanopartikeln zu einer Hochregulierung des Knochenwachstums und von Leitmarkern führte und die Trennung und das Wachstum der Zellen beschleunigte [184].

Antibakterielle Eigenschaften Silber wird allgemein als antibakteriell angesehen, da es reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugen kann. Abbildung 12A(d) zeigt beispielsweise, dass die Silberpartikel im Bereich von 10–15 nm eine stärkere antibakterielle Wirkung gegen Gram-negative Bakterien zeigten als





Grampositiv [182,185]. In einer anderen Studie [176] wurden *E. coli*, *S. aureus*, Ampicillin-resistente *E. coli* und mehrfach medikamentenresistente *E. coli* mit Silberionen behandelt. In dieser Studie wurde beobachtet, dass das Wachstum gramnegativer Bakterien durch den Anstieg der Silberkonzentration stark gehemmt wurde [176,186]. Es wird vermutet, dass die Freisetzung von Silber in Partikelform für den menschlichen Körper toxisch ist. Die kontrollierte Freisetzung von Silber in ionischer Form kann jedoch eine antibakterielle Wirkung mit guter Biokompatibilität bieten. Beispielsweise haben Ur Rehman et al. [186] und Nawaz et al. [187] Silber-Siliziumdioxid-Nanocluster auf Polymerfilmen abgelagert und es wurde gezeigt dass das Silber kontrolliert freigesetzt wurde, was zu der antibakteriellen Wirkung führte gegen ein breites Spektrum an Bakterien. Darüber hinaus waren die Beschichtungen mit den Osteoblastenzellen kompatibel. Das antibakterielle Potenzial von Silber macht es auch hervorragend für die Beschichtung von Implantaten geeignet. Es weist eine breite antimikrobielle Wirkung gegen sowohl sessile als auch planktonische grampositive und gramnegative Bakterien auf. Kürzlich hat die Beschichtung von Kathetern und Endotrachealtuben mit Silber eine vielversprechende Verringerung der Wundheilungsaktivität Das

aus dem Wurzelextrakt von *Arnebia Nobilis* gewonnene AgNPs-Hydrogel zeigte aufgrund seiner antimikrobiellen Fähigkeit eine positive Wundheilungsaktivität in einem Exzisionstiermodell und bietet damit eine vielversprechende pharmakologische Richtung für die Wundbehandlung in der klinischen Forschung. In Tiermodellen wurden von *Indigofera aspalathoides* vermittelte AgNPs auf ihre wundheilenden Eigenschaften nach der Exzision untersucht. Es wurde festgestellt, dass aus *Chrysanthemum morifolium* gewonnene AgNPs eine bakterizide Wirkung haben, wenn sie in klinisches Ultraschallgel eingearbeitet werden, das mit einer Ultraschallsonde verwendet wird, was bei der Sterilisation von Instrumenten hilft [188]. Wie bei jedem komplexen pathophysiologischen Mechanismus besteht der Wundheilungsprozess aus mehreren Phasen, darunter Koagulation, Entzündung und Zellproliferation sowie Matrix- und Gewebeumbau. Es wurde gezeigt, dass extrazelluläre AgNPs aus dem Pilz *Aspergillus niger* Zytokine modulieren, die mit der Wundheilung im Exzisionsrattenmodell in Zusammenhang stehen. Die in das Baumwollgewebe und die Verbände eingebetteten AgNPs führten zu einer erheblichen Verschlechterung der Wundheilung über einen Zeitraum von durchschnittlich 3,35 Tagen. Die Bakterien wurden aus infizierten Wunden entfernt/beseitigt, die Wundheilung wurde jedoch ohne negative Auswirkungen verstärkt. Silbernanopartikel verfügen über antimikrobielle Eigenschaften, die zu einer Verringerung der Wundentzündung und einer Modulation fibrogener Zytokine führen [189]. Silbernanopartikel zur Knochenheilung

Menschlicher Knochen, Dentin und Zahnschmelz bestehen zum größten Teil aus Calciumphosphatsalz-Hydroxylapatit (HA). Angesichts der Biokompatibilität von biosynthetisiertem und synthetischem HA werden solche Materialien und sogar ihre Derivate intensiv erforscht, um potenzielle restaurative und regenerative Ansätze für den Knochen zu entwickeln, wie etwa künstliche Knochentransplantate oder Beschichtungen für metallische Implantate [190]. Wenn es um die oberflächliche Modifizierung verschiedener metallischer Implantatoberflächen geht, scheint biokompatibles HA, das in Silber (ob in metallischer oder ionischer Form) eingearbeitet ist, ein interessanter Kandidat für die Herstellung bioaktiver sowie antimikrobieller Knochenimplantate zu sein [185]. Die antimikrobielle Wirksamkeit von HA-basierten Beschichtungen mit integriertem Nanosilber gegen grampositive oder sogar gramnegative Bakterienstämme wird derzeit nachgewiesen [191].

Antikrebsaktivität Nur

40 % der Brustkrebszelllinien werden durch mit *Acalypha Indica* Linn (MDA-MB-231) synthetisierte Silbernanopartikel gehemmt. MCF-7-Zellen verlieren 50 % ihrer Lebensfähigkeit, wenn sie AgNPs ausgesetzt werden, die von *Dendrophthoe falcata* in einer Konzentration von 5 g/ml gebildet werden. (Lf) Ettingsh ist eine Abkürzung für Ettingsh [192]. Aus dem Samenextrakt von *Sterculia foetida* (L.) gewonnene Silber-(Protein-Lipid-)Nanopartikel fragmentierten die zelluläre DNA in HeLa-Tumorzelllinien. In einer Konzentration von 20 g/ml unterdrückten *Datura Innoxia*-AgNPs die Proliferation der Brustkrebszelllinie MCF7 um 50 %, indem sie das Wachstum hemmten, Zellzyklusphasen stoppten und dazu beitrugen, die DNA-Synthese zur Einleitung der Apoptose zu reduzieren. In einer Konzentration von 25 g/mL zeigten *Chrysanthemum indicum* AgNPs keine toxische Wirkung auf 3T3-Mausembryofibroblasten [193].

2.12. Zink

Zink ist als essentielles Vitamin bekannt, was bedeutet, dass Ihr Körper es nicht speichern oder produzieren kann. Daher sollten Sie täglich einen konstanten Zinkvorrat haben. Zink ist ein allgegenwärtiges Nebenelement, das für das Wachstum unerlässlich ist und verschiedene biologische Funktionen bei der Heilung von Verletzungen hat [194]. Zink ist ein essentielles Nebenelement, das für einige Zellkatalyse-, Skelett- und Verwaltungsprozesse benötigt wird [195] und ist eine Grundvoraussetzung für normales Wachstum, Immunfunktionen und die Gesundheit des Nervensystems [196]. Zn wird außerdem als antioxidatives und entzündungshemmendes Mittel angesehen, das erhebliche therapeutische Vorteile gegen mehrere chronische Krankheiten wie Krebs, Neurodegeneration, Arteriosklerose und immunologische Erkrankungen bieten kann [197–199]. Es ist seit langem bekannt, dass Zink für das Knochenwachstum und die Knochenentwicklung erforderlich ist und dass ein Mangel daran zu zahlreichen fetalen und postnatalen Skelettabweichungen vom Normalzustand führen kann, darunter Knochenwachstumsstörungen, abnormale Mineralisierung und Osteoporose, wie in Abbildung 13C dargestellt [3,5,200].

2.12.1. Eigenschaften und

Anwendungen Zink wird für verschiedene Prozesse in Ihrem Körper benötigt, darunter die Genexpression, enzymatische Reaktionen, Immunvorgänge, Proteinsynthese, DNA-Verbindung, Heilung von Verletzungen, Wachstum und Entwicklung. Biomaterialien aus Zink umfassen im Wesentlichen metallische Zn-Verbindungen, Zinkkeramik-Nanopartikel und Zn-Metall-organische Systeme (MOFs). Metallische Zn-Einsätze zersetzen sich mit einer attraktiven Geschwindigkeit, wodurch die Heilungsgeschwindigkeit benachbarter Gewebe reguliert, die Regeneration angeregt und neues Gewebe gebildet wird. Zinkkeramik-Nanomaterialien sind aufgrund ihrer nanostrukturellen und antibakteriellen Eigenschaften für die Gewebeentwicklung und -behandlung nützlich, wie in Abbildung 13E dargestellt [200]. Metall-organische Systeme (MOFs) haben große Oberflächenflächen und sind leicht funktionalisiert, was sie ideal für die Arzneimittelverteilung und die Krankheitsbehandlung macht [199,200].

Y Su et al. [199] fanden heraus, dass Biomaterialien aus Zink wichtige Anwendungen bei der Wiederherstellung von Geweben und Medikamenten haben. Keramische Zink-Biomaterialien werden als synergistische Nanokomposit-Stufen entwickelt, die für die kombinierte Krebstherapie geeignet sind und sich auf Bioimaging und die reaktionsfähige Medikamentenverteilung konzentrieren, wie in Abbildung 13D dargestellt [200]. Biologisch abbaubare Zinkmetalle weisen hohe Abbauraten und Biokompatibilität auf, und ihre automatisierte Leistung und Flexibilität können durch den Legierungsprozess verbessert werden; daher sind sie für den Einsatz im Kreislauf und in den Muskeln vielversprechend. Abbildung 13A,B zeigt die Zn-basierten Metallimplantate für die zelluläre Adhäsion und Proliferation von glatten Muskelzellen und Plaques für Stents [200]. Totale Hüftarthroplastik (THA)

Bakterielle Infektionen nach einer vollständigen Hüftarthroplastik sind ein ernstes Problem bei Hüftersatzoperationen, das manchmal eine Korrektur vorheriger Operationen erfordert. D. Boyd et al. [203] haben zinkhaltige Glaspolyalkenoatmaterialien integriert und beschrieben, um ihren möglichen Einsatz bei der Hüfttotalarthroplastik zu untersuchen. Y Su et al. [202] haben mittels einer einfachen chemischen Transformationsbeschichtungsmethode eine Zinkphosphatbeschichtung auf dem natürlichen Zn aufgebracht. Die Beschichtungsmorphologie konnte durch Änderung des pH-Werts der 24/49-Beschichtungslösung kontrolliert werden [204]. Die Zinkphosphatbeschichtung kontrollierte die Zerfallsrate und verbesserte die Blutverträglichkeit, Zytokompatibilität und antibakterielle Wirkung der Zn-Biomaterialien erheblich [205]. Die Menge der freigesetzten und im Nahklima gesammelten Zn-Partikel und die Oberflächenmorphologie erwiesen sich als entscheidend für die Zytokompatibilität und antibakterielle Leistung des Zn-Materials, wie in Abbildung 13I dargestellt [201,202,205].



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

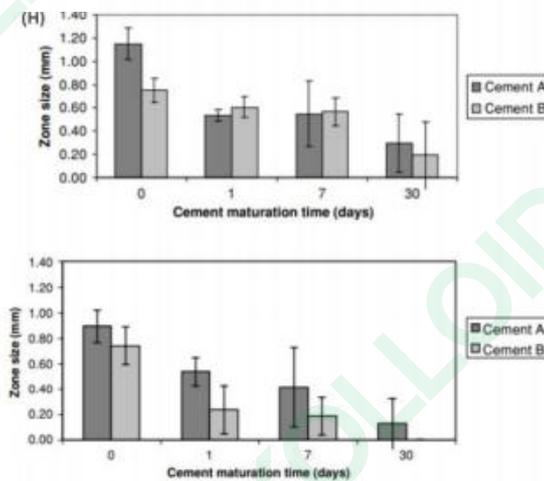
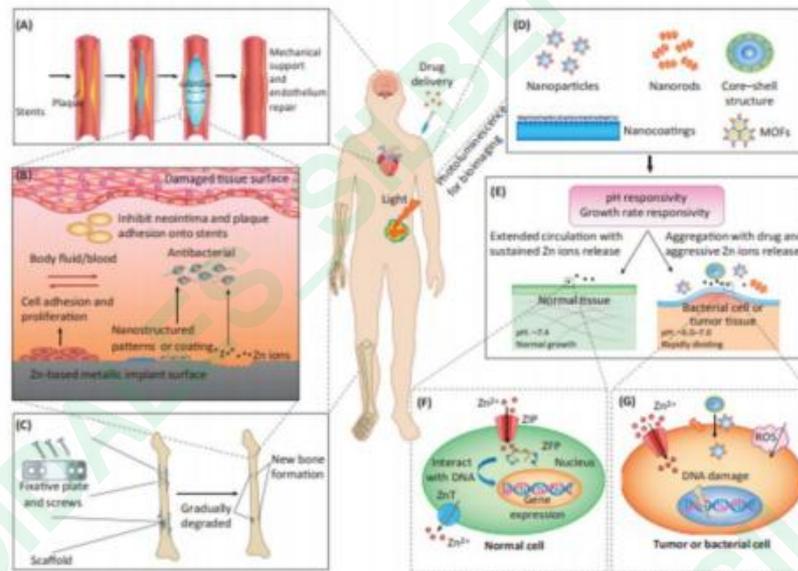


Abbildung 13. (A) Koronarstents auf Basis von metallischem Zn verstärken die Arterienwand physikalisch und unterstützen die Endothelrekonstruktion durch Entfernung von Plaque, um Thrombosen und Stent-Restenosen vorzubeugen.

(B) In-vivo- Wechselwirkungen der Oberfläche metallischer Implantate auf Zn-Basis mit geschädigtem Gewebe: Ein optimales nanostrukturiertes Muster/Beschichtung auf der Oberfläche sowie die Freisetzung von Zn-Ionen aus dem Abbauprozess können die Zelladhäsion und -vermehrung fördern und gleichzeitig die Adhäsion und Vermehrung bakterieller Zellen (wie etwa glatter Muskelzellen und Plaque bei einem Stent) unterdrücken. (C) Orthopädische Implantate auf metallischer Zn-Basis (Fixierplatten, Schrauben und poröse Gerüste) bieten vorübergehende mechanische Unterstützung für die Regeneration von Knochengewebe während des biologischen Abbaus und der Entwicklung neuen Knochens in einer parallelen Phase.

(D) Nanostrukturierte Keramik und organische Biomaterialien auf Zn-Basis haben ein hohes Oberflächen-/Volumenverhältnis für die Arzneimittelverabreichung und eine gute Photolumineszenz für die In-vivo-Biobilddgebung. (E) Nanostrukturierte Keramik und organische Biomaterialien auf Zn-Basis reagieren empfindlich auf pH-Wert und Zellwachstumsrate, wodurch ihre Zirkulations- oder Aggregationsaktivitäten auf natürlichem Gewebe, Bakterienzellen und Tumorgewebe voneinander getrennt sind. (F) Normale Zellen werden von vergleichsweise geringen Zn-Ionenkonzentrationen nicht beeinflusst und profitieren in manchen Fällen sogar davon. (G) In Tumoren und Bakterienzellen können hohe Zn-Ionenkonzentrationen, die starke Freisetzung von Zn-Ionen und die zelluläre Oberflächenaggregation von Nanomaterialien auf Zn-Basis, einschließlich induzierter ROS, die Zelloberfläche und DNA zerstören. Adaptiert von [200]. Wiedergabe mit Genehmigung von Cell Press. (H) Oben: Wachstumshemmung von *A. viscosus*. Unten: Wachstumshemmung von *S. mutans*. Adaptiert von [201].

Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier reproduziert. (I) Zytokompatibilität und antibakterielle Aktivität von mit reinem Zn und ZnP beschichteten Zn-basierten Biomaterialien. Adaptiert von [202]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier reproduziert.



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Antibakterielles Material

Zinkionen können aufgrund ihrer erstaunlichen Eigenschaften als antibakterielle Substanz ausgewählt werden, wie z. B. ihre große spezifische Oberfläche und hohe Aktivität zur Blockierung einer Vielzahl pathogener Organismen [206,207]. Frühere Studien legten nahe, dass die grundlegende antibakterielle toxische Wirkung von Zn-Ionen auf ihrer Fähigkeit beruht, einen Überschuss an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) auszulösen, wie z. B. Superoxidanionen, Hydroxylradikale und die Bildung von Wasserstoffperoxid. Abbildung 13F–H zeigt verschiedene Konzentrationen freigesetzter Zn-Ionen und ihre Wirkung auf Bakterien [201,208]. Die antibakterielle Wirkung kann die Ansammlung von Zn-Ionen in Form von ZnO-NPs in der äußeren Schicht oder im Zytoplasma von Bakterienzellen umfassen und eine Zn²⁺-Freisetzung auslösen, die eine Verschlechterung der bakteriellen Zellschicht, Schäden an Schichtproteinen und genomische Unsicherheit verursachen und so den Tod von Bakterienzellen zur Folge haben kann [209]. Mit Zn beschichtete Implantate können durch plasmalelektrolytische Oxidation (PEO) die Knochenbildung und -regeneration fördern, während gleichzeitig die Osseointegrationsphase verkürzt und die Bindungsstärke des Knochenimplantats verbessert wird [207].

2.13. Eisen

Fe-Ionen sind in Spuren im Körper vorhanden und werden für die ordnungsgemäße Funktion vieler Proteine benötigt. Körperliche Prozesse regulieren die Eisenmenge im Körper und halten sie innerhalb definierter Grenzen, da zu wenig Eisen zu Anämie und suboptimaler Zellfunktion führen kann, während zu viel Eisen (Hämochromatose) Zellen und Gewebe schädigen kann, indem es die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies katalysiert [210]. Eisen ist in unserer Umwelt in großen Mengen vorhanden und kann Redoxreaktionen eingehen, da der Stoffwechsel weitgehend von Eisen abhängt. Eisen ist auch ein Kofaktor für viele Proteine oder Enzyme, die an den wichtigsten Reaktionen des Lebens beteiligt sind, wie Zellteilung (Synthese von Desoxyribose aus Ribose durch Ribonukleotidreduktase), Atmung, Oxidationsschutz (Ferritin, Peroxidasen) und O₂-Transport (Globine) [211]. Eisen ist der zentrale Bestandteil von Blutzellen und nimmt aufgrund seiner Fähigkeit, leicht Elektronen aufzunehmen und abzugeben, an Redoxreaktionen von Metalloproteinen und Sauerstoffträgerproteinen teil. Diese Reaktionen treten im Hämoglobin der roten Blutkörperchen und im Myoglobin der Muskelzellen auf [212].

2.13.1. Eigenschaften und

Anwendungen Eisenionen können mit verschiedenen Mitteln eingearbeitet werden, um je nach Anwendung verschiedene Funktionen zu erfüllen [213]. Machida Sano (2009) hat Eisenionen als Vernetzungsmittel in Alginatfilme eingearbeitet, um Fe⁺-Alginatfilme anstelle von Ca zu bilden, das üblicherweise zur Vernetzung verwendet wird. Diese Filme wurden für das Wachstum normaler menschlicher dermaler Fibroblasten (NHDF) verwendet. Es wurde festgestellt, dass NHDF-Zellen an Fe⁺-Alginatfilmen stärker haften und sich stärker vermehren als an Ca⁺²-Alginatfilmen. Auf Fe-Alginatfilmen [214] war vier Stunden nach der Zellausbreitung eine Zellausbreitung erkennbar (Abbildung 14A(a)), einen Tag nach der Aussaat wurde eine deutliche Zellausbreitung beobachtet (Abbildung 14A(b)) und bis zum dritten Tag hatten sich die Zellen vermehrt und ihre Zahl hatte zugenommen (Abbildung 14A(c)). Dies lag daran, dass der Fe-Alginatfilm eine erheblich höhere Menge an Proteinen adsorbierte, darunter Vitronectin und Fibronectin, die für die Zelladhäsion entscheidend sind [215]. Darüber hinaus wiesen diese Filme eine höhere Oberflächenhydrophobie auf als ein Ca-Alginatfilm. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass Fe-Alginat eine gute Option als Gerüst für menschliche Fibroblastenzellen darstellt und für die Tissue Engineering-Forschung und andere biomedizinische Anwendungen nützlich sein kann, da es eine bessere Reaktion zeigt als Calciumalginatfilme und seine Reaktion mit der von Calciumtriphosphat vergleichbar ist [216]. Chitosan hat eine gute Biokompatibilität und Metallbindungseigenschaften, weshalb Eisen(III)-Ionen in Verbindung mit Chitosan verwendet wurden [217]. In-vitro -Tests, die von Burke (2000) mit menschlichem Blutserum durchgeführt wurden, zeigten, dass Chitosan Eisen(III)-Ionen im Körperflüssigkeitsmedium adsorbieren kann und ein geeignetes Eisenadsorptionsmittel in biologischen Systemen sein könnte [218]. Die Wechselwirkung von Eisen(III) mit Chitosan wird zur Behandlung von Eisenüberladung oder zur Entfernung von Eisen(III) genutzt [219]. Sphärische Eisen(III)-Oxyhydroxid-Nanopartikel wurden durch Chitosan in einer wässrigen Lösung stabilisiert [220]. Mit einem Transmissionselektronenmikroskop wurden Bilder von Proben aufgenommen, die aus Lösungen mit

Eisen(III) und Chitosan. Isolierte FeOOH-Nanosphärenpartikel mit einem Durchmesser von 5–10 nm wurden in der Lösung in den Mikrofotografien beobachtet und sind in Abbildung 14C dargestellt [221–222]

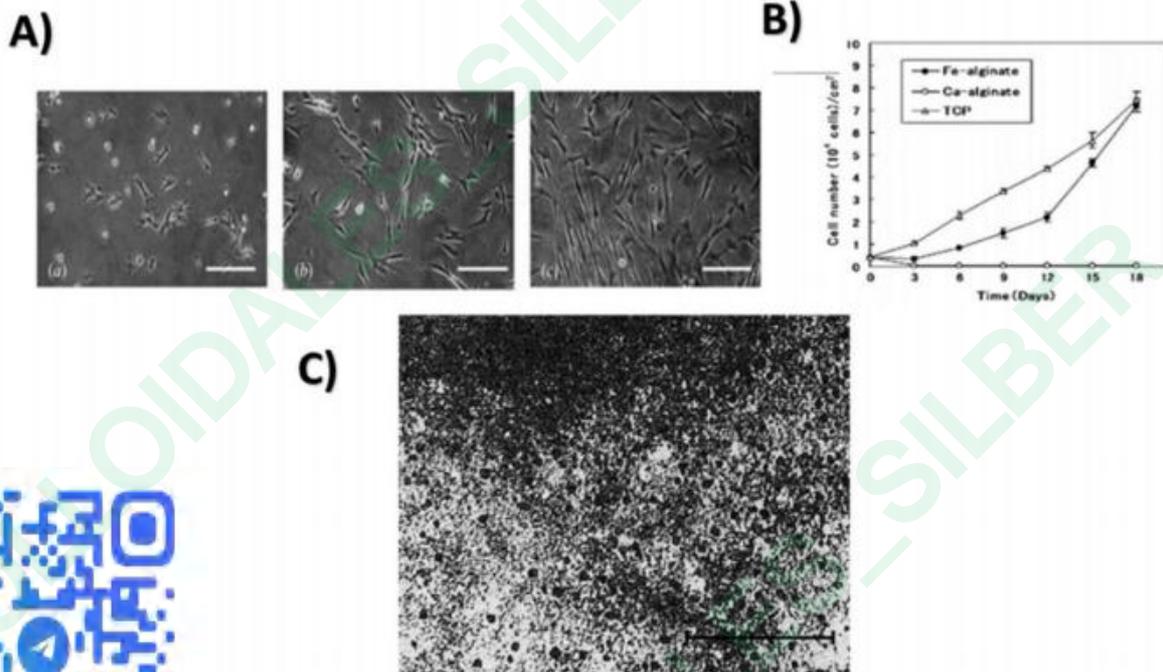


Abbildung 14. (A) zeigt Mikrofotografien von NHDF, die auf Fe-Alginatfilmen kultiviert wurden. Phasenkontrast-Mikrofotografien wurden für Ca-Alginatfilme (a) 4 Stunden (links), (b) 1 Tag (Mitte) und (c) 3 Tage (rechts) nach der Zellaussaat aufgenommen. Der Balken entspricht 200 μm in Mikrofotografien. (B) zeigt die Proliferation von NHDF auf Fe- und Ca-Alginatfilmen und TCP. Die Anzahl der angehefteten Zellen wurde 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Tage nach der Zellaussaat gezählt. Angepasst von [222]. Wiedergabe mit Genehmigung von IOP Science. (C) zeigt eine Transmissionselektronenmikroskopie einer Fe(III)-Chitosan-Verbindung, die aus einer Lösung mit einem pH-Wert von 4,6 und einem Metall-Ligand-Verhältnis von 1:1 gewonnen wurde. Sie zeigt elektronendichte Kugeln aus FeOOH mit Partikelgrößen von etwa 5 bis 10 nm. Der Maßstab entspricht 100 nm. Angepasst aus [223]. Wiedergabe mit Genehmigung von ACS. Antimikrobielle Aktivität

Die antimikrobielle Resistenz ist in der Tat ein altes und großes Problem im Gesundheitswesen, das sich rasant ausgebreitet hat [224]. Die antimikrobiellen Eigenschaften von Gold-, Silber-, Aluminium- und Eisenionen sind seit langem bekannt. Nanomaterialien können antimikrobielle Aktivität aufweisen, indem sie Zellmembranen schädigen, toxische Substanzen freisetzen (die mit Proteinen reagieren können, was zu Proteinverlust führt) und DNA, RNA und Proteine durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies schädigen [225]. Diese Mechanismen führen dazu, dass Mikroorganismen gehemmt oder abgetötet werden [226].

2.14. Kobalt
 Kobaltionen (Co) kommen als Co^{2+} und Co^{3+} vor. Im Co^{3+} -Zustand wirkt es als Lewis-Base und im Co^{2+} -Zustand nimmt es an katalytischen Prozessen teil, ohne zur Oxidation zu neigen [227]. Diese können hochgiftig sein, da sie reaktive Sauerstoffspezies produzieren und die Bindungsstellen von Proteinen besetzen können, die für andere Metalle bestimmt sind [228]. Daher muss es im Körper streng reguliert werden. Es ist ein Bestandteil von Vitamin B12, das für die Regulierung der Produktion roter Blutkörperchen, der DNA-Synthese in Zellen und der Bildung der Myelinscheide erforderlich ist, die die Zellen der Nerven und Neurotransmitter schützt [229].



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

2.14.1. Eigenschaften und Anwendungen

Hypoxie-nachahmendes Mittel:

Co-Ionen wurden an der Stelle der Zellen freigesetzt, indem Zellen von Fan (2010) mit CoCl_2 behandelt wurden. CoCl_2 wurde als Hypoxie-Nachahmungsmittel verwendet, das den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (Faktoren, die auf eine Abnahme des verfügbaren Sauerstoffs in der Zellumgebung reagieren) in mesenchymalen Stammzellen aktivieren und anschließend HIF γ -Zielgene aktivieren kann, zu denen auch der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) gehört. Die Freisetzung pro-angiogenetischer Faktoren induziert das Wachstum von Blutgefäßen in den Knochenersatz und mit Hypoxie behandelte Knochenmarkstromazellen (BMSC) erhöhten die Expression dieser Faktoren wie VEGF. BMSC wurden mit CoCl_2 behandelt, um Hypoxie zu induzieren, bevor sie in ein Kollagengerüst eingebettet wurden, um die Vaskularisierung der Blutgefäße zu erleichtern [230]. Abbildung 15A zeigt den Vergleich zwischen der VEGF-Expression behandelter und unbehandelter Zellen. Co-Ionen sind auch für ihre antibakterielle Wirkung bekannt. Co^{+} -Ionen wurden in Form von Komplexen oder Nanopartikeln stabilisiert, um antibakterielle Funktionen auszuführen [231].

Antivirale Wirkungen

Cobalt(III)-Komplexe, die vom N,O-Donorliganden abgeleitet sind, zeigten antibakterielle und antivirale Wirkungen [232]. Zu den vielversprechenden Co(III)-Komplexen mit N,O-Donorliganden gehört die CTC-Reihe von Komplexen auf Basis einer chelatbildenden Schiff-Base [233]. Bei Viren wie dem Herpesvirus [234] zielen Cobaltionen auf die Reifungsprotease ab, die große Mengen der Aminosäure Histidin enthält. CTC-Komplexe binden stark an das Histidinmolekül und stören bei der Reaktion mit diesem die normale Funktion des Virus und töten es schließlich ab [235]. Es wurde auch gezeigt, dass eine Reihe anderer Cobaltligandenkomplexe bestimmte Viruserkrankungen bekämpfen, z. B. Hexammincobalt(III)-chlorid, $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ (2, „Cohex“) [236]. Cohex hemmt die Virusreplikation durch Hemmung der viralen Strukturproteinsynthese. Cohex hemmte die Replikation des Sindbis-Virus in Babyhamster-Nierenzellen (BHK) dosis- und zeitabhängig signifikant. Mit Cohex behandelte Zellen zeigten eine signifikant geringere Virusausbreitung (Abbildung 15B (rechts)) als unbehandelte Zellen (Abbildung 15B (links)) [237].

Antibakterielle Wirkung

Darüber hinaus wurden mesoporöse Kobaltferrit (CF)-Nanopartikel verwendet, um eine antibakterielle Wirkung auf gewünschten Oberflächen oder Umgebungen zu erzielen [238]. Sie zeigen antibakterielle Aktivität aufgrund von Membranstörungen und ROS-Produktion, was zu bakteriellen Membranschäden und einem Verlust der Zellintegrität führt [239]. Es wurde festgestellt, dass CF-Nanopartikel mit dem Argininprotein in Bakterien interagieren, wie in Abbildung 15C gezeigt [240–243]. Daher beeinflussen CF-Nanopartikel die Funktionalität bestimmter Proteine (wie in Abbildung 15D gezeigt), indem sie zu einer fehlerhaften oder fehlenden Zusammensetzung der Bakterienmembran führen, was zum Zelltod führt [241].

2.15. Kupfer

Kupfer (Cu) ist an einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen beteiligt und daher für die meisten lebenden Organismen ein essentielles Ion. Die Menge an Kupfer, die in das biologische System eingeführt wird, muss berücksichtigt werden, da eine hohe Konzentration an Kupferionen aufgrund ihrer Fähigkeit, ROS zu erzeugen, toxische Wirkungen haben kann. Kupferionen können durch Einbringung in verschiedene Medien in das biologische System freigesetzt werden.

Mit Kupfer dotiertes Hydroxylapatit weist eine höhere antibakterielle Wirkung auf. Man geht davon aus, dass Kupferionen starke Bindungen mit hydrophilen Gruppen wie Thiol-, Imidazol-, Amin- und Carboxylgruppen von Proteinen bilden. Dies verändert die Struktur von Proteinen und führt zu einer Funktionsstörung des Membrantransports und zum Zelltod [244]. Ein weiterer antibakterieller Mechanismus besteht darin, dass Kupferionen, wenn sie aus dem Cu/HA-Kristall in Körperflüssigkeit freigesetzt werden, Bindungen mit Amingruppen, Amidgruppen und Disulfidbrücken von Proteinen und Enzymen von Bakterien bilden, wodurch deren DNA und RNA strukturell geschädigt werden und die Vermehrung der Bakterien gehemmt wird oder sie absterben [245]. Du et al. haben Chitosan-Nanopartikel mit Kupferionen beladen, um ihre antibakterielle Wirkung zu testen, und berichteten, dass die Chitosan-Nanopartikel



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

beladen mit Kupferionen interagierten mit bakteriellen Zellmembranen von *E. coli* (K88), indem sie zunächst strukturelle Veränderungen und dann den Zelltod verursachten [246].

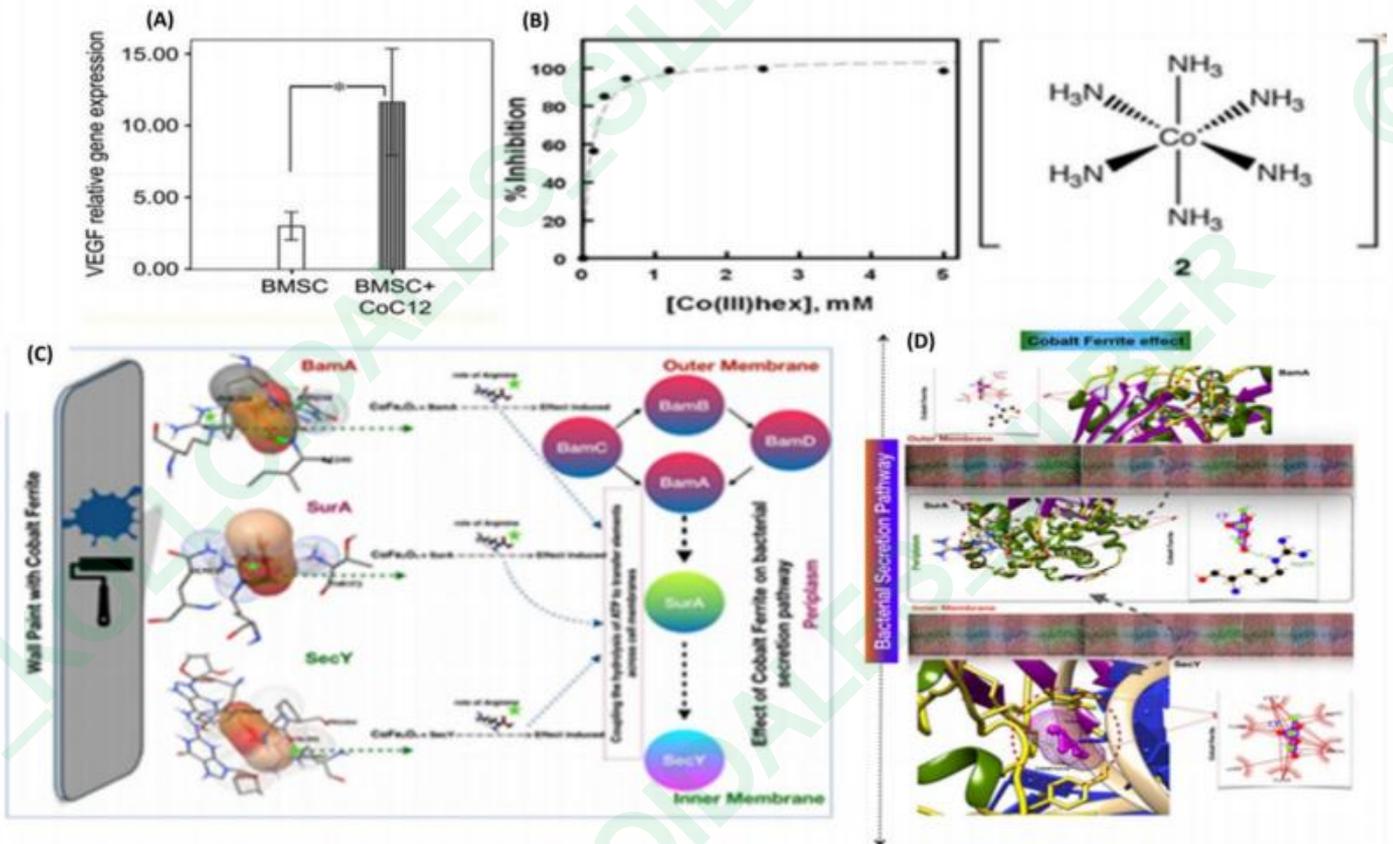


Abbildung 15. (A) zeigt die VEGF-Expression von mit CoCl₂ behandelten BMSCs im Vergleich zu unbehandelten BMSC-Zellen.

(B) (rechts) zeigt die hemmende Wirkung von Viren auf mit Cohex behandelte BHK-Zellen, und (B) (links) zeigt die Struktur von Cohex. Adaptiert von [242]. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von MDPI.

(C) zeigt die Interaktion von Kobaltferrit mit Bama-, SurA- und SecY-Proteinen und ihre Auswirkungen auf den bakteriellen Stoffwechsel. (D) zeigt die Wirkung von Kobaltferrit auf den bakteriellen Sekretionsprozess durch Interaktion mit Bama-, SurA- und SecY-Proteinen, dargestellt durch molekulares Docking und LIGPLOT.

Angepasst aus [243]. Reproduziert mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Auch Hydroxylapatit ohne dotierte Cu- und Zn-Ionen zeigte eine anfängliche Zellreduktion. Dies lässt darauf schließen, dass die Adhäsion von Mikroorganismenzellen an den HAP-Partikeln die zugrunde liegende Ursache für die Verringerung der Zellzahl sein könnte [247]. Studien haben ergeben, dass die Anwesenheit von Kupferionen in den Beschichtungen des Implantats die anfängliche bakterielle Adhäsion an der Implantatstelle deutlich verhindern oder minimieren kann. In-vitro -Tests, die bei direktem Oberflächenkontakt mit Gewebezellen und Bakterien auf einer kupferhaltigen Sol-Gel-Titandioxidbeschichtung (Cu-TiO₂) und einer ungefüllten Titandioxidbeschichtung durchgeführt wurden, zeigten, dass das beste Zellwachstum auf den Cu-TiO₂-Beschichtungen festgestellt wurde. Darüber hinaus konnten auf den vierfachen Cu-TiO₂-Beschichtungen hervorragende antibakterielle Eigenschaften mit guter Zytokompatibilität beobachtet werden [248].

Darüber hinaus stimulieren Kupferionen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), der an der Gefäßbildung und -reifung beteiligt ist und auch für den Angiogenese-Effekt im Körper verantwortlich ist. Endothelzellen aus menschlichen Nabelschnurvenen wurden 48 Stunden lang mit 500 Mikrom CuSO₄ in einem serumfreien Medium in Abwesenheit exogener Wachstumsfaktoren inkubiert, was zu einer Verdoppelung der Zellzahl führte [249]. In der von Vojislav (2010) durchgeführten Studie wurden zwei Proben von Cu-dotierten Hydroxylapatit-Nanopulvern synthetisiert. CuHAP1 hatte einen Gewichtsanteil von 0,04 40 hatte.

Cu-Ionen ersetzen Ca-Stellen im HAP und da Kupferkationen kleiner sind als Calcium



-Ionen führen zu einer Schrumpfung der Elementarzellparameter und der Partikelgröße, während die strukturelle Spannung zunimmt [250].

Die XRD-Analyse zeigt scharfe Spitzen in Abbildung 16A, was darauf hinweist, dass HAP gut kristallisiert war und die Gitterparameter a und c mit zunehmender Cu-Konzentration abnahmen. SEM-Mikrofotografien und TEM-Mikrofotografien von CuHAP1 und CuHAP2 sind in den Abbildungen 16B bzw. 16C dargestellt.

Rasterelektronenmikroskopie (SEM) zeigt feine Agglomerate, die miteinander verbunden sind und aufgrund der geringen Partikelgröße nicht einzeln gesehen werden können. Diese Partikel sind in der TEM-Mikrofotografie sichtbar und haben eine einheitliche Größe.

Sie haben einen Durchmesser von etwa 15–25 nm und eine Länge von etwa 70 nm. Die Ergebnisse des antimikrobiellen Scheibendiffusionstests zeigten, dass CuHAP1 keine Auswirkungen auf *E. coli* hatte (Abbildung 16D, oben), während CuHAP2 eine signifikante antimikrobielle Wirkung zeigte (Abbildung 16D, Mitte). Derselbe Trend wurde bei *C. albicans* beobachtet (Abbildung 16D, unten) [201].

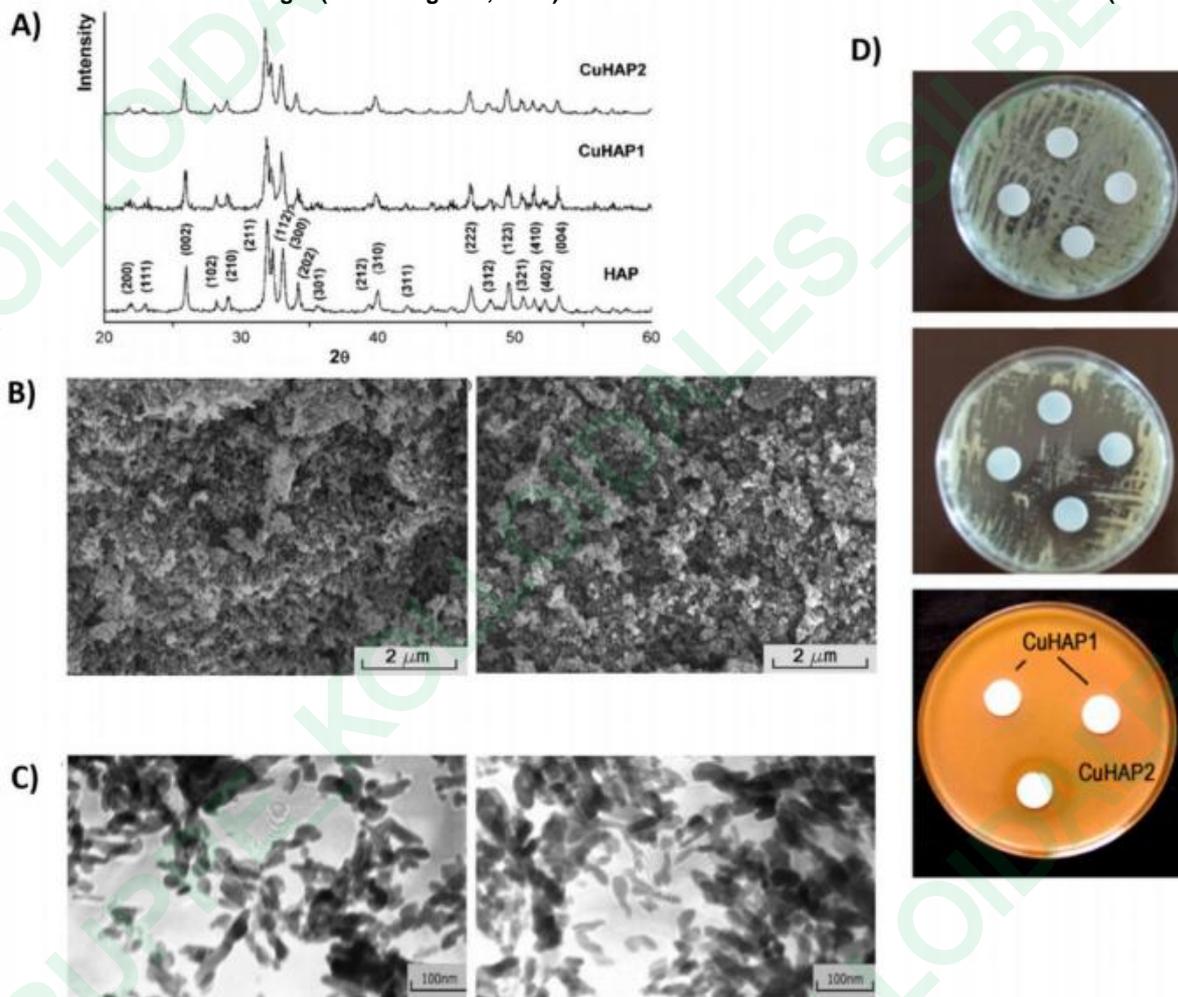


Abbildung 16. (A) zeigt die XRD-Muster der HAP- und Cu-dotierten Proben. (B) zeigt Rasterelektronenmikroskop-Bilder von CuHAP1 (links) und CuHAP2 (rechts). Balken entspricht 2 µm. (C) zeigt Transmissionselektronenmikroskop-Bilder von CuHAP1 (links) und CuHAP2 (rechts). (D) (oben und Mitte) zeigt Fotos von antimikrobiellen Testergebnissen von CuHAP1- und CuHAP2-Proben gegen *E. coli*. (D) (unten) zeigt antimikrobielle Testergebnisse von CuHAP1- und CuHAP2-Proben gegen *C. albicans*. Maßstab ist 1 cm. Adaptiert von [201]. Wiedergabe mit Genehmigung von Elsevier.

2.15.1. Eigenschaften und Anwendungen Entzündung

Nachdem Kupfer bereits an der Luft oxidiert wurde, entdeckten Hostnek et al. [252], dass metallisches Kupfer tatsächlich in die Haut eindringen kann. Die entzündungshemmende Wirkung von Kupfer steht in Zusammenhang mit





@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

Modulation der Prostaglandinsynthese, Expression von Interleukin IL-2 und Neutralisierung reaktiver Sauerstoffradikale durch Cu/Zn-Superoxiddismutase, neben anderen Effekten. Obwohl allgemein anerkannt ist, dass Kupfermangel die Immunität beeinträchtigt, ist der genaue Mechanismus unbekannt. Mehrere Studien haben im letzten Jahrzehnt Kupfer(II)-Komplexe mit potenziellen entzündungshemmenden Eigenschaften nachgewiesen. Chelatbildner, die den Transport von Cu(II)-Ionen zu Entzündungsherden fördern können, wurden bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis untersucht [252].
Krebs

Seit der Einführung von Cisplatin zur Krebsbehandlung haben Forscher nach anderen Übergangsmetallkomplexen mit antiproliferativer Aktivität gesucht. NSAIDs oder Schiff-Basen galten als die bekanntesten Liganden für zahlreiche Kupfer(II)-Komplexe, die als zytotoxisch beobachtet wurden [253]. Viele Cu(II)-Komplexe besitzen katalytische Aktivität gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies und können so DNA-Strangbrüche verursachen. Guo et al. [254] haben vorgeschlagen, dass Salicylaldehyd-Aminosäure-Schiff-Base-Kupferchelate Apoptose in Krebszellen auslösen, indem sie das überexprimierte mutierte Protein P53 herunterregulieren. Disulfiram, ein Medikament zur Behandlung von Alkoholismus, bildet *in vivo* einen Kupferkomplex, der sich wie ein Proteasom-inhibitor verhält und bevorzugt Apoptose in Brusttumoren auslöst. Disulfiram wird, wie auch Kupfergluconat, derzeit in Phase-I-Studien zur Behandlung von soliden Tumoren mit Lebermetastasen erprobt [254].

Antimikrobielles Potenzial

Kupfer hat sowohl in seiner metallischen Form als auch in einigen chemischen Verbindungen eine antimikrobielle Wirkung, die seit der Antike genutzt wird. Kupferionen haben eine unspezifische biozide Wirkung, die jedoch schwächer ist als die von Silber. Viele Krankenhäuser setzen elektrolytische Kupfer-Silber-Ionisierungssysteme ein, um die Legionellenzahl in Warmwasserleitungen zu verringern. Um das Komplikationsrisiko nach prothetischen Operationen zu senken, können Metalle und Legierungen, die in orthopädischen Implantaten verwendet werden, mit Kupferionen dotiert werden [255]. Aufgrund der unspezifischen Toxizität sollte Kupfer zur antibakteriellen Therapie tatsächlich als Komplexverbindung und nicht als einfache anorganische Salze verabreicht werden. Die Art des Chelatbildners ist dabei entscheidend, da es keine einfache Korrelation zwischen antibakterieller Wirkung und Komplexstabilität gibt [256]. Es wurde gezeigt, dass mehrere unterschiedliche Cu(II)-Komplexe mit verschiedenen Liganden antibakterielle und antimykotische Wirkung aufweisen [257]. Singh et al. verwendeten eine Strategie, bei der Liganden verwendet wurden, die bereits antimikrobiell aktiv waren, und diese durch Komplexierung mit Kupfer verstärkten [257]. In Komplexierung mit Cu besitzt das blutdrucksenkende Medikament Pindolol (Komplexstabilitätskonstante $\log = 11,28$ in Wasser-Dioxan 40:60 bei 25 °C) eine signifikante antimikrobielle Aktivität gegen bestimmte Bakterien- und Pilzstämmen; ein wasserlöslicher Polymerkomplex mit antimikrobieller Aktivität und außerdem der Fähigkeit zur DNA-Bindung. Die Komplexe wurden nur auf antibiotische Eigenschaften getestet, aber unseres Wissens nach wurden keine weiteren Bewertungen hinsichtlich der medizinischen Anwendbarkeit durchgeführt [258].

Kupfer(I)-Cl-(Nikotinsäure)₂ (polymer) kann durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), einschließlich Acetylsalicylsäure, verursachte Läsionen der gastrointestinalen Schleimhaut drastisch reduzieren [259]. Der Komplex hat antioxidative, antiapoptotische, sekretolytische und hämorrhagische Eigenschaften und könnte vielversprechend für die effektive Nutzung von Antiulkusmedikamenten und Protonenpumpenhemmern sein, die den Gastrin Spiegel weiter erhöhen. Es scheint sich um einen klassischen Fall einer Cu(I)-Verbindung zu handeln, die für die Diagnostik vorgeschlagen wurde. Toyota et al. stellten eine Klasse von Kupfer- und Eisenkomplexen vor, die als Thrombininhibitoren fungierten [260]. Der Cu(II)-Komplex mit 4-Formyl-3-Hydroxybenzamidin und D-Tryptophan hätte den größten Hemmeffekt (Ki-Wert 2,7 10⁸ M) im Vergleich zum zugelassenen Antikoagulans Argatroban (Ki 1,9 10⁸ M) [260]. Tian et al. schlugen Kupfer-Taurin als mögliche Verbindung vor, die die Wundheilung fördern kann, indem sie die Geweberegeneration ankurbelt und Infektionen vorbeugt [261].

2.16. Manganionen

Manganionen (Mn) spielen eine wichtige Rolle bei der Stoffwechselaktivität lebender Organismen, da sie ein Cofaktor für eine Vielzahl von Enzymen im Körper sind, wie z. B. Oxidoreduktasen.



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

tasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen, Ligasen, Lektine, Integrine und Glutaminsynthetase) [262].

2.16.1. Eigenschaften und Anwendungen

Antibakterielle Eigenschaft Mn-Ionen wurden aufgrund ihrer biotoleranten und antibakteriellen Eigenschaften in vielen Studien mit Hydroxylapatit kombiniert [263]. Mn-Ionen in niedriger Konzentration zeigen eine antibakterielle Wirkung gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien [264]. Für antibakterielle Studien wurden Mn-Ionen in Zn-Ionen (als Zinkoxid (ZnO)-Nanopartikel) kombiniert [265]. Mn-Ionen binden an die Thiolgruppen von Proteinen und verändern so deren Struktur und verursachen Funktionsstörungen [266]. Dies führt zum Aufbrechen der Bakterienwände und verhindert die DNA-Replikation und -Teilung, wodurch die Bakterien abgetötet werden [267].

Darüber hinaus verbessern in Hydroxylapatit eingebaute Mn-Ionen die Knochenmineralisierung und die Umgestaltung der extrazellulären Matrix und fördern die Zelladhäsion [40]. Die Anwesenheit von Mn in zweiphasigen Calciumphosphatpulvern erhöhte aufgrund der fortschreitenden Verdichtung der Partikel die Kristallinität der Pulver [268]. In der von Luthen et al. durchgeführten Studie wurden menschliche MG-63-Osteoblastenzellen mit Mangan(II)-chlorid ($MnCl_2$) behandelt. Ihr Verhalten zeigte, dass die Freisetzung von Mn-Kationen auf der Oberfläche eines Biomaterials genau angepasst werden muss, damit sie wirksam sind, da sie in höheren Konzentrationen für Zellen toxisch sein können, wie in Abbildung 17A dargestellt [269]. Die proliferative Phase war am stärksten, wenn $MgCl_2$ (Magnesiumchlorid) in einer Konzentration im Bereich von 0,03 % zu einer DMEM-Lösung gegeben wurde [270]. Von Fujitani (2010) durchgeführte In-vitro- Experimente an osteoblastenähnlichen Zellen (MC3T3E1) zeigten, dass Mn-dotiertes Hydroxylapatit ein höheres Zelladhäsionspotenzial als reines Hydroxylapatit zeigte [271]. Die Zugabe von Mn verbessert die Bioreaktion, da Mn-Ionen im Hydroxylapatit Integrine aktivieren [272], die beim Zelladhäsionspotenzial von MC3T3E1-Zellen an der Oberfläche von Mn-dotiertem HA eine Rolle spielen [273]. In der von Barrioni et al. durchgeführten Studie an mit Mn dotiertem Sol-Gel-Bioglas wurde festgestellt, dass Mn die Zellproliferation und Lebensfähigkeit osteoblastischer Zellen steigerte, während eine akzeptable Bioaktivität erhalten blieb und eine antibakterielle Wirkung gezeigt wurde [274]. Die antibakterielle Wirkung von Mn-dotiertem Sol-Gel-Bioglas wurde unter physiologischen Bedingungen an relevanten Bakterienstämmen untersucht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Mn-Freisetzungs-niveaus nach Eintauchen in simulierte Körperflüssigkeit (SBF) innerhalb therapeutischer Grenzen angepasst werden konnten, und die zytotoxische Analyse zeigte, dass die ionischen Produkte von Mn-dotiertem bioaktivem Sol-Gel-Glas keine Gefahr für die Zellumgebung darstellten. Aus Sol-Gel hergestellte Gläser bieten einstellbare Zusammensetzung, Größe und Morphologie [275]. Außerdem ist dies eine gute Technik für die Synthese von Nanopartikeln wie MBGNs [276] und sie weisen aufgrund ihrer großen Oberfläche eine verbesserte Bioaktivität auf. In der von Nawaz et al. [277] durchgeführten Studie wurde beobachtet, dass eine Mn-Konzentration von über 5 Mol% die Morphologie von MBGNs beeinflusste. Abbildung 17C,D zeigt die Morphologie synthetisierter BG-Partikel verschiedener Konzentrationen. In antibakteriellen Studien wurde festgestellt, dass MBGNs und Mn-MBGNs das Bakterienwachstum verlangsamen. Die langsame Freisetzung von Mn-Ionen kann eine langfristige antibakterielle Wirkung auf MBGNs haben [277]. Die therapeutische Grenze für Mn-Ionen wird in der Literatur mit 5,49 ppm angegeben [278]. Weitere Charakterisierungsergebnisse sind in Abbildung 17B,E-G dargestellt [279,280]. Tabelle 2 fasst die Funktionen und Wirkungen verschiedener Metallionen im biologischen System zusammen.

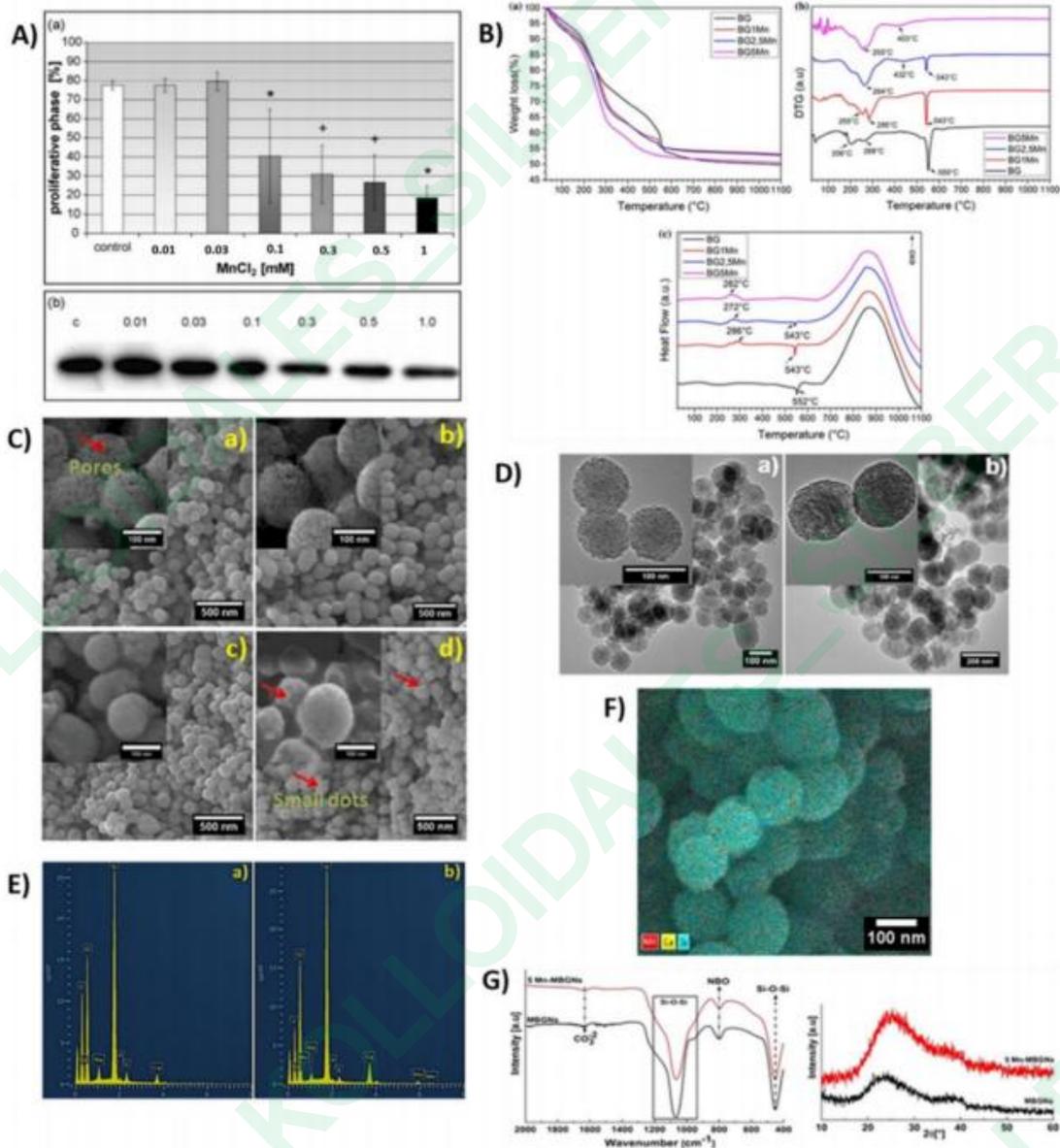


Abbildung 17. (A) zeigt die Proliferation von Osteoblastenzellen, die mit unterschiedlichen Konzentrationen von $MnCl_2$ behandelt wurden. Manganionen im Bereich von 0,1 mM bis 1,0 mM verhindern die Osteoblastenproliferation. Nach 24 h ist der proliferative Schritt des Zellzyklus (S+G2/M) stark verringert (Durchflusszytometrie, $p = 0,05$, U-Test, $p = 0,01$, $n = 8$). Adaptiert von [279]. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

(B) zeigt (a) thermogravimetrische Analyse (TGA), (b) derivative Thermogravimetrie (DTG) und (c) Differenzial-Scanning-Kalorimetrie (DSC) von bioaktiven Gläsern. Angepasst von [280]. (C) zeigt SEM-Bilder, die die Morphologie der synthetisierten BG-Partikel darstellen: (a) MBGNs, (b) 3 Mn-MBGNs, (c) 5 Mn-MBGNs und (d) 7 Mn-MBGNs. Der Balken auf dem Mikrobild beträgt 100 nm. (D) zeigt TEM-Bilder von (a) MBGNs und (b) 5 Mn-MBGNs. Der Balken auf dem Mikrobild beträgt 500 nm. (E) zeigt EDX-Spektren der synthetisierten BG-Partikel (a) MBGNs und (b) 5 Mn-MBGNs. Das Vorhandensein eines Mn-Peaks zusätzlich zu Ca, P und entspricht der Zugabe von Mn in MBGNs. (F) zeigt eine EDX-Mapping-Analyse von 5 Mn-MBGNs, die zeigt, dass Ca (gelb), Mn (rot) und Si (blau) gleichmäßig in den Nanopartikeln verteilt sind. (G) zeigt eine XRD-Analyse (rechts) und FTIR-Spektren (links) der synthetisierten BG-Nanopartikel, die mit verschiedenen Konzentrationen von Mn dotiert wurden. Die XRD-Analyse enthüllte die amorphe Struktur von MBGNs und 5 Mn-MBGNs, die durch den breiten Buckel im Bereich von 20–34 $^{\circ}$ gekennzeichnet ist. Angepasst von [277].

Tabelle 2. Übersicht über die Liste der Metallionen und ihre potenziellen biologischen Auswirkungen.

Ion	Ionenfunktion im biologischen System	Referenz
Hier	<ul style="list-style-type: none"> • Verändert die mitochondriale Aktivität und die Durchlässigkeit der Plasmamembran • • Immunsuppressive Aktivität behandelt Hyperkalzämie • Hemmt die Knochenresorption und senkt die damit einhergehende erhöhte Plasmakalzium • Entzündungshemmende und antibakterielle Eigenschaften 	<p>[1,2] [270,271] [3] [11,27,29,274]</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Antikrebseigenschaften und antimikrobielle Aktivität • Zahnreparaturanwendungen, Tissue Engineering und Wird in Arzneimittelverabreichungssystemen verwendet • Wird zur Herstellung zahlreicher Komplexe/ Medikamente zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen verwendet • Lindert Gastritis und reduziert Entzündungen • Wismutthiolate sind antimikrobiell, antileishmanisch, krebshemmend, antiviral und antimykotisch • Bi kann die Bildung von antioxidativen Biomoleküle 	<p>[6] [7] [89,90] [9] [10] [11]</p>
Mg	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund seiner Verbindung mit Phosphationen ist es wichtig für lebende Zellen (ATP) • • Fungiert als Koagulans • • Kommt in Zellen normalerweise als Chelat vor • Cofaktor für eine Vielzahl von Enzymen (katalytische Wirkung) • In vitro/in vivo Modulation von neuem Knochengewebe Wachstum und osteoblastische Zelladhäsion • Antazida 	<p>[17] [18] [19] [20] [21] [22]</p>
Das	<ul style="list-style-type: none"> • Knochen enthalten 99 % des Kalziums im Körper • • Bildet in Verbindung mit Phosphat Hydroxylapatit • Wirkt als ionischer Botenstoff • Fungiert als Signal für eine Vielzahl von zellulären Prozessen • Überwacht in vitro die Neuritenverlängerung und die Beweglichkeit der Wachstumskegel • Löst die Differenzierung von Knochenzellen und Osteoblasten aus Proliferation, Knochenstoffwechsel und seine Mineralisierung • Antazida • Antimikrobielle Eigenschaften 	<p>[23] [24] [19] [25] [25] [26] [27] [28,29]</p>
Ge	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt antibakteriell, antiviral, entzündungshemmend, krebshemmend oder tumorhemmend, reguliert das Immunsystem und ist antioxidativ • Spielt eine biologisch wichtige Rolle bei Lymphozyten Atrophie oder Degeneration, Zellkernfragmentierung und Unterdrückung der Proteinsynthese • Ein Schutzmittel • Aktiviert das hämatopoetische System. Erhöht die Sauerstoffaufnahme im Blut, der sich mit Blutzellen vermischen und direkt von den Blutgefäßen absorbiert werden kann, was die Produktion von roten Blutkörperchen fördert • Ge-132 steuert die hämatopoetische Aktivität im Körper 	<p>[30] [31,66] [32] [92,93] [30,66]</p>



Tabelle 2. Fortsetzung

Ion	Ionenfunktion im biologischen System	Referenz
Cr	<ul style="list-style-type: none"> • MRT-Kontrastmittel • Hilfe für eine bessere Glukose- und Insulinregulierung, die sicher und wirtschaftlich • Cr(VI)-Komplex kann Mutagenität auslösen 	<p>[35] [36] [36]</p>
Das	<ul style="list-style-type: none"> • Lithiumwerte können dermatologische Probleme beeinflussen • Wird in der Therapie zur Senkung des Sterberisikos bei Menschen mit bipolarer Störung • Lithium spielt eine wichtige Rolle in den Signalsystemen • Lithium im FST beeinflusst kognitive Leistungen wie Gedächtnis, PPI der akustischen Schreckreaktion und Krampfschwelle • Lithium hat antivirale, entzündungshemmende und immunmodulatorische Wirkungen • Neuroprotektive Eigenschaften • Fördert die Wundheilung 	<p>[37] [38] [39] [40] [41] [42 ,43] [44 ,45]</p>
K	<ul style="list-style-type: none"> • Reguliert den Blutdruck (BP) sowohl bei hypertensiven als auch bei nicht-hypertensiven Patienten • Verursacht eine Senkung der durch Schlaganfälle bedingten Mortalität • Die Einnahme von Kalium verringert das Risiko von Nierenversagen Steine • Hält den Elektrolythaushalt im Gleichgewicht • Eine wichtige Rolle bei der Nervenfunktion 	<p>[46] [47] [48] [49] [50]</p>
Fr.	<ul style="list-style-type: none"> • Im Skelett erhalten durch Austausch mit Ca+2 im Hydroxylapatit-Kristallgitter • Bewirkt verbessertes Knochenwachstum und verringerte Knochenresorption • Erhöhte Differenzierung und Rolle von Osteoblasten, reduzierte Differenzierung und Funktionalität von Osteoklasten 	<p>[51] [52] [53]</p>
B	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöht die TNF-Alpha-Freisetzung durch Modulation des ECM-Umsatzes • Beeinflusst indirekt den Heilungsprozess durch die Bildung von wundheilenden Zytokinen oder freien Radikalen • B-nHAp könnte ein potenzieller Kandidat für die Regeneration von Knochengewebe sein • B verbessert bestimmte biochemische Parameter in experimenteller Diabetes • Borverbindungen wirken gegen Osteoporose, entzündungshemmende, lipidsenkende, gerinnungshemmende und antineoplastische Mittel • B spielt eine bedeutende Rolle im Knochenstoffwechsel • Borverbindung (albumingebundenes funktionalisiertes Dodekaborat) wird in der Krebstherapie eingesetzt 	<p>[54] [55] [56] [57] [10 ,11] [56 ,60] [61]</p>



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Tabelle 2. Fortsetzung



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER

Ion	Ionenfunktion im biologischen System	Referenz
Bei	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt antibakteriell durch Befestigung mit mikrobielle DNA (verhindert die Replikation) oder Sulfhydryl-Klassen von Bakterienenzymen (hemmt die Zellatmung und verhindert den Transport lebenswichtiger Substanzen durch die Zellmembranen und in die Zelle) • Entwicklung von bioaktiven und antimikrobiellen Knochenimplantaten • Besitzt wundheilende Aktivität 	<p>[62,63]</p> <p>[64] [65 ,66]</p>
Zn	<ul style="list-style-type: none"> • Das Zinkion hilft, die Aminoacyl-tRNA-Synthese zu steigern Aktivität • Zinkionen regulieren die Aktivität des Wachstumshormons (GH) • Fördert die neuronale Entwicklung • Verbessert die Osteoblastendifferenzierung zur Förderung der Knochenentwicklung • Wirkt entzündungshemmend • Verhindert Bakterienwachstum und erleichtert die Wundheilung Heilung an der Operationsstelle 	<p>[67], [68] [69] [187] [70 ,71]</p> <p>[74]</p>
Fe	<ul style="list-style-type: none"> • Eisenhaltige biphasische Gerüste (Ferrogele) für muskuläre TE • Die Regulierung von Proteinen im Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel kann Leukämie vorbeugen • Die Eisenverbindung Ferumoxytol I ist ein Medikament, das zur Behandlung von Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eingesetzt wird • Eisenoxid-Nanopartikel werden in magnetischen Arzneimitteln verwendet Zielgerichtete Chemotherapie • Verursacht verschiedene Arten des programmierten Zelltods, wie etwa Ferroptose • Eisenionen sind wichtig für die Sauerstoffzufuhr, Energieproduktion und DNA-Synthese, wobei Eisen beteiligt ist • Besitzt antimikrobielle Eigenschaften 	<p>[204 ,211]</p> <p>[77] [78] [79]</p> <p>[75,80]</p> <p>[80]</p>
Co	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Bestandteil von Vitamin B12, der die Entwicklung der roten Blutkörperchen unterstützt • Löst den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (HIF-1) in mesenchymalen Stammzellen aus, der dann HIF-a-Zielgene einschließlich VEGF aktiviert, das die Bildung von Blutgefäßen stimuliert • Reguliert die Expression des pro-angiogenetischen Wachstumsfaktors (VEGF) in verschiedenen Zellen, insbesondere BMSCs • Wirkt antitumoral und antioxidativ • Wirkt antibakteriell und antiviral 	<p>[81,222]</p> <p>[84,222,223]</p> <p>[86 –227] [219] [231]</p>

Tabelle 2. Fortsetzung



Ion	Ionenfunktion im biologischen System	Referenz
Mit	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt als Stimulans für die Proliferation menschlicher Endothelzellen • Cu-Ionen sind Bestandteil vieler wichtiger Enzyme • Können zur Hemmung der DNA-Synthese und zur Veränderung ihrer 3D-Struktur eingesetzt werden. Die Proteinsynthese kann durch Beeinflussung der enzymatischen Aktivität verändert werden • Reguliert die mesenchymale Stammzellaktivität des Menschen Proliferation und Differenzierung in osteogene Linien • Stimuliert Zellen zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen • Antibakterielle Wirkung • Aktiviert den endothelialen Wachstumsfaktor und erhöht Angiogenese-Stimulation in Kombination mit FGF-2 • Wird als MRI-Kontrastmittel verwendet • Antitumor-, antioxidative sowie DNA-bindende Eigenschaften 	<p>[89]</p> <p>[90]</p> <p>[91,92]</p> <p>[92]</p> <p>[93]</p> <p>[235,236]</p> <p>[245–247]</p> <p>[248]</p> <p>[248]</p>
Mn	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Cofaktor für eine Vielzahl von Enzymen (Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen, Ligasen, Lektine, Integrine und Glutaminsynthetase). Eine Entgiftung durch Superoxid-freie Radikale ist ohne sie nicht möglich • Wird als Kontrastmittel für • die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Antibakterielle und biotolerante Eigenschaften 	<p>[102]</p> <p>[103]</p> <p>[104]</p>

3. Schlussfolgerungen

Die obige Diskussion ist ein klarer Hinweis auf die Bedeutung von Metallionen in der biologischen Forschung. Von der Antiallergie bis zur Krebsbekämpfung sind in der Welt der Metallionenforschung alle Arten von Behandlungen, Heilungen und Durchbrüchen möglich. Diese Ionen weisen aufgrund ihrer therapeutischen Fähigkeiten, insbesondere der gezielten Abgabe an die Verletzungsstelle, ein enormes Wachstumspotenzial im Bereich der Gewebezüchtung auf. Die allgemeinen Vorteile, die für anwendungsorientiertere Forschung die Aufmerksamkeit auf sich ziehen, sind die niedrigen Kosten, die höhere Sicherheit, Verfügbarkeit und Stabilität von Ionen. Diese Ionen und ihre Komplexe können biologische Moleküle stabilisieren, modulieren, destabilisieren, hemmen und transformieren und so das Verhalten und die Art ihrer Funktion verändern. Die Wirksamkeit dieser Metallionen hängt stark von der gegenseitigen Verträglichkeit der Ionen und der Matrix ab, in die sie dotiert sind. In den richtigen Zusammensetzungen können sie synergistische Effekte erzeugen und 100 %ige Ergebnisse erzielen. Silbernanopartikel (Ag- NPs) haben antimikrobielle Eigenschaften. Die Besiedlung und das Wachstum von Biofilmen wurden durch Erhöhung der Ag-Konzentration verhindert. Galliumhaltige Verbindungen wie Galliumnitrat zeigten aufgrund der therapeutischen Wirkung von Galliumionen eine Antitumoraktivität. Galliummaltolat und -tartrat zeigten aufgrund der Zugabe von Gallium(III)-Ionen, die ein hervorragendes antimikrobielles Mittel sind, eine antimikrobielle Wirkung. Bioaktive Zinkboratgläser zeigten aufgrund der Zugabe von Gallium in einer Menge von 0–15 Gew.-% eine antibakterielle Wirkung. Li-dotiertes Hydroxylapatit (Li-HA) wurde in der Knochengewebetechnik verwendet. In vitro wird durch Zugabe von 1,5 % Li-HA eine erwünschte Zellproliferation erreicht. Das Li-HA-Gerüst führt zu einer verstärkten Knochenbildung. Es ist wichtig anzumerken, dass die hohe Freisetzung von Mg-Ionen nicht zu Toxizität führt. Von Calciumphosphat-Ormogläsern (CaP) freigesetzte Calciumionen fördern die Angiogenese. Strontiumdotierter Gips (0,19–2,23 % Sr) zeigte eine bessere Proliferation, Differenzierung und hohe alkalische Phosphataktivität. Mit Mangan dotierte bioaktive Gläser werden zur Knochenregeneration eingesetzt. Die Dotierung von Mangan in bioaktiven Gläsern fördert die alkalische Phosphatase (ALP) und einige Knochenmorphogenetische Proteine (BMPs). Die Vorteile dieser Ionen sind bekannt; die genaue Art ihrer Leistung und die Mechanismen sind jedoch teilweise noch unklar und wurden nicht untersucht, um konkrete Beweise zu liefern. Mit dieser Übersicht wollten wir die neue Ära der therapeutischen Biomedizin hervorheben und die Entwicklung fördern.



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

und In-vivo- Forschung zur systemischen Toxizität, zum Wirkungsmechanismus, zur Wirksamkeit, zur Gerüst-Ionen- Beziehung und zu anderen Bereichen der Metallionentherapie, für die es noch an eindeutigen Beweisen mangelt.

4. Zukunftsträchtige Metalle

schließen in der Medizin die Lücke zwischen anorganischer und organischer Chemie.

Die Synthese, Struktur und allgemeinen Eigenschaften von Metallmaterialien, Metallpräparaten und Wirkstoffen zur Behandlung und Erkennung von Krankheiten sowie ihre biomedizinische Anwendung auf zellulärer und systemischer Ebene sind in der Tat von entscheidender Bedeutung. Die Wirkungsmechanismen und Funktionen dieser Metallverbindungen bei der zellulären Kontrolle und Signalgebung im gesunden und kranken Zustand sind von besonderer Bedeutung. Es besteht Bedarf an Forschern mit detaillierten Kenntnissen der anorganischen Chemie, die sich mit medizinisch anwendbarer Forschung befassen, die diese Bereiche miteinander verbindet. Diese Sonderausgabe enthält eine Reihe von Artikeln zu verschiedenen Verbindungen/Materialien, die auf ihre antitumorale, antimikrobielle und antimykotische Wirkung sowie auf ihre DNA-Bindung untersucht wurden .

Metallionen werden schon seit langem in der Medizin verwendet. Die Entwicklung besserer Vorhersagemethoden für bioaktive Medikamente auf Metallbasis ist eine der Herausforderungen auf diesem Gebiet. Die meisten Metallionen sind oft keine essentiellen Nährstoffe, aber sie sind dennoch beliebte Bestandteile von Diagnose- und Therapeutika, die zur Erforschung und Heilung einer Vielzahl von Krankheiten und Stoffwechselstörungen eingesetzt werden. Die Liste der Metallionen, die den Status „kritisch“ haben, wird noch zusammengestellt; sie umfasst nicht nur erwartete Mitglieder wie Zink, Kupfer und Mangan, sondern auch solche, die bisher als giftig galten, wie Selen und Molybdän. Arsen, Nickel, Silizium und Vanadium gehören zu den überraschenden Kandidaten auf der Liste der „ möglicherweise unverzichtbaren“ Stoffe.

Während es unwahrscheinlich ist, dass in der Allgemeinbevölkerung ein Mangel an diesen Metallionen auftritt, ist es denkbar, dass sie in schweren Fällen schädliche physiologische Auswirkungen haben.

Die Toxikologie hat keine Einwände gegen die Essenz und umgekehrt. Metallionen lösen in biologischen Systemen Reaktionen aus, die von Mangel bis Toxizität reichen. Die Schwelle für Toxizität, ob notwendig oder nicht, kann sehr niedrig sein. Eine der Schwierigkeiten bei der Entwicklung metallbasierter Medikamente besteht darin, die mögliche Toxizität einer aktiven Formulierung mit den erheblichen Vorteilen dieser häufig verwendeten therapeutischen und diagnostischen Hilfsmittel abzuwägen. Für metallbasierte Therapeutika oder Diagnostika ist die gezielte Ansteuerung von Gewebe ein sehr wichtiges Ziel. Daher müssen geeignete metallbasierte therapeutische Dosierungen genau beschrieben werden. Metallionen in gut konzipierten Molekülen sind in der Tat eine große Hilfe für die medizinische Pharmakopöe. Die therapeutischen Anwendungen von Übergangsmetallkomplexen sind ein noch wenig entwickeltes Forschungsfeld mit viel Raum für Weiterentwicklung. Biologen, Materialwissenschaftler, Pharmatechnologen , Gewebetechniker und biomedizinische Forscher werden voraussichtlich bei einem Großteil der Arbeit zusammenarbeiten. Das ultimative Ziel der Überprüfung war es, Forschung zu fördern, die die Lücke zwischen Materialchemie und Medizin schließt, um innovative therapeutische Ansätze auf der Grundlage einer regulierten Freisetzung von Metallionen im biologischen System zu entwickeln. Seit Jahrzehnten gibt es empirische Beweise für die Wirksamkeit von Therapien auf Metallbasis; das theoretische Verständnis wird unweigerlich folgen. Metallionen werden in der Biologie benötigt, aber ihre Funktion als Arzneimittel ist ziemlich gut bekannt. Pt (Cisplatin) und Au (Auranofin), zwei Arzneimittel auf Metallbasis ohne bekannte biologische Aktivität, werden häufig zur Behandlung von Genital- und Kopf-Hals-Tumoren bzw. rheumatoider Arthritis eingesetzt. Darüber hinaus werden radioaktive Metallionenverbindungen wie ^{99m}Tc und paramagnetische Metallkomplexe wie Gd(III) heute häufig als Bildgebungsmittel zur Krankheitsdiagnose verwendet. Viele Patienten, die in den USA über Nacht in ein Krankenhaus eingeliefert werden, erhalten zu radiodiagnostischen Zwecken eine Injektion mit einer ^{99m}Tc -Verbindung. Trotz des offensichtlichen Erfolgs von Metallkomplexen als diagnostische und chemotherapeutische Mittel betreiben mehrere Pharma- oder Chemieunternehmen ernsthafte interne Forschungsprogramme, die sich auf diese wichtigen bioanorganischen Aspekte der Medizin konzentrieren.

Autorenbeiträge: MA (Muhammad Awaid), AA, AN und QuAB helfen beim Verfassen von Rezensionen und der Interpretation der relevanten Literatur. MA (Memoona Akhtar) hat den Artikel redigiert und ihn kritisch auf wichtige intellektuelle Inhalte hin überprüft. MAUR und AW haben das gesamte Manuskript überarbeitet. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung: Dieses Projekt wird vom British Council Pakistan finanziert, Auszeichnungsnummer 006326/DIISB/007/2021.

Erklärung des Institutional Review Board: Nicht zutreffend.

Einverständniserklärung: Nicht zutreffend.

Datenverfügbarkeitserklärung: Nicht zutreffend.

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Abkürzungen

(ALP)	Alkalische Phosphatierung
(Vor)	Reparatur der Basisexzision
(BGs)	Bioaktive Gläser
(BG)	Bioglas
(BHK-Zellen)	Nierenfibroblasten von Hamsterbabys
(BMSC)	Mit Hypoxie behandelte Knochenmarkstromazellen
(BS),	Wismutsbinitrat
(BSS)	Wismutsbinitrat
(BSS)	Wismutsbinitrat
(Mit einem)	Wismut
(Das)	Kalzium
(Cr)	Chrom
(CBS),	Kolloidales Wismutsbinitrat
(GaDPIX),	Deuteriopyrin
(SPÄTER)	Knochenmittel mit doppelter Wirkung
(DMEM)	Dulbeccos modifiziertes Eagle Medium
(DNA)	Desoxyribose-Nukleinsäure
(DSC)	Differenzial-Scanning-Kalorimetrie
(EDX)	Energiedispersive Röntgenanalyse
(FTIR)	Fourier-Transformations-Infrarot
(Zu)	Gallium
(GaPPIX)	Galliumprotoporphyrin IX
(IFN)	Ge-induziertes Interferon
	Glutathion
(GS•)	Aus Glutathion gewonnenes Thionylradikal
(HAP)	Hydroxylapatit
(GaHPIX)	Hämatoxylin-Gallium
(Cr(VI))	Sechswertiges Chrom
(HA)	Hydroxylapatit
(HIF)	Hypoxie-induzierbarer Faktor
(UND)	Infrarot-Spektroskopie
(UND)	Insulin-Membranrezeptor
(IRTK)	Insulinrezeptor-Tyrosinkinase
(Fe)	Eisen
(LPx)	Lipidperoxidation
(LiBBG)	Lithiumborat-Bioglas
(LiPBG)	Lithiumphosphat-Bioglas
(MDD)	Depression
(MBG)	Mesoporöses bioaktives Glas
(MBGNs)	Mesoporöse bioaktive Glasnanopartikel
(m-SXCs)	Mesoporöse Silica-Xerogele mit unterschiedlicher Calciumzusammensetzung
(Mama)	Metall auf Metall
(MMR)	Reparatur von Fehlanpassungen



@GRUPPE_KOLLOIDALES_SILBER



@GRUPPE_KOLLO
IDALES_SILBER

(NSAIDs)	Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente
(NHDF)	Normale menschliche Dermalfibroblasten
(NMR)	Kernspinresonanz
(RUNTER)	Nukleotidexzisionsreparatur
(UND)	Organisches Gallium
(PSPMAK)	Poly (3-sulfopropylmethacrylat-Kalium)
(RBC)	Ranitidin-Wismutcitrat
(ROS)	Reaktive Sauerstoffspezies
(RNA)	Ribonukleinsäure
(Simulierte Körperflüssigkeit)	SBF
(Rasterelektronenmikroskopie) SEM	
(SLC)	Natrium-Lithium-Gegentransport
(STATISTIK)	Signalwandler und Aktivator der Transkription
(ER HAT)	Transmissionselektronenmikroskopie
(TGA)	Thermogravimetrische Analyse
(TF)	Transferrin
(T2D)	Typ 2 Diabetes mellitus
(VEGF).	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
(XRD)	Röntgenpulverbeugung

Verweise

- Bernstein, LR Mechanismen der therapeutischen Wirkung von Gallium. *Pharmacol. Rev.* 1998, 50, 665–682. [PubMed]
- Mukherjee, A.; Sadler, PJ **Metalle in der Medizin: Therapeutische Wirkstoffe.** In *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009; S. 1–47. [CrossRef]
- Ayangbenro, AS; Babalola, OO Eine neue Strategie für mit Schwermetallen belastete Umgebungen: Ein Überblick über mikrobielle Biosorbentien. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14, 94. [CrossRef]
- Brown, T. Design Thinking. *Harv. Bus. Rev.* 2008, 86, 84–92. [CrossRef] [PubMed]
- Bundschuh, M.; Filser, J.; Lüderwald, S.; McKee, M.S.; Metreveli, G.; Schaumann, G.E.; Schulz, R.; Wagner, S. Nanoparticles in the Umwelt: Woher kommen wir, wohin gehen wir? *Environ. Sci. Eur.* 2018, 30, 6. [CrossRef]
- Eliaz, N. Korrosion metallischer Biomaterialien: Eine Übersicht. *Materials* 2019, 12, 407. [CrossRef]
- Zhao, J.; Zhai, Z.; Sun, D.; Yang, C.; Zhang, X.; Huang, N.; Jiang, X.; Yang, K. Antibakterielle Haltbarkeit und Biokompatibilität von antibakteriell passiviertem 316L-Edelstahl in simulierter physiologischer Umgebung. *Mater. Sci. Eng. C* 2019, 100, 396–410. [CrossRef]
- Ge, R.; Lin, M.; Li, X.; Liu, S.; Wang, W.; Li, S.; Zhang, X.; Liu, Y.; Liu, L.; Shi, F.; et al. Cu²⁺-beladene Polydopamin-Nanopartikel für Magnetresonanztomographie-gesteuerte pH- und Nahinfrarotlicht-stimulierte Thermochemotherapie. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, 9, 19706–19716. [CrossRef] [PubMed]
- Kim, AC; Lim, S.; Kim, YK Auswirkungen von Metallionen auf die Aggregation von A β und Tau. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 128. [CrossRef]
- Liu, Y.; Nguyen, M.; Robert, A.; Meunier, B. Metallionen bei der Alzheimer-Krankheit: Eine Schlüsselrolle oder nicht? *Accounts Chem. Res.* 2019, 52, 2026–2035. [CrossRef]
- Liu, Y.; Zheng, Y.; Chen, X.-H.; Yang, J.-A.; Pan, H.; Chen, D.; Wang, L.; Zhang, J.; Zhu, D.; Wu, S.; et al. Fundamentale Theorie der Biologisch abbaubare Metalle – Definition, Kriterien und Design. *Adv. Funct. Mater.* 2019, 29, 1805402. [CrossRef]
- Mohammadnejad, R.; Shavandi, A.; Raie, DS; Sangeetha, J.; Soleimani, M.; Hajibehzad, SS; Thangadurai, D.; Hospet, R.; Popoola, JO; Arzani, A.; et al. Molekulare Pflanzenzucht: Produktion von metallischen Nanopartikeln und therapeutischen Proteinen mittel grüne Fabriken. *Green Chem.* 2019, 21, 1845–1865. [CrossRef]
- Törne, K.; Örnberg, A.; Weissenrieder, J. Einfluss von Dehnung auf die Korrosion von Magnesiumlegierungen und Zink in physiologischen Umgebungen. *Acta Biomater.* 2017, 48, 541–550. [CrossRef]
- Mohammed, L.; Gomaa, HG; Ragab, D.; Zhu, J. Magnetische Nanopartikel für Umwelt- und biomedizinische Anwendungen: Eine Rezension. *Particuology* 2017, 30, 1–14. [CrossRef]
- Zhang, D.; Li, M.; Wu, Z.; ; et al. Smart Cu(II)-Aptamer-Komplexe basierte Gold-Nanoplatte für die durch die Tumormikroumgebung ausgelöste programmierbare intrazelluläre Prodrug-Freisetzung, photodynamisch Behandlung und aggregationsinduzierte phototherapeutische Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Theranostics* 2017, 7, 164–179. [CrossRef]
- Mouriño, V.; Cattalini, JP; Boccaccini, AR Metallionen als therapeutische Wirkstoffe in Tissue Engineering Scaffolds: Ein Überblick über ihre biologischen Anwendungen und Strategien für neue Entwicklungen. *JR Soc. Interface* 2012, 9, 401–419. [CrossRef] [PubMed]
- Ren, Z.; Sun, S.; Sun, R.; Cui, G.; Hong, L.; Rao, B.; Li, A.; Yu, Z.; Kan, Q.; Mao, Z. Eine Metall-Polyphenol-koordinierte Nanomedizin für synergistische Kaskaden-Krebschemotherapie und chemodynamische Therapie. *Adv. Mater.* 2020, 32, e1906024. [CrossRef] [PubMed]
- Rogowska, J.; Olkowska, E.; Ratajczyk, W.; Wolska, L. Gadolinium als neu auftretender Schadstoff in Gewässern. *Environ. Toxicol. Chem.* 2018, 37, 1523–1534. [CrossRef]
- Talha, M.; Ma, Y.; Kumar, P.; Lin, Y.; Singh, A. Rolle der Proteinadsorption bei der Biokorrosion von Metallimplantaten – Eine Übersicht. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2019, 176, 494–506. [CrossRef] [PubMed]

20. Su, Y.; Yang, H.; Gao, J.; Qin, Y.; Zheng, Y.; Zhu, D. Grenzflächenbasiertes Zinkphosphat ist der Schlüssel zur Kontrolle der Biokompatibilität von metallischen Zinkimplantaten. *Adv. Sci.* **2019**, *6*, 1900112. [CrossRef]
21. Boros, E.; Dyson, P.J.; Gasser, G. Klassifizierung von metallbasierten Arzneimitteln nach ihrem Wirkmechanismus. *Chem* **2020**, *6*, 41–60. [CrossRef] [PubMed]
22. Boskey, A.; Ziecheck, W.; Guidon, P.; Doty, S. Galliumnitrat hemmt die alkalische Phosphataseaktivität in einer differenzierenden mesenchymalen Zellkultur. *Bone Miner.* **1993**, *20*, 179–192. [CrossRef]
23. Alzoman, H.; Diab, H.M. Wirkung der Gallium-Aluminium-Arsenid-Diodenlasertherapie auf *Porphyromonas gingivalis* chronischer Parodontitis: Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Int. J. Dent. Hyg.* **2016**, *14*, 261–266. [CrossRef] [PubMed]
24. Ehsan, Z. Ein Poly(Octanediolcitrat)/Gallium-haltiges Bioglas-Komposit zur Knochengeweberegeneration/Ehsan Zeimaran. Ph.D. Diplomarbeit, Universität Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, 2016.
25. Rehman, J.C.I.; Knowles, W. Bonfield, Analyse von in vitro- Reaktionsschichten, die auf Bioglas gebildet wurden, mittels Dünnschicht-Röntgenbeugung und ATR-FTIR-Mikrospektroskopie. *J. Biomed. Mater. Res.* **1998**, *41*, 162–166. [CrossRef]
26. Bastos, R.W.; Rossato, L.; Valero, C.; Lagrou, K.; Colombo, A.L.; Goldman, G.H. Potenzial von Gallium als Antimykotikum. *Vorderseite. Zelle. Infekt. Mikrobiol.* **2019**, *9*, 414. [CrossRef] [PubMed]
27. Adamson, R.H.; Canellos, G.P.; Sieber, S.M. Studien zur Antitumoraktivität von Galliumnitrat (NSC 15200) und anderen Metallsalze der Gruppe IIIa. *Cancer Chemother. Rep.* **1975**, *59*, 599–610. [PubMed]
28. Kaneko, Y.; Thoendel, M.; Olakanmi, O.; Britigan, B.E.; Singh, P.K. Das Übergangsmetall Gallium stört den Eisenstoffwechsel von *Pseudomonas aeruginosa* und hat antimikrobielle und antibiofilmartige Wirkung. *J. Clin. Investig.* **2007**, *117*, 877–888. [CrossRef]
29. Kratz, F.; Nuber, B.; Weis, J.; Keppler, B.K. Synthese und Charakterisierung von potentiell Antitumor- und antiviralen Gallium(III) Komplexe von γ -(N)-heterozyklischen Thiosemicarbazonen. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1991**, *21*, 1601–1615. [CrossRef]
30. bin Othman, M.F.; Mitry, N.R.; Lewington, V.; Blower, P.; Terry, S.Y. Neubewertung von Gallium-67 als therapeutisches Radionuklid. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *46*, 12–18. [CrossRef] [PubMed]
31. Thorson, J.A.; Smith, K.M.; Gomez, F.; Naumann, P.W.; Kemp, J.D. Rolle von Eisen bei der Aktivierung von T-Zellen: Th1-Klone unterscheiden sich von TH2- Klonen in ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer Hemmung der DNA-Synthese durch IGG-mAbs gegen den Transferrinrezeptor und den Eisenchelator Deferoxamin. *Cell. Immunol.* **1991**, *134*, 126–137. [CrossRef]
32. Chitambar, C.R. Medizinische Anwendungen und Toxizität von Galliumverbindungen. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2010**, *7*, 2337–2361. [CrossRef]
33. Goss, C.H.; Kaneko, Y.; Khoo, L.; Anderson, G.D.; Ravishankar, S.; Aitken, M.L.; Lechtzin, N.; Zhou, G.; Czyz, D.M.; McLean, K.; et al. Gallium stört den bakteriellen Eisenstoffwechsel und hat therapeutische Wirkungen bei Mäusen und Menschen mit Lungeninfektionen. *Sci. Transl. Med.* **2018**, *10*, eaat7520. [CrossRef] [PubMed]
34. Gonçalves, R.; Mezcencio, J.; Benevides, G.; Matta, S.; Neves, C.; Sarandy, M.; Vilela, E. Wirkung von Galliumarsenidlaser, Galliumaluminiumarsenidlaser und Heilsalbe auf die Wundheilung der Haut bei Wistar-Ratten. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2010**, *43*, 350–355. [CrossRef] [PubMed]
35. Xu, Z.; Zhao, X.; Chen, X.; Chen, Z.; Xia, Z. Antimikrobielle Wirkung von Galliumnitrat gegen Bakterien, die bei Brandwundeninfektionen vorkommen. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 52266–52273. [CrossRef]
36. Chitambar, C.R. Das therapeutische Potenzial von eisenbindenden Galliumverbindungen bei menschlichen Erkrankungen: Von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung. *Pharmacol. Res.* **2017**, *115*, 56–64. [CrossRef] [PubMed]
37. Wang, Y.; Han, B.; Xie, Y.; Wang, H.; Wang, R.; Xia, W.; Li, H.; Sun, H. Kombination von Gallium(III) mit Acetat zur Bekämpfung antibiotikaresistente *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6099–6106. [CrossRef]
38. Dunder, U.; Evciik, D.; Samli, F.; Pusak, H.; Kavuncu, V. Die Wirkung der Galliumarsenid-Aluminium-Lasertherapie bei der Behandlung des zervikalen myofaszialen Schmerzsyndroms: Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *Clin. Rheumatol.* **2006**, *26*, 930–934. [CrossRef]
39. Yang, Y.; . Rezension: Bismut-Komplexe: Synthese und Anwendungen in der Biomedizin. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 379–397. [CrossRef]
40. Rana, K.S.; Souza, L.; Isaacs, M.A.; Raja, F.N.S.; Morrell, A.P.; Martin, R.A. Entwicklung und Charakterisierung von Gallium-dotierten bioaktiven Gläsern für potenzielle Anwendungen bei Knochenkrebs. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2017**, *3*, 3425–3432. [CrossRef] [PubMed]
41. Barrioni, B.R.; Oliveira, A.C.; Leite, M.D.F.; Pereira, M. Sol-Gel-basiertes Mangan-freisetzendes bioaktives Glas als therapeutischer Ansatz für die Knochengewebeentwicklung. *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 8904–8927. [CrossRef]
42. Lambert, J.R. Pharmakologie von Wismut-haltigen Verbindungen. *Clin. Infect. Dis.* **1991**, *13*, S691–S695. [CrossRef]
43. Cheng, Y.; Zhang, H. Neuartige Nanomaterialien auf Wismutbasis für die Krebsdiagnose und -therapie. *Chem.—A Eur. J.* **2018**, *24*, 17405–17418. [CrossRef] [PubMed]
44. Cacciotti, I. Mit zweiwertigen kationischen Ionen dotierte bioaktive Gläser: Der Einfluss von Magnesium, Zink, Strontium und Kupfer auf die physikalischen und biologischen Eigenschaften. *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 8812–8831. [CrossRef]
45. Cheng, K.; Sano, M.; Jenkins, C.H.; Zhang, G.; Vernekohl, D.; Zhao, W.; Wei, C.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Liu, Y.; et al. Synergistische Verstärkung der therapeutischen Wirkung der Strahlentherapie mit strahlungsaktivierbaren und reaktive Sauerstoffspezies freisetzenden Nanostrukturen. *ACS Nano* **2018**, *12*, 4946–4958. [CrossRef] [PubMed]
46. Sisin, N.N.T.; Akasaka, H.; Sasaki, R.; Tominaga, T.; Miura, H.; Nishi, M.; Geso, M.; Matte, N.F.C.; Razak, K. A.; Rahman, W.N. Auswirkungen von Wismutoxid-Nanopartikeln, Cisplatin und Baicalein-reicher Fraktion auf die ROS-Erzeugung in mit Protonenstrahlen bestrahlten menschlichen Kolonkarzinomzellen. *Pol. J. Med Phys. Eng.* **2022**, *28*, 30–36. [CrossRef]
47. Klauder, J.V. Wismut in der Behandlung von Syphilis. *Arch. Dermatol. Syphilol.* **1923**, *7*, 721–744. [CrossRef]

48. Ayman, D. Bismutsubnitrat in der Behandlung von arteriolarer (essentieller) Hypertonie. *J. Am. Med. Assoc.* 1932, 98, 545. [CrossRef]
49. Shavakhi, A.; Tabesh, E.; Yaghoutkar, A.; Hashemi, H.; Tabesh, F.; Khodadoostan, M.; Minakari, M.; Shavakhi, S.; Gholamrezaei, A. Die Auswirkungen einer mehrstämmigen probiotischen Verbindung auf eine Wismut-haltige Vierfachtherapie bei einer *Helicobacter pylori*-Infektion: Eine randomisierte, placebokontrollierte Dreifachblindstudie. *Helicobacter* 2013, 18, 280–284. [CrossRef]
50. Alkim, H.; Koksall, AR; Boga, S.; Sen, I.; Alkym, C. Rolle von Wismut bei der Ausrottung von *Helicobacter pylori*. *Am. J. Ther.* 2017, 24 [CrossRef]
51. Konturek, SJ; Radecki, T.; Piastucki, I.; Drozdowicz, D. Fortschritte im Verständnis des Mechanismus der zytoprotektiven Wirkung von kolloidalem Wismutsubcitrat. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986, 21, 6–10. [CrossRef]
52. Whitehead, MW; Phillips, RH; Sieniawska, CE; Delves, HT; Seed, PT; Thompson, RP; Powell, JJ Doppelblindvergleich von resorbierbarem kolloidalem Wismutsubcitrat und nicht resorbierbarem Wismutsubnitrat bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* und der Linderung von nichtulzeröser Dyspepsie. *Helicobacter* 2001, 5, 169–175. [CrossRef]
53. Hadrup, N.; Sharma, AK; Loeschner, K. Toxizität von Silberionen, metallischem Silber und Silbernanopartikelmaterialien nach in vivo Exposition gegenüber dermalen und Schleimhautoberflächen: Eine Übersicht. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018, 98, 257–267. [CrossRef] [PubMed]
54. Wang, R.; Li, H.; Sun, H. Bismuth: Umweltverschmutzung und Auswirkungen auf die Gesundheit. In *Encyclopedia of Environmental Health*, 2. Aufl.; Elsevier: Amsterdam, Niederlande, 2019; S. 415–423. [CrossRef]
55. Li, H.; Wang, R.; Sun, H. Systemische Ansätze zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Wismutmedikamenten: Neue medizinische Anwendungen über die *Helicobacter-Pylori*-Infektion hinaus. *Accounts Chem. Res.* 2018, 52, 216–227. [CrossRef] [PubMed]
56. Lambert, JR; Midolo, P. Die Wirkung von Wismut bei der Behandlung einer *Helicobacter pylori*-Infektion. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11, 27–33. [CrossRef] [PubMed]
57. Armstrong, JA; Wee, SH; Goodwin, CS; Wilson, DH Reaktion von *Campylobacter pyloridis* auf Antibiotika, Wismut und eine säurereduzierendes Mittel in vitro – eine ultrastrukturelle Studie. *J. Med. Microbiol.* 1987, 24, 343–350. [CrossRef]
58. Dore, MP; Lu, H.; Graham, DY Rolle von Wismut bei der Verbesserung der *Helicobacter pylori*-Eradikation mit Dreifachtherapie. *Gut* 2016, 65, 870–878. [CrossRef]
59. Gorbach, SL Wismuttherapie bei gastrointestinalen Erkrankungen. *Gastroenterology* 1990, 99, 863–875. [CrossRef]
60. Rude, RK; Gruber, HE Magnesiummangel und Osteoporose: Beobachtungen bei Tieren und Menschen. *J. Nutr. Biochem.* 2004, 15, 710–716. [CrossRef]
61. De Baaij, JHF; Hoenderop, JGJ; Bindels, RJ Magnesium beim Menschen: Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 1–46. [CrossRef]
62. Leidi, M.; Dellera, F.; Mariotti, M.; Maier, JAM Hoher Magnesiumspiegel hemmt die Differenzierung menschlicher Osteoblasten in vitro. *Magnes. Res.* 2011, 24, 1–6. [CrossRef]
63. Luo, J.; Stewart, R.; Berdeaux, R.; Hu, H. Tonische Hemmung von TRPV3 durch Mg²⁺ in epidermalen Keratinozyten von Mäusen. *J. Investig. Dermatol.* 2012, 132, 2158–2165. [CrossRef]
64. Li, D.; Ma, W.; Wei, J.; Mao, Y.; Peng, Z.; Zhang, J.; Kong, X.; Han, Q.; Fan, W.; Yang, Y.; et al. Magnesium fördert das Wurzelwachstum und erhöht die Aluminiumtoleranz durch Modulation der Stickoxidproduktion in *Arabidopsis*. *Plant Soil* 2019, 4 [Querverweis]
65. Rude, RK; Gruber, HE; Norton, HJ; Wei, LY; Frausto, A.; Mills, BG Knochenschwund durch diätetische Magnesiumreduzierung auf 10 % des Nährstoffbedarfs bei Ratten ist mit einer erhöhten Freisetzung von Substanz P und Tumornekrosefaktor- γ verbunden. *Nutr.* 2004, 134, 79–85. [CrossRef] [PubMed]
66. Chen, X.; Liao, X.; Huang, Z.; You, P.; Chen, C.; Kang, Y.; Yin, G. Synthese und Charakterisierung neuartiger mehrphasiger bioaktiver Glaskeramiken im CaO-MgO-SiO₂-System. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2010, 9999B, 194–202. [CrossRef] [PubMed]
67. Saboori, A.; Rabiee, M.; Moztarzadeh, F.; Sheikhi, MH; Tahriri, M.; Karimi, M. Synthese, Charakterisierung und In-vitro -Bioaktivität von Sol-Gel-abgeleitetem SiO₂-CaO-P₂O₅-MgO-Bioglas. *Mater. Sci. Eng. C* 2009, 29, 335–340. [CrossRef]
68. Sekiya, F.; Yoshida, M.; Yamashita, T.; Morita, T. Magnesium(II) ist ein entscheidender Bestandteil der Blutgerinnungskaskade. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 8541–8544. [CrossRef] [PubMed]
69. Wong, HM; Zhao, Y.; Leung, FKL; Xi, T.; Zhang, Z.; Zheng, Y.; Wu, S.; Luk, KDK; Cheung, K.; Chu, PK; et al. Funktionalisierte Polymermembran mit verbesserten mechanischen und biologischen Eigenschaften zur Kontrolle des Abbaus von Magnesiumlegierung. *Healthc. Mater.* 2017, 6, 1601269. [CrossRef]
70. Sgambato, A.; Wolf, FI; Faraglia, B.; Cittadini, A. Magnesiummangel führt zu Wachstumshemmung, reduzierter Expression von Cyclin D1 und erhöhter Expression von p27(KIP1) in normalen, aber nicht in transformierten Brustepithelzellen. *J. Cell. Physiol.* 1999, 180, 245–254. [CrossRef]
71. Tommasino, F.; Scifoni, E.; Durante, M. Neue Ionen für die Therapie. *Int. J. Part. Ther.* 2015, 2, 428–438. [CrossRef]
72. Lankford, KL; Letourneau, PC Hinweise darauf, dass Kalzium das Neuritenwachstum durch die Regulierung der Stabilität von Aktinfilamenten kontrollieren kann. *J. Cell Biol.* 1989, 109, 1229–1243. [CrossRef]
73. Maeno, S.; Niki, Y.; Matsumoto, H.; Morioka, H.; Yatabe, T.; Funayama, A.; Toyama, Y.; Taguchi, T.; Tanaka, J. Die Wirkung der Calciumionenkonzentration auf die Lebensfähigkeit, Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten in Monolayer- und 3D-Kulturen. *Biomaterials* 2005, 26, 4847–4855. [CrossRef]
74. Zhou, H.; Wei, J.; Wu, X.; Shi, J.; Liu, C.; Jia, J.; Dai, C.; Gan, Q. Die biofunktionelle Rolle von Calcium in mesoporösen Silica-Xerogelen auf die Reaktionen von Osteoblasten in vitro. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2010, 21, 2175–2185. [CrossRef] [PubMed]

75. Gupta, SP Rolle von Metallen in der menschlichen Gesundheit. *MOJ Bioorganic Org. Chem.* 2018, 2, 1. [CrossRef]
76. Moriyama, M.; Moriyama, H.; Uda, J.; Zuhause, H.; Nakajima, Y.; Gehe zu einem.; Akaki, J.; Yoshida, I.; Matsuoka, N.; Hayakawa, T. Positive Auswirkungen der Gattung Aloe auf Wundheilung, Zellproliferation und Differenzierung epidermaler Keratinozyten. *PLoS ONE* 2016, 11, e0164799. [CrossRef] [PubMed]
77. Qiao, XY; Nie, Y.; Ma, YX; Chen, Y.; Cheng, R.; Yinrg, WY; Hu, Y.; Xu, WM; Xu, LZ Irisin fördert die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten durch Aktivierung der MAP-Kinase-Signalwege. *Sci. Rep.* 2016, 6, 18732. [CrossRef]
78. Haimi, S.; Gorianc, G.; Moimas, L.; Lindroos, B.; Huhtala, H.; Rätty, S.; Kuokkanen, H.; Sándor, GK; Schmid, C.; Miettinen, S. Charakterisierung von Zink freisetzenden dreidimensionalen bioaktiven Glasgerüsten und ihre Wirkung auf die Proliferation menschlicher Fettstammzellen und osteogene Differenzierung. *Acta Biomater.* 2009, 5, 3122–3131. [CrossRef]
79. Dimeloe, S.; Burgener, A.-V.; Grählert, J.; Hess, C. T-Zell-Stoffwechsel steuert Aktivierung, Proliferation und Differenzierung; eine modulare Sichtweise. *Immunology* 2017, 150, 35–44. [CrossRef]
80. Bunting, S.; Di Silvio, L.; Deb, S.; Hall, S. Bioresorbierbare Glasfasern erleichtern die Regeneration peripherer Nerven. *J. Hand Surg.* 2005, 30, 242–247. [CrossRef]
81. Dhivya, S.; Narayan, AK; Kumar, RL; Chandran, SV; Vairamani, M.; Selvamurugan, N. Proliferation und Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen auf Gerüsten mit Chitosan, Calciumpolyphosphat und Pigeonit für die Knochengerüsttechnik. *Cell Prolif.* 2018, 51, 1–13. [CrossRef]
82. Fan, J.; Wei, Q.; Liao, J.; Zou, Y.; Song, D.; Xiong, D.; Ma, C.; Hu, X.; Qu, X.; Chen, L.; et al. Nichtkanonische Wnt-Signalgebung spielt eine wichtige Rolle bei der Modulation der kanonischen, Wnt-regulierten Stammzellenentwicklung, Proliferation und terminalen Differenzierung von Leber-Vorläuferzellen. *Oncotarget* 2017, 8, 27105–27119. [CrossRef]
83. Huang, Q.; Elkhoooly, TA; Liu, X.; Zhang, R.; Yang, X.; Shen, Z.; Feng, Q. Auswirkungen hierarchischer Mikro-/Nanotopographien auf die Morphologie, Proliferation und Differenzierung osteoblastenähnlicher Zellen. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2016, 145, 37–45. [CrossRef]
84. Li, L.; Peng, X.; Qin, Y.; Wang, R.; Tang, J.; Cui, X.; Wang, T.; Liu, W.; Pan, H.; Li, B. Beschleunigung der Knochenregeneration durch Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs über Lithium, das bei Osteoporose aus Lithiumchlorid/Calciumphosphat-Zement freigesetzt wird. *Rep.* 2017, 7, 45204. [CrossRef] [PubMed]
85. Nandi, SK; Mahato, A.; Kundu, B.; Mukherjee, P. Dotierte bioaktive Glasmaterialien in der Knochenregeneration. In *Advanced Techniques in Bone Regeneration*; Zorzi, AR, de Miranda, JB, Hrsg.; IntechOpen: London, UK, 2016; S. 275–328.
86. Goodman, S. Therapeutische Wirkungen von organischem Germanium. *Med. Hypotheses* 1988, 26, 207–215. [CrossRef]
87. Abrantes, AM; Pires, AS; Monteiro, L.; Teixeira, R.; Neves, AR; Tavares, NT; Marques, IA; Botelho, MF Tumor funktionsfähig Bildgebung mittels PET. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 2020, 1866, 165717. [CrossRef] [PubMed]
88. Fukazawa, H.; Ohashi, Y.; Sekiyama, S.; Hoshi, H.; Abe, M.; Takahashi, M.; Sato, T. Multidisziplinäre Behandlung von Kopf- und Halskrebs mit BCG, OK-432 und GE-132 als biologische Reaktionsmodifikatoren. *Head Neck* 1994, 16, 30–38. [CrossRef]
89. Jumina, J.; Harizal, H. Dermatologische Toxizität und biologische Aktivitäten von Chrom. In *Spurenelemente in der Umwelt-Neuansätze und aktuelle Fortschritte*; IntechOpen: London, Großbritannien, 2021. [CrossRef]
90. Qi, SS; Zheng, HX; Jiang, H.; Yuan, LP; Dong, LC Schützende Wirkung von Chrompicolinat gegen diabetisch bedingte Nierenfunktionsstörungen und Nierenfibrose bei Streptozotocin-induzierten diabetischen Ratten. *Biomolecules* 2020, 10, 398. [CrossRef]
91. Bozkurt, MF; Virgolini, I.; Balogova, S.; Beheshti, M.; Rubello, D.; Decristoforo, C.; Ambrosini, V.; Kjaer, A.; Delgado-Bolton, R.; Kunikowska, J.; et al. Leitlinie für die PET/CT-Bildgebung von neuroendokrinen Neoplasien mit ^{68}Ga -DOTA-konjugierten Somato-Statin-Rezeptor-Zielpolypeptiden und ^{18}F -DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2017, 44, 1588–1601, Erratum in 2017, 44, 2150–2151. [CrossRef]
92. Wang, C.; Chen, Z.; Pan, Y.; Gao, X.; Chen, H. Antidiabetische Wirkung des Polysaccharid-Chrom(III)-Komplexes aus *Inonotus obliquus* bei Mäusen mit Typ-2-Diabetes und seine subakute Toxizitätsbewertung bei normalen Mäusen. *Food Chem. Toxicol.* 2017, 108, 498–509. [CrossRef]
93. Ali, MM; Noaman, E.; Kamal, S.; Soliman, S.; Ismail, DA Rolle des Germanium-L-Cystein- γ -Tocopherol-Komplexes als Stimulator der einige antioxidative Abwehrsysteme bei gammabestrahlten Ratten. *Acta Pharm.* 2007, 57, 1–12. [CrossRef]
94. Ngala, RA; Awe, MA; Nsiah, P. Die Auswirkungen von Plasmachrom auf das Lipidprofil, den Glukosestoffwechsel und das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes mellitus Typ 2. Eine Fall-Kontroll-Studie. *PLoS ONE* 2018, 13, e0197977. [CrossRef]
95. Sala, A.; Anderson, DJ; Brennan, PM; Butler, HJ; Cameron, JM; Jenkinson, MD; Rinaldi, C.; Theakstone, AG; Baker, MJ Biofluiddiagnostik mittels FTIR-Spektroskopie: Eine Plattformtechnologie zur Krebserkennung. *Cancer Lett.* 2020, 477, 122–130. [CrossRef]
96. Prasad, A. Rolle von Chromverbindungen bei Diabetes. *Indian J. Pharm. Pharmacol.* 2016, 3, 17. [CrossRef]
97. Léonard, A.; Hantson, P.; Gerber, G. Mutagenität, Karzinogenität und Teratogenität von Lithiumverbindungen. *Mutat. Res. Genet. Toxicol.* 1995, 339, 131–137. [CrossRef]
98. Anderson, RA Chrom und Insulinresistenz. *Nutr. Res. Rev.* 2003, 16, 267–275. [CrossRef] [PubMed]
99. Jain, SK; Kannan, K. Chromchlorid hemmt oxidativen Stress und TNF- γ - Sekretion, die durch die Exposition gegenüber hohem Blutzucker verursacht werden. Kultivierte U937-Monozyten. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 289, 687–691. [CrossRef] [PubMed]
100. Chen, G.; Liu, P.; Pattar, GR; Tackett, L.; Bhonagiri, P.; Strawbridge, AB; Elmendorf, JS Chrom aktiviert den Glucosetransporter 4 und verbessert den insulinstimulierten Glucosetransport in 3T3-L1-Adipozyten über einen cholesterinabhängigen Mechanismus. *Mol. Endocrinol.* 2006, 20, 857–870. [CrossRef]
101. Thompson, CM; Wolf, JC; McCoy, A.; Suh, M.; Proctor, DM; Kirman, CR; Haws, LC; Harris, MA Vergleich von Toxizität und Erholung im Duodenum von B6C3F1-Mäusen nach Behandlung mit den Darmkarzinogenen Captan, Folpet und sechswertigem Chrom. *Toxicol. Pathol.* 2017, 45, 1091–1101. [CrossRef]

102. Deger, Y.; DeDe, S.; Belge, A.; Mert, N.; Kahraman, T.; Alkan, M. Auswirkungen von Röntgenstrahlung auf Lipidperoxidation und Antioxidantiensysteme bei mit Antioxidantien behandelten Kaninchen. *Biol. Trace Elem. Res.* **2003**, *94*, 149–156. [CrossRef]
103. Yao, H.; Guo, L.; Jiang, B.-H.; Luo, J.; Shi, X. Oxidativer Stress und Chrom(VI)-Karzinogenese. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **2008**, *27*, 77–88. [CrossRef]
104. Moradi, F.; Maleki, V.; Saleh-Ghadimi, S.; Kooshki, F.; Gargari, BP Mögliche Rolle von Chrom bei entzündlichen Biomarkern bei Diabetes: Eine Systematik. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2019**, *46*, 975–983. [CrossRef]
105. Zhitkovich, A.; Song, Y.; Quievryn, G.; Voitkun, V. Nichtoxidative Mechanismen sind für die Induktion der Mutagenese durch Reduktion von Cr(VI) mit Cystein verantwortlich: Rolle ternärer DNA-Addukte in der Cr(III)-abhängigen Mutagenese. *Biochemistry* **2001**, *40*, 549–560. [CrossRef]
106. Jing, H.; Wang, F.; Gao, X. Lithiumintoxikation induzierte Pyroptose über ROS / NF- κ B / NLRP3 Inflammasom regulatorische Netzwerke in der Niere von Mäusen. *Environ. Toxicol.* **2022**, *37*, 825–835. [CrossRef] [PubMed]
107. Sakrajda, K.; Szczepankiewicz, A. Entzündungsbedingte Veränderungen bei Stimmungsstörungen und die immunmodulatorische Rolle von Lithium. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1532. [CrossRef] [PubMed]
108. Pessin, JE; Saltiel, A. Signalwege bei der Insulinwirkung: Molekulare Ziele der Insulinresistenz. *J. Clin. Investig.* **2000**, *106*, 165–169. [CrossRef]
109. Undurraga, J.; Sim, K.; Tondo, L.; Gorodischer, A.; Azua, E.; Tay, KH; Tan, D.; Baldessarini, RJ Lithiumbehandlung bei unipolarer schwerer depressiver Störung: Systematische Überprüfung. *J. Psychopharmacol.* **2019**, *33*, 167–176. [CrossRef] [PubMed]
110. Aydin, M.; Ilhan, BC; Calisir, S.; Yildirim, S.; Eren, I. Fortsetzung der Clozapin-Behandlung mit Lithium bei schizophrenen Patienten mit Neutropenie oder Leukopenie: Kurzer Literaturüberblick mit Fallberichten. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **2016**, *6*, 33–38. [CrossRef]
111. Li, N.; Zhang, X.; Dong, H.; Zhang, S.; Sun, J.; Qian, Y. Lithium verbessert die LPS-induzierte Astrozytenaktivierung teilweise durch Hemmung der Toll-Like-Rezeptor-4-Expression. *Cell. Physiol. Biochem.* **2016**, *38*, 714–725. [CrossRef]
112. Abramovič, L.; Boks, M.P.; Vreeker, A.; Bouter, DC; Kruiper, C.; Verkooijen, S.; van Bergen, AH; Ophoff, R.A.; Kahn, R.S.; van Haren, NE Der Zusammenhang von Antipsychotika und Lithium mit Gehirnmessungen bei Patienten mit bipolarer Störung. *Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26*, 1741–1751. [CrossRef]
113. Szklarska, D.; Rzymiski, P. Ist Lithium ein Mikronährstoff? Von biologischer Aktivität und epidemiologischer Beobachtung bis hin zu Lebensmittelanreicherung. *Biol. Trace Element Res.* **2019**, *189*, 18–27. [CrossRef]
114. Zhang, Y.; Peti-Peterdi, J.; Brandes, AU; Riquier-Brison, A.; Carlson, N.G.; Müller, CE; Ecelbarger, CM; Kishore, B.K. Prasugrel unterdrückt die Entwicklung von Lithium-induziertem nephrogenem Diabetes insipidus bei Mäusen. *Purinerges Signal.* **2017**, *13*, 239–248. [CrossRef]
115. Ge, W.; Jakobsson, E. Systembiologisches Verständnis der Auswirkungen von Lithium auf affektive und neurodegenerative Erkrankungen. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 933. [CrossRef]
116. Zhang, K.; Alaohali, A.; Sawangboon, N.; Sharpe, PT; Brauer, DS; Gentleman, E. Ein Vergleich von lithiumsubstituierten Phosphat- und Borat-bioaktiven Gläsern zur Reparatur mineralisierten Gewebes. *Dent. Mater.* **2019**, *35*, 919–927. [CrossRef] [PubMed]
117. Duvall, AE; Gallicchio, VS Lithiumbehandlung in der klinischen Medizin: Geschichte, aktueller Status und zukünftige Verwendung. *J. Cell Sci. Ther.* **2017**, *08*, 1–9.
118. Murphy, N.; Redahan, L.; Lally, J. Behandlung einer Lithiumintoxikation. *BJPsych Adv.* **2022**, 1–10. [CrossRef]
119. Youssef, FS; Menze, ET; Ashour, ML Ein wirksames Lignan aus Pflaumen lindert Entzündungen und oxidativen Stress bei durch Lithium/Pilocarpin verursachten epileptischen Anfällen bei Ratten. *Antioxidants* **2020**, *9*, 575. [CrossRef]
120. Agrawal, S.; Gollapudi, S.; Gupta, S.; Agrawal, A. Dendritische Zellen älterer Menschen weisen einen intrinsischen Defekt in der Produktion von IL-10 als Reaktion auf Lithiumchlorid. *Exp. Gerontol.* **2013**, *48*, 1285–1292. [CrossRef]
121. Gaddam, A.; Allu, AR; Ganiseti, S.; Fernandes, HR; Stan, GE; Negrila, CC; Jamale, AP; Mear, F.; Montagne, L.; Ferreira, JMF Einfluss von Vanadiumoxid auf die Struktur und Li-Ionen-Leitfähigkeit von Lithiumsilikatgläsern. *J. Phys. Chem. C* **2021**, *125*, 16843–16857. [CrossRef]
122. Ahmed, TA; Suso, H.-P.; Maqbool, A.; Hincke, MT Verarbeitetes Eierschalenmembranpulver: Bioinspiration für eine innovative Wundheilungsprodukt. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *95*, 192–203. [CrossRef]
123. Young, W. Review of Lithium Effects on Brain and Blood. *Zelltransplantation.* **2009**, *18*, 951–975. [CrossRef]
124. Gitlin, M. Nebenwirkungen und Toxizität von Lithium: Prävalenz und Behandlungsstrategien. *Int. J. Bipolare Störung.* **2016**, *4*, 1–10. [CrossRef]
125. Nassar, A.; Azab, AN Auswirkungen von Lithium auf Entzündungen. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 451–458. [CrossRef]
126. Luo, D.-Z.; Chang, C.-Y.; Huang, T.-R.; Studer, V.; Wang, T.-W.; Lai, W.-S. Lithium bei Schizophrenie: Belege aus einer 12-jährigen, landesweiten Krankenversicherungsdatenbank und aus Akt1-defizienten Maus- und Zellmodellen. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
127. Maçon, ALB; Jacquemin, M.; Page, SJ; Li, S.; Bertazzo, S.; Stevens, MM; Hanna, JV; Jones, JR Lithiumsilikat-Sol-Gel-Bioaktives Glas und die Wirkung von Lithium-Vorläufern auf Struktur-Eigenschafts-Beziehungen. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2016**, *81*, 84–94. [CrossRef] [PubMed]
128. Stone, MS; Martyn, L.; Weaver, CM Kaliumaufnahme, Bioverfügbarkeit, Bluthochdruck und Glukosekontrolle. *Nutrients* **2016**, *8*, 444. [CrossRef] [PubMed]
129. Pérez-Granados, AM; Vaquero, MP Silizium, Aluminium, Arsen und Lithium: Wesentlichkeit und Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. *J. Nutr. Health Aging* **2002**, *6*, 154–162.

130. Villette, J.; Cuéllar, T.; Verdeil, J.-L.; Delrot, S.; Gaillard, I. Kaliumernährung von Weinreben und Fruchtqualität im Kontext des Klimawandels. *Front. Plant Sci.* **2020**, *11*, 123. [CrossRef]
131. Mierlo, LAJV; Arends, L.R.; Streppel, M.T.; Ein Zeegers, MP; Cook, F.J.; E Grobbee, D.; Geleijnse, JM Blutdruckreaktion auf Kalziumergänzung: Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien. *J. Hum. Hypertoniker.* **2006**, *20*, 571–580. [CrossRef]
132. Marie, PJ Strontium als Therapie für Osteoporose. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 633–636. [CrossRef]
133. Hackl, B.; Todt, H.; Kubista, H.; Hilber, K.; Koenig, X. Psilocybin-Therapie von psychiatrischen Störungen wird durch hERG nicht behindert Kaliumkanal-vermittelte Kardiotoxizität. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2022**, *25*, 280–282. [CrossRef]
134. Grynepas, M.; Hamilton, E.; Cheung, R.; Tsouderos, Y.; Deloffre, P.; Hott, M.; Marie, P. Strontium erhöht das Wirbelknochenvolumen bei Ratten bei einer niedrigen Dosis, die keinen nachweisbaren Mineralisationsdefekt hervorruft. *Bone* **1996**, *18*, 253–259. [CrossRef]
135. Cabrera, W. E.; Schrooten, I.; De Broe, ME; D'Haese, PC Strontium und Knochen. *J. Bone Miner. Res.* **1999**, *14*, 661–668. [CrossRef]
136. Schrooten, I.; Cabrera, W.; Goodman, WG; Dauwe, S.; Lamberts, LV; Marynissen, R.; Dorriné, W.; De Broe, ME; D'Haese, PC Strontium verursacht Osteomalazie bei Ratten mit chronischem Nierenversagen. *Kidney Int.* **1998**, *54*, 448–456. [CrossRef] [PubMed]
137. Brandi, ML Neue Behandlungsstrategien: Ipriflavon, Strontium, Vitamin D-Metaboliten und Analoga. *Am. J. Med.* **1993**, *95*, S69–S74.
138. Weaver, C. Weißes Gemüse: Eine vergessene Nährstoffquelle Kalium und Gesundheit 1–3. *Am. Soc. Nutr.* **2013**, *4*, 3685–3775. [CrossRef]
139. Lanham-New, SA; Lambert, H.; Frassetto, L. Kalium. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* **2012**, *3*, 820–821. [CrossRef] [PubMed]
140. Mandakhbayar, N.; El-Fiqi, A.; Lee, J.-H.; Kim, H.-W. Bewertung von Strontium-dotiertem nanobioaktivem Glaszement für Dentin-Pulp Complex Regeneration Therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2019**, *5*, 6117–6126. [CrossRef] [PubMed]
141. Naruphontjirakul, P.; Porter, AE; Jones, JR In vitro Osteogenese durch intrazelluläre Aufnahme von Strontium enthaltendem bioaktivem Glas Nanopartikel. *Acta Biomater.* **2018**, *66*, 67–80. [CrossRef] [PubMed]
142. Aqib, R.; Kiani, S.; Bano, S.; Wadood, A.; Rehman, MAU Ag–Sr dotierte mesoporöse bioaktive Glasnanopartikel beladen mit Chitosan/Gelatine-Beschichtung für orthopädische Implantate. *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* **2021**, *18*, 544–562. [CrossRef]
143. Saleem, O.; Wahaj, M.; Akhtar, MA; Rehman, MAU Herstellung und Charakterisierung von Ag–Sr-substituierten Hydroxyapatit/Chitosan-Beschichtungen, die durch elektrophoretische Abscheidung aufgebracht wurden: Eine Versuchsplanung. *ACS Omega* **2020**, *5*, 22984–22992. [CrossRef]
144. Hoppe, A.; Sarker, B.; Detsch, R.; Hild, N.; Mohn, D.; Stark, W.; Boccaccini, A. In vitro-Reaktivität von Sr-haltigem bioaktivem Glas (Typ 1393) Nanopartikel. *J. Non-Crystalline Solids* **2014**, *387*, 41–46. [CrossRef]
145. Bano, S.; Akhtar, M.; Yasir, M.; Maqbool, MS; Niaz, A.; Wadood, A.; Rehman, MU Synthese und Charakterisierung von Silber-Mit Strontium (Ag-Sr) dotierte mesoporöse bioaktive Glasnanopartikel. *Gels* **2021**, *7*, 34. [CrossRef]
146. Khaliq, H.; Juming, Z.; Ke-Mei, P. Die physiologische Rolle von Bor für die Gesundheit. *Biol. Trace Elem. Res.* **2018**, *186*, 31–51. [CrossRef] [PubMed]
147. Kargozar, S.; Montazerian, M.; Fiume, E.; Bairo, F. Vielfältige und vielversprechende Anwendungen von Strontium (Sr)-haltigen bioaktiven Gläsern in der Knochengewebetechnik. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2019**, *7*, 161. [CrossRef] [PubMed]
148. Kot, FS Borquellen, Speziation und ihre möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit. *Rev. Environ. Sci. Bio/Technol.* **2009**, *8*, 3–28. [CrossRef]
149. Wachstum, BE-Variablen, Studien zur Wechselwirkung zwischen Bor und Kalzium und ihrer Modifikation durch Magnesium und Kalium. *Rats* **1992**, *35*, 225–237.
150. Naruphontjirakul, P.; Tsigkou, O.; Li, S.; Porter, AE; Jones, JR Menschliche mesenchymale Stammzellen differenzieren sich in Gegenwart von Strontium-haltigen bioaktiven Glasnanopartikeln in eine osteogene Linie. *Acta Biomater.* **2019**, *90*, 373–392. [CrossRef] [PubMed]
151. Ghanizadeh, G.; Babaei, M.; Naghii, MR; Mofid, M.; Torkaman, G.; Hedayati, M. Die Wirkung einer Nahrungsergänzung mit Kalzium, Vitamin D, Bor und erhöhter Fluoridzufuhr auf die mechanischen Knocheneigenschaften und Stoffwechselformone bei Ratten. *Toxicol. Ind. Health* **2012**, *30*, 211–217. [CrossRef] [PubMed]
152. Devirian, TA; Volpe, SL Die physiologischen Auswirkungen von Bor in der Nahrung. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2003**, *43*, 219–231. [CrossRef]
153. Barranco, WT; Eckhart, CD Borsäure hemmt die Proliferation menschlicher Prostatakrebszellen. *Cancer Lett.* **2004**, *216*, 21–29. [CrossRef]
154. Uysal, T.; Ustdal, A.; Sonmez, MF; Ozturk, F. Stimulation der Knochenbildung durch Bor in der Nahrung in einer orthopädisch erweiterten Naht bei Kaninchen. *Angle Orthod.* **2009**, *79*, 984–990. [CrossRef]
155. Gümü,şderelio ygü, M.; Tunçay, E.; Kaynak, G.; Demirtay, TT; Aydin, ST; Hakkı, SS Einkapseltes Bor als osteoinduktives Mittel Wirkstoff für Knochengerüste. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2015**, *31*, 120–128. [CrossRef]
156. Hakkı, SS; Bozkurt, BS; Hakkı, EE Bor reguliert mineralisierte Gewebe-assoziierte Proteine in Osteoblasten (MC3T3-E1). *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2010**, *24*, 243–250. [CrossRef] [PubMed]
157. Omri, N.; Bu, Y. Einfluss der Addition von Azomethin-Yliden auf funktionalisierte Fullerene und Bornitride: Bindungseigenschaften von Doxorubicin und Boron-Chalkon-Medikamenten gegen Krebs mit Mono- und Bis-Nanoträgern. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2020**, *196*, 111000. [CrossRef] [PubMed]
158. Duverger, E.; Balme, S.; Bechelany, M.; Miele, P.; Picaud, F. Natürliche Wirkstofffreisetzung des Krebsmedikaments Doxorubicin aus Bornitridoxid-Nanoschichten. *Appl. Surf. Sci.* **2019**, *475*, 666–675. [CrossRef]
159. Vatanparast, M.; Shariatnia, Z. Hexagonales Bornitrid-Nanoblatt als neuartiges Wirkstoffträgersystem für Krebsmedikamente: Erkenntnisse aus DFT-Berechnungen und molekulardynamischen Simulationen. *J. Mol. Graph. Model.* **2019**, *89*, 50–59. [CrossRef]
160. Sharkar, S. Hexagonale Bornitride (weißes Graphen): Eine vielversprechende Methode zur Verabreichung von Krebsmedikamenten. *ACS Nano* **2014**, *8*, 9983–9993. [CrossRef]

161. Iyigundogdu, ZU; Demir, O.; Asutay, AB; Sahin, F. Entwicklung neuartiger antimikrobieller und antiviraler Textilprodukte. Appl. Biochem. Biotechnol. 2017, 181, 1155–1166. [CrossRef] [PubMed]
162. Erper, I.; Yüldürüm, E.; Türkkan, M. Antimykotische Wirkung von Borverbindungen gegen drei Rhizoctonia solani AG-4-Untergruppen Ursachen für Wurzel- und Kronenfäule. Gesunde Pflanzung. 2019, 71, 61–71. [CrossRef]
163. Alnoman, RB; Parveen, S.; Hagar, M.; Ahmed, HA; Knight, JG Eine neue fluoreszierende Sonde auf Basis von chiralem Bordipyromethen (BODIPY): Molekulares Docking, DFT, antibakterielle und antioxidative Ansätze. J. Biomol. Struct. Dyn. 2020, 38, 5429–5442. [CrossRef]
164. Frontistis, Z.; Antonopoulou, M.; Venieri, D.; Konstantinou, I.; Mantzavinos, D. Bor-dotierte Diamantoxidation einer pharmazeutischen Amoxicillin-Formulierung: Statistische Auswertung von Betriebsparametern, Reaktionswegen und antibakterieller A Environ. Manag. 2017, 195, 100–109. [CrossRef]
165. Sopchenski, L.; Cogo, S.; Dias-Ntpanyj, M.; Elifio-Espósito, S.; Popat, K.; Soares, P. Bioaktives und antibakterielles, mit Bor dotiertes TiO₂ Beschichtung durch PEO. Appl. Surf. Sci. 2018, 458, 49–58. [CrossRef]
166. Leśnikowski, ZJ Jüngste Entwicklungen mit Bor als Plattform für neuartiges Arzneimitteldesign. Expert Opin. Drug Discov. 2016, 11, 569–578. [CrossRef] [PubMed]
167. Benderdour, M.; Hess, K.; Dzondo-Gadet, M.; Nabet, P.; Belleville, F.; Dousset, B. Bor moduliert die extrazelluläre Matrix und die TNF α -Synthese in menschlichen Fibroblasten. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998, 246, 746–751. [CrossRef] [PubMed]
168. Benderdour, M.; Van Bui, T.; Hess, K.; Dicko, A.; Belleville, F.; Dousset, B. Auswirkungen von Borderivaten auf die extrazelluläre Matrix Bildung. J. Trace Elements Med. Biol. 2000, 14, 168–173. [CrossRef]
169. Nzietchueng, RM; Dousset, B.; Franck, P.; Benderdour, M.; Nabet, P.; Hess, K. Mechanismen, die an den Auswirkungen von Bor auf Wundheilung. J. Trace Elements Med. Biol. 2002, 16, 239–244. [CrossRef]
170. Wang, G.; Ye, J.; Wang, M.; Qi, Y.; Zhang, S.; Shi, L.; Fang, Y.; Tian, Y.; Ning, G. Kupfer-Bor-Imidazol-Gerüst eingebaut Chitosanmembranen für bakteriell infizierte Wundheilungsverbände. Carbohydr. Polym. 2022, 291. [CrossRef] [PubMed]
171. Arango-Ospina, M.; Hupa, L.; Boccaccini, AR Bioaktivität und Auflösungsverhalten von borhaltigen bioaktiven Gläsern unter statische und dynamische Bedingungen in verschiedenen Medien. Biomed. Glas. 2019, 5, 124–139. [CrossRef]
172. Khodke, PB; Popat, RR; Burakale, PV; Chinchole, PP; Shrikhande, VN Silbernanopartikel – eine Übersicht. Res. J. Pharm. Technol. 2017, 10, 1820–1833. Online verfügbar: <https://indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=10&issue=6&article=044> (abgerufen am 7. April 2022). [CrossRef]
173. Hou, J.; Tamura, Y.; Lu, H.-Y.; Takahashi, Y.; Kasugai, S.; Nakata, H.; Kuroda, S. Eine In-vitro-Bewertung von Selen-Nanopartikeln auf osteoblastische Differenzierung und antimikrobielle Eigenschaften gegen Porphyromonas gingivalis. Nanomaterialien 2022, 12, 1850. [CrossRef]
174. Haro Durand, LA; Vargas, GE; Romero, NM; Vera-Mesones, R.; Porto-López, JM; Boccaccini, AR; Zago, MP; Baldi, A.; Gorustovich, A. Angiogene Wirkungen ionischer Lösungsprodukte, die aus einem bordotierten bioaktiven 45S5-Glas freigesetzt werden B 2015, 3, 1142–1148. [CrossRef]
175. Sondi, I.; Salopek-Sondi, B. Silbernanopartikel als antimikrobielles Mittel: Eine Fallstudie zu E. coli als Modell für Gram-negative Bakterien. J. Colloid Interface Sci. 2004, 275, 177–182. [CrossRef]
176. Panacek, A.; Kvitek, L.; Prucek, R.; Kolar, M.; Vecerova, R.; Pizurova, N.; Sharma, VK; Nevecna, T.; Zboril, R. Silberkolloid-Nanopartikel: Synthese, Charakterisierung und ihre antibakterielle Aktivität. J. Phys. Chem. B 2006, 110, 16248–16253. [CrossRef] [PubMed]
177. Morones, JR; Elechiguerra, JL; Camacho, A.; Holt, K.; Kouri, JB; Ramirez, JT; Yacaman, MJ Die bakterizide Wirkung von Silber Nanopartikel. Nanotechnology 2005, 16, 2346–2353. [CrossRef] [PubMed]
178. Baker, C.; Pradhan, A.; Pakstis, L.; Pochan, D.; Shah, SI Synthese und antibakterielle Eigenschaften von Silbernanopartikeln. J. Nanosci. Nanotechnol. 2005, 5, 244–249. [CrossRef] [PubMed]
179. Pandian, SRK; Deepak, V.; Kalishwaralal, K.; Viswanathan, P.; Gurunathan, S. Mechanismus der bakteriziden Wirkung von Silbernitrat – ein konzentrationsabhängiges bifunktionelles Molekül. Braz. J. Microbiol. 2010, 41, 805–809. [CrossRef] [PubMed]
180. Hoppe, A.; Güldal, NS; Boccaccini, AR Eine Übersicht über die biologische Reaktion auf ionische Lösungsprodukte aus bioaktiven Gläsern und Glaskeramiken. Biomaterials 2011, 32, 2757–2774. [CrossRef]
181. Qing, T.; Mahmood, M.; Zheng, Y.; Biris, AS; Shi, L.; Casciano, DA Eine genomische Charakterisierung des Einflusses von Silber Nanopartikel auf die Knochendifferenzierung in MC3T3-E1-Zellen. J. Appl. Toxicol. 2017, 38, 172–179. [CrossRef]
182. Shrivastava, S.; Bera, T.; Roy, A.; Singh, G.; Ramachandrarao, P.; Dash, D. Charakterisierung der verstärkten antibakteriellen Wirkung von neuartige Silbernanopartikel. Nanotechnology 2007, 18, 225103. [CrossRef]
183. Shimabukuro, M.; Hayashi, K.; Kishida, R.; Tsuchiya, A.; Ishikawa, K. Nicht beobachteter Effektpegel von Silberphosphat in Carbonat Künstlicher Apatitknochen bei anfänglicher Knochenregeneration. ACS Infect. Dis. 2021, 8, 159–169. [CrossRef]
184. Burdus, er, A.-C.; Gerasim, O.; Grumezescu, AM; Mogoanta, L.; Ficai, A.; Andronesco, E. Biomedizinische Anwendungen von Silbernanopartikeln : Ein aktueller Überblick. Nanomaterialien 2018, 8, 681. [CrossRef]
185. Rehman, MAU; Ferraris, S.; Goldmann, WH; Perero, S.; Bastan, FE; Nawaz, Q.; di Confiengo, GG; Ferraris, M.; Boccaccini, AR Antibakterielle und bioaktive Beschichtungen basierend auf Radiofrequenz-Co-Sputtern von Silber-Nanocluster-Silica-Beschichtungen auf PEEK/bioaktiven Glasschichten, erhalten durch elektrophoretische Abscheidung. ACS Appl. Mater. Interfaces 2017, 9, 32489–32497. [CrossRef]

186. Nawaz, Q.; Fastner, S.; Rehman, MAU; Ferraris, S.; Perero, S.; in Confiengo, G.G.; Yavuz, E.; Ferraris, M.; Boccaccini, AR Multifunktionale geschichtete Verbundbeschichtungen durch elektrophoretische Abscheidung und RF-Co-Sputtern für orthopädische Implantate. *Mater. Sci.* 2021, 56, 7920–7935. [CrossRef]
187. Orlowski, P.; Zmigrodzka, M.; Tomaszewska, E.; Soliwoda, K.; Czupryn, M.; Antos-Bielska, M.; Szemraj, J.; Celichowski, G.; Grobelny, J.; Krzyzowska, M. Gerbsäuremodifizierte Silbernanopartikel für die Wundheilung: Die Bedeutung der Größe. *Int J Nanomed.* 2018, 13, 991–1007. [CrossRef]
188. Paladini, F.; Pollini, M. Antimikrobielle Silbernanopartikel für die Wundheilung: Fortschritt und zukünftige Trends. *Materials* 2019, 12, 2540. [CrossRef] [PubMed]
189. Akther, T.; Mathipi, V.; Kumar, NS; Davoodbasha, M.; Srinivasan, H. Pilzvermittelte Synthese von pharmazeutisch aktiven Silbernanopartikeln und Antikrebseigenschaft gegen A549-Zellen durch Apoptose. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2019, 26, 1300–1310. [CrossRef] [PubMed]
190. Khorshidi, H.; Haddadi, P.; Raofi, S.; Badiie, P.; Nazhvani, AD Bringt die Zugabe von Silbernanopartikeln zu Leukozyten- und Thrombozytenzellen Verbessert reichhaltiges Fibrin seine Eigenschaften? *BioMed Res. Int.* 2018, 2018, 1–5. [CrossRef]
191. Jadhav, K.; Deore, S.; Dhamecha, D.; R, RH; Jagwani, S.; Jalalpure, S.; Bohara, R. Phytosynthese von Silbernanopartikeln: Charakterisierung, Biokompatibilitätsstudien und Antikrebsaktivität. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2018, 4, 892–899. [CrossRef]
192. Abdel-Fattah, WI; Ali, GW Über die Anti-Krebs-Wirkung von Silbernanopartikeln. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.* 2018, 5, 1. [CrossRef]
193. Lansdown, ABG; Mirastschijski, U.; Stubbs, N.; Scanlon, E.; Ågren, MS Zink in der Wundheilung: Theoretische, experimentelle und klinische Aspekte. *Wound Repair Regen.* 2007, 15, 2–16. [CrossRef]
194. Chasapis, CT; Loutsidou, AC; Spiliopoulou, CA; Stefanidou, ME Zink und menschliche Gesundheit: Ein Update. *Arch. Toxicol.* 2012, 86, 521–534. [CrossRef]
195. Prasad, AS Entdeckung des Zinkmangels beim Menschen: Seine Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und Krankheit. *Adv. Nutr.* 2013, 4, 176–190. [CrossRef]
196. Bashandy, SAE-M.; Omara, EAA; Ebaid, H.; Amin, MM; Soliman, MS Rolle von Zink als Antioxidans und entzündungshemmendes Mittel zur Linderung von durch Cadmium oxidativen Stress verursachten Hodenschäden bei Ratten. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2016, 6, 1056–1064. [CrossRef]
197. Kwun, I.-S.; Cho, Y.-E.; Lomeda, R.-AR; Shin, H.-I.; Choi, J.-Y.; Kang, Y.-H.; Beattie, JH Zinkmangel unterdrückt die Matrixmineralisierung und verzögert die Osteogenese vorübergehend mit Aufholeffekt, möglicherweise durch Runx-2-Modulation. *Bone* 2016, 87, 1–10. [CrossRef] [PubMed]
198. O'Connor, JP; Kanjilal, D.; Teitelbaum, M.; Lin, SS; Cottrell, JA Zink als Therapeutikum bei der Knochenregeneration. *Materials* 2020, 13, 2211. [CrossRef] [PubMed]
199. Su, Y.; Cockerill, I.; Wang, Y.; Qin, Y.-X.; Chang, L.; Zheng, Y.; Zhu, D. Zinkbasierte Biomaterialien für Regeneration und Therapie. *Trends Biotechnol.* 2019, 37, 428–441. [CrossRef] [PubMed]
200. Guo, H.; Xia, D.; Zheng, Y.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Zhou, Y. Eine reine Zinkmembran mit Abbaubarkeit und Osteogeneseförderung für gesteuerte Knochenregeneration: In-vitro- und In-vivo-Studien. *Acta Biomater.* 2020, 106, 396–409. [CrossRef]
201. Stanić, V.; Dimitrijević, S.; Antić-Stanković, J.; Mitić, M.; Jokić, B.; Plećaš, IB; Raičević, S. Synthese, Charakterisierung und antimikrobielle Aktivität von Kupfer- und Zink-dotierten Hydroxylapatit-Nanopulvern. *Appl. Surf. Sci.* 2010, 256, 6083–6089. [CrossRef]
202. Su, Y.; Wang, K.; Gao, J.; Yang, Y.; Qin, Y.-X.; Zheng, Y.; Zhu, D. Verbesserte Zytokompatibilität und antibakterielle Eigenschaft der Zinkphosphatbeschichtung auf biologisch abbaubaren Zinkmaterialien. *Acta Biomater.* 2019, 98, 174–185. [CrossRef]
203. Boyd, D.; Li, H.; Tanner, DA; Towler, MR; Wall, G. Die antibakteriellen Effekte der Zinkionenmigration aus zinkbasierten Glaspolyalkenoat-Zementen. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* 2006, 17, 489–494. [CrossRef]
204. Basnet, S.; Mathisen, M.; Strand, TA Orales Zink und häufige Infektionen im Kindesalter – ein Update. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015, 31, 163–166. [CrossRef]
205. Qamar, MA; Javed, M.; Shahid, S. Entwicklung und Untersuchung verbesserter photokatalytischer und antibakterieller Eigenschaften von 3d (Fe, Co, Ni, Mn und Cr) metalldotierte Zinkoxid-Nanopartikel. *Opt. Mater.* 2022, 126, 112211. [CrossRef]
206. Darai, R.; Dhakal, KH; Pandey, MP Wirkung der Genotyp-Umwelt-Interaktion (GEI), Korrelation und GGE-Biplot-Analyse für hochkonzentrierte, mit Eisen und Zink angereicherte Linsen und ihre agronomischen Merkmale in Multi-Umwelt-Bereichen Nepals. *Fields Interests* 2020, 24. [CrossRef]
207. Read, SA; Obeid, S.; Ahlenstiel, C.; Ahlenstiel, G. Die Rolle von Zink bei der antiviralen Immunität. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2019, 10, 696–710. [CrossRef] [PubMed]
208. Suara, RO; Crowe, JE Wirkung von Zinksalzen auf die Replikation des Respiratorischen Synzytialvirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 783–790. [CrossRef]
209. Jiang, Y.; Zhang, L.; Wen, D.; Ding, Y. Rolle physikalischer und chemischer Wechselwirkungen im antibakteriellen Verhalten von ZnO-Nanopartikeln gegen *E. coli*. *Mater. Sci. Eng. C* 2016, 69, 1361–1366. [CrossRef] [PubMed]
210. Chen, B.; Yan, Y.-L.; Liu, C.; Bo, L.; Li, G.; Wang, H.; Xu, Y.-J. Therapeutische Wirkung von Deferoxamin auf die durch Eisenüberladung induzierte Hemmung der Osteogenese in einem Zebrafischmodell. *Calcif. Tissue Res.* 2014, 94, 353–360. [CrossRef] [PubMed]
211. Ciceri, P.; Falleni, M.; Tosi, D.; Martinelli, C.; Cannizzo, S.; Marchetti, G.; Monforte, AD; Bulfamante, G.; A Block, G.; Messa, P.; et al. Therapeutische Wirkung von Eisencitrat bei der Blockierung der Kalziumablagerung in hoch Pi-kalzifizierten VSMC: Rolle der Autophagie und Apoptose. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5925. [CrossRef] [PubMed]
212. Coban, E.; Ozdogan, M.; Timuragaoglu, A. Auswirkungen von Eisenmangelanämie auf den Hämoglobin-A1c-Spiegel bei nichtdiabetischen Patienten. *Acta Haematol.* 2004, 112, 126–128. [CrossRef]

213. Li, Y.; He, H.; Yang, L.; Luo, S. Therapeutische Wirkung von Colla corii asini auf die Verbesserung von Anämie und Hämoglobinzusammensetzungen in schwangere Frauen mit Thalassämie. *Int. J. Hematol.* **2016**, *104*, 559–565. [CrossRef] [PubMed]
214. Masaldan, S.; Bush, AI; Devos, D.; Rolland, AS; Moreau, C. Das Eisen schmieden, solange es heiß ist: Eisenstoffwechsel und Ferroptose in Neurodegeneration. *Frei. Radic. Biol. Med.* **2019**, *133*, 221–233. [CrossRef]
215. Theurl, I.; Aigner, E.; Theurl, M.; Nairz, M.; Seifert, M.; Schroll, A.; Sonnweber, T.; Eberwein, L.; Witcher, DR; Murphy, AT; et al. Regulierung der Eisenhomöostase bei Anämie im Rahmen chronischer Erkrankungen und Eisenmangelanämie: Diagnostische und therapeutische Implikationen. *Blood* **2009**, *113*, 5277–5286. [CrossRef]
216. Cohen-Solal, A.; Leclercq, C.; Deray, G.; Lasocki, S.; Zambrowski, J.-J.; Mebazaa, A.; de Groote, P.; Damy, T.; Galinier, M. Eisenmangel : Ein neues therapeutisches Ziel bei Herzinsuffizienz. *Heart* **2014**, *100*, 1414–1420. [CrossRef] [PubMed]
217. Wang, Y.; Yu, L.; Ding, J.; Chen, Y. Eisenstoffwechsel bei Krebs. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 95. [CrossRef] [PubMed]
218. Wilson, BR; Bogdan, AR; Miyazawa, M.; Hashimoto, K.; Tsuji, Y. Siderophore im Eisenstoffwechsel: Vom Mechanismus zur Therapiepotenzial. *Trends Mol. Med.* **2016**, *22*, 1077–1090. [CrossRef]
219. Crielaard, BJ; Lammers, T.; Rivella, S. Targeting iron metabolic in drug discovery and delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16*, 400–423. [CrossRef] [PubMed]
220. Zhang, H.; Zhabyeyev, P.; Wang, S.; Oudit, GY Rolle des Eisenstoffwechsels bei Herzinsuffizienz: Vom Eisenmangel zur Eisenüberladung. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* **2018**, *1865*, 1925–1937. [CrossRef]
221. Ganz, T. Eisen in der angeborenen Immunität: Die Eindringlinge aushungern. *Curr. Opin. Immunol.* **2009**, *21*, 63–67. [CrossRef]
222. Machida-Sano, I.; Matsuda, Y.; Namiki, H. In-vitro-Adhäsion menschlicher dermaler Fibroblasten auf eisenvernetzten Alginatfilmen. *Biomed. Mater.* **2009**, *4*, 025008. [CrossRef]
223. Sipos, P. Bildung von sphärischen Eisen(III)-oxyhydroxid-Nanopartikeln, die durch Chitosan in wässrigen Lösungen sterisch stabilisiert werden. *Inorg. Biochem.* **2003**, *95*, 55–63. [CrossRef]
224. Haase, VH HIF-Prolylhydroxylasen als therapeutische Ziele in der Erythropoese und im Eisenstoffwechsel. *Hemodial. Int.* **2017**, *21* (Suppl. 1), S110–S124. [CrossRef]
225. Heath, JL; Weiss, JM; Lavau, CP; Wechsler, DS Eisenmangel bei Krebs – mögliche therapeutische Auswirkungen. *Nährstoffe* **2013**, *5*, 2836–2859. [CrossRef]
226. Manyapu, M.; Warraich, GJ; Kugathasan, S.; Syed, S. Zweijähriges Kind hinkt und vermutet eine nicht zufällige Verletzung. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2018**, *67*, e11. [CrossRef] [PubMed]
227. Cárdenas-Triviño, G.; Elgueta, C.; Vergara, L.; Ojeda, J.; Valenzuela, A.; Cruzat, C. Chitosan dotiert mit Nanopartikeln aus Kupfer, Nickel und Kobalt. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *104*, 498–507. [CrossRef] [PubMed]
228. Carter, K.; Lee, HJ; Na, K.-S.; Fernandes-Cunha, GM; Blanco, IJ; Djalilian, A.; Myung, D. Charakterisierung der Auswirkungen von 2D- und 3D-Kulturbedingungen auf die therapeutischen Effekte des Sekretoms menschlicher mesenchymaler Stammzellen auf die Wundheilung der Hornhaut in vitro und ex vivo. *Acta Biomater.* **2019**, *99*, 247–257. [CrossRef] [PubMed]
229. Chen, R.; Jiang, T.; She, Y.; Xu, J.; Li, C.; Zhou, S.; Shen, H.; Shi, H.; Liu, S. Auswirkungen von Kobaltchlorid, einem Hypoxie-Mimetikum, über Autophagie und Atrophie in skeletalen C2C12-Myotuben. *BioMed Res. Int.* **2017**, *2017*, 1–9. [CrossRef]
230. Chen, S.; Sun, P.; Zhao, X.; Yi, R.; Qian, J.; Shi, Y.; Wang, R. Gardenia jasminoides hat therapeutische Wirkungen auf L-NNA-induzierte Hypertonie in vivo. *Mol. Med. Rep.* **2017**, *15*, 4360–4373. [CrossRef]
231. de Laia, AGS; Barrioni, BR; Valverde, TM; de Goes, AM; de Sá, MA; Pereira, MDM Therapeutisches Kobaltion, eingearbeitet in Polyvinylalkohol/bioaktive Glasgerüste für die Gewebezüchtung. *J. Mater. Sci.* **2020**, *55*, 8710–8727. [CrossRef]
232. Erukainure, OL; Ijomone, OM; Oyebode, O.; Chukwuma, CI; Aschner, M.; Islam, S. Hyperglykämie-induzierte oxidative Hirnschädigung : Therapeutische Wirkungen einer Cola-nitida-Infusion gegen Redox-Ungleichgewicht, neuronale Schädigungen des Kleinhirns und hochregulierte Nrf2- Expression bei Ratten mit Typ-2-Diabetes. *Food Chem. Toxicol.* **2019**, *127*, 206–217. [CrossRef]
233. Fucich, EA; Paredes, D.; A Morilak, D. Therapeutische Effekte des Extinktionslernens als Modell der Expositionstherapie bei Ratten. *Neuropsychopharmacology* **2016**, *41*, 3092–3102. [CrossRef]
234. Zheng, Y.; Yang, Y.; Deng, Y. Duale therapeutische Biokeramik mit Kobaltanteil beschleunigt die Regeneration von Knochengewebe. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *99*, 770–782. [CrossRef]
235. Iqbal, S.; Fakhar-E-Alam, M.; Atif, M.; Amin, N.; Alimgeer, K.; Ali, A.; Ahmad, AU; Hanif, A.; Farooq, WA Strukturelle, morphologische, antimikrobielle und in vitro photodynamische therapeutische Bewertungen neuartiger Zn²⁺-substituierter Kobaltferrit- Nanopartikel. *Results Phys.* **2019**, *15*, 102529. [CrossRef]
236. Kwak, J.; Choi, SJ; Oh, W.; Yang, YS; Jeon, HB; Jeon, ES Kobaltchlorid verstärkt die entzündungshemmende Wirkung von aus menschlichem Nabelschnurblut gewonnenen mesenchymalen Stammzellen über den ERK-HIF-1 α -MicroRNA-146a-vermittelten Stammzellen. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *2018*, 1–12. [CrossRef] [PubMed]
237. Li, Z.; Li, Z.; Chen, L.; Hu, Y.; Hu, S.; Miao, Z.; Sun, Y.; Besenbacher, F.; Yu, M. Polyethylenglykol-modifizierte Kobaltsulfid- Nanoschichten für leistungsstarke photothermische Umwandlung und photoakustische/magnetische Resonanzbildgebung. *Nano Res.* **2018**, *11*, 2436–2449. [CrossRef]
238. Silva, LHA; Cruz, FF; Morales, MM; Weiss, DJ; Rocco, PRM Magnetisches Targeting als Strategie zur Verstärkung therapeutischer Effekte von mesenchymalen Stromazellen. *Stem Cell Res. Ther.* **2017**, *8*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
239. Zhao, J.; Liu, Y.; Sun, J.; Zhu, H.; Chen, Y.; Dong, T.; Sang, R.; Gao, X.; Yang, W.; Deng, Y. Magnetisch zielgerichtetes, auf Kobalt-Nanodrähten basierendes multifunktionales therapeutisches System zur Krebsbehandlung und Angiogenese. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2020**, [CrossRef] [PubMed]

240. Rosenberg, EC; Patra, PH; Whalley, BJ Therapeutische Effekte von Cannabinoiden in Tiermodellen von Anfällen, Epilepsie, Epileptogenese und epilepsiebedingte Neuroprotektion. *Epilepsy Behav.* 2017, 70, 319–327. [CrossRef]
241. Tende, JA; Ezekiel, I.; Dikko, AAU; Goji, ADT Wirkung von ethanolischem Blätterextrakt von *Moringa o. Oleifera* auf den Blutzuckerspiegel von Streptozocin-induzierten Diabetikern und normoglykämischen Wistar-Ratten. *Br. J. Pharmacol. Toxicol.* 2011, 2, 1–4. Online verfügbar: <https://www.airitilibrary.com/Publication/alDetailedMesh?docid=20442467-201102-201507070011-201507070011-1-4> (abgerufen am 7. April 2022).
242. Chang, EL; Simmers, C.; Knight, DA Kobaltkomplexe als antivirale und antibakterielle Wirkstoffe. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1711–1728. [CrossRef]
243. Arun, T.; Verma, SK; Panda, PK; Joseyphus, J.; Jha, E.; Akbari-Fakhrabadi, A.; Sengupta, P.; Ray, D.; Benitha, V.; Jeyasubramanyan, K.; et al. Ein leicht synthetisiertes neuartiges hybrides Graphenoxid/Kobaltferrit-Oberflächenbeschichtungsmaterial auf Basis magnetischer Nanopartikel hemmt den bakteriellen Sekretionsprozess und hat eine antibakterielle Wirkung. *Mater. Sci. Eng. C* 2019, 104, 109932. [CrossRef]
244. Afrin, S.; Giampieri, F.; Gasparrini, M.; Forbes-Hernandez, TY; Varela-López, A.; Quiles, JL; Mezzetti, B.; Battino, M. Chemo-präventive und therapeutische Wirkungen essbarer Beeren: Ein Schwerpunkt auf der Prävention und Behandlung von Dickdarmkrebs. *Molecules* 2016, 21, 169. [CrossRef]
245. Baye, E.; Ukropcova, B.; Ukropec, J.; Hipkiss, A.; Aldini, G.; De Courten, B. Physiologische und therapeutische Wirkungen von Carnosin auf kardiometabolisches Risiko und Krankheit. *Amino Acids* 2016, 48, 1131–1149. [CrossRef]
246. Chakrawarti, L.; Agrawal, R.; Dang, S.; Gupta, S.; Gabrani, R. Therapeutische Wirkungen von EGCG: Eine Patentübersicht. *Expertenmeinung. Ther. Pat.* 2016, 26, 907–916. [CrossRef]
247. Dalecki, AG; Crawford, CL; Wolschendorf, F. Kupfer und Antibiotika. *Adv. Microb. Physiol.* 2017, 70, 193–260. [CrossRef] [PubMed]
248. Giampietro, R.; Spinelli, F.; Contino, M.; Colabufo, NA Die zentrale Rolle von Kupfer bei der Neurodegeneration: Eine neue Strategie für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. *Mol. Pharm.* 2018, 15, 808–820. [CrossRef] [PubMed]
249. Islam, W.; Fang, J.; Imamura, T.; Etrych, T.; Subr, V.; Ulbrich, K.; Maeda, H. Die Verstärkung der verbesserten Permeabilität und des Retentionseffekts mit Stickoxid-generierenden Wirkstoffen verbessert die therapeutischen Wirkungen von Nanomedikamenten. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2018, 17, 2643–2653. [CrossRef] [PubMed]
250. Li, X.; Lin, Z.; Zhang, B.; Guo, L.; Liu, S.; Li, H.; Zhang, J.; Ye, Q. γ -Element sensibilisiert hepatozelluläre Karzinomzellen für Oxaliplatin, indem es den durch Oxaliplatin induzierten Abbau des Kupfertransporters 1 verhindert. *Sci. Rep.* 2016, 6, 21010. [CrossRef]
251. Liu, C.; Wang, D.; Zhang, S.; Cheng, Y.; Yang, F.; Xing, Y.; Xu, T.; Dong, H.; Zhang, X. Biologisch abbaubare biomimische Kupfer-/Mangansilikat-Nanosphären für chemodynamische/photodynamische synergistische Therapie mit gleichzeitiger Glutathionverarmung und Hypoxielinderung. *ACS Nano* 2019, 13, 4267–4277. [CrossRef]
252. Liu, Y.; Guo, Z.; Li, F.; Xiao, Y.; Zhang, Y.; Bu, T.; Jia, P.; Zhe, T.; Wang, L. Multifunktionale magnetische Kupferferrit-Nanopartikel als Fenton-ähnliche Reaktion und Nahinfrarot-Photothermiemittel für die synergetische antibakterielle Therapie. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 31649–31660. [CrossRef]
253. Tao, W.; Zeng, X.; Wu, J.; Zhu, X.; Yu, X.; Zhang, X.; Zhang, J.; Liu, G.; Mei, L. Polydopaminbasierte Oberflächenmodifizierung neuartiger Nanopartikel-Aptamer-Biokonjugate zur In-vivo-Bekämpfung von Brustkrebs und zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung. *Theranostics* 2016, 6, 470–484. [CrossRef]
254. Lu, X.; Gao, S.; Lin, H.; Yu, L.; Han, Y.; Zhu, P.; Bao, W.; Yao, H.; Chen, Y.; Shi, J. Bioinspirierte Kupfer-Einzelatom-Katalysatoren für die tumorparallele katalytische Therapie. *Adv. Mater.* 2020. [CrossRef]
255. Oliver, S.; Vittorio, O.; Cirillo, G.; Boyer, C. Verstärkung der therapeutischen Wirkung von Polyphenolen mit Makromolekülen. *Polym. Chem.* 2016, 7, 1529–1544. [CrossRef]
256. Rao, PV; Krishnan, KT; Salleh, N.; Gan, SH Biologische und therapeutische Wirkungen von Honig von Honigbienen und stachellosen Bienen: Eine vergleichende Übersicht. *Rev. Bras. de Farm.* 2016, 26, 657–664. [CrossRef]
257. Yu, C.; Qian, L.; Ge, J.; Fu, J.; Yuan, P.; Yao, SCL; Yao, SQ Zellpenetrierendes Poly(disulfid) unterstützte intrazelluläre Abgabe von mesoporösen Silica-Nanopartikeln zur Hemmung der miR-21-Funktion und Erkennung nachfolgender therapeutischer Effekte. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 9272–9276. [CrossRef] [PubMed]
258. Ruiz-Clavijo, A.; Hurt, AP; Kotha, AK; Coleman, NJ Wirkung von Calcium-Precursor auf die Bioaktivität und Biokompatibilität von Sol-Gel-abgeleitete Gläser. *J. Funct. Biomater.* 2019, 10, 13. [CrossRef] [PubMed]
259. Tokuda, E.; Furukawa, Y. Kupferhomöostase als therapeutisches Ziel bei amyotropher Lateralsklerose mit SOD1-Mutationen. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 636. [CrossRef] [PubMed]
260. Xi, J.; Wei, G.; An, L.; Xu, Z.; Xu, Z.; Fan, L.; Gao, L. Kupfer/Kohlenstoff-Hybrid-Nanozym: Anpassung der katalytischen Aktivität durch das Kupfer-Staat für antibakterielle Therapie. *Nano Lett.* 2019, 19, 7645–7654. [CrossRef]
261. Lun, X.; Wells, JC; Grinshtein, N.; King, JC; Hao, X.; Dang, N.-H.; Wang, X.; Aman, A.; Uehling, D.; Datti, A.; et al. Disulfiram in Kombination mit Kupfer verstärkt die therapeutische Wirkung von Temozolomid zur Behandlung von Glioblastomen. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 3860–3875. [CrossRef]
262. Barrioni, BR; Naruphontjirakul, P.; Norris, E.; Li, S.; Kelly, NL; Hanna, JV; Stevens, MM; Jones, JR; Pereira, MDM Auswirkungen der Manganeinlagerung auf die Morphologie, Struktur und Zytotoxizität sphärischer bioaktiver Glasnanopartikel. *J. Colloid Interface Sci.* 2019, 547, 382–392. [CrossRef]
263. Shin, S.-W.; Choi, C.; Lee, G.-H.; Son, A.; Kim, S.-H.; Park, HC; Batinic-Haberle, I.; Park, W. Mechanismus der Antitumor- und radiosensibilisierenden Wirkung eines Manganporphyrins, MnHex-2-pyP. *Antioxidantien-Redoxsignal.* 2017, 27, 1067–1082. [CrossRef]

264. Sheng, Y.; Li, H.; Liu, M.; Xie, B.; Wei, W.; Wu, J.; Meng, F.; Wang, HY; Chen, S. Eine Mangan-Superoxid-Dismutase aus *Thermus thermophilus* HB27 unterdrückt Entzündungsreaktionen und lindert experimentell induzierte Colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019, 25, 1644–1655. [CrossRef]
265. Xiang, J.; Zhang, J.; Cai, X.; Yang, F.; Zhu, W.; Zhang, W.; Cai, M.; Yu, Z.; Li, X.; Wu, T.; et al. Bilobalid schützt Astrozyten vor oxidativen Schäden durch Sauerstoff- und Glukosemangel, indem es die Mangan-Superoxiddismutase hochreguliert. *Phytother Res.* 2019, 33, 2329–2336. [CrossRef]
266. Zhou, B.; Zhao, J.; Qiao, Y.; Wei, Q.; He, J.; Li, W.; Zhong, D.; Ma, F.; Li, Y.; Zhou, M. Simultane multimodale Bildgebung und photothermische Therapie mittels renal eliminierbarer, mit Mangan dotierter Nanopunkte aus Kupfersulfid. *Appl. Mater. Today* 2018, 13, 285–297. [CrossRef]
267. Barrioni, BR; Norris, E.; Li, S.; Naruphontjirakul, P.; Jones, JR; Pereira, MDM Osteogenes Potenzial von bioaktiven Sol-Gel-Gläsern Mangan enthaltend. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2019, 30, 1–15. [CrossRef]
268. Cho, MH; Choi, E.-S.; Kim, S.; Goh, S.-H.; Choi, Y. Redox-responsive Mangandioxid-Nanopartikel für verbesserte MR Bildgebung und Strahlentherapie bei Lungenkrebs. *Front. Chem.* 2017, 5, 109. [CrossRef] [PubMed]
269. da Silva, LHA; Antunes, MA; Dos Santos, CC; Weiss, DJ; Cruz, FF; Rocco, PRM Strategien zur Verbesserung der therapeutischen Auswirkungen mesenchymaler Stromazellen bei Atemwegserkrankungen. *Stem Cell Res. Ther.* 2018, 9, 1–9. [CrossRef]
270. Ding, X.; Liu, J.; Li, J.; Wang, F.; Wang, Y.; Song, S.; Zhang, H. Mit Polydopamin beschichtete Manganoxid-Nanopartikel mit ultrahoher Relaxivität als Nanotheranostika für die durch Magnetresonanztomographie gesteuerte synergetische Chemo-/Photothermaltherapie. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2016, 7, 6695–6700. [CrossRef] [PubMed]
271. Ollivier, A.; Foresti, R.; El Ali, Z.; Martens, T.; Kitagishi, H.; Motterlini, R.; Rivard, M. Design und biologische Bewertung von Mangan- und Ruthenium-basierten hybriden CO-RMs (HYCOs). *ChemMedChem* 2019, 14, 1684–1691. [CrossRef] [PubMed]
272. Wang, P.; Liang, C.; Zhu, J.; Yang, N.; Jiao, A.; Wang, W.; Song, X.; Dong, X. Manganbasierte Nanoplatteform als metallionenverstärkter ROS-Generator für kombinierte chemodynamische/photodynamische Therapie. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 41140–41147. [CrossRef]
273. Feng, Y.; Ding, D.; Sun, W.; Qiu, Y.; Luo, L.; Shi, T.; Meng, S.; Chen, X.; Chen, H. Magnetische Manganoxid-Sweetgum-Ball-Nanosphären mit großen Mesoporen regulieren Tumormikroumgebungen für eine verbesserte Tumor-Nanotheranostik. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2019, 11, 37461–37470. [CrossRef]
274. Fu, L.-H.; Hu, Y.-R.; Qi, C.; He, T.; Jiang, S.; Jiang, C.; He, J.; Qu, J.; Lin, J.; Huang, P. Biologisch abbaubare Mangan-dotierte Calciumphosphat-Nanotheranostika für eine durch nachweisbare Kaskadenreaktionen verstärkte Anti-Tumor-Therapie. *ACS Nano* 2019, 13, 13985–13994. [CrossRef]
275. Kim, J.; Kim, HY; Song, SY; Go, S.-H.; Sohn, HS; Baik, S.; Soh, M.; Kim, K.; Kim, D.; Kim, H.-C.; et al. Synergistische Sauerstoffproduktion und Beseitigung reaktiver Sauerstoffspezies durch mit Manganferriit/Ceria dekorierte Nanopartikel zur Behandlung von rheumatoider Arthritis. *ACS Nano* 2019, 13, 3206–3217. [CrossRef]
276. He, T.; Qin, X.; Jiang, C.; Jiang, D.; Lei, S.; Lin, J.; Zhu, W.-G.; Qu, J.; Huang, P. Tumor-pH-reaktive, metastabile Mangansulfid-Nanotheranostik für eine nachweisbare, mit Schwefelwasserstoffgas-therapie vorbereitete chemodynamische Therapie. *Theranostics* 2020, 10, 2453–2462. [CrossRef]
277. Nawaz, Q.; Rehman, MAU; Burkovski, A.; Schmidt, J.; Beltran, A. M.; Shahid, A.; Albert, N.K.; Peukert, W.; Boccaccini, AR Synthese und Charakterisierung von Mangan enthaltenden mesoporösen bioaktiven Glasnanopartikeln für biomedizinische Anwendungen. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2018, 29, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
278. Hou, L.; Tian, C.; Yan, Y.; Zhang, L.; Zhang, H.; Zhang, Z. Manganbasierter Nanoaktivator optimiert die Krebsimmuntherapie über die Stärkung der angeborenen Immunität. *ACS Nano* 2020, 14, 3927–3940. [CrossRef] [PubMed]
279. Lüthen, F.; Bulnheim, U.; Müller, PD; Rychly, J.; Jesswein, H.; Nebe, JB Einfluss von Manganionen auf das zelluläre Verhalten menschlicher Osteoblasten in vitro. *Biomol. Eng.* 2007, 24, 531–536. [CrossRef] [PubMed]
280. Fujitani, W.; Hamada, Y.; Kawaguchi, N.; Mori, S.; Daito, K.; Uchinaka, A.; Matsumoto, T.; Kojima, Y.; Daito, M.; Nakano, T.; et al. Synthese von Hydroxylapatit mit Mangan und Bewertung seiner Biokompatibilität. *Nano Biomed.* 2010, 2, 37–46. [CrossRef]

