

Aus der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
der Universität Würzburg

Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. B. Klaiber

**Untersuchungen zum Abbindeverhalten und den mechanischen
Eigenschaften von Bruschiit-bildenden mineralischen
Knochenzementen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt

von
Mariusz Krönung
Würzburg, Mai 2008

Referent: Priv.- Doz. Dr. Uwe Gbureck

Koreferent: Prof. Dr. Alfred Renk

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2008

Der Promovend ist Zahnarzt

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. KENNTNISSTAND	6
2.1 Calciumphosphate	6
2.1.1 MCPM	6
2.1.2 DCPD	7
2.1.3 DCPA	7
2.1.4 α - Tricalciumphosphat	8
2.1.5 β - Tricalciumphosphat	8
2.1.6 Hydroxylapatit.....	9
2.2 Calciumphosphatzemente	9
2.2.1 Bruschit bildende Zemente.....	11
2.2.2 Apatit bildende Zemente.....	12
2.2.3 Aktivierung durch Mahlung	13
2.2.4 Einsatz von Additiven	14
2.2.5 Variation des Pulver/Flüsskeits-Verhältnisses (PLR).....	14
2.3 Mechanische Eigenschaften von Calciumphosphatzementen	15
2.4 Biokompatibilität und Auflösungsverhalten von Bruschit- Zementen	16
2.5 Alterung von ausgehärteten Bruschit- Zementen	17
2.6 Calciumphosphate in vivo und in vitro	18
3. MATERIAL UND METHODE	21
3.1 Herstellung von β- Tricalciumphosphat	21
3.2 Aktivierung in der Planetenmühle	22
3.2.1 Technische Informationen	22
3.2.2 Durchführung der Mahlung.....	23
3.3 Röntgendiffraktometrie (XRD)	23
3.4 Herstellung von Calciumphosphat- Zementen	24
3.5 Herstellung der Probenkörper	25
3.6 Anwendungsrelevante Eigenschaften	26
3.6.1 Bestimmung der Verarbeitungszeit (VZ).....	26
3.6.2 Bestimmung der Druckfestigkeit	26
3.6.3 Dichteberechnung	27
4. ERGEBNISSE	29

4.1 Variation der Sintertemperatur	29
4.1.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten.....	29
4.1.2 Pulvercharakterisierung der Rohpulver	30
4.1.3 Zementbildung mit Wasser.....	31
4.1.4 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	31
4.1.5 Zementbildung mit Citronensäure.....	33
4.1.6. Charakterisierung der abgebundenen Zemente	33
4.1.7 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	34
4.1.8 Zementbildung mit Phosphorsäure.....	36
4.1.9 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	37
4.1.10 Zementbildung bei Veränderung der Phosphorsäurekonzentration	38
4.1.11 Pulvercharakterisierung der abgebundenen Zemente.....	40
4.2 Variation der Stöchiometrie der Pulvermischung	41
4.2.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten.....	41
4.2.2 Zementbildung mit Wasser.....	43
4.2.3 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	44
4.2.4 Zementherstellung mit Citronensäure.....	45
4.2.5 Charakterisierung der abgebundenen Zemente	46
4.2.6 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	46
4.2.7 Zementbildung mit Phosphorsäure.....	47
4.2.8 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	48
4.3 Variation von Sintertemperatur und Stöchiometrie der Pulvermischung ...	49
4.3.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten.....	49
4.3.2 Pulvercharakterisierung der Rohpulver	51
4.3.3 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	52
4.4 Variation der Mahlbedingungen in der Planetenmühle	52
4.4.1 Herstellungskriterien.....	52
4.4.2 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	53
4.5 Reaktion mit verschiedenen Mengen an MCPM	56
4.5.1 Herstellungskriterien.....	56
4.5.2 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit.....	56
4.5.3 Charakterisierung der abgebundenen Pulver	57
5. DISKUSSION	60
5.1 Reaktivität der Zementedukte und Abbindeverhalten	60

5.2 Betrachtung der Verarbeitungsqualitäten	62
5.3 Mechanische Eigenschaften von CPC.....	63
5.4 Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit und Porosität	65
5.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse	68
6. ZUSAMMENFASSUNG	69
7. LITERATURVERZEICHNIS	70

Abkürzungen

CPC	Calciumphosphat Zement
CaP	Calciumphosphat(e)
CS	Compressive strength (Druckfestigkeit)
CSD	critical size defect
CSH	Calciumsulfat- Hemihydrat
TTCP	Tetracalciumphosphat
DCPA	Calciumhydrogenphosphat (Monetit)
DCPD	Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (Bruschit)
TCP	Tricalciumphosphat
HA	Hydroxylapatit
Hap	präzipitiertes Hydroxylapatit
CDHA	calciumdefizitärer Hydroxylapatit
OCP	Octacalciumphosphat
XRD	X-ray diffraction (Röntgendiffraktometrie)
REM	Rasterelektronenmikroskopie
PLR	Pulver / Flüssigkeits-Verhältnis
PPA	Polyphosphoric acid 118% (Polyphosphorsäure 118)
MA	mechanisch aktiviert(e)
PLA	Polylactic acid
PGA	Polyglycolic acid
VZ	Verarbeitungszeit

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die klinische Medizin hat einen hohen Bedarf an Knochensubstitutionsmaterialien. Traumata, beispielsweise unfallbedingte komplizierte Brüche, pathologische Infektionen, Entzündungen, Extraktionen auch im Rahmen einer Sanierung vor Radiatio oder atrophische Kieferkämme nach Zahnverlust führen häufig zu Defekten im Knochenbereich, die durch adäquate Materialien aufgefüllt werden müssen. Vor allem in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie besteht Bedarf bei genetisch bedingten Dysplasie- Operationen oder Osteotomien an Ober- und/ oder Unterkiefer ^[1]. Dabei steht immer im Vordergrund, den Spagat zwischen der Biokompatibilität des Werkstoffes einerseits und der Belastung für den Patienten andererseits so gering wie möglich zu halten.

Die konventionellste Methode, um Knochen zu ersetzen, ist die Transplantation körpereigenen Spendergewebes. Als vorteilhaft hat sich erwiesen, dass bei dieser Art der Knochenverpflanzung keinerlei Abstoßungsreaktionen stattfinden und das Risiko, mit pathogenem Material infiziert zu werden, ausgeschlossen wird ^[2]. Der Eingriff zur Gewebeentnahme birgt allerdings immer das Risiko, dass es zu Beeinträchtigungen kommt - nicht einmal unbedingt durch den Materialverlust, sondern durch den Eingriff selbst. Bei einer Entnahme aus dem Hüftbereich (*Spina iliaca anterior superior*) kommt es speziell bei Frauen zu einer optischen Beeinträchtigung durch Narbenzüge. Der Knochen ist gleichzeitig geschwächt, das Becken ist somit frakturgefährdet. Ebenso kommt es zu massiven Blutungen aus dem Markraum des Beckens, wodurch eine Hämatombildung ausgelöst wird. Falls es intraoperativ zu einer Verletzung des *Nervus cutaneus lateralis* kommt, bleibt den Patienten eine sensible Stelle am Oberschenkel erhalten. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass das optimale Material, der körpereigene Knochen, nur in begrenztem Maße zur Verfügung steht. Ein weiterer - oftmals vergessener - Nachteil der autogenen Transplantation ist die Tatsache, dass mit dem vitalen Körpergewebe neben aktiven Osteoblasten auch aktive Osteoklasten in das Operationsgebiet mit eingebracht werden. Speziell im zahnärztlichen Aufgabenbereich kann dies dazu führen, dass es nicht nur zu einer hohen Resorptionsrate kommen kann ^[3]. Im Extremfall können sogar Zähne resorbiert werden, weil die Osteoklasten keinen Unterschied zwischen Zahnhartgewebe und Knochen machen.

Eine weitere Möglichkeit, bei geringem Knochenangebot, diesen zu vermehren, bietet die Callusdistraktion. Das Prinzip stammt von Codivilla ^[4, 5], er korrigierte Extremitäten mit unterschiedlicher Länge. Als Pionier der Callusdistraktion ist aufgrund seiner Veröffentlichung 1923 August Bier zu nennen ^[6]. Bei der Callusdistraktion wird durch eine gezielte Osteotomie ein kleiner Spalt von 1 bis 2 mm Breite gebildet. Hier kommt es zu einer Einblutung und im weiteren Heilungsverlauf zu Bildung eines bindegewebigen Kallus. Dieser „Frakturkallus“ wird mittels eines Distraktors gedehnt und der Knochen in die Höhe gezogen.

Ein Spezialfall der autogenen Transplantation ist die syngene Transplantation. Hierzu zählt die Übertragung (Transplantation) von lebenden Zellen, Geweben oder Organen zwischen genetisch identischen Individuen. Dazu gehören eineiige Zwillinge oder Tiere desselben Inzuchtstammes. In der Humanmedizin findet die syngene Transplantation nur bei Organübertragung zwischen eineiigen Zwillingen statt und bildet daher eine seltene Ausnahme. Bei einer Allotransplantation stammt das transplantierte Material nicht vom Patienten selbst, sondern von einem geeigneten Spender, d. h. die Gewebe sollten möglichst einen hohen Grad an gemeinsamen Merkmalen besitzen. Ein weiteres, in unserem Zeitalter immer ernster zu nehmendes Risiko, ist das der viralen Infektion mit Krankheiten wie Hepatitis B und C oder HIV, die mit dem fremden Knochen übertragen werden können ^[7]. Die xenogene Methode bezieht sich auf Gewebe, das von Individuen verschiedener Spezies stammt, also eine Transplantation von artfremden Zellen, Geweben oder Organen. Voraussetzungen hierfür sind eine entsprechende Präparation des Implantats bzw. eine starke Immunsuppression, da sich die Immunsysteme artfremder Spezies sehr stark voneinander abgrenzen. Am bekanntesten sind hierbei Herzklappen aus porkinen Zellen ^[8]. Diese so genannte alloplastische Methode ist eine neue Alternative zum bisherigen Standard der autogenen Transplantation.

Die Tauglichkeit eines synthetischen Werkstoffes zum Einsatz als Biomaterial erklärt sich zum einen über die funktionale Kompatibilität zum Organ oder Gewebe, das substituiert werden soll, d.h., der verwendete Werkstoff muss hinsichtlich wesentlicher Charakteristika wie Festigkeit, Elastizität und Plastizität oder der Durchlässigkeit für verschiedene Substanzen dem zu ersetzenden biologischen Gewebe hinreichend ähnlich sein ^[9]. Darüber hinaus soll er diese Eigenschaften möglichst für die gesamte

Verweildauer im Körper, mindestens aber über einen hinreichend langen Zeitraum bis zu einem möglichen Ersatz, aufweisen. Zum anderen ist die biologische Verträglichkeit, eine entscheidende Voraussetzung für die Eignung eines Biomaterials ^[10]. Das bedeutet, dass ein Material auch längerfristig möglichst geringe pathologische Auswirkungen auf das umliegende Gewebe haben darf. Limitierende Faktoren der Biokompatibilität sind Entzündungsprozesse wie auch immunologische Reaktionen. Zu den kurz- und längerfristigen unerwünschten Folgen des Einsatzes eines Biomaterials gehören mechanische Reizungen wie Druckschmerz, persistierende Entzündungen, toxikologische und mutagene Effekte, Allergien und Infektionen. Eine kaskadenartige Aufreihung dieser Reaktionen kann neben den irritativen Phänomenen auf das Körpergewebe auch die Funktion des Materials beeinflussen sowie zum Versagen des Implantats führen ^[11].

Ein wichtiges Unterscheidungskriterium ist die Klassifizierung in einerseits nicht resorbierbare, diese sollen den Knochen oder beispielsweise ein Organ dauerhaft ersetzen und andererseits resorbierbare Materialien. Im Idealfall wird hier der eingesetzte Stoff abgebaut und durch körpereigenes Material ersetzt, wobei chemische und biologische Prozesse eine wichtige und erwünschte Rolle spielen. Zu diesen zählen beispielsweise Polymere aus Glykolsäure oder Dioxanon ^[12, 13], die als chirurgische Nahtmaterialien bei Operationen eingesetzt werden, bei denen eine Entfernung der Naht nach der Verheilung der vernähten Körperöffnung unzweckmäßig ist. Beispiel für ein gering resorbierbares Biomaterial ist Hydroxylapatit (HA), ein auf Calciumphosphat basierender Werkstoff zum Knochenersatz. Dabei orientiert sich die Forschung an der Struktur des Knochens. Dessen Bestandteile sind Nanokristallite aus HA (das "Knochenmineral" ist verantwortlich für die Härte), zusammen mit Nano-Fasern aus Kollagen, das als Protein verantwortlich für die Elastizität des Knochens ist ^[14]. Durch geeignete chemische Verfahren lässt sich das Knochenmineral Calciumphosphat in nanokristalliner Form und identischer chemischer Zusammensetzung herstellen ^[15].

Die Wechselwirkungen zwischen Biomaterialien und Knochengewebe können unterschiedlicher Natur sein. Die osteokonduktive Wirkung tritt bei einer porösen Struktur auf, wobei die poröse Struktur des Implantats als Referenz einer Knocheneinsprossung dient ^[16]. Ein weiterer hervorzuhebender Effekt ist die

Aktivierung der Knochenneubildung durch das Biomaterial. Der Terminus der Biodegeneration steht für den Abbau von Implantaten, die in den Körper eingebracht worden sind. Im Vordergrund steht hier die Hydrolyse abbaubarer Kunststoffe auf Polylactid- / Polycycolidbasis (PLA, PGA) ^[17, 18]. Ein ähnlicher Prozess findet beim Abbau von Calciumphosphatkeramiken durch chemische Lyse oder makrophagenvermittelte Phagozytose statt. Versuchsreihen mit Calciumphosphat als Biomaterial wurden erstmals Mitte der `20iger Jahre dokumentiert. Albee und Morrison injizierten Kaninchen in entsprechend präparierten Knochendefekten Hydroxylapatit ^[19]. Bei diesem experimentellen Versuch konnte festgestellt werden, dass die Injektion von Hydroxylapatit die Knochenneubildung stimuliert und die lokale Kallusbildung fördert. Fast 50 Jahre später wurden zylindrische Implantate (5 x 15,5 mm) aus sieben Calciumphosphatkeramiken verschiedener Zusammensetzung ohne Fixierung in die Tibia von Hunden implantiert, nach 6 Wochen Verweilzeit entnommen und histologisch untersucht ^[20]. Das Fazit dieser Untersuchung war beispielsweise die optimale Zusammensetzung des Calciumphosphats, nämlich das Tricalciumphosphat, sicherzustellen, das im Gegensatz zu HA in vivo resorbierbar ist. Ebenso zeigte sich in weiteren Versuchsreihen, dass die besten Ergebnisse mit porösem Material erzielt werden konnten, da hier die Keramik durch mineralisiertes Knochengewebe ersetzt wurde. Aufschluss über die Belastbarkeit gaben Untersuchungen mit segmentförmigen Implantaten, die in die Tibia von Hunden eingesetzt und mit AO-Platten bzw. mit Schienen extracutan für etwa 8–10 Wochen fixiert wurden. Während Implantate mit 75% Porosität nach Aufhebung der Fixierung der Belastung nicht standhielten, konnten solche mit 45% Porosität physiologisch belastet werden ^[21].

Brown und Chow entwickelten 1983 den ersten in situ abbindenden Calcium- Phosphat-Zement ^[22]. Gerade bei uneinheitlichen Knochendefekten, die sich nicht mit vorgefertigten Implantaten auffüllen lassen, wird der besondere Vorteil von Zementen deutlich. Im Gegensatz zu den gesinterten Formkörpern oder Granulaten kann durch die gute Adaptierbarkeit, bedingt durch die Pastenkonsistenz, jeder Hohlraum oder jede Unebenheit ausgeglichen werden. Durch die bearbeitungsfreundliche Abbindezeit verbleibt genügend Zeit bis zur Aushärtung in ein strukturell stabiles Implantat. Die gute Biokompatibilität erleichtert den Umbau des Werkstoffes zum Hartgewebe erheblich. Besonders ist hier auch, dass die Abbindung bzw. Aushärtung ohne Volumenschwindung stattfindet. Die Abbindereaktion beruht auf der unterschiedlichen

Löslichkeit von Zementedukten und dem Reaktionsprodukt. Nach Art des Endprodukts werden zwei Zementtypen unterschieden: im neutralen oder basischen pH-Wert-Bereich bildet sich Hydroxylapatit mit nur geringer Löslichkeit *in vivo*, im sauren Bereich ($\text{pH} < 4.2$) wird Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (Bruschit) gebildet. Zur Herstellung von Bruschit-Zementen wird beispielsweise Phosphorsäure oder primäres Calciumphosphat ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$, MCPM) hinzugefügt, um den erforderlichen sauren pH-Wert von $< 4,2$ einzustellen. Der Vorteil von Bruschit gegenüber Hydroxylapatit liegt im Wesentlichen darin, dass es thermodynamisch im physiologischen Milieu resorbierbar ist, was in zahlreichen *in vivo* und *in vitro* Studien gezeigt werden konnte [62, 79]. Nachteilig gegenüber HA bildenden Zementen ist einerseits die sehr schnelle Abbindereaktion von Bruschit-Zementen, die oftmals den Einsatz von Abbindeverzögerern (Citrate, Pyrophosphate, Sulfate) [56, 57] notwendig macht, sowie die wesentlich schlechteren mechanischen Eigenschaften der abgebundenen Bruschit-Matrix.

Die vorliegende Arbeit verfolgte als Ziel die Untersuchung des Abbindeverhaltens und der Druckfestigkeit von Bruschit-bildenden Biozementen, um Werkstoffe mit verbesserten mechanischen Eigenschaften zu erhalten. Ausgangsstoff ist jeweils gesintertes β -Tricalciumphosphat, das sowohl durch Verwendung einer sauren MCPM-Komponente als auch durch den Einsatz von Phosphorsäure als Anmischflüssigkeit zur Reaktion gebracht wurde. Untersucht wurde der Einfluss von Herstellungsparametern der β -TCP Komponente, etwa der molaren Zusammensetzung, Sintertemperatur oder Mahlbedingungen sowie unterschiedliche Anmischflüssigkeiten und Stoffmenge der reaktiven MCPM-Komponente. Im Focus stand die Auswirkung der einzelnen Testparameter auf die Verarbeitungsqualität, Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit. Bei Letzterer wurde versucht, durch Variation der Herstellungsbedingungen höhere Druckfestigkeiten zu erzielen, als bisher in der Literatur für Bruschit-Zemente angegeben wurden. Die Herstellung erfolgte dabei ohne Vorkompression der Paste, um eine anwendungsnahe Aussage zu den mechanischen Eigenschaften treffen zu können. Die Umsetzung der Ausgangsprodukte zu den abgebundenen Zementen wurde durch Röntgendiffraktometrie (XRD) ermittelt.

2. KENNTNISSTAND

2.1 Calciumphosphate

Eine wichtige Grundsubstanz bei der Bildung von Calciumphosphaten ist die Orthophosphorsäure H_3PO_4 . Sie kann unter Abspaltung von Wasserstoff in 3 Schritten dissoziiert werden:



Dabei entstehen nacheinander primäre (Dihydrogenphosphat), sekundäre (Hydrogenphosphat) und tertiäre Phosphate (Phosphat PO_4^{3-}). In unterschiedlicher Massenkombination kann Phosphorsäure zusammen mit Calcium in die in Tabelle 1 dargestellten Calciumphosphatverbindungen synthetisiert werden. Alle Calciumphosphate gehören dem Dreistoffsystem $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ an ^[23]. Die Einteilung erfolgt nach stöchiometrischer Zusammensetzung anhand festgesetzter Ca:P- Verhältnisse von 0,5 bis 2,0. Je kleiner die Verhältnisse, desto stärker befinden sich die Calciumphosphate in einem sauren Zustand und desto besser ist ihre Löslichkeit in wässriger Umgebung. Fast alle Calciumphosphate zeigen in wässrigem Milieu nur eine geringe Löslichkeit, die pH-Wert abhängig ist und im sauren Bereich zunimmt.

2.1.1 MCPM

Monocalciumphosphat- Monohydrat $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bildet das Calciumphosphat, welches bei kleinstem Ca:P- Verhältnis am stärksten sauer und am besten wasserlöslich ist. Es kann aus stark sauren Lösungen gefällt werden. Bei Temperaturen über 100°C wandelt es sich unter Abspaltung von Wasser in Monocalciumphosphat- Anhydrid (MCPA, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) um. Aufgrund seiner Acidität und hohen Löslichkeit ist keine Biokompatibilität gegeben. Seinen Einsatz findet MCPM sowohl in Kombination mit α - TCP ^[24] und β - TCP ^[25] zur Herstellung von Bruschi- bildenden mineralischen Knochenzementen als auch bei der Verwendung in der Nahrungsmittelindustrie als Säuerungsmittel ^[26].

Tabelle 1: Zusammensetzung und Löslichkeitsprodukte verschiedener Calciumorthophosphate; alle Verbindungen finden Einsatz als Edukte für die Herstellung von CPC; die in Klammern angeführten Abkürzungen beziehen sich auf die englischen Trivialnamen.

Verbindung	Summenformel	Ca/P Verhältnis	log(Ksp) bei 25 °C	log(Ksp) bei 37 °C
Calcium- <i>bis</i> -dihydrogenphosphat Monohydrat (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5	löslich	
Calcium- <i>bis</i> -dihydrogenphosphat (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.5	löslich	
Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (DCPD, Brushite)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0	6.59 ^[27]	6.63
Calciumhydrogenphosphat (DCPA, Monetite)	CaHPO_4	1.0	6.90 ^[28]	7.04 ^[28]
Octacalciumphosphat (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	96.6 ^[29]	95.9 ^[29]
α -Tricalciumphosphat (α -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	25.5 ^[30]	25.5*
β -Tricalciumphosphat (β -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	28.9 ^[31]	29.5 ^[31]
Hydroxyapatit (OHAp)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	1.67	58.4 ^[32]	58.6 ^[32]
Tetracalciumphosphat (TTCP)	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2.0	-	37.4 ^[33]

2.1.2 DCPD

Dicalciumhydrogenphosphat Dihydrat (Brushit, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) kann leicht aus wässrigem Milieu heraus kristallisiert werden. Oberhalb einer Temperatur von 80°C dehydratisiert es zu Dicalciumphosphat- Anhydrid. Weiterhin kann es durch Variation des pH- Wertes zu Veränderungen in der Kristallstruktur kommen. So wird in entsprechenden Elektrolyten bei einem pH zwischen 6- 7 Octacalciumphosphat, bei einem pH > 7 Hydroxylapatit durch Lösungs- / Präzipitationsprozesse gebildet. Im physiologischen Umfeld kann es einerseits zu einer Umwandlung zu calciumarmen Hydroxylapatit oder zu einem Abbau mit knöcherner Substitution kommen. Brushit ist biokompatibel und regt die Knochenneubildung an. In geringen Mengen findet es sich im menschlichen Knochen^[34] und bei der Ausbildung eines Frakturkallus im Rahmen der Knochenheilung^[35]. Ebenso wurde über das Vorkommen bei unphysiologischen Calcifizierungen wie Zahnstein oder Chondrocalzinose berichtet^[15, 36, 37]. Aufgrund der chemischen Löslichkeit und der physiologischen Voraussetzungen sind Brushit bildende Calciumphosphatzemente^[38, 39, 40] von großem Interesse.

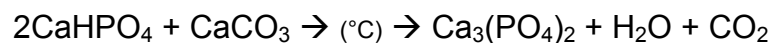
2.1.3 DCPA

Calciumhydrogenphosphat (Monetit, CaHPO_4) ist die dehydratisierte Variante von DCPD (Brushit). Oberhalb einer Temperatur von 100°C kristallisiert es aus wässriger Lösung heraus. Im Unterschied zu DCPD kommt es weder in anormalen noch in unphysiologischen Verkalkungen vor. Neben der Verwendung in

Calciumphosphatzementen findet es als Phosphatbeimischung in Lebensmitteln eine Verwendung. DCPA besitzt ebenso wie Brushit ähnliche Eigenschaften in Bezug auf Biokompatibilität und Resorbierbarkeit. Ein Vorkommen im Frakturkallus wurde belegt, im Knochen scheint es enthalten zu sein ^[34, 35].

2.1.4 α - Tricalciumphosphat

Tricalciumphosphate ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) werden durch einen Sinterungsprozess (high-temperature CaP, im Gegensatz zu den gefällten, low-temperature CaP) gewonnen. Dafür wird etwa ein Pulvergemisch, bestehend aus DCPA und CC im Verhältnis 2:1, nach der Reaktion:



im Ofen gesintert. Je nach Einstellung der Temperaturen während des Sintervorganges bildet sich- bei Temperaturen unter 1125°C - die Niedertemperaturvariante β - TCP. Über dieser Temperatur bildet sich die bei Raumtemperatur metastabile Hochtemperaturvariante α - TCP. Das Löslichkeitspotential von α - TCP ist höher als das von β - TCP. Daneben findet sich bei einem Vergleich beider Tricalciumphosphate bei der Hochtemperaturvariante eine höhere Reaktivität. Calciumreduziertes Hydroxylapatit lässt sich durch Einbringung von α - TCP in eine Elektrolytlösung gewinnen, die Löslichkeit ist hierbei geringer als bei TCP ^[41]. Somit lassen sich Apatit bildende Calciumphosphatzemente auf α - TCP- Basis herstellen.

2.1.5 β - Tricalciumphosphat

β - Tricalciumphosphat entsteht durch einen Sinterungsprozess bei Temperaturen unter 1125°C und kann nicht durch Fällungsreaktion dargestellt werden. Bei Raumtemperatur ist es aufgrund der höheren Stabilität geringer löslich als α - TCP. Reines β - TCP kommt im menschlichen Körper nicht vor, in Kombination mit Magnesium („Whitlockit“) ist es aber ein Bestandteil unter anderem in Zahnstein und Blasensteinen ^[15, 36, 37, 42]. Sowohl reines β - TCP als auch Mischkeramiken mit Hydroxylapatit (biphasisches Calciumphosphat) finden als Knochenersatzmaterial Verwendung, beispielsweise für Korrekturen an der Wirbelsäule ^[43]. Die Eigenschaft von β - TCP, durch körpereigene Knochenzellen abgebaut und in humanen Knochen

umgesetzt zu werden, wurde in Tierversuch über einen Zeitraum von 1,5 Jahren ^[44] sowie durch klinische Studien ^[45] belegt.

2.1.6 Hydroxylapatit

Von allen Calciumphosphatverbindungen stellt Hydroxylapatit (HA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) die am schwersten lösliche und somit die stabilste Verbindung dar. Die Synthese erfolgt über eine Mischung unterschiedlicher Calciumphosphate, beispielsweise Calciumhydrogenphosphat und Calciumoxid, im Anschluss daran erfolgt eine Sinterung bei Temperaturen über 700°C . Durch den Sinterungsprozess stellt sich eine mikrokristalline Struktur von HA ein, die *in vivo* praktisch unlöslich ist. In seiner stöchiometrischen Reinform kommt Hydroxylapatit in der Natur nicht vor. Die Apatitstruktur in Knochen oder Zähnen hat nanokristallinen Charakter, Hydroxylapatit wird sowohl als Volumenmaterial als auch als aktive Beschichtung auf Implantaten, die im Bereich der Chirurgie oder Zahnmedizin zum Einsatz kommen, verwendet ^[46, 47].

2.2 Calciumphosphatzemente

Zemente sind laut Definition Stoffe oder Stoffgemische, die in Pulverform vorliegen. Sie werden mit einer flüssigen Phase angemischt, woraufhin eine pastöse Masse entsteht, die anschließend erhärtet. Beigefügte Materialien werden fest darin eingeschlossen. Die in der vorliegenden Untersuchung eingesetzten Zemente gehören in die Materialgruppe der Calciumphosphatzemente (CPC) und bestehen damit aus unterschiedlichen Zusammensetzungen aus Calcium und Phosphat. Aufgrund ihrer ausgewiesenen substanziellen Nähe zum menschlichen Knochen wurde eine Biokompatibilität in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten dokumentiert ^[48, 49, 50]. Zudem haben sie den Vorteil, dass sie, während sie pastös sind, aufgrund ihrer freien Formbarkeit für die Verarbeitung auf eine bestimmte Defektgeometrie nicht angewiesen sind. Limitierend wirkt bei der Verarbeitung lediglich die Größe des Defektes aus, welcher in der Größenordnung von maximal 25cm^2 liegen darf ^[51]. Untersuchungen zur subkutanen Applikation via Injektionskanüle wurden von Gbureck et al. durchgeführt ^[52, 53]. Bei der Herstellung von CPC werden, trotz stöchiometrisch variabler Zusammensetzung der Zementpulver, zwei Hauptgruppen differenziert. Die erste Gruppe (Hydroxylapatit- Zemente) bildet sich bei basischen bis neutralen Bedingungen zur Anmischzeit. Der kritische pH- Wert liegt dabei über

4,2. Unterhalb dieses pH- Wertes kommt es zur Bildung von Brushit- Zementen. Um diesen pH- Wert einzustellen, kann als flüssige Phase Phosphorsäure zum Einsatz kommen. Alternativ kann durch Beimengung einer sauren Komponente, wie zum Beispiel MCPM, während des Anmischvorganges mit Wasser oder Citronensäure ein niedriger pH- Wert erzielt werden, der zur Bildung von Brushit führt ^[54]. In einzelnen Fällen wird Octacalciumphosphat (OCP) als Endprodukt beschrieben, wenn Carbonsäuren als Additiv zur Zementpaste gegeben werden ^[55].

Triebkraft der Abbindereaktion von CPC ist die unterschiedliche Löslichkeit der Reaktanden und des Reaktionsprodukts; mechanistisch erfolgt analog zu Gips eine Lösungs- / Präzipitationsreaktion. Während des Anmischvorganges zwischen Pulver und einer flüssigen Phase sättigt sich diese mit Phosphat und Calcium auf und ist dann im Hinblick auf das Produkt stark übersättigt. Es kommt zur Ausfällung des Produktes aus der Lösung, welches durch Verfilzung der einzelnen Kristalle zu einem Festkörper führt. Beim Durchlaufen dieser Reaktion wird bei Hydroxylapatit bildenden Zementen kein Wasser verbraucht, das hierbei lediglich als Reaktionsmedium dient. Anders bei Brushit bildenden Zementen: hier wird Wasser beim Abbindevorgang direkt in das Kristallgitter des Produktes eingebaut und damit mengenmäßig reduziert. Das Löslichkeitsprodukt wird bei diesen Reaktionen vom vorherrschenden pH- Wert und der Temperatur bestimmt und kann durch Löslichkeitsisothermen beschrieben werden (Abbildung 1). Hieraus lässt sich ableiten, dass Hydroxylapatit thermodynamisch gesehen das stabilste Calciumphosphat darstellt, wenn der pH über einen Wert von 4,2 steigt. Hydroxylapatit mit geringerer Kristallinität wird demnach gebildet, falls neutrale oder basische Verhältnisse vorliegen. Unterhalb von pH 4,2 wird das Dihydrat Brushit ausgebildet, weil das thermodynamisch stabilere Calciumhydrogenphosphat eine geringere Kristallbildungsrate aufweist.

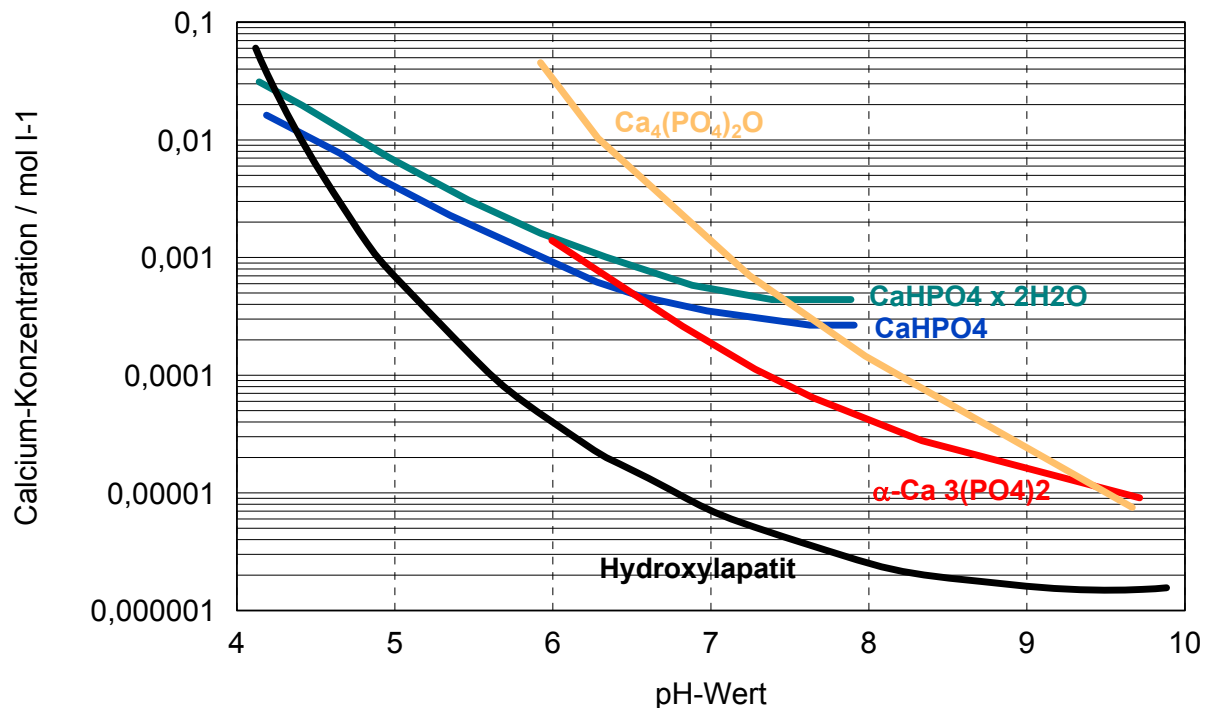
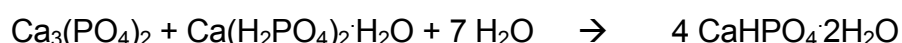


Abbildung 1: Berechnete Löslichkeitsisothermen der Calciumphosphate in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung bei 37°C ^[23]

In einem direkten Zusammenhang muss die Lösungsrate der Einzelkomponenten, gemessen an ihren Partikeloberflächen, bei der Ausformung der Zementstruktur gesehen werden. Die Lösungsrate ist maßgebend für die Geschwindigkeit, in der die Zementpaste abbindet. Auf der anderen Seite ist es auch von der Größe, von der Form und der speziellen Oberfläche der einzelnen Partikel abhängig, welche Eigenschaften der abbindende und der abgebundene Zement haben.

2.2.1 Bruschit bildende Zemente

Für die Bildung von Bruschit muss der pH- Wert in der Zementpaste unter 4,2 eingestellt werden. Um dies zu erzielen werden die Zementedukte mit der sauren Komponente MCPM versetzt, die Bildung von Bruschit ist in folgender Gleichung dargestellt:



Wird Phosphorsäure als Anmischflüssigkeit verwendet, bildet sich Bruschit aufgrund des niedrigen pH- Wertes von Phosphorsäure, auf die Zugabe von MCPM kann hierbei verzichtet werden:

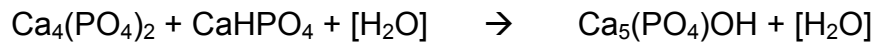


Aufgrund einer höheren Wachstumsrate der Kristalle kommt es bei den Brushit bildenden Zementen, im Vergleich zu den Hydroxylapatit bildenden Zementen, zu teilweise heftigen Abbindereaktionen, die in zu kurzen Verarbeitungs- und Abbindezeiten resultieren. Um klinisch passable Abbindezeiten zu erzielen, muss daher auf die Möglichkeit der Verwendung von Abbindeverzögerern zurückgegriffen werden. Dies können Pyrophosphat-, Citrat- oder Sulfationen sein. Damit lassen sich Abbindezeiten in einem Bereich zwischen 3 und 8 Minuten erzielen ^[56, 57]. Einige Versuchsreihen konnten durch eine Granulation der Zementpulver eine Oberflächenverkleinerung erzielen, um über eine reduzierte spezifische Oberfläche die Lösungsrate der Pulver zu verringern ^[58, 59]. Von der Fähigkeit, mechanische Belastung aufzunehmen, sind die Brushit bildenden Zemente den Hydroxylapatit bildenden Zementen unterlegen. In der Literatur finden sich Angaben über Druckfestigkeiten in einem Bereich bis zu 60 MPa, die mit Brushit gemessen worden waren ^[60]. Um diese hohen Werte zu erzielen, wurden die Prüfkörper in ausgetrocknetem Zustand getestet. Somit können diese Festigkeiten für die klinische Verarbeitung nicht als Maßstab angesetzt werden. Werden abgebundene Brushit bildende Zemente in einer Lösung mit einem pH- Wert von 7,4 belassen, so kommt es aufgrund der höheren Löslichkeit (ein Vielfaches von Hydroxylapatit) dieser Zemente zu einer chemischen Resorption. In Abhängigkeit von den vorherrschenden Bedingungen der Lösung gibt es zwei Umwandlungsmöglichkeiten: entweder Hydrolyse mit folgender Zersetzung oder Phasenänderung zum thermodynamisch stabileren Hydroxylapatit als Konsequenz aus Lösungs- und Präzipitationsprozessen ^[61]. Dies kann sich auch in einem sichtbaren Zerfall der Zementstruktur darstellen. Grover et al. untersuchten das Abbauverhalten von Brushit bildenden Zementen in Rinderserum. Sie fanden dabei heraus, dass sich die Masse bei täglichem Wechsel der Auslagerungsflüssigkeit innerhalb von 28 Tagen um 60-70% reduzierte ^[62].

2.2.2 Apatit bildende Zemente

Im Jahre 1983 entwickelten Brown und Chow einen selbst härtenden Calciumphosphatzement (CPC). Ausgehend von gleich bleibenden molaren Verhältnissen mischten sie fein gemahlene, basisches Tetracalciumphosphat (TTCP) zusammen mit saurem Calciumhydrogenphosphat. Letzteres kann auch

durch Calciumhydrogenphosphat- Dihydrat (DCPD) ersetzt werden ^[63]. In der flüssigen Phase, die Wasser als Grundlage nutzt, reagierte der Zement zu neutralen Hydroxylapatit (HA) als Endprodukt ab:



Bei Wasser als Referenz zur Aushärtung eines TTCP + DCPA/ DCPD-Zementsystems härtet der Zement etwa in 30 Minuten aus. Wird Wasser als Lösungsmittel durch 0,2 molare Phosphatlösung ersetzt, kann die Abbindezeit auf 5 Minuten verkürzt werden ^[64, 65]. Alternativ untersuchten Brown und Chow CPC aus geringer löslichem Octacalciumphosphat (OCP, $\text{Ca}_8(\text{H}_2\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) und Tricalciumphosphat zu synthetisieren ^[66]. Es stellte sich heraus, dass die Abbindereaktion von metastabilem, amorphem Calciumphosphat (ACP) weitestgehend unbeeinflusst von der Partikelgröße der Pulver stattfand. Dies kommt dadurch zustande, dass ACP eine starke thermodynamische Instabilität aufweist ^[67]. Die Synthese von amorphen Calciumphosphaten ist leicht zu realisieren. Die Voraussetzungen sind ein hoher Übersättigungsgrad und darauf folgende Gefriertrocknung. Diese Faktoren führen zu der angestrebten Präzipitation ^[68].

2.2.3 Aktivierung durch Mahlung

Um die Körnung der Pulver und die Reaktivität der Calciumphosphatzemente einzustellen, können sie durch spezielle Mahlverfahren vorbehandelt werden. Mittel der Wahl sind dabei Mahlungen in fester oder flüssiger Phase. Durch diese Vorbehandlung kann das Abbindeverhalten der Pulver beeinflusst werden. Eine Mahlung bewirkt, dass sich - neben der Zerkleinerung der Partikel - das Löslichkeitsprodukt bei längeren Mahldauern erhöht. Grund ist eine plastische Verformung der Partikel und hierdurch bedingte Defekte innerhalb des Gefüges. Dies kann bei langzeitiger Mahlung auch in einer Phasenumwandlung mit weitestgehender Amorphisierung enden. Durch die Mahlung der Partikel kommt es zu einer Vergrößerung der Pulveroberfläche und damit auch zu einer Steigerung in der Löslichkeitsrate. Durch differentielle Thermokalorimetrie und Thermogravimetrie konnte belegt werden, dass es auch zu einer Erhöhung der Bindungsenthalpie ΔH kommt ^[69]. Einen Einfluss auf die Festigkeit der abgebundenen Zemente nimmt die Partikelgröße. Bis zu einem gewissen Grad an Zerkleinerung via Mahlung kann die

mechanische Festigkeit erhöht werden, sie fällt dann aber bei weiterer Zerkleinerung ab ^[70].

2.2.4 Einsatz von Additiven

Calciumphosphatzemente, speziell Bruschit bildende, sind aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften von besonderem klinischen Interesse. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie unter physiologischen Bedingungen vollständig resorbiert werden können, weil sie im Verhältnis zu Hydroxylapatit eine höhere Löslichkeit besitzen. Nachteilig wirkt sich allerdings die schnelle Abbindezeit der Bruschit- bildenden Zemente auf die Verarbeitungsqualität aus. Sie reagieren innerhalb eines Bruchteiles der Abbindezeit von Hydroxylapatit, was im Wesentlichen auf der höheren Wachstumsrate der Bruschit- kristalle zurückzuführen ist. Während bei HA die Verarbeitungs- bzw. Abbindezeit teilweise so lang ist, dass mit Abbindebeschleunigern gearbeitet werden muss, binden Bruschitzemente aus β -TCP in vielen Fällen schon innerhalb der ersten 30 Sekunden ab. Im Rahmen einiger wissenschaftlicher Untersuchungen zu diesen Zementen wurde der Einsatz verschiedener Zusätze getestet, um die Abbindezeit zu verlangsamen. Hier kamen unter anderem Citrat-, Pyrophosphat- oder Sulfationen zur Anwendung ^[56]. Unter Einfluss von Citrationen konnte der zeitliche Einsatzbereich dieser Zemente auf bis zu 8 Minuten ausgedehnt werden, was für einen klinischen Einsatz von eminenter Wichtigkeit ist ^[57].

2.2.5 Variation des Pulver/Flüsskeits-Verhältnisses (PLR)

Eine weitere gängige Arbeitsmethodik zur Verbesserung der Abbindezeiten ist die Variation des Pulver- Löslichkeits- Verhältnisses. Durch Verringerung der PLR, z.B. bei Verwendung von größeren Mengen Anmischflüssigkeit, ist es möglich, die Zementpaste über einen längeren Zeitraum in einem verarbeitungsfähigen Zustand zu halten. Ein negativer Nebeneffekt ist, dass dadurch auch mehr Flüssigkeit in dem abgebundenen Zement enthalten ist, was sich in einer Vergrößerung des Porenvolumens niederschlägt. Die mechanischen Eigenschaften abgebundener Zemente im Hinblick auf Druck- oder, je nach Testreihe, Zugfestigkeit sind über einen exponentiellen Zusammenhang umgekehrt proportional mit dem Porenvolumen korreliert. Ein besseres Ausfließverhalten oder eine Verbesserung der Applikationsmöglichkeit via Injektionskanüle wird somit über eine geringere Festigkeit erkauft. Für festere Zemente mit niedrigerem Porenanteil im abgebundenen Zustand

müsste demnach die PLR vergrößert werden. Dem sind im Gegenzug durch die verringerten Abbindezeiten bzw. durch die Gefahr einer Verklumpung des Zementes natürliche Grenzen gesetzt. Um die Vorteile einer guten Verarbeitbarkeit zusammen mit einer hohen Festigkeit zu verbinden, werden die Proben *in vitro* einer Vorkompression unterzogen ^[71]. Bei dieser wird nach dem Zusammenmischen von Zementpulver und Flüssigkeit die Zementpaste in eine Stahlform eingebracht und unter Druck von bis zu 200 MPa verdichtet. Dadurch kommt es zum Auspressen der noch vorhandenen Flüssigkeitsanteile, was schließlich eine Verringerung der Porosität zur Folge hat. Die so präparierten Prüfkörper wiesen Festigkeiten auf (180 MPa), die mit der von menschlichem Knochen vergleichbar sind, können allerdings klinisch durch den Anwender nicht erreicht werden.

2.3 Mechanische Eigenschaften von Calciumphosphatzementen

Ein Vergleich der beiden relevanten mechanischen Eigenschaften (Druck- und diametrale Zugfestigkeit) gestaltet sich bei einem Überblick über die Literatur als schwierig, da bei den verschiedenen Autoren unterschiedliche Versuchsdurchführungen beschrieben sind. Für die Überprüfung von mechanischen Eigenschaften müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, zu ihnen zählen unter anderem das Porenvolumen, das Mischungsverhältnis zwischen Calcium und Phosphat, das Verhältnis zwischen Pulver und Lösungsmittel, die Art des Lösungsmittels, die Verweildauer bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen und die Art der Prüfkörperherstellung (kompressionsfrei oder mit Vorkompression). Mikrofrakturen innerhalb der Prüfkörper können sich je nach Art der Belastung öffnen (Zugbelastung) oder schließen (Druckbelastung), was die höheren Werte bei Druckbelastung erklärt. Gbureck et al. untersuchten, inwieweit sich eine Vorkompression auf die Druckfestigkeit der Proben auswirkt. Getestet wurden A) als Vertreter eines Hydroxylapatit bildenden Zementes eine Mischung aus basischem Tetracalciumphosphat (TTCP) und saurem Calciumhydrogenphosphat (DCPA) mit Wasser als Reaktionsmedium und B) für die Bruschi bildenden Zemente eine Mischung aus β -TCP und MCPM. Beide Zemente wurden sowohl kompressionsfrei als auch unter Vorkompression hergestellt und auf ihre Druckfestigkeit getestet. Zement A erreichte dabei unter Vorkompression Druckfestigkeiten zwischen 62 und 115 MPa, ohne Vorkompression lagen die Festigkeiten bei 20 MPa. Zement B lag trotz Vorkompression mit 15 bis 25 MPa deutlich unter den Werten von Zement A,

kompressionsfrei ausgehärtet ließen sich nur 12 MPa erzielen. Da der Umsetzungsgrad der Zemente während der Abbindung bei beiden Methoden gleich war, kann sich dies nicht in geringeren Festigkeiten ohne Vorkompression niederschlagen. Stattdessen konnte ein Zusammenhang zwischen Vorkompression und Porenvolumen bei steigender Druckfestigkeit nachgewiesen werden. Ohne Vorverdichtung werden geringere Festigkeiten aufgrund des höheren Porengehaltes in der abgebundenen Zementmatrix gemessen. Mit Vorkompression gelingt es, die überschüssigen Flüssigkeitsanteile aus der Zementmatrix zu pressen, und eine geringere Porosität der abgebundenen Matrix einzustellen ^[72].

Ein wichtiges Kriterium für die Festigkeitsuntersuchungen sind die Verarbeitungsbedingungen, die während eines operativen Einbringens vorherrschen. Körperflüssigkeiten wie Sekret oder Blut wirken sich negativ auf die *in vitro* gemessenen Festigkeiten aus. Auch Lufteinschlüsse, bedingt durch eine erschwerte Applikation der Knochenersatzmaterialien, ändern die Porosität des Werkstoffes und damit auch die theoretisch erzielbaren Festigkeiten. Insgesamt lassen sich dadurch *in vivo* nur geringere Festigkeiten erzielen. Die Gefahr einer Einblutung verringert sich durch schnell abbindende Zemente.

2.4 Biokompatibilität und Auflösungsverhalten von Bruschi-Zementen

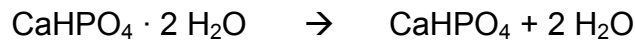
Die pastenförmige Konsistenz von CPC ermöglicht ein spaltfreies Einbringen in den Substanzdefekt; dadurch wird das Einwachsen von Granulationsgewebe in den periimplantären Raum verhindert. CPC allgemein eignen sich zur Fixation von Implantaten oder Knochenschrauben, was in einigen *in vitro* Studien belegt werden konnte ^[73, 74, 75]. Die Löslichkeit von Hydroxylapatit ist um mehr als eine Größenordnung geringer als die von Bruschi, ebenso verhält es sich im Hinblick auf die Resorbierbarkeit, welche bei Bruschi höher ist als bei Hydroxylapatit ^[62]. Die Anwendung von Bruschi-Zementen wurde in verschiedenen Tierversuchen getestet ^[76, 77]. Untersuchungen *in vivo* und *in vitro*, in denen die Löslichkeit von Bruschi analysiert wurde ^[62, 61, 78], zeigen, dass durch die Bruschi-Phase in physiologischem Milieu ein sehr gutes Löslichkeitsverhalten gegeben ist. Die alternative Umsetzung der Bruschi-Matrix in schwerlösliches HA in wässriger Umgebung wird augenscheinlich durch den verstärkten Proteinanteil der extrazellulären Matrix supprimiert. Der Vorteil der proteinhaltigen Lösung besteht (im Gegensatz zur rein

anorganischen SBF- Lösung, wo nur ein langsamer Masseverlust und die Bildung einer HA- Phase zu beobachten ist) in einer beschleunigten Auflösung und in einem forcierten Zerfall der Prüfkörper. Zur selben Zeit geht dies im Normalfall mit der Neubildung von Knochen einher. Schon nach 28 Tagen konnte *in vivo* ein knöchernes Wachstum an der Schnittstelle zwischen Zement und Knochen festgestellt werden, nach 4 Monaten wurde der Zement komplett durch neu gebildeten Knochen ersetzt ^[79]. Im Gegensatz zu Hydroxylapatitzementen, bei denen es nur zu einem Substanzabbau durch Osteoklasten an der Oberfläche kommt, sind Bruschit bildende Zemente aus dem Volumen heraus resorbierbar. Der starke pH- Wert- Abfall bzw. die starken pH- Wert Schwankungen während des Abbindevorganges ($\text{pH} < 4,2$) scheinen allerdings einen cytotoxischen Effekt auf die ossären Zellen auszuüben. Versuche, den Abfall des pH- Wertes mit Bioglass Granulaten abzufangen, resultierten in einer schnelleren Abbindereaktion und einer verringerten Druckfestigkeit ^[80]. Die Arbeitsgruppe Xia et al. konnte *in vitro* einen Abbau von Bruschit- Zementen mit Hilfe einer Zellkultur erreichen. Sie induzierten die Bildung von Osteoklasten- ähnlichen, mehrkernigen Riesenzellen, welche an der Zementresorption beteiligt waren ^[81].

2.5 Alterung von ausgehärteten Bruschit- Zementen

Durch verschiedene Einwirkungen kann es bei Bruschit zur Umwandlung in andere Calciumphosphate, beispielsweise Monetit, Hydroxylapatit oder Octacalciumphosphat kommen. Hohe Luftfeuchtigkeit, ein saurer pH- Wert und Wärmezufuhr erleichtern die Umwandlung von Bruschit in das Calciumhydrogenphosphat-Anhydrid Monetit. Die Verbindungen aus Calciumphosphaten besitzen ein unterschiedliches Löslichkeitsverhalten, womit ein Strukturwandel bei einem pH- Wert $< 4,0$ und Lagerung im flüssigen Medium bei 37°C erklärt werden kann ^[23, 82]. In komplett abgebundenen Proben lassen sich neben dem Hauptanteil an Bruschit geringe Mengen an unreaktiertem β - TCP finden, welche durch die Bruschit- Kristalle umschlossen werden. Diese Art der Verknüpfung sorgt für die nötige Festigkeit des Zementes. Kommt es zur Umsetzung der restlichen Mengen an β - TCP bei saurem pH und wässriger Umgebung, dann hat dies eine Erniedrigung der Festigkeit zur Folge ^[66]. Mit der Umsetzung der β - TCP- Anteile wird die Verfilzung der β - TCP/ Bruschit- Agglomerate schlechter, was sich in einem Verlust an Stabilität bemerkbar macht. Bruschit kann seinerseits bei 100%iger

Luffeuchte zur Ausbildung von Monetit führen, weil DCPA unter normalen Umständen bei gering sauren bzw. basischen pH- Verhältnissen die geringere Löslichkeit besitzt:



Dissoziation von Brushit und HA- Kristallbildung sind die beiden Schritte zur Umwandlung in Hydroxylapatit ^[34]. Auch hier ist eine wässrige Umgebung Voraussetzung mit der Besonderheit, dass diese an Ca^{2+} - und HPO_4^{2-} -Ionen untersättigt sein muss, um zu einer Dissoziation von Brushit zu führen:



Steigt nun die Konzentration an Calcium- und Phosphationen in der Lösung an, dann kristallisiert unter diesen Voraussetzungen Hydroxylapatit aus. Forciert kann dieser Prozess durch eine Steigerung des pH- Wertes über 7,4 sowie durch Zuführung von Fluoridionen in die Lösung.

2.6 Calciumphosphate in vivo und in vitro

Die Verträglichkeit des Gewebes mit Knochensubstitutionsmaterialien hängt von mehreren Faktoren ab: Größe und Form des Implantates, die chemische Oberflächenbeschaffenheit, das Implantationsgebiet und dem Implantationszeitpunkt. Der Focus liegt auf der Zellaktivierung bzw. Zellkommunikation. Die im Knochengewebe herrschenden Zyklen Migration und Resorption, die durch Osteoblasten bzw. Osteoklasten bestimmt werden, sind ein Maß für die Interoperabilität im vitalen Knochengewebe. Damit kommt es unter physiologischen Bedingungen zu einem ständigen Auf- und Abbau von Knochengewebe, wodurch der Körper die Fähigkeit besitzt, sich durch Remodellation an verschiedene Umgebungsbedingungen anzupassen. Diese Remodellation geht mit alternierenden Phasen der Migration und der Resorption von Osteoklasten einher. Für Kaninchenosteoklasten wurde im Versuch eine Migrationsgeschwindigkeit zwischen 30 – 248 $\mu\text{m}/\text{h}$ gemessen ^[83].

Ein wesentliches Charakteristikum der Verträglichkeit ist die Löslichkeit. In wässrigen Medien ist die Löslichkeit von Calciumphosphat äußerst gering. Körpereigene

Verbindungen wie Blut bzw. extrazelluläre Flüssigkeiten beinhalten bereits Calcium- oder Phosphationen und sind gegenüber HA übersättigt. Die Kompatibilität steht in Verbindung mit dem Vorhandensein von diesen Ionen. Es ist daher wichtig zu bestimmen, ob eine gesättigte, ungesättigte oder sogar übersättigte Verbindung vorliegt^[84]. Bei einem üblichen pH- Wert des Körpers von 7,4 sind die Körperflüssigkeiten an HA übersättigt, an calciumarmen Apatit (CDA) und Carbonapatit gesättigt und an Calciumcarbonat (CaCO_3) sowie Dicalciumphosphatdihydrat (DCPD) untersättigt^[85]. Daher unterliegen CaCO_3 , DCPA und DCPD einem langsamen Auflösungsprozess im Körper. Durch Calciumphosphate wird die Knochenneubildung gefördert^[86]. Bezug nehmend darauf lässt sich sagen, dass die Bioaktivität von den frei werdenden Ca^{2+} ausgeht^[87, 88]. Daher sollte der Abbau des Implantats auf Calciumphosphatbasis sukzessive erfolgen, um einen nachteiligen Effekt bzw. eine Gewebetraumatisierung durch zu viel freigesetztes Ca^{2+} oder PO_4^{3-} zu vermeiden, denn die Zellaktivität könnte durch eine schnelle Milieuänderung gestört werden^[89, 90]. Eine zellvermittelte Resorption oder ein Abbau geschieht in einem sauren Milieu^[91]. Vitale Körperzellen können einen direkten Einfluss auf den pH- Wert in ihrem Umfeld nehmen. Durch den zellvermittelten Ab- und Aufbau von Knochen via Osteoklasten und Osteoblasten kann es zu einer Schwankung des pH- Wertes in einem Bereich von pH 5 bis pH 8,5 kommen^[92]. Calciumphosphate lassen sich in ihrem Auflösungsverhalten - bedingt durch die pH-Wert abhängige Löslichkeit - davon beeinflussen. Um einen knöchernen Einbau von eingebrachten Implantaten als Knochenersatzmaterial zu erzielen, wurde eine poröse Oberflächencharakteristik postuliert. Dementsprechend wurden Porengrößenangaben in der Literatur zwischen 150 μm und 250 μm angegeben^[93]. Wissenschaftliche Untersuchungen haben allerdings auch ergeben, dass es bereits bei Spalten von 5 μm bis 10 μm zu einer knöchernen Durchwachsung kommen kann^[94].

Auch bei einer Größe der einzelnen Tricalciumphosphat- Partikel unter 10 μm kommt es anscheinend zu negativen Auswirkungen auf Abbauverhalten durch körpereigene Zellen. Überschüssiges Ca^{2+} wurde in den Mitochondrien von resorbierenden Mäuseosteoklasten gelagert, was zu einer Zellyse der Mitochondrien und anschließendem Zelltod der Osteoklasten führte^[95]. Partikelgrößen < 10 μm bei Hydroxylapatit beeinflussen einerseits die Entwicklung der Osteoblasten und

andererseits die Aktivität der alkalischen Phosphatase ^[96]. Diese steht in einer direkten Verbindung zur Ausbildung von neuem Knochengewebe. Verstärkt sich die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Beisein von Calciumphosphatzementen, spricht dies für eine verbesserte Osteokonduktivität des eingesetzten Produktes ^[97]. Insgesamt verzögert sich eine knöcherne Neubildung bis zu dem Punkt, an dem alle TCP- Partikel eliminiert werden konnten, die zu diesen Interferenzen geführt haben ^[98].

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Herstellung von β - Tricalciumphosphat

Die Herstellung von β - TCP erfolgte aus den Edukten CaCO_3 (Fa. Merck, Darmstadt) und DCPA (Mallinckrodt Baker, Griesheim). Für die Versuchsreihen wurden TCP Pulver in verschiedenen Chargen hergestellt. Alle Chargen wurden vor der Sinterung für eine Stunde in einem Pflugscharmischer für 1 Stunde miteinander vermengt, anschließend erfolgte die Sinterung in einem Ofen (Fa. Oyten). Die Chargen 1 bis 5 besitzen die gleiche molare Zusammensetzung im Verhältnis 2.15 : 1 (DCPA : CC) entsprechend 2339,2 Gramm DCPA und 800,8 Gramm CaCO_3 Einwaage, sie unterscheiden sich anhand den Sinterparametern, die sich wie folgt differenzieren lassen: die initiale Sintertemperatur von 1400°C von Charge 1 fällt bei jeder weiteren Charge um jeweils 100°C auf 1000°C für Charge 5 ab. Alle Chargen wurden anschließend für weitere 6 Stunden bei 1000°C gesintert, um eine quantitative Umwandlung in phasenreines β -TCP zu erhalten. Die weiteren Chargen 6 bis 9 wurden alle für 12 Stunden bei 1400° und anschließend für 6 Stunden bei 1000°C gesintert, sie unterscheiden sich anhand der molaren Zusammensetzung von DCPA zu CC (bei identischer initialer Sintertemperatur von 1400°C) wie folgt: Charge 6 besitzt ein Verhältnis 2.10 mol : 1.00 mol, Charge 7 ein Verhältnis 2.05 mol : 1.00 mol, Charge 8 ein Verhältnis 2.00 mol : 1.00 mol und Charge 9 ein Verhältnis 1.95 mol : 1.00 mol. Die weiteren Chargen 10 bis 13 wurden unter Variation der initialen Sintertemperatur und der molaren Zusammensetzung hergestellt.

Nach der Sinterung wurden die Sinterkuchen an der Luft abgekühlt. Durch die eingestellte 6- stündige Sinterung bei 1000°C wird eine Rückumwandlung von α - TCP zu β - TCP erzielt, da die dafür verantwortliche Temperatur 1125°C beträgt. Nach der Abkühlung wurden die Sinterkuchen mittels Mörser und Pistill zerkleinert und bis zu einer Pulvergröße von $< 160\mu\text{m}$ manuell gesiebt. Die so gewonnenen Pulver dienten als Ausgangsprodukte für die weitergehenden Versuche, die Lagerung erfolgte in abschließbaren PE- Behältern, um eine Exposition gegenüber Feuchtigkeit zu vermeiden. Tabelle 2 gibt eine Zusammenfassung der Herstellungsbedingungen für die jeweiligen Chargen.

Tabelle 2: Zusammensetzung der Chargen unter Variation der Sintertemperatur und Stöchiometrie der Pulvermischungen.

Charge Nr.	DCPA [mol]	CC [mol]	Sintertemperatur [°C/ °C]	Haltezeit [h/ h]
1	2.15	1.00	1400/ 1000	12/ 6
2	2.15	1.00	1300/ 1000	12/ 6
3	2.15	1.00	1200/ 1000	12/ 6
4	2.15	1.00	1100/ 1000	12/ 6
5	2.15	1.00	1000/ 1000	12/ 6
6	2.10	1.00	1400/ 1000	12/ 6
7	2.05	1.00	1400/ 1000	12/ 6
8	2.00	1.00	1400/ 1000	12/ 6
9	1.95	1.00	1400/ 1000	12/ 6
10	2.10	1.00	1200/ 1000	12/ 6
11	2.10	1.00	1000/ 1000	12/ 6
12	2.05	1.00	1200/ 1000	12/ 6
13	2.05	1.00	1000/ 1000	12/ 6

3.2 Aktivierung in der Planetenmühle

3.2.1 Technische Informationen

Die Wirkungsweise von Planeten- Kugelmühlen stützt sich auf eine relative Drehbewegung zwischen Sonnenrad und Achat- Mahlbecher. Das Drehverhältnis, der Durchmesser des Sonnenrades und die Drehgeschwindigkeit sind entscheidend für den Energieeintrag und damit verantwortlich für den Grad der Zerkleinerung. Dabei verhält sich die umgesetzte Energie proportional zum Drehzahlverhältnis. Die Mahlbecher sind exzentrisch auf dem Sonnenrad der Planetenmühle angeordnet. Die Drehbewegung des Sonnenrades ist zur Drehrichtung der Mahlbecher gegenläufig im Verhältnis 1: -2. Die sich im Mahlbecher befindlichen Achatkugeln werden durch überlagerte Drehbewegungen (Corioliskräfte) beeinflusst. Die Geschwindigkeitsunterschiede zwischen Mahlbecher und Achatkugeln resultieren in einer Wechselwirkung aus Reib- und Schlagkräften, wobei hohe dynamische Energien freiwerden. Das Zusammenspiel dieser Kräfte bewirkt den hohen und sehr effektiven Zerkleinerungsgrad der Planetenmühlen ^[99].

3.2.2 Durchführung der Mahlung

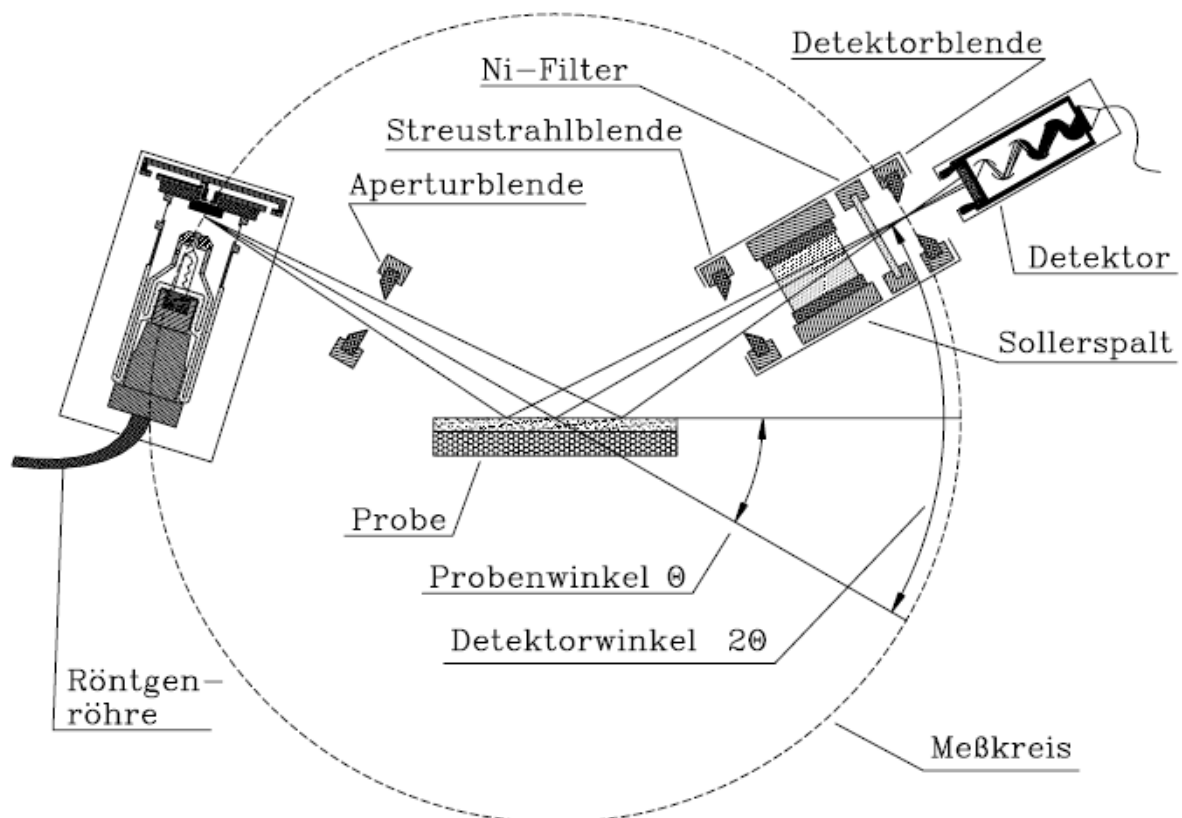
Zur Aktivierung der verschiedenen Chargen wurden jeweils 125 Gramm Pulver in einer Planetenmühle (PM400, Fa. Retsch GmbH, Haan) gemahlen. Zum Einsatz kamen 500 ml Achat- Mahlbecher, bestückt mit jeweils 4 Achat- Kugeln mit einem Durchmesser von 30mm. Die Umdrehungsgeschwindigkeit lag bei 200 U/min mit einem Laufrichtungswechsel nach 60 Sekunden. Die Mahldauer betrug bei allen Chargen 10 Minuten, bei einer Versuchsreihe wurde allerdings die Mahldauer bis auf 60 Minuten gesteigert. Nach der Aktivierung wurde bei allen Pulvern die Pulverschüttdichte experimentell bestimmt und eine röntgendiffraktometrische Analyse (XRD) durchgeführt, hierbei wurde die Phasenreinheit sichergestellt. Auch hier erfolgte die Lagerung der aktivierten Pulver in abschließbaren PE- Behältern.

3.3 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Die aktivierten Pulvermischungen und ausgesuchte abgebundene Zemente, welche vorher mittels Mörser und Pistill wieder zu einem Pulver gemahlen wurden, wurden mittels XRD auf ihre Phasenzusammensetzung hin untersucht. Um eine homogene Oberfläche auf dem Probenträger zu erzeugen, wurden die Zementpulver mit leichtem Überschuss aufgetragen, unter Zuhilfenahme einer Glasplatte komprimiert und die Oberfläche geglättet, die anschließend keinerlei Unebenheiten aufwies. Der Probenträger wurde in die Haltevorrichtung des Röntgendiffraktometers D5005 (Fa. Siemens, Karlsruhe) eingespannt. Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau des Röntgendiffraktometers D5005. Die Prüfungen im Hinblick auf Identität und Reinheit erfolgte schrittweise mit $0,02^\circ$ im Bereich $2\theta = 20 - 40^\circ$, um den überwiegenden Teil der typischen Beugungsreflexe der Calciumphosphate zu analysieren. Um einen qualitativen Vergleich der Phasenzusammensetzung zu erhalten, wurden Referenzbeugungsmuster von α - TCP (PDF-Nr. 09-0348), β -TCP (PDF-Nr. 09-0169), Bruschit (PDF-Nr. 09-0077) und Monetit (PDF-Nr. 09-0080) herangezogen. Eine Rietveld- Analyse (TOPAS- Software Version 2.0, Bruker AXS, Karlsruhe) ermöglichte einen quantitativen Vergleich der Phasenzusammensetzung und die Feststellung der mittleren Größe der Kristalle. Als Bezugspunkt dienten die Datenbankstrukturen von α / β - TCP, Bruschit und Monetit zusammen mit einem Chebychev Untergrund-Modell vierter Ordnung und einem Cu- Ka Emissionsprofil [¹⁰⁰]. Die Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die eingestellten Parameter für die durchgeführten Messungen.

Tabelle 3: Eingestellte Parameter für die Messung mittels XRD.

Anregungswellenlänge	1,5405 nm = Cu K	Aperturblende	6 mm
Generatorstrom	40 mA	Streustrahlblende	2 mm
Röhrenspannung	50 kV	Filter	Ni 12 µm
Increment	0,01	Detektorblende	0,6 mm
Scanspeed	0,1 sec/ stp.		
Messbereich	2 Theta = 20° - 40°		
Mode	locked coupled		

**Abbildung 2:** Prinzipieller Aufbau des Difraktometers Siemens D5000. Röntgenquelle, Probe und Detektor befinden sich in der Standard - $\theta/2\theta$ Messanordnung (aus: Filies [¹⁰¹]).

3.4 Herstellung von Calciumphosphat-Zementen

Die Chargen 1 – 9, deren Herstellungskriterien in 3.1 beschrieben sind, wurden mit primärem Calcium-bis-dihydrogenphosphat Monohydrat (MCPM, Fa. Mallinckrodt-

Baker, Griesheim) versetzt. Dabei wurden äquimolare Pulvermengen abgewogen (entsprechend 23,26 g β -TCP und 17,56 g MCPM) und für eine Minute in einer elektrischen Kaffeemühle (Fa. ClaTronic) gemahlen. MCPM wurde ohne weitere Vorbehandlung verwendet. Für eine Versuchsreihe wurde die Menge an MCPM variiert. Die Herstellung der Probenkörper erfolgte direkt im Anschluss an die Mahlung in der Kaffeemühle. So wurde eine lagerungsbedingte Umwandlung der trockenen Zementpulver zu Monetit umgangen.

3.5 Herstellung der Probenkörper

Für die Herstellung der Probenkörper wurden 4 Gramm Zementpulver auf einer Analysenwaage abgewogen. Für ein PLR von 1:3 wurde 1,33ml von der entsprechenden Anmischflüssigkeit mittels einer Pipette (Fa. Eppendorf, Wesseling-Berzdorf) aufgezogen. Als Anmischflüssigkeit kamen je nach Versuchsreihe Aqua dest., Citronensäure 0,1 M – 1 M (Fa. Merck, Darmstadt), Phosphorsäure 10% - 50% (Fa. Merck, Darmstadt) zum Einsatz. Teilweise wurde Citronensäure in verschiedenen Konzentrationen als Abbindeverzögerer zu der jeweiligen Anmischflüssigkeit zugesetzt. Pulver und Flüssigkeit wurden auf einer Glasplatte mittels eines Zementspatels für 10 Sekunden möglichst blasenfrei miteinander vermischt. Anschließend wurde der flüssige Zement in Silikonformen eingelassen, in denen sich quaderförmige Aussparungen in der Größe 6x6x12mm befanden. Um das thixotrope Verhalten der Zemente auszunutzen, wurden die Hohlformen auf einem Laborrüttler (Fa. Fritsch, Idar- Oberstein) befüllt. Nach dem Abbinden wurde der überschüssige Anteil an der Oberfläche mit Naßschleifpapier mit einer 500-er Körnung abgerieben, um Prüfkörper in möglichst gleich großen Dimensionen zu erhalten. Um einige Zementpulver verarbeiten zu können, musste das PLR variiert werden. Anschließend erfolgte die Lagerung in verschließbaren Probebehältern. Dabei wurden die Prüfkörper mit Aqua dest. vollständig bedeckt, die Behälter verschlossen und für 24 Stunden zur Lagerung in eine Feuchtigkeitskammer mit nahezu 100% Luftfeuchtigkeit und 37°Celsius gestellt. Einige Proben wurden einer Trockenlagerung unterzogen, hierbei entfielen das Bedecken der Proben und der Verschluss der Behälter, die Lagerung erfolgte hier ebenfalls bei einer Luftfeuchtigkeit von 100% und einer Temperatur von 37° Celsius. Für einige Festigkeitsprüfungen wurde die Lagerungsdauer im Bereich 2- 10d variiert.

3.6 Anwendungsrelevante Eigenschaften

3.6.1 Bestimmung der Verarbeitungszeit (VZ)

Die Zeitspanne zwischen Anmischung und Aushärtung eines Zementes definiert die Abbindezeit, die mit einem Gilmore- Nadeltest nach ASTM- Spezifikation bestimmt werden kann ^[102]. Aufgrund der relativ kurzen Abbindezeit der Bruschit bildenden CPC, die teilweise im Sekundenbereich liegt, musste in der vorliegenden Arbeit auf diese Methode verzichtet werden. Alternativ wurde auf die Bestimmung der Verarbeitungszeit zurückgegriffen. Hierfür wurden die gleichen Massen und Mengen an Pulver bzw. Flüssigkeit verwendet, mit denen die verschiedenen Probenkörper hergestellt wurden. Nach dem Anmischen auf der Glasplatte wurde der anziehende Zement mit den Fingern aufgenommen und durchgeknetet. Sobald es möglich war, mit den Fingern einen Würfel zu formen, der sich nicht mehr verformen lies, ohne dass es dabei zu einer Rissbildung innerhalb des Würfels gekommen wäre, galt der Zement als abgebunden.

3.6.2 Bestimmung der Druckfestigkeit

Die quaderförmigen Probekörper mit den Maßen 6 x 6 x 12mm wurden nach ihrer jeweiligen Verweildauer in der Feuchtigkeitskammer entnommen und zur Prüfung der Druckfestigkeit herangezogen. Mit Hilfe einer statischen Druckprüfmaschine Zwick 1440 (Fa. Zwick- Roell, Ulm) wurden die Probekörper einzeln zwischen zwei Edelstahlstempeln eingespannt und in Richtung der Längsachse belastet. Die Vorlast wurde auf 5 N eingestellt und für 6 Sekunden gehalten, anschließend sorgte die Druckprüfmaschine für einen konstanten Vorschub von 1mm pro Minute. Die dabei auftretenden Druckbelastungen wurden aufgezeichnet, die Belastungsgrenzen wurden zu dem Zeitpunkt erreicht, bei dem es entweder zu einem Bruch der Probe gekommen war oder wenn sich aufgrund mangelnder Härte eine Druckzunahme nicht mehr nachweisen lies. Die Druckfestigkeit CS errechnet sich dabei aus dem Quotienten der maximal aufgenommenen Kraft F_{\max} in N und der Querschnittsfläche der Probekörper von 36 mm²:

$$CS \text{ [MPa]} = F_{\max} / 36 \text{ mm}^2$$

Neben den gewonnenen Werten für CS wurde auch die Standardabweichung SD bestimmt.

3.6.3 Dichteberechnung

Um die Dichte der abgebundenen Zementprüfkörper zu bestimmen, wurden Teststücke aus jeder Versuchsreihe zurückgehalten ($n = 3 - 5$), die nicht im Zuge der Druckfestigkeitsprüfungen beschädigt worden sind. Um eine absolute Trockenheit zu erzielen, wurden diese Prüfkörper für mindestens 24 Stunden in einem Trockenschrank (Fa. Memmert) bei einer Temperatur von 50° Celsius aufbewahrt. Anschließend wurden die Prüfkörper einzeln auf einer Analysenwaage (Fa. Ohaus, USA) abgewogen. Mit Hilfe eines digitalen Messschiebers wurden Länge, Breite und Höhe bestimmt, somit ergibt sich das Volumen aus der Formel

$$V_{\text{Prüfkörper}} = l \times b \times h$$

(l = Länge in mm, b = Breite in mm, h = Höhe in mm).

Es wird vorausgesetzt, dass es während des Trockenvorgangs zu keiner wesentlichen Dimensionsveränderung des Prüfkörpers gekommen ist. Unberücksichtigt bleibt bei der Methode das Porenvolumen, somit wird bei dieser Art von Berechnung lediglich die Dichte der Zementmatrix gewonnen

$$\bar{\delta}_{\text{Zementmatrix}} = m / V$$

(m = Masse in g an trockenen Prüfkörpern, V = Volumen in ml, ermittelt durch einen Messschieber).

3.6.4 Berechnung der Pulverschüttdichte

Bei allen Chargen wurde nach der Zerkleinerung des Sinterkuchens mittels Mörser und Pistill und Aktivierung in der Planetenmühle die Pulverschüttdichte ermittelt. Hierfür wurden von jedem Pulver 5 g anhand einer Analysenwaage (Fa. Sartorius, Göttingen) abgewogen und anschließend in einen Messzylinder gefüllt. Um das Pulver zu verdichten, wurde der Zylinder für mindestens 15 Minuten auf einen Laborrüttler

gestellt. Im Anschluss daran wurde das Pulvervolumen anhand der Skala des Messzylinders abgelesen. Bei einer nicht ebenen Oberfläche wurde der Wert gemittelt.

$$\bar{\delta}_{\text{Rohpulver}} = 5 \text{ g / Volumen}$$

4. ERGEBNISSE

4.1 Variation der Sintertemperatur

4.1.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten

Für die Herstellung der β -TCP-Chargen wurden DCPA und CaCO_3 entsprechend einem molaren Verhältnis der beiden Edukte von 2.15 : 1 für eine Stunde im Pflugscharmischer vermischt. Anschließend wurde die Mischung im Sinterofen analog zu Tabelle 2 gebrannt, dabei wurde für die verschiedenen Chargen die initiale Sintertemperatur von 1400°C um jeweils 100°C gesenkt. Bei der Zerkleinerung des Sinterkuchens mittels Mörser und Pistill lies sich feststellen, dass die Sinterkuchen mit einer initialen Sintertemperatur von $1200\text{-}1400^\circ\text{C}$ objektiv die größte Festigkeit besaßen, alle weiteren Chargen ließen sich mit geringerem Kraftaufwand zerkleinern. Rein farblich entstand bei diesem Procedere immer ein reinweißes Pulver. Nach der Aktivierung für 10 Minuten in der Planetenmühle bei 200 U/min mit Wechselrichtung wurde die Pulverschüttdichte festgestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Pulverschüttdichten der Chargen 1 bis 5 mit Variation der initialen Sintertemperatur von $1400\text{-}1000^\circ\text{C}$ für 12h, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C . DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol, Mahlung 10min bei 200U/min mit Richtungswechsel.

Charge Nr.	initiale Sintertemperatur [$^\circ\text{C}$]	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]
1	1400	5.00	2.7	1.85
2	1300	5.00	2.8	1.79
3	1200	5.00	2.4	2.08
4	1100	5.00	4.4	1.14
5	1000	5.00	5.3	0.94

Im Laufe der Verarbeitung zeigte sich, dass die anfängliche Härte des Sinterkuchens in einem direkten Zusammenhang mit den Sinterbedingungen steht, was sich auch in dem ermittelten Pulvervolumen niederschlägt. Die Sinterkuchen bei Sintertemperaturen von $1200\text{-}1400^\circ\text{C}$ (Charge 1-3) zeigten eine kompakte und solide Beschaffenheit, dagegen führten Temperaturen von 1000°C bzw. 1100°C (Charge 4-5) zu extrem leichten und porösen Sinterkuchen. Dementsprechend leicht waren sie mit dem Mörser und Pistill zu zerkleinern, die poröse Struktur allerdings machte sich

in verlängerten Siebzeiten bemerkbar. Mit steigender initialer Sintertemperatur korrelierte ein geringeres Pulvervolumen bzw. eine höhere errechnete Dichte des Pulvers. Während eine Sintertemperatur von 1200-1400°C zu einer Pulverschüttdichte von 1.79 - 208 g/ml führte, ergaben niedrigere Temperaturen wesentlich geringere Schüttdichten von 0.94 - 1.14 g/ml. Bei hohen Temperaturen entsteht ein fast kristallines Pulver, welches sich leichter auf die gewünschte Pulverkörnung durchsieben lässt.

4.1.2 Pulvercharakterisierung der Rohpulver

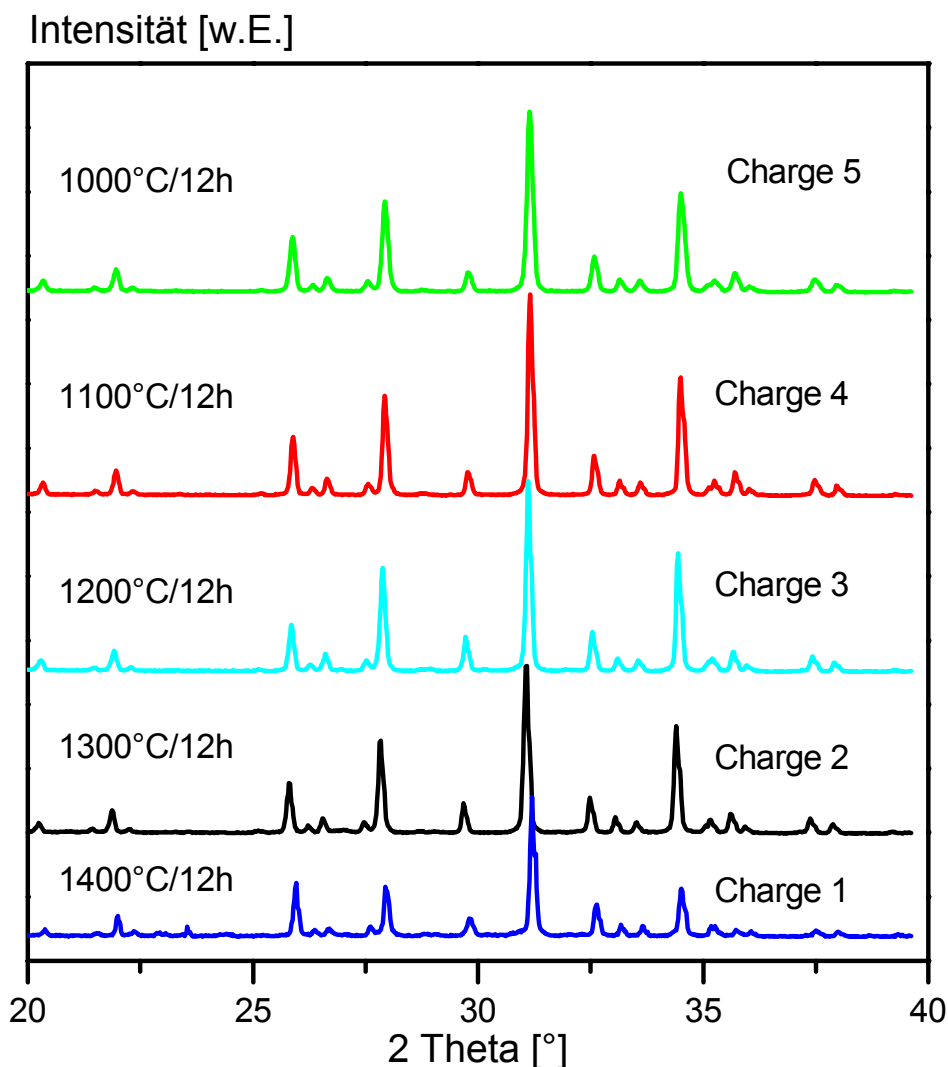
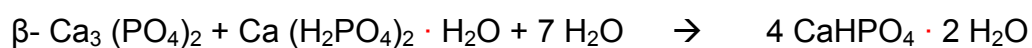


Abbildung 3: Röntgendiffraktogramme der β -TCP- Pulver; Zusammensetzung jeweils DCPA : CaCO_3 = 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur schrittweise von 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Die Messung erfolgte im Rohzustand im Anschluss an die Aktivierung in der Planetenmühle für 10 Min. bei 200U/Min. Alle Beugungsreflexe entsprechen dem Referenzmuster von β -TCP (PDF 09-0169).

Mittels Röntgendiffraktometrie konnte bei allen β -TCP Chargen mit DCPA : $\text{CaCO}_3 = 2.15 : 1$ und initialen Sintertemperaturen von $1400\text{-}1000^\circ\text{C}$ die Phasenreinheit festgestellt werden. Sämtliche Peaks in Abbildung 3 sind deckungsgleich mit dem Referenzbeugungsmuster von β -TCP (PDF Nr. 09-0169). Somit bestanden alle Rohpulver ausschließlich aus phasenreinem β -TCP ohne die Anwesenheit von Reaktivitäts- beeinflussenden Verunreinigungen wie α -TCP oder HA.

4.1.3 Zementbildung mit Wasser

Unter Verwendung von MCPM als saurer Komponente kommt es zur Synthese von Brushit- bildenden mineralischen Knochenzementen, wenn die Zementmischungen mit einer wässrigen Phase (Wasser oder Citronensäure) versetzt wird:



Die Wachstumsrate der einzelnen Kristalle ist bei Verwendung von Wasser sehr hoch ^[103], die klinische Verarbeitungszeit liegt hierbei im zweistelligen Sekundenbereich. Um in einem Arbeitsgang eine genügende Anzahl von Probenkörpern herzustellen, wurde eine äquimolare Mischung aus β -TCP (23,26g) und MCPM (17,56g) zusammen für eine Minute in der elektrischen Kaffeemühle gemahlen. Die Umwandlung zu Brushit ist eine exotherme Reaktion ^[104], was sich durch eine Freisetzung von Wasserstoff- Ionen begründen lässt ^[105], der Temperaturanstieg war bei Berührung mit abbindenden Probekörpern fühlbar.

4.1.4 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Mit Wasser als Reaktionsprodukt lassen sich Verarbeitungszeiten erreichen, die *in vitro* durchaus in einem Bereich liegen, um den flüssigen Zement in die Silikonformen zu geben und daraus Prüfkörper herzustellen. Während der gesamten Untersuchungen zeigte sich allerdings, dass es auch hierbei eine Untergrenze von 40 Sekunden gibt. Innerhalb dieser Zeit ließ sich feststellen, dass durch das schnelle Abbindeverhalten der Zement schon beim Anrühren auf der Glasplatte zu einer pastösen Masse wurde, die sich nur unter Druck mit dem Zementspatel in die Hohlformen einbringen lies. Dahingegen war es möglich, bei einigen Zementen mit einer Verarbeitungszeit > 90 Sekunden zu beobachten, dass der Zement über weite

Strecken hindurch flüssig blieb und er so ohne Mühe in die Formen eingebracht werden konnte.

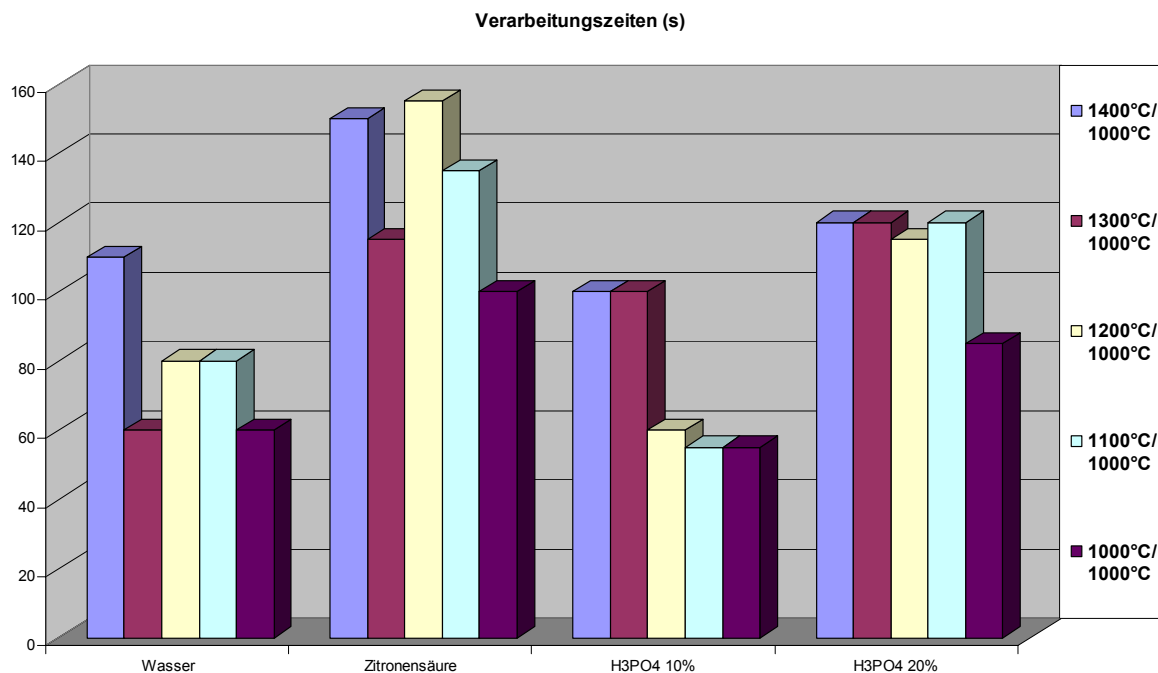


Abbildung 4: Übersicht über die Verarbeitungszeiten bei unterschiedlichen flüssigen Phasen. Zusammensetzung DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur der Chargen schrittweise um 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C.

Tabelle 5: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschitzementen bei Verwendung von Wasser als flüssiger Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen aus MCPM und β -TCP mit Variation der initialen Sintertemperatur im Bereich 1400 -1000°C.

Charge Nr.	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
1	1400	110	8.48 ± 2.46	5	1.40
2	1300	60	11.96 ± 1.89	5	1.38
3	1200	80	14.76 ± 3.37	5	1.44
4	1100	80	14.19 ± 3.08	5	1.34
5	1000	60	20.22 ± 4.19	5	1.36

Die Druckfestigkeit CS (in MPa) der Prüfkörper wurde im feuchten Zustand gemessen. Dafür wurden die Prüfkörper kurz vor der Druckfestigkeitsprüfung aus dem Wasserbad entnommen und in einem nassen Zustand auf ihre Festigkeit hin überprüft. Die Festigkeit der Prüfkörper nimmt bedingt durch ihren Alterungsprozess

im Laufe der Lagerung im Wasserbad ab. Die Druckfestigkeiten liegen mit Werten zwischen 8 und 20 MPa nach einer Lagerungsdauer von 5 Tagen im Wasserbad in einem mittleren Bereich. Die reine Dichte der Prüfkörper wurde im trockenen Zustand gemessen. Die Anzahl der Prüfkörper betrug $n = 5$, es wurde der Mittelwert angegeben.

4.1.5 Zementbildung mit Citronensäure

Hierbei kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Verarbeitungszeit. Verantwortlich für diesen Effekt ist der geringere Anfangs- pH- Wert der Lösung, damit fällt auch der pH- Wert in der angemischten Zementmatrix. Die Zementpartikel werden schneller aufgelöst, wobei die Ausbildung von Brushit durch die Anwesenheit von Citrationen behindert wird. Ein weiterer positiver Nebeneffekt ist die ansteigende Viskosität der Zementpaste, dadurch kommt es eher zu einer Verflüssigung und zu einer besseren Verarbeitbarkeit ^[106]. Einen gleichen Effekt auf die Viskosität hätte auch eine Steigerung des PLR. Untersuchungen auf diesem Gebiet lassen allerdings darauf schließen, dass sich durch die vermehrte Zugabe von Anmischflüssigkeit die Festigkeit verringert. Grund hierfür ist die verstärkte Porenbildung in den abgebundenen Probekörpern, die mit der Festigkeit negativ korreliert ist ^[107]. Auch hier erfolgte die Druckfestigkeitsprüfung im feuchten Zustand der Probekörper.

4.1.6. Charakterisierung der abgebundenen Zemente

Es zeigte sich bei der Auswertung, dass eine vollständige Umwandlung von β - TCP zu Brushit (PDF Nr. 09-0077) erfolgt ist. Lediglich bei Charge 5 (initiale Sintertemperatur 1000°C) könnten Spuren von Monetit (PDF Nr. 09-0080) nachgewiesen werden.

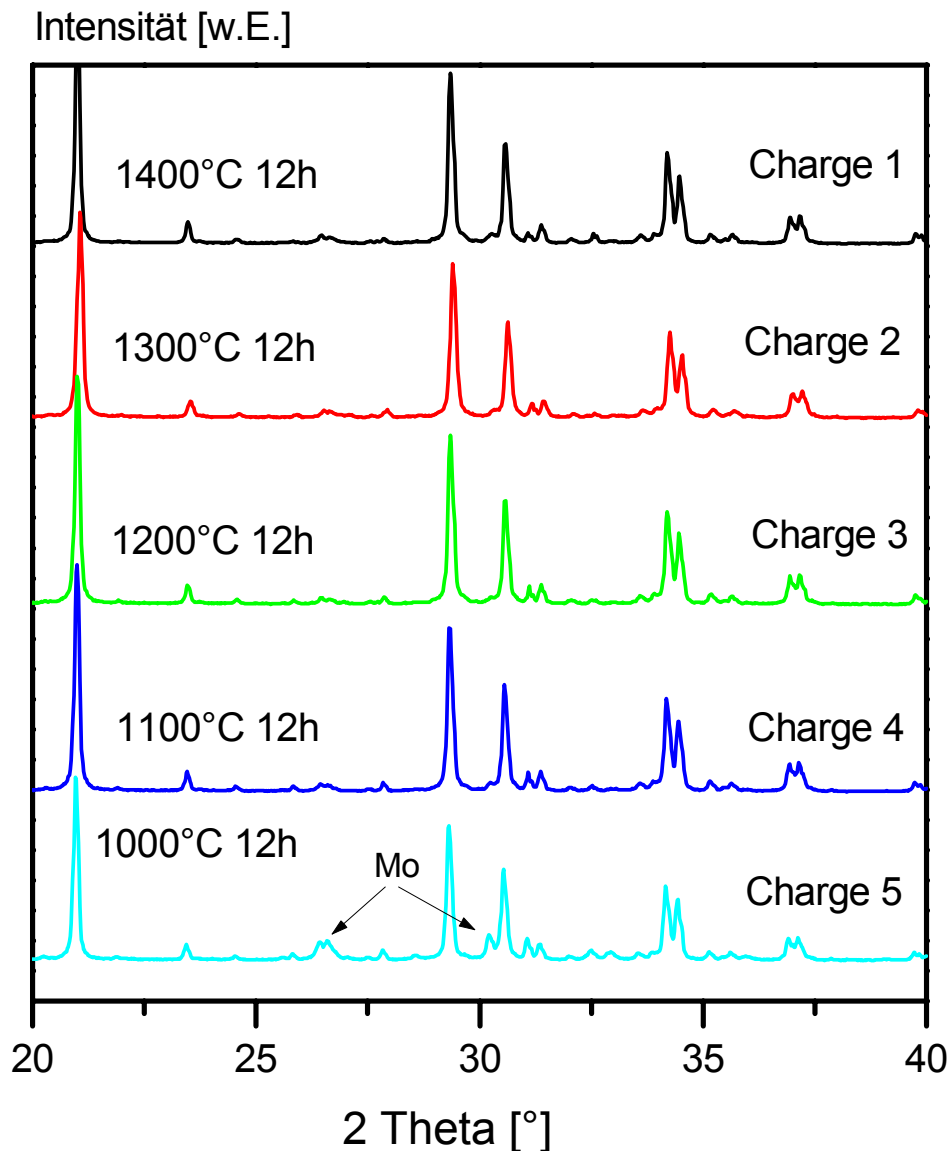


Abbildung 5: Röntgendiffraktogramme von Zementen aus einer äquimolaren Mischung aus MCPM und β -TCP der Chargen 1 bis 5; Synthese β -TCP: Zusammensetzung DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur der Chargen schrittweise um 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Die Messung erfolgte nach der Zerkleinerung von abgebundenen Proben, Anmischflüssigkeit Citronensäure 0.1 Molar. PLR 3.0g/ml. Alle Beugungsreflexe entsprechen dem Referenzmuster von β -TCP (PDF 09-0169). Mo = Monetit.

4.1.7 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Bei Verwendung von 0.1 M Citronensäure als Anmischflüssigkeit verlängert sich die Verarbeitungszeit erheblich. Die zu erzielenden Zeiten ergeben ein Plus an Verarbeitungszeit von bis zu 100%, das lässt die Vorstellung einer klinischen Verarbeitbarkeit direkt in einem Operationsgebiet realistisch erscheinen.

Tabelle 6: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschitzementen bei Verwendung von 0,1 M Citronensäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen aus MCPM und β -TCP mit Variation der initialen Sintertemperatur im Bereich 1400 – 1000°C.

Charge Nr.	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
1	1400	150	20.73 \pm 2.55	1	1.37
			8.48 \pm 1.49	4	1.45
2	1300	120	31.85 \pm 2.77	1	1.38
			22.46 \pm 2.95	4	1.60
3	1200	160	33.92 \pm 2.53	1	1.39
			21.51 \pm 3.89	4	1.57
4	1100	135	35.94 \pm 3.37	1	1.37
			22.43 \pm 2.88	4	1.59
5	1000	110	37.75 \pm 2.53	1	1.40
			21.11 \pm 3.41	4	1.50

In der ersten Testreihe nach 24- stündiger Trockenlagerung wurde auf eine Bedeckung der Zementproben mit Wasser verzichtet. Somit waren die Probenkörper einzig der Luftfeuchtigkeit in der Kammer ausgesetzt. Die hier erreichten Druckfestigkeiten erzielen Werte in einem Bereich zwischen 20.73 für Zemente, die bei 1400°C initialer Sintertemperatur und 37.75 MPa für Zemente, die bei 1000°C initialer Sintertemperatur hergestellt wurden. Die Druckfestigkeiten steigen demnach mit fallender initialer Sintertemperatur an. Druckfestigkeiten in dieser Höhe konnten alternativ nur bei Probenkörperherstellung durch Vorkompression erhalten werden. Vorkompression als Mittel der Wahl, um *in vitro* überschüssiges Wasser aus der Zementmatrix herauszupressen, reduziert die Porenbildung und erhöht signifikant die Festigkeit. Allerdings sind diese Methoden nicht von klinischer Relevanz, da am Patienten nicht mit Vorkompression gearbeitet werden kann. Somit sind Festigkeitsvergleiche zwischen beiden Herstellungsmethoden eher von theoretischer Natur. Es liegt auf der Hand, durch Reduktion der Anmischflüssigkeit das Porenvolumen zu reduzieren und dadurch höhere Festigkeiten zu erzielen. Dies führt aber ab einem PLR von 4g/ml zu einer recht trockenen, nicht mehr ideal zu formenden oder klinisch einbringbaren Masse. Es kommt im Anschluss zu einer Einlagerung von Flüssigkeit in entstandene Hohlräume, somit fehlt dieser Flüssigkeitsanteil zur Viskositätserniedrigung der Zementpaste. Die Anzahl der Prüfkörper betrug n = 5, es wurde der Mittelwert angegeben. Im direkten

Vergleich dazu stehen die erzielten Ergebnisse nach einer Auslagerung der Probenkörper für 4 Tage im Wasserbad. Hierbei wurde eine Feuchtlagerung durchgeführt, die Probenkörper waren über die ganze Zeit mit Wasser bedeckt. Hierbei konnten Druckfestigkeiten in einem Bereich zwischen 8.48 und 22.46 MPa erzielt werden. Eine Steigerung der Druckfestigkeit mit sinkenden initialen Sintertemperaturen lässt sich allerdings nicht feststellen. Mit Ausnahme der Proben, deren Zement bei 1400 °C gesintert wurde, liegen die übrigen Proben mit Sintertemperaturen zwischen 1300 °C bis 1000°C in einem Bereich um 22 MPa.

4.1.8 Zementbildung mit Phosphorsäure

Bruschit bildet sich auch bei Verwendung von Phosphorsäure als flüssige Phase. Hierbei wird es als Endprodukt der Abbindereaktion von CPS gebildet, wenn der pH-Wert des angemischten Zementes unter 4.2 fällt:



Durch die Verwendung von Phosphorsäure entfällt der Arbeitsschritt, bei dem die äquimolare Mischung bestehend aus 23,26 g β -TCP und 17,56 g MCPM hergestellt wird. Diese Vorgehensweise hat auf der einen Seite den Vorteil, dass die Herstellung einfacher und günstiger zu gestalten ist und die Abbindereaktion anhand der Variation der Phosphorsäurekonzentration gesteuert werden kann. Zudem entfällt die Bindung an eine zeitnahe Verarbeitung der β -TCP/ MCPM- Mischung. Diese muss direkt nach der Herstellung mit der flüssigen Phase angemischt werden, weil eine Lagerung des Pulvers zur Umsetzung zu Monetit führt und der Zement somit unbrauchbar wird.

Sowohl bei Verwendung von 10%-iger Phosphorsäure als auch bei 20%-iger Phosphorsäure (mit 0,1M Citronensäure) fällt während der Anmischung des Zementes der zähe Charakter der flüssigen Zementmasse auf. Im Vergleich dazu konnte Zement mit Wasser oder 0,1 molarer Citronensäure hergestellt werden, wobei der Zement über eine längere Zeit zu verarbeiten war und er mühelos in die Silikonformen eingefüllt werden konnte, was darüber hinaus in überwiegend defektfreien Probekörperchen resultierte. Hier jedoch bereitete das Einfüllen der Zementpaste leichte Schwierigkeiten. Sobald das Pulver mit der Phosphorsäure in Berührung kam, nahm die Mischung eine gummiartige Konsistenz an, die sich nur unter Anwendung von Druck in die Silikonformen einbringen lies. Hieraus resultierten Prüfkörperchen, die mit zum Teil

erheblichen Defekten versehen waren. Bei beiden Versuchsreihen wurde eine Feuchtlagerung der Proben durchgeführt, sie waren über die ganze Zeit mit Wasser bedeckt und verweilten in der Feuchtigkeitskammer bei 37°C und 100% Luftfeuchtigkeit. Wegen der langen Auslagerungszeit im Wasserbad sind die Versuchsreihen mit Phosphorsäure allerdings nicht in Hinblick auf die Druckfestigkeit zu betrachten. Sie geben dafür einen Hinweis auf den stattfindenden Alterungsprozess von abgebundenen Bruschit- Zementen, der auf der Umwandlung zu anderen Calciumphosphaten wie zum Beispiel Monetit oder Hydroxylapatit basiert.

4.1.9 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Nach mehreren Tagen Lagerung im Wasserbad nahm die Festigkeit signifikant ab. Die Verarbeitungszeiten liegen zwischen 55 und 100 Sekunden und damit unter den Werten, die sich bei Verwendung von Citronensäure erzielen lassen (VZ 110 – 150 Sekunden). Um die Verarbeitungszeiten zu verlängern, wurde bei der Verwendung von 20 %-iger Phosphorsäure ein Zusatz von 0.5 M Citronensäure gegeben. Nach einer Auslagerung von 8 bzw. 10 Tagen im Wasserbad zeigt sich deutlich, dass die Festigkeit nach dieser Zeit stark abnimmt. Mitunter ließen sich die Prüfkörperchen zwischen den Fingern zerdrücken. Der etwas höhere Säuregehalt von 20% macht sich in der Festigkeit bemerkbar, die deutlich über den Werten liegt, die mit 10 %-iger Phosphorsäure erzielt werden konnten. Bei Verwendung von 20%-iger Phosphorsäure lässt sich feststellen, dass bei den Chargen mit fallender initialer Sintertemperatur von 1400°C auf 1100°C die Festigkeiten von 11 auf 3.92 MPa abnehmen. Lediglich bei Charge 5 mit 1000°C initialer Sintertemperatur kommt es wieder zu einem Anstieg der Festigkeit auf 5.62 MPa. Die erhöhte Säurekonzentration macht sich auch bei Betrachtung der Prüfkörperdichten bemerkbar, sie liegen bei Verwendung von 10%-iger Phosphorsäure im Schnitt bei 1.61 g/mm³ und bei 20%-iger Phosphorsäure im Schnitt bei 1.75 g/mm³. Die kürzere Lagerungsdauer im Wasserbad im Vergleich zur Verwendung von 10%-iger Phosphorsäure bleibt bei der Betrachtung der Druckfestigkeit außen vor, es ist jedoch anzunehmen, dass sich die Werte nicht signifikant verringern werden.

Tabelle 7: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschitzementen bei Verwendung von 10%-iger und 20%-iger Phosphorsäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus phasenreinem β -TCP mit Variation der initialen Sintertemperatur im Bereich 1400 – 1000°C.

Charge Nr.	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	H ₃ PO ₄ [%]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
1	1400	10	100	0.58 ± 0.11	10	1.62
		20 ¹⁾	120	11 ± 2.64	8	1.78
2	1300	10	100	2.54 ± 1.01	10	1.69
		20 ¹⁾	120	7.52 ± 1.98	8	1.76
3	1200	10	60	2.01 ± 0.69	10	1.59
		20 ¹⁾	115	4.3 ± 0.78	8	1.75
4	1100	10	55	2.01 ± 0.27	10	1.58
		20 ¹⁾	120	3.92 ± 0.77	8	1.73
5	1000	10	55	1.93 ± 0.36	10	1.57
		20 ¹⁾	85	5.62 ± 1.51	8	1.76

1) Zusatz von Citronensäure 0.5 Molar

4.1.10 Zementbildung bei Veränderung der Phosphorsäurekonzentration

Als Grundlage für diese Versuchsreihe wurde mit β -TCP der Charge 1 (initiale Sintertemperatur 1400°C) weiter untersucht, inwieweit sich Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit bei steigender Phosphorsäurekonzentration verändern. Hierfür wurde Phosphorsäure in den Konzentrationen 30%, 40% und 50% frisch angesetzt und als Anmischflüssigkeit verwendet. Es stellte sich heraus, dass nur mit 30%-iger und 40%-iger Phosphorsäure Probekörper hergestellt werden konnten, teilweise aber nur unter Änderung der zugegebenen Menge an Citrationen und mit größeren Mengen an Anmischflüssigkeit. Mit 50%-iger Phosphorsäure kam es sofort nach Benetzung des Pulvers zu einer starken Klumpenbildung. Es war hier keine Möglichkeit gegeben, trotz Veränderung der Menge an Phosphorsäure oder einem höheren Zusatz an Citrationen, die Probekörper herzustellen.

Allerdings war es bei Verwendung von 40%-iger Phosphorsäure schwierig, defektfrei zu arbeiten, weil der Zement aufgrund der gummiartigen Konsistenz nicht in die Silikonformen einfließen konnte und mit dem Spatel eingedrückt werden musste. Somit waren mehr Lufteinschlüsse und mehr Defekte zu verzeichnen. Nach 3 Tagen im Wasserbad lies sich feststellen, dass nur bei Verwendung von 30%-iger Phosphorsäure die Festigkeit bei 27.64 MPa lag und damit auf hohe Anfangsfestigkeit schließen lies.

Um hier die Anfangsfestigkeit nach 24 Stunden Auslagerung im Wasserbad zu ermitteln, wurden Probenkörper nochmals unter gleichen Bedingungen hergestellt und geprüft. Dabei stieg die erzielte Druckfestigkeit auf 33.44 MPa an. In dieser Versuchsreihe konnte der höchste gemessene Einzelwert der gesamten Untersuchung mit 47.85 MPa gemessen werden.

Tabelle 8: Verarbeitungszeiten von Bruschzementen bei Verwendung von 30%-iger bis 50%-iger Phosphorsäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus phasenreinem β -TCP (DCPA:CC = 2.15:1.00 Mol) der initialen Sintertemperatur von 1400°C unter Variation der Menge an zugeführten Citrationen und Variation der PLR. Getestete Prüfkörper grau hinterlegt mit zusätzlicher Angabe von Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte der Probenkörper.

H ₃ PO ₄ [% , ml]	Citrat [M]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]	Verarbeitungs- qualität
30/ 1.33	-	35	-	-	-	-
30/ 1.33	0.5	90	33.44 ± 5.51 27.64 ± 4.28	1 3	1.95 1.85	1)
40/ 1.33	0.5	15	-	-	-	-
40/ 2.00	0.5	15	-	-	-	-
40/ 3.00	0.5	30	-	-	-	-
40/ 1.33	1	20	-	-	-	-
40/ 2.00	1	30	-	-	-	-
40/ 2.66	1	75	9.15 ± 2.6	3	1.35	2)
50/ 1.33	0.5	10	-	-	-	3)
50/ 2.00	0.5	15	-	-	-	3)
50/ 2.66	0.5	25	-	-	-	3)
50/ 3.00	0.5	30	-	-	-	3)
50/ 1.33	1	10	-	-	-	3)
50/ 3.00	1	25	-	-	-	3)

1) geringe Homogenität, nicht zu verarbeiten

2) schwierige Verarbeitung, lange gummiartige Konsistenz

3) Sofortige Verklumpung des Pulvers bei Kontakt mit Anmischflüssigkeit

Um die Prüfkörper mit 40%-iger Phosphorsäure herstellen zu können, musste die Menge an verwendeter Anmischflüssigkeit mit 2.66ml im Vergleich zu dem normalen PLR von 3 verdoppelt werden. Neben den allgemein schwierigen Verarbeitungsbedingungen macht sich dieser erhöhte Flüssigkeitszusatz in einer Erhöhung der Porenbildung bemerkbar. Die Prüfkörperdichte verringerte sich auf 1.35

g/mm^3 , die Druckfestigkeit verringerte sich im Vergleich zu den Prüfkörpern, die mit 30 %-iger Phosphorsäure hergestellt worden waren, auf ein Drittel.

Auffällig bei höheren Konzentrationen an Phosphorsäure ist, dass sich das Anmischverhalten stark verändert. Bei Verwendung von Citronensäure 0,1 M ist die Paste über einen längeren Zeitraum durchaus gut zu verarbeiten, ein gutes Ausfließvermögen in die Silikonformen ist gewährleistet. Bei Verwendung von 30%-iger Phosphorsäure bleibt innerhalb der initialen Anmischzeit von 10 bis 15 Sekunden die Paste dickflüssig, fließt aber durchaus in die Silikonformen ein. Bei einer längeren Anmischzeit von ca. 20 Sekunden bekommt die Paste einen zähflüssigen Charakter. In diesem Zustand lässt sich diese nur noch unter Druck in die Formen einbringen, was die Produktion von defektfreien Prüfkörpern zu einem Zufallsprodukt werden lässt. Dieser gummiartige Zustand persistiert fast bis zum Erreichen der Verarbeitungszeit. Wird der Zement zu spät in die Silikonform eingebracht, so bekommen ca. 20% der Prüfkörper erhebliche Defekte, was sich später bei der Druckfestigkeitsprüfung in geringeren Werten niederschlägt. Somit kann der Forderung nach einer klinisch vorhersagbaren bzw. problemlosen Einbringfähigkeit nicht Folge geleistet werden.

4.1.11 Pulvercharakterisierung der abgebundenen Zemente

Die röntgendiffraktometrischen Analysen aus Abbildung 6 zeigen, dass es bei steigender Säurekonzentration ebenfalls zu einer Steigerung der Umsatzrate von β - TCP zu Brushit gekommen ist. Während sich bei 10%-iger Phosphorsäure noch ein hoher Anteil an unreaktiertem β - TCP nachweisen lässt, ist bei Verwendung von 40%-iger Phosphorsäure kein β - TCP mehr im abgebundenen Zement nachweisbar.

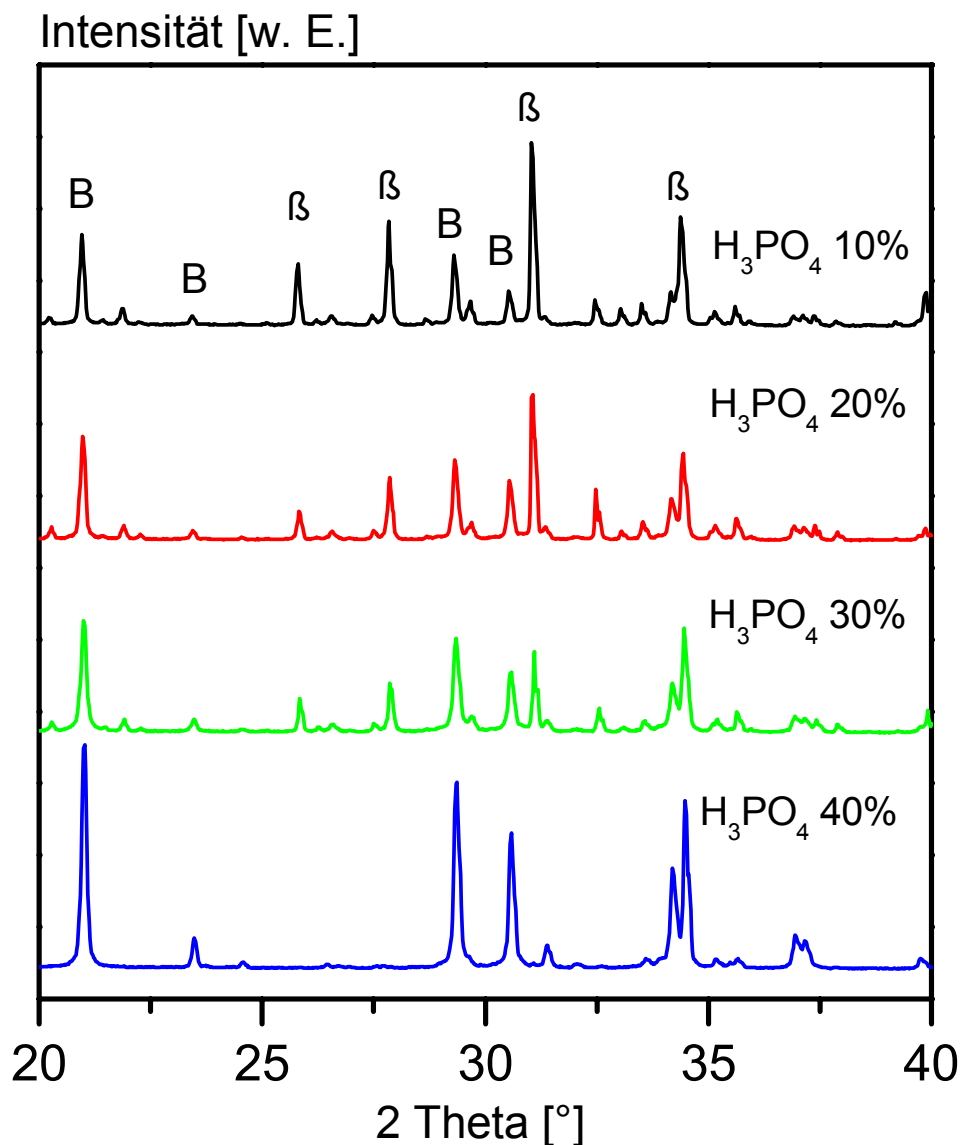


Abbildung 6: Röntgendiffraktogramme von Zementen aus β -TCP der Charge 1; Synthese β -TCP: Zusammensetzung DCPA:CC= 2.15:1.00 Mol, Sinter Temperatur 1400°C 12h/ 1000°C 6h. Verwendung von Phosphorsäure mit ansteigender Konzentration von 10% bis 40%. Die Messung erfolgte nach der Zerkleinerung von abgebundenen Proben. PLR 3.0g/ml. β = β -TCP, B = Bruschat.

4.2 Variation der Stöchiometrie der Pulvermischung

4.2.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten

Die Herstellung der Chargen 6 – 9 erfolgte analog wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben. Jede Charge wurde 12 Stunden bei 1400°C und anschließend für 6 Stunden bei 1000°C gesintert, die Zusammensetzung von DCPA und CC wurde hierbei von 2.15 : 1.00 Mol schrittweise auf 1.95 : 1.00 Mol variiert. Mahlung und Aktivierung erfolgte

analog zu der bisherigen Durchführung. Auffällig hierbei waren neben der leichten Zerkleinerung aller Sinterkuchen die Farben der Chargen 8 und 9. Hierbei zeigte sich ein zweifarbiges Sinterkuchen, bestehend aus einem blauen Innenkern mit weißer Ummantelung. Auch hier erfolgte die Bestimmung der Pulverschüttdichte nach der Aktivierung in der Planetenmühle. Mit abnehmendem DCPA : CaCO₃ Verhältnis kam es, bedingt durch einen makroskopisch weicheren Sinterkuchen mit höherem Porenanteil, zu einer Abnahme der Pulverschüttdichte, was die Klassifizierung über ein 160µm Sieb zunehmend erschwerte. Bei der XRD-Analyse der Chargen 6 bis 9 findet sich eine Besonderheit. Während die Chargen 6 und 7 ausschließlich aus phasenreinem β- TCP bestehen, zeigen sich bei den Chargen 8 und 9 nicht unwesentliche Anteile der Hochtemperatur-Modifikation α- TCP (Abbildung 7).

Tabelle 9: Pulverschüttdichten der Chargen 6 bis 9 mit Variation der stöchiometrischen Zusammensetzung von DCPA : CC. Initiale Sintertemperatur jeweils 1400°C für 12h, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Mahlung 10min bei 200U/min mit Richtungswechsel.

Charge Nr.	DCPA : CC [Mol]	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]
6	2.10 : 1.00	5.00	2.60	1.92
7	2.05 : 1.00	5.00	3.00	1.67
8	2.00 : 1.00	5.00	4.20	1.19
9	1.95 : 1.00	5.00	3.50	1.43

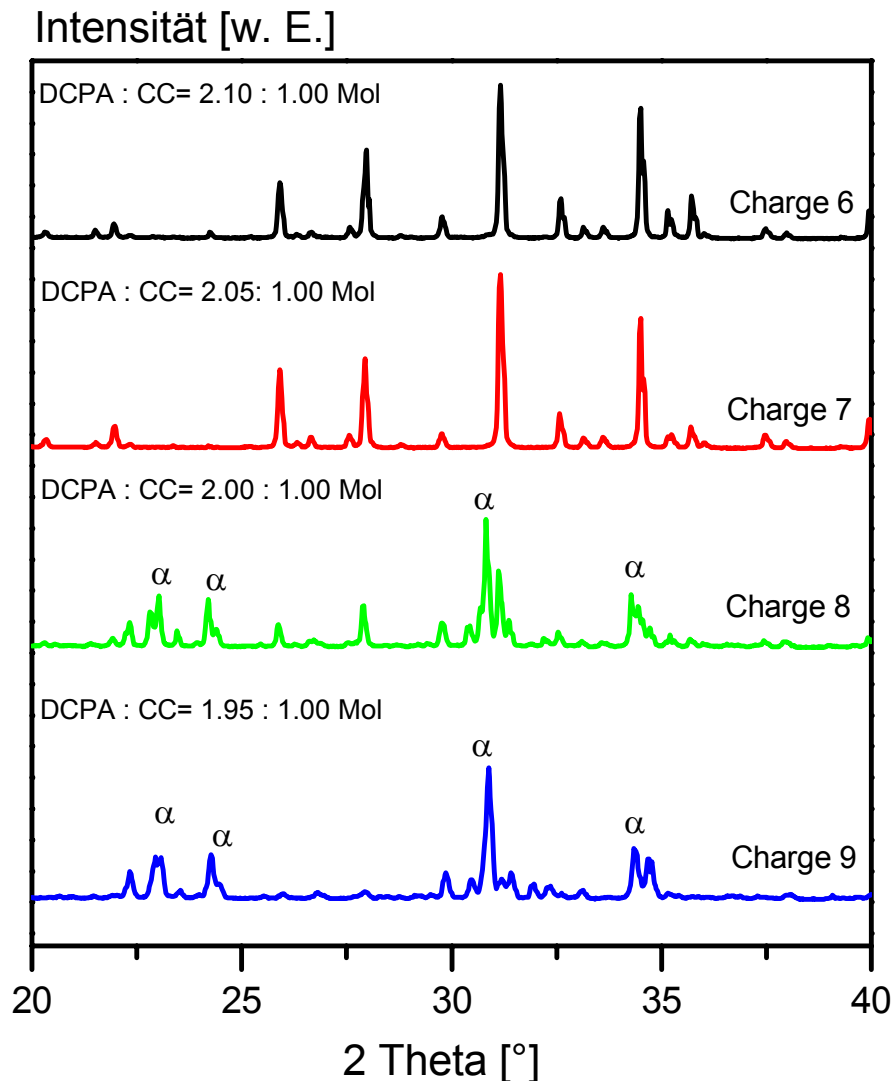


Abbildung 7: Röntgendiffraktogramme der β -TCP- Pulver, Sintertemperatur jeweils 1400°C 12h / 1000°C 6h. Variation des molaren Verhältnisses von DCPA zu CC. Pulverschüttdichte $160\ \mu\text{m}$. Die Messung erfolgte im Rohzustand im Anschluss an die Aktivierung in der Planetenmühle für 10 Minuten bei 200 U/Min. Alle Beugungsreflexe der Charge 6 und 7 entsprechen dem Referenzmuster von β -TCP (PDF 09-0169). In Charge 8 und 9 finden sich zusätzlich Beugungsreflexe, die dem Referenzmuster von α -TCP (PDF 09-0348) entsprechen.

4.2.2 Zementbildung mit Wasser

Die Umsetzungsreaktion bei der Verwendung von Wasser wurde unter 4.1.3 beschrieben. Hier lässt sich die Verarbeitungsqualität der Chargen, bei denen die initiale Sintertemperatur variiert wurde, direkt mit den Chargen vergleichen, bei denen die molare Zusammensetzung von DCPA zu CC geändert wurde. Die Veränderung der Stöchiometrie der Pulvermischung von DCPA : CC über 2.10 : 1.00 Mol auf 2.05 : 1.00 Mol macht sich nicht bei der Verarbeitungsqualität bemerkbar. Die Zemente bleiben unter Einbehaltung eines PLR von 3 nach Zugabe der flüssigen Phase über weite

Strecken hinweg flüssig, womit ein überwiegend blasenfreies Einbringen in die Silikonformen gewährleistet werden konnte. Nur bei Reduktion des molaren Verhältnisses auf 2.00 : 1.00 Mol (DCPA : CC, Charge 8) und 1.95 : 1.00 Mol (DCPA : CC, Charge 9) zeigt sich eine extrem veränderte Reaktion. Hier kam es innerhalb der ersten Sekunden zu einer Verklumpung, sobald Flüssigkeit hinzugegeben wurde. Damit war es unmöglich, die Zementpasten zu verarbeiten. Zu begründen lässt sich dies mit der Zusammensetzung des Rohpulvers, welches zu einem gewissen Anteil aus der hochreaktiven Form des α - TCP besteht.

4.2.3 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Sowohl bei einem Verhältnis von DCPA : CC = 2.10 : 1.00 Mol als auch bei 2.05 : 1.00 Mol erreichen die Verarbeitungszeiten bei Verwendung von Wasser als flüssiger Phase mit 120 bis 90 Sekunden ausreichend lange Verarbeitungszeiten. Sie lassen sich mit den Zeiten aus der Versuchsreihe, bei der die initiale Sintertemperatur schrittweise reduziert wurde, vergleichen. Aufgrund der Verunreinigung mit hochreaktivem α - TCP konnten die Chargen 8 und 9 selbst mit einem Zusatz von Citronensäure in den Konzentrationen 0,1 Molar und 0,5 Molar nicht verarbeitet werden.

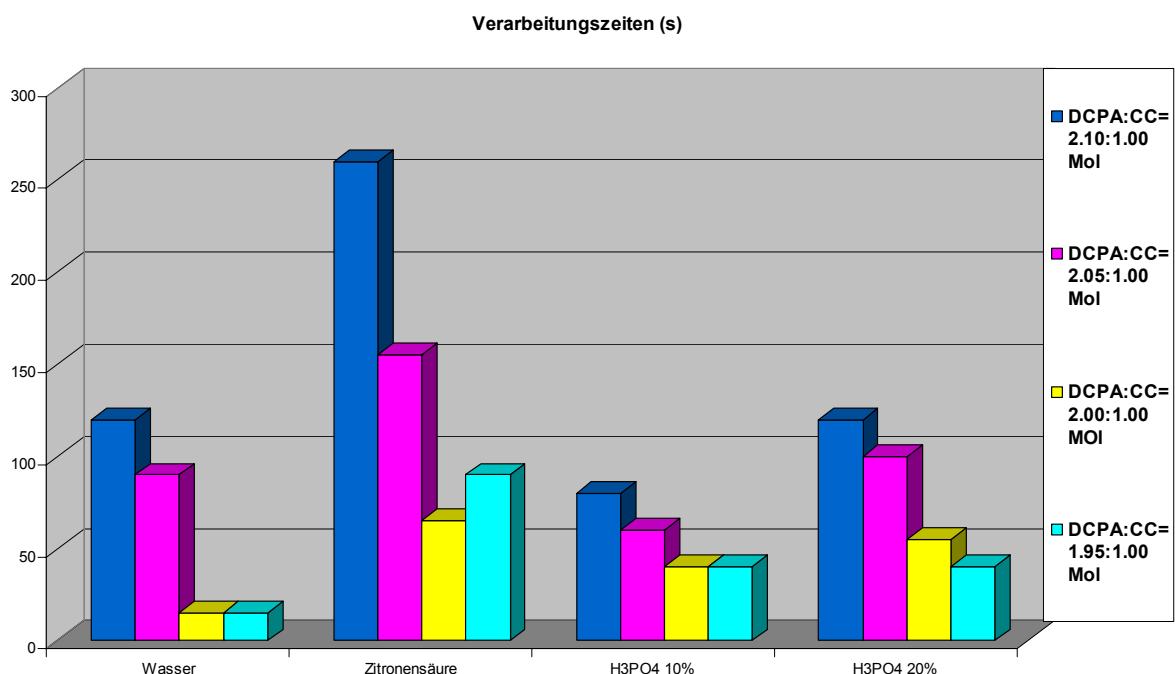


Abbildung 8: Übersicht über die Verarbeitungszeiten bei unterschiedlichen flüssigen Phasen. Initiale Sintertemperatur der Chargen 1400°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Variation der Zusammensetzung DCPA : CC von 2.15 : 1.00 Mol schrittweise auf 1.95 : 1.00 Mol.

Durch Reduktion des Anteils an DCPA in der Pulvermischung auf 2.10 Molar bzw. 2.05 Molar lassen sich Druckfestigkeiten erzielen, die mit den Werten aus der Versuchsreihe „Variation der Sintertemperatur“ vergleichbar sind. Hier liegen die Werte nach einer Auslagerungszeit von 5 Tagen im Wasserbad bei 9 und 14 MPa. Die Verringerung der initialen Sintertemperatur von 1400°C auf 1100°C ermöglichte Werte zwischen 8 und 14 MPa, lediglich bei einer initialen Sintertemperatur von 1000°C lassen sich höhere Druckfestigkeiten erzielen. Somit lässt sich nachweisen, dass sich bei gleicher Sintertemperatur von 1400°C 12h/ 1000°C 6h eine höhere Festigkeit durch Reduktion des molaren Verhältnisses von DCPA auf 2.10 bzw. 2.05 Mol, bei annähernd gleich langen Verarbeitungszeiten, erzielen lässt. Auch hier wurde die reine Dichte der Prüfkörper im trockenen Zustand gemessen. Die Anzahl der Prüfkörper betrug $n = 5$, es wurde der Mittelwert angegeben.

Tabelle 10: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschtzementen bei Verwendung von Wasser als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen aus MCPM und β - TCP mit Variation der molaren Zusammensetzung von DCPA und CC. Sintertemperatur 1400°C 12h / 1000°C 6h.

Charge Nr.	DCPA : CC [Mol]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
6	2.10 : 1.00	120	9.27 ± 1.39	5	1.40
7	2.05 : 1.00	90	14.11 ± 1.45	5	1.38
8	2.00 : 1.00	15	-	-	-
9	1.95 : 1.00	15	-	-	-

4.2.4 Zementherstellung mit Citronensäure

Die Umsetzungsreaktion bei der Verwendung von Citronensäure wurde unter 4.1.5 beschrieben. Auch hier zeigt sich, dass Citronensäure allgemein gesehen eine Verlängerung der Verarbeitungszeit im Vergleich zu Wasser ermöglicht. Auch bei einem Vergleich der Pulverherstellung lassen sich durch Reduktion der molaren DCPA- Verhältnisse größere Verarbeitungszeiten erzielen, als dies durch Verringerung der Sintertemperatur der Fall wäre. Durch den Einsatz von Citronensäure lassen sich auch Pulvermischungen mit einem molaren DCPA- Verhältnis von 2.00 bzw. 1.95 Mol verarbeiten, was bei Verwendung mit Wasser nicht möglich war.

4.2.5 Charakterisierung der abgebundenen Zemente

Durch Reduktion des molaren DCPA- Verhältnisses unter 2.05 Mol lassen sich Spuren von α - TCP im Ausgangspulver nachweisen (Abbildung 7). Trotzdem kommt es bei allen Chargen zu einer fast vollständigen Umwandlung zu Brushit. In geringen Mengen könnte sich Monetit nachweisen lassen.

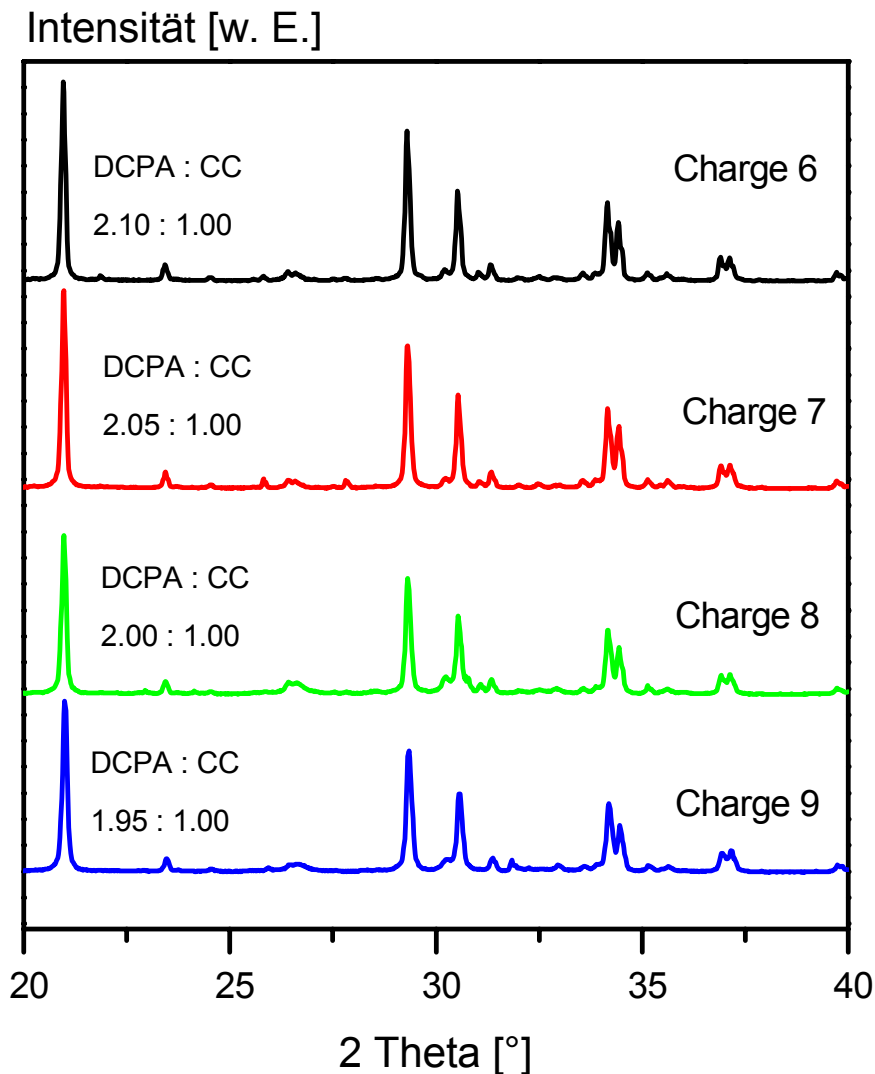


Abbildung 9: Röntgendiffraktogramme von Zementen aus einer äquimolaren Mischung aus β - TCP und MCPM der Chargen 6 bis 9. Synthese β - TCP: Sinter Temperatur jeweils 1400°C 12h / 1000°C 6h mit Variation des molaren Verhältnisses von DCPA zu CC. Pulverschüttdichte 160 μ m. Aktivierung Planetenmühle 10 Minuten bei 200 U/Min. Die Messung erfolgte nach der Zerkleinerung von abgebundenen Proben, Anmischflüssigkeit Citronensäure 0,1 Molar. PLR 3.0g/ml.

4.2.6 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Auffällig hierbei ist der signifikant starke Anstieg der Verarbeitungszeit, der sich durch Reduktion des DCPA- Anteils auf 2.10 Mol und 2.05 Mol erzielen lässt. Bei Verwendung von 0,1 molarer Citronensäure konnte auch, im Vergleich zu Wasser, das

Pulver mit einem DCPA- Anteil von 2.00 Mol verarbeitet werden, wenn auch mit einer Verarbeitungszeit, die an der Grenze der Verarbeitbarkeit liegt. Bei weiterer Reduktion des DCPA- Anteils auf 1.95 Mol wird eine Zementbildung unmöglich. Auch hier folgte auf die Zugabe der Flüssigkeit sofort die Verklumpung (VZ 20 Sekunden). Die Verwendung von 1 molarer Citronensäure brachte auch keine deutliche Veränderung (VZ 30 Sekunden). Bei Veränderung der PLR und der Molarität der Citronensäure konnten Prüfkörper hergestellt werden, allerdings waren diese nicht von der erwünschten Festigkeit. Auch hier führt eine Erhöhung der Menge an zugegebener Flüssigkeit zu einem erhöhten Porenvolumen und damit zu einer geringeren Druckfestigkeit der Prüfkörper.

Tabelle 11: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschtzementen bei Verwendung von 0,1 molarer Citronensäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen aus MCPM und β - TCP mit Variation der molaren Zusammensetzung von DCPA und CC. Sintertemperatur 1400°C 12h / 1000°C 6h.

Charge Nr.	DCPA : CC [Mol]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]	Bemerkung
6	2.10 : 1.00	260	8.89 ± 1.81	4	1.17	
7	2.05 : 1.00	155	15.89 ± 4.60	4	1.44	
8	2.00 : 1.00	65	11.18 ± 2.17	4	1.42	
9	1.95 : 1.00	90	2.73 ± 0.55	4	1.16	¹⁾
9	1.95 : 1.00	190	0.88 ± 0.29	4	0.95	²⁾

1) Anmischflüssigkeit 1 molare Citronensäure, 2.00 ml

2) Anmischflüssigkeit 1 molare Citronensäure, 2.66 ml

Auch hier lässt sich bei einem Vergleich der Chargen 1, 6, 7 feststellen, dass sich bei gleicher Sintertemperatur von 1400°C 12h/ 1000°C 6h durch Reduktion des DCPA- Anteils auf 2.10 bzw. 2.05 Mol gleich lange Verarbeitungszeiten und gleiche bzw. höhere Festigkeiten erzielen lassen.

4.2.7 Zementbildung mit Phosphorsäure

Die Umsetzungsreaktion bei der Verwendung von Phosphorsäure wurde unter 4.1.8 beschrieben. Wie schon in der Versuchsreihe, bei der die initiale Sintertemperatur verringert wurde, kommt es auch bei Änderung des DCPA- Anteils in der Pulvermischung zu einer ungünstigen Anmischreaktion mit Phosphorsäure. Sofort nach Zugabe der Phosphorsäure nimmt auch hier der Zement eine gummiartige

Konsistenz an, was das Einbringen in die Silikonformen erschwert und eine Herstellung von defektlosen Prüfkörperchen unmöglich macht. Sowohl bei Verwendung von 10%-iger als auch bei 20%-iger Phosphorsäure wurde eine Feuchtlagerung der Proben durchgeführt, sie waren über die ganze Zeit mit Wasser bedeckt und verweilten in der Feuchtigkeitskammer bei 37°C und 100% Luftfeuchtigkeit. Um die Verarbeitungszeiten zu verlängern, wurde bei der Verwendung von 20 %-iger Phosphorsäure ein Zusatz von 0.5 M Citronensäure gegeben. Um Pulver mit einem DCPA/ CC- Verhältnis $< 2.05/ 1.00$ Mol verarbeiten zu können, musste stark mit der PLR und der Menge an zugeführten Citrationen variiert werden. Mit sinkender PLR nahm die Dichte der Probenkörper und damit auch die gemessene Druckfestigkeit signifikant ab. Auch hier gibt die lange Auslagerungszeit im Wasserbad einen Hinweis auf den Verlust an Festigkeit nach einigen Tagen.

4.2.8 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Die erzielten Verarbeitungszeiten liegen sowohl bei Verwendung von 10%-iger als auch bei 20%-iger Phosphorsäure unter den Zeiten, die durch Citronensäure oder Wasser erzielt werden können. Auch hier kann ein Vergleich der Verarbeitungszeiten chargenübergreifend durchgeführt werden. Sowohl durch Variation der initialen Sintertemperatur von 1400°C auf 1000°C als auch durch Reduktion des DCPA-Gehaltes in der Pulvermischung lassen sich ähnliche Verarbeitungszeiten erzielen, die im Bereich zwischen 55 und 120 Sekunden liegen. Bei gleicher Sintertemperatur macht sich eine Reduktion des DCPA- Anteils von 2.15 Mol auf 2.10 bzw. 2.05 Mol nicht in einer veränderten Druckfestigkeit bemerkbar. In dieser Versuchsreihe liegen die erzielten Druckfestigkeiten nach 8 Tagen Auslagerung und 20%-iger Phosphorsäure mit 9.02 und 10.82 MPa weitaus höher als die Druckfestigkeiten nach 10 Tagen Auslagerung und 10%-iger Phosphorsäure. Bei weiterer Reduktion des DCPA- Anteils ≤ 2.00 Mol sind die Zemente bei einem PLR von 3 und Verwendung von 10%-iger Phosphorsäure ohne einen Zusatz von Citrationen nicht zu verarbeiten, die VZ liegt hierbei unter 10 Sekunden. Erst durch 2.00 ml Phosphorsäure lassen sich Prüfkörper herstellen. Aufgrund des höheren Porengehaltes und der zu geringen Verarbeitungszeit war diese Zusammensetzung nicht für eine weitere Untersuchung geeignet. Auch bei Verwendung von 20%-iger Phosphorsäure lassen sich Pulvermischungen mit einem DCPA- Anteil ≤ 2.05 Mol mit Zusatz von 0.5 Molar Citrationen bei einem PLR von 3 nicht verarbeiten. Die Erhöhung auf 3.00 ml Phosphorsäure mit Zusatz von 1 molarer Citronensäure führte auch aufgrund von verstärkter Porenbildung schon nach 4 Tagen

Auslagerungszeit zu extrem weichen Probekörpern. Grundsätzlich lassen sich die höheren Festigkeiten bei Verwendung von 20%-iger Phosphorsäure erzielen.

Tabelle 12: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probekörper) von Bruschtzementen bei Verwendung von 10%-iger und 20%-iger Phosphorsäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus β -TCP mit Variation der molaren Zusammensetzung von DCPA und CC. Sintertemperatur 1400°C 12h / 1000°C 6h.

Charge Nr.	DCPA : CC [Mol]	H ₃ PO ₄ [% , ml]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
6	2.10 : 1.00	10, 1.33	80	1.03 ± 0.1	10	1.34
		20, 1.33	120	9.02 ± 2.00	8	1.74
7	2.05 : 1.00	10, 1.33	60	0.77 ± 0.32	10	1.57
		20, 1.33	100	10.85 ± 2.26	8	1.72
8	2.00 : 1.00	10, 2.00	35	0.27 ± 0.08	4	1.06
		20, 3.00 ¹⁾	55	1.80 ± 0.45	4	1.18
9	1.95 : 1.00	10, 2.00	35	0.39 ± 0.17	4	1.20
		20, 3.00 ¹⁾	40	1.85 ± 0.31	4	1.18

1) Zusatz Citronensäure 1.0 Molar

4.3 Variation von Sintertemperatur und Stöchiometrie der Pulvermischung

4.3.1 Herstellungskriterien und Pulverschüttdichten

Im Zuge der Auswertungen kristallisierte sich heraus, dass mit den Sintertemperaturen von 1200°C 12h / 1000°C 6h und 1000°C 12h/ 1000°C 6h die höchsten Festigkeiten zu erzielen waren, bei einer überdurchschnittlich hohen Verarbeitungszeit. Ebenso erzielten die Mischungsverhältnisse mit einem DCPA-Anteil von 2.10 Mol und 2.05 Mol hohe Festigkeiten und ansprechende Verarbeitungszeiten. Ziel der nachfolgenden Untersuchung war es, festzustellen, ob durch eine Kombination der beiden Herstellungsbedingungen eine Zementmischung herzustellen war, die sowohl eine akzeptable Verarbeitung (Anmischverhalten, Viskosität) bietet, eine genügend lange Verarbeitungszeit aufweist und hohe Festigkeiten erzielt. Das Verhältnis DCPA zu CC betrug einmal 2.10 Mol / 1.00 Mol (gleiches Mischungsverhältnis wie Charge 6) und einmal 2.05 Mol / 1.00 Mol (gleiches Mischungsverhältnis wie Charge 7). Im Sinterofen wurden beide Pulvermischungen bei 1200°C 12h/ 1000°C 6h und 1000°C 12h/ 1000°C 6h gesintert, das entspricht den Sintertemperaturen der Chargen 3 und 5. Die Sinterkuchen wiesen nach der Sinterung eine rein- weiße Farbe auf. Makroskopisch

zeigte sich, dass die Sinterkuchen, die bei einer höheren Temperaturstufe (1200°C / 1000°C) gesintert wurden, eine höhere Festigkeit aufwiesen. Die manuelle Zerkleinerung mittels Mörser und Pistill auf eine Korngröße < 160 µm war bei den höher gesinterten Kuchen etwas schwieriger, sie ließen sich aber leichter auf die gewünschte Korngröße durchsieben. Die Niedertemperatur- Sinterkuchen ließen sich einfacher mörsern; allerdings machte das Pulver einen ungleich voluminöseren und porösen Eindruck, daher gestaltete sich der Siebprozess schwieriger. Im Anschluss wurden alle 4 Pulvermischungen für 10 Minuten in der Planetenmühle bei 200 U/min und Wechselrichtung aktiviert. Die Pulverschüttdichte wurde festgestellt, mit steigender initialer Sintertemperatur korrelierte auch hier wieder ein geringeres Pulvervolumen bzw. eine höhere errechnete Dichte des Pulvers. Während eine Sintertemperatur von 1200°C zu einer Pulverschüttdichte von 1.39 – 1.43 g/ml führte, ergaben niedrigere Temperaturen wesentlich geringere Schüttdichten von 1.16 - 1.25 g/ml. Die Umsetzung der Ausgangsprodukte zu den abgebundenen Zementen wurde durch Röntgendiffraktometrie (XRD) ermittelt. Als Anmischflüssigkeit wurde 0,1 molare Citronensäure gewählt. Das Pulver- Flüssigkeitsverhältnis betrug 3:1, die Herstellung erfolgte analog zu den übrigen Prüfkörpern. Die Prüfkörper wurden für 24 Stunden trocken bei 37°C und 100% Luftfeuchtigkeit gelagert, anschließend erfolgte die Druckprüfung im feuchten Zustand. Für die Dichtebestimmung wurden einige Prüfkörper im Trockenschrank gelagert, anschließend gewogen und gemessen. Während der Zementherstellung ließ sich feststellen, dass die Verarbeitung bei allen 4 Zementmischungen mit Ausnahme der Verarbeitungszeiten gleich war. Alle Mischungen ließen sich problemlos verarbeiten, der Zement blieb lange Zeit viskös und erleichterte so die Abfüllung in die Silikonformen. Das Ausfließverhalten in die Formen hinein war sehr gut, es konnten Prüfkörper hergestellt werden, die kaum Defekte aufwiesen.

Tabelle 13: Pulverschüttdichten der Chargen 10 bis 13 mit Variation der initialen Sintertemperatur von 1200 + 1000°C für 12h, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. DCPA : CC= 2.10 : 1.00 Mol und 2.05 : 1.00 Mol, Mahlung 10min bei 200U/min mit Richtungswechsel.

Charge Nr.	DCPA : CC [Mol]	Sintertemperatur °C [12h, 6h]	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]
10	2.10 : 1.00	1200/1000	5.00	3.50	1.43
11	2.10 : 1.00	1000/1000	5.00	4.00	1.25
12	2.05 : 1.00	1200/1000	5.00	3.60	1.39
13	2.05 : 1.00	1000/1000	5.00	4.30	1.16

4.3.2 Pulvercharakterisierung der Rohpulver

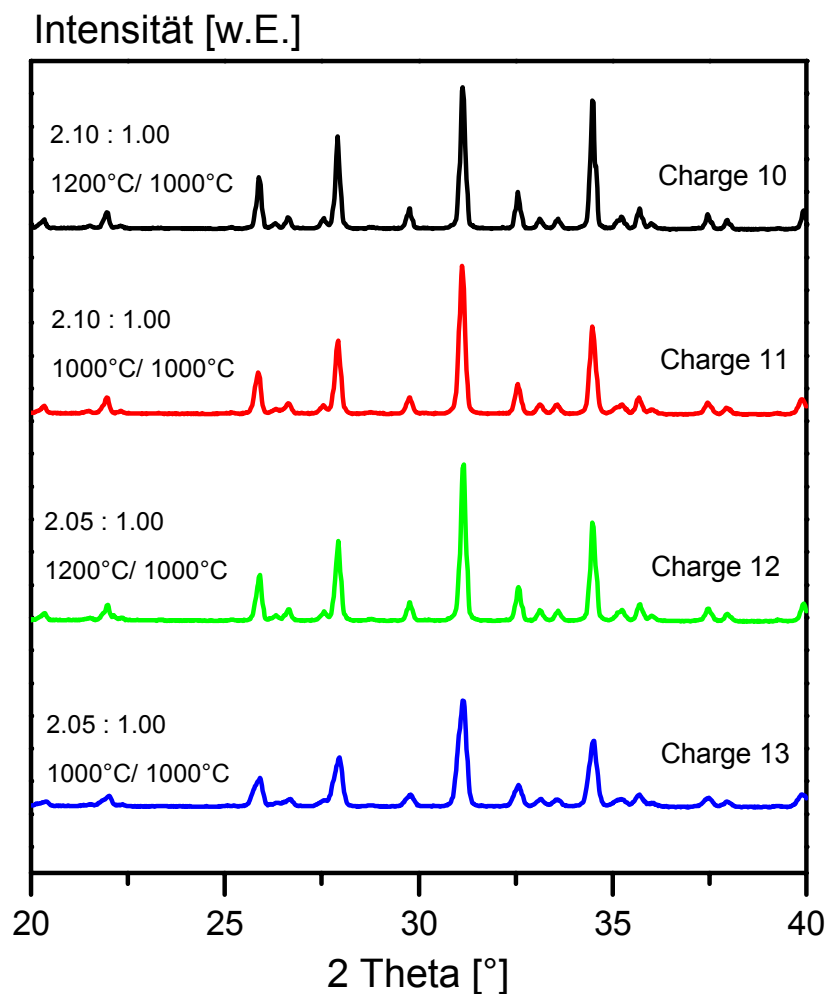


Abbildung 10: Röntgendiffraktogramme der β -TCP-Pulver; Zusammensetzung jeweils DCPA : CaCO_3 = 2.10 : 1.00 Mol und 2.05 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur von 1200°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Die Messung erfolgte im Rohzustand im Anschluss an die Aktivierung in der Planetenmühle für 10 Min. bei 200U/Min. Alle Beugungsreflexe entsprechen dem Referenzmuster von β -TCP (PDF 09-0169).

Mittels Röntgendiffraktometrie konnte bei allen β -TCP Chargen mit einem Verhältnis von DCPA : CaCO_3 = 2.10 : 1.00 und 2.05 : 1.00 und initialen Sintertemperaturen von 1200 + 1000°C die Phasenreinheit festgestellt werden. Sämtliche Peaks in Abbildung 8 sind deckungsgleich mit dem Referenzbeugungsmuster von β -TCP (PDF Nr. 09-0169). Somit bestanden alle Rohpulver ausschließlich aus phasenreinem β -TCP ohne die Anwesenheit von reaktivitäts- beeinflussenden Verunreinigungen wie α -TCP oder HA.

4.3.3 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Die ermittelten Verarbeitungszeiten orientieren sich an den Zeiten, die auch durch die vorherige Versuchsreihe, bei der die initiale Sintertemperatur variiert wurde, erzielt worden sind. Insofern ist keine Verbesserung durch zusätzliche Veränderung der molaren Zusammensetzung zu erkennen. Die gemessenen Druckfestigkeiten liegen im direkten Vergleich unter den Festigkeiten, die bei einer molaren Zusammensetzung von 2,15 : 1.00 (DCPA : CC) erreicht worden sind. Die Reduzierung der Menge an DCPA bei gleicher Sintertemperatur hat keine Verbesserung der Festigkeit zur Folge. Ein Vergleich der Ergebnisse im Hinblick auf gleiche molare Zusammensetzung und reduzierter Sintertemperatur ist nicht durchführbar, da die Auslagerungszeiten im Wasserbad unterschiedlich waren.

Tabelle 14: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschtzementen bei Verwendung von 0,1 molarer Citronensäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen aus MCPM und β -TCP mit Variation der molaren Zusammensetzung von DCPA und CC und Variation der initialen Sintertemperatur.

Charge Nr.	DCPA :CC	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
10	2.10 : 1.00	1200	150	23.32 \pm 2.60	1	1.53
11	2.10 : 1.00	1000	110	20.30 \pm 3.99	1	1.58
12	2.05 : 1.00	1200	110	24.82 \pm 3.20	1	1.57
13	2.05 : 1.00	1000	110	24.58 \pm 3.22	1	1.58

4.4 Variation der Mahlbedingungen in der Planetenmühle

4.4.1 Herstellungskriterien

Für diese Versuchsreihen wurden die Chargen 1 (initiale Sintertemperatur 1400°C/ 12h) und 5 (initiale Sintertemperatur 1000°C/ 12h) für unterschiedlich lange Zeit in der Planetenmühle gemahlen. Beide Rohpulver hatten das gleiche molare Verhältnis von DCPA : CC von 2.15 zu 1.00 Mol. Jeweils 50 Gramm der gesinterten Rohpulver wurden in einem Achatmahlbecher (500 ml) zusammen mit 4 Achatmahlkugeln (30 mm Durchmesser) gemahlen. Die Mahldauer stieg dabei schrittweise von 10 Minuten auf 60 Minuten an. Durch dieses Standardverfahren zur Aktivierung der Zementpulver sollte festgestellt werden, inwieweit sich die Reaktivität bzw. die Verarbeitungszeit verändert. Durch die gesteigerte Mahldauer und dadurch erzielte Verringerung der Korngröße

lässt sich eine relative Oberflächenvergrößerung erreichen, daran ist eine Erhöhung der Löslichkeit des Pulvers in der Flüssigkeit gekoppelt. Langzeitige Kugelmahlung über einen Zeitraum von 24 Stunden führt neben einer Partikelzerkleinerung zu einer teilweisen Amorphisierung des kristallinen Rohpulvers, verbunden mit einem Anstieg der thermodynamischen Löslichkeit. Im Kristallgitter kommt es ebenfalls zu Versetzungen und zur Einbringung von Defekten, wodurch sich die Bindungsenthalpie erhöht ^[108]. Direkt nach Beendigung der Mahlung konnte bei zunehmender Mahldauer eine spürbare Temperaturerhöhung festgestellt werden. Anschließend erfolgte hier wiederum eine äquimolare Mischung mit MCPM und Mahlung in der elektrischen Kaffeemühle für 60 Sekunden. Als Anmischflüssigkeit wurde 0,1 molare Citronensäure bei einem PLR von 3 verwendet.

4.4.2 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Bei Verwendung von 0,1 molarer Citronensäure zeigt sich, wie die Verarbeitungszeit mit zunehmender Steigerung der Aktivierung abnimmt. Bei Verwendung der Charge 1 mit der initialen Sintertemperatur von 1400°C fällt die Verarbeitungszeit von 140 (10 Minuten Aktivierung) auf 65 Sekunden (60 Minuten Aktivierung). Bei Charge 5 mit initialer Sintertemperatur von 1000°C fällt die Verarbeitungszeit von 100 Sekunden (10 Minuten Aktivierung) auf 65 Sekunden (50 Minuten Aktivierung). Nach einer Aktivierung steigt hier die Verarbeitungszeit geringfügig auf 70 Sekunden an. Im direkten Vergleich zwischen den beiden Chargen lassen sich bei einer initialen Sintertemperatur von 1400°C die höheren Verarbeitungszeiten feststellen, allerdings betragen die Druckfestigkeiten zum Teil nur die Hälfte von denen der Charge 5 mit 1000°C initialer Sintertemperatur. Aufgrund der sehr hohen Festigkeiten wurde dieser Versuch für die Charge 5 nochmals nach 24- stündiger Trockenlagerung wiederholt. Die Probenkörper waren nur der Temperatur von 37°C und der 100%-igen Luftfeuchtigkeit in der Feuchtigkeitskammer ausgesetzt, eine Abdeckung mit Wasser fand nicht statt. Dies resultierte zum einen den höchsten, bis zu diesem Zeitpunkt gemessenen, Druckfestigkeiten. Zum anderen kann der anfängliche Verlust an Druckfestigkeit nach 2 bzw. 4 Tagen Lagerung dargestellt werden.

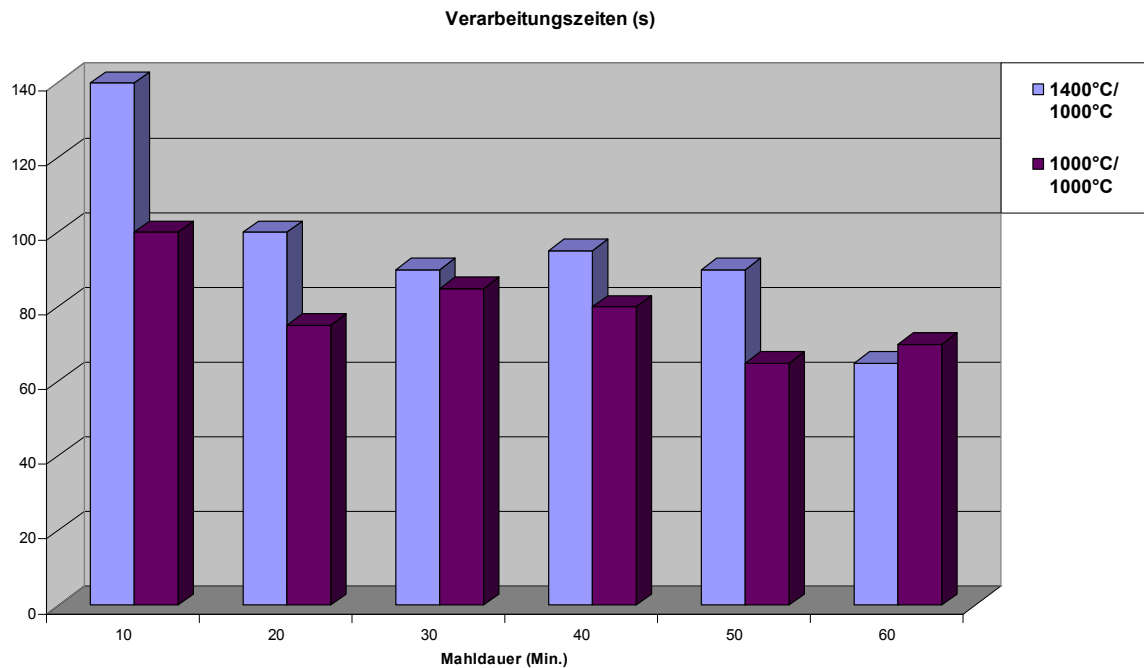


Abbildung 11: Übersicht über die Verarbeitungszeiten bei Verwendung von 0.1 molarer Citronensäure. Zusammensetzung DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur der Chargen von 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Steigerung der Aktivierungsdauer schrittweise von 10 auf 60 Minuten.

Tabelle 15: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschitzementen bei Verwendung von 0,1 molarer Citronensäure als flüssige Phase. Die Zemente bestehen aus äquimolaren Mischungen von β - TCP und MCPM. Steigerung der Aktivierungsdauer schrittweise von 10 auf 60 Minuten. Synthese β - TCP: Zusammensetzung DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur der Chargen von 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C.

Charge Nr.	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	Aktivierung [Min]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
1	1400	10	140	15.00 ± 2.77	2	1.43
		20	100	14.66 ± 2.95	2	1.46
		30	90	14.06 ± 2.40	2	1.48
		40	95	14.81 ± 2.96	2	1.55
		50	90	15.62 ± 3.11	2	1.46
		60	60	13.20 ± 2.68	2	1.45
5	1000	10	100	29.64 ± 5.35	2	1.59
		20	75	30.86 ± 3.06	2	1.55
		30	85	27.72 ± 3.85	2	1.58
		40	80	23.52 ± 4.61	2	1.58
		50	65	21.74 ± 4.84	2	1.57
		60	70	20.98 ± 5.15	2	1.54

Charge Nr.	init. Sintertemp. β -TCP [°C]	Aktivierung [Min]	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslagerung [d]	Dichte [g/mm ³]
5	1000	10	100	37.75 \pm 2.35	1	1.40
		20	75	35.74 \pm 3.34	1	1.41
		30	85	35.35 \pm 3.96	1	1.39
		40	80	33.70 \pm 4.71	1	1.39
		50	65	21.74 \pm 4.01	1	1.40
		60	70	24.95 \pm 4.67	1	1.48

Möglich ist hierbei auch eine Betrachtung des Alterungsprozesses bis zum vierten Tag nach Herstellung. Hierbei fällt die Druckfestigkeit der Bruschitzemente von 37.8 MPa nach 24 Stunden Auslagerung auf 21.1 MPa nach 96 Stunden Auslagerung.

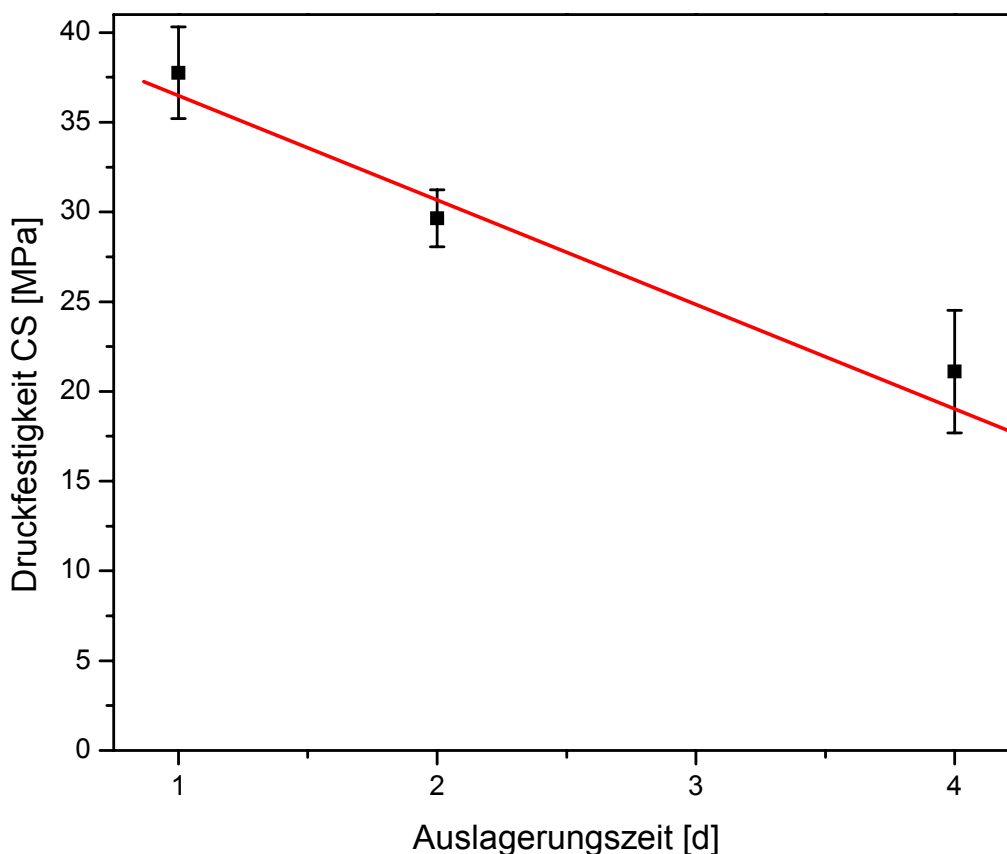


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Auslagerungszeit und Abnahme der Festigkeit von Bruschitzementen, bestehend aus einer äquimolaren Mischung aus β -TCP und MCPM. Synthese β -TCP: Zusammensetzung DCPA : CC = 2.15 : 1.00 Mol, Sintertemperatur 1000°C 12h/ 1000°C 6h. Anmischflüssigkeit Citronensäure 0.1 Molar, PLR 3.

4.5 Reaktion mit verschiedenen Mengen an MCPM

4.5.1 Herstellungskriterien

Bei dieser Untersuchung sollte herausgefunden werden, wie sich eine Verminderung der beigefügten Menge an MCPM auf die beobachteten Kriterien Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit auswirkt. MCPM ist von Grund auf eine „saure“ Komponente. Unverbrauchte MCPM- Anteile im Zement können dessen Säuregehalt nach unten treiben, somit wären sie klinisch von geringerem Interesse. Aufgrund der Verringerung der sauren MCPM- Komponente konnte mit einer Abnahme der Festigkeit gerechnet werden. Verwendet wurden hierfür die Chargen, die mit einer initialen Sintertemperatur von 1400°C (Charge 1) und 1000°C (Charge 5) hergestellt wurden, jeweils mit Wasser und Citronensäure 0,1 Molar als Anmischflüssigkeit bei einem PLR von 3. In den bisherigen Versuchen wurde eine äquimolare Mischung aus β - TCP und MCPM eingesetzt, hier wurde die Molalität von MCPM auf 0.8, 0.5 und 0.2 (entsprechend einer MCPM- Einwaage von 14,05 g, 8,78 g, 3,51 g) reduziert.

4.5.2 Einfluss auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit

Die längeren Verarbeitungszeiten lassen sich durch Verwendung von Citronensäure erzielen, im Schnitt liegen sie 20 Sekunden über den Zeiten, die mit Wasser als Anmischflüssigkeit erreicht werden können. Es gibt allerdings auch einen Unterschied unter den geprüften Zementen. Durch Verringerung der initialen Sintertemperatur auf 1000°C wird das Ende der Verarbeitungszeit schneller erreicht, es werden aber auch im Gegenzug die besseren Druckfestigkeiten erzielt.

Tabelle 16: Verarbeitungszeit, Druckfestigkeit, Verweildauer im Wasserbad und Dichte (Probenkörper) von Bruschitzementen bei Verwendung von Wasser und Citronensäure als flüssiger Phase. Die Zemente bestehen aus β -TCP mit Variation der initialen Sintertemperatur im Bereich 1400 -1000°C und Variation der molaren Menge an MCPM zwischen 1.0 und 0.2 Mol.

Charge Nr.	MCPM [Mol]	Flüssige Phase	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslag. [d]	Dichte [g/mm ³]
1	1.0	Wasser	110	-	3	1.42
	0.8		90	16.56 ± 1.55		
	0.5		100	8.04 ± 1.42		
	0.2		90	0.43 ± 0.1		
1	1.0	Citronen- Säure 0.1M	120	-	3	1.40
	0.8		120	15.78 ± 2.21		

Charge Nr.	MCPM [Mol]	Flüssige Phase	VZ [s]	Druckfestigkeit [MPa]	Auslag. [d]	Dichte [g/mm ³]
1	0.5	Citronen-Säure 0.1 M	100	8.88 ± 0.90	3	1.59
	0.2		115	1.27 ± 0.38	3	1.55
1	1.0	Citronen-Säure 0.1 M	120	18.62 ± 1.87	1	1.35
	0.8		120	19.81 ± 2.87	1	1.37
	0.5		100	9.90 ± 1.63	1	1.59
	0.2		115	2.10 ± 0.27	1	1.48
5	1.0	Citronen-Säure 0.1 M	100	32.84 ± 3.46	1	1.38
	0.8		85	30.39 ± 3.83	1	1.46
	0.5		90	22.51 ± 2.91	1	1.61
	0.2		95	6.02 ± 0.91	1	1.48

Die ersten Ergebnisse wurden nach 3 Tagen Auslagerung im Wasserbad erzielt. Um einen besseren Vergleich zu bekommen, wurde der Versuch nochmals nach einem Tag Trockenlagerung wiederholt. Die erzielten Festigkeiten in Kombination mit einer guten Verarbeitbarkeit sprechen für eine klinische Relevanz. Es lassen sich zwischen beiden Chargen keine großen Festigkeitsunterschiede im Hinblick auf Verwendung von Wasser oder Citronensäure 0.1 Molar feststellen. Klinisch beachtenswert erscheint die Verringerung der sauren MCPM- Komponente auf 0,8 Molar, resultierend in einer nicht starken Verminderung der Druckfestigkeiten. Die Ergebnisse der Druckfestigkeitsprüfungen nach 3 Tagen sind bei beiden Anmischflüssigkeiten annähernd gleich. Vergleichend stehen diesen die Werte nach 1 Tag Trockenlagerung im Wasserbad gegenüber.

4.5.3 Charakterisierung der abgebundenen Pulver

Mit Abnahme der Konzentration an MCPM fällt auch die Menge an umgesetztem β -TCP. Während bei der äquimolaren Menge an MCPM β -TCP vollständig zu Brushit umgesetzt werden konnte, zeigt sich schon bei einer Verringerung der MCPM-Konzentration auf 0,8 Molar, dass einige unreaktierte β -TCP- Anteile im abgebundenen Pulver vorhanden waren. Bei einer MCPM- Menge von 0,5 Molar finden sich gleiche Anteile an β -TCP als auch an Brushit in den abgebundenen Zementen. Bei einer Konzentration von nur noch 0,2 Molar besteht der Großteil der abgebundenen Masse aus dem Ausgangsprodukt β -TCP.

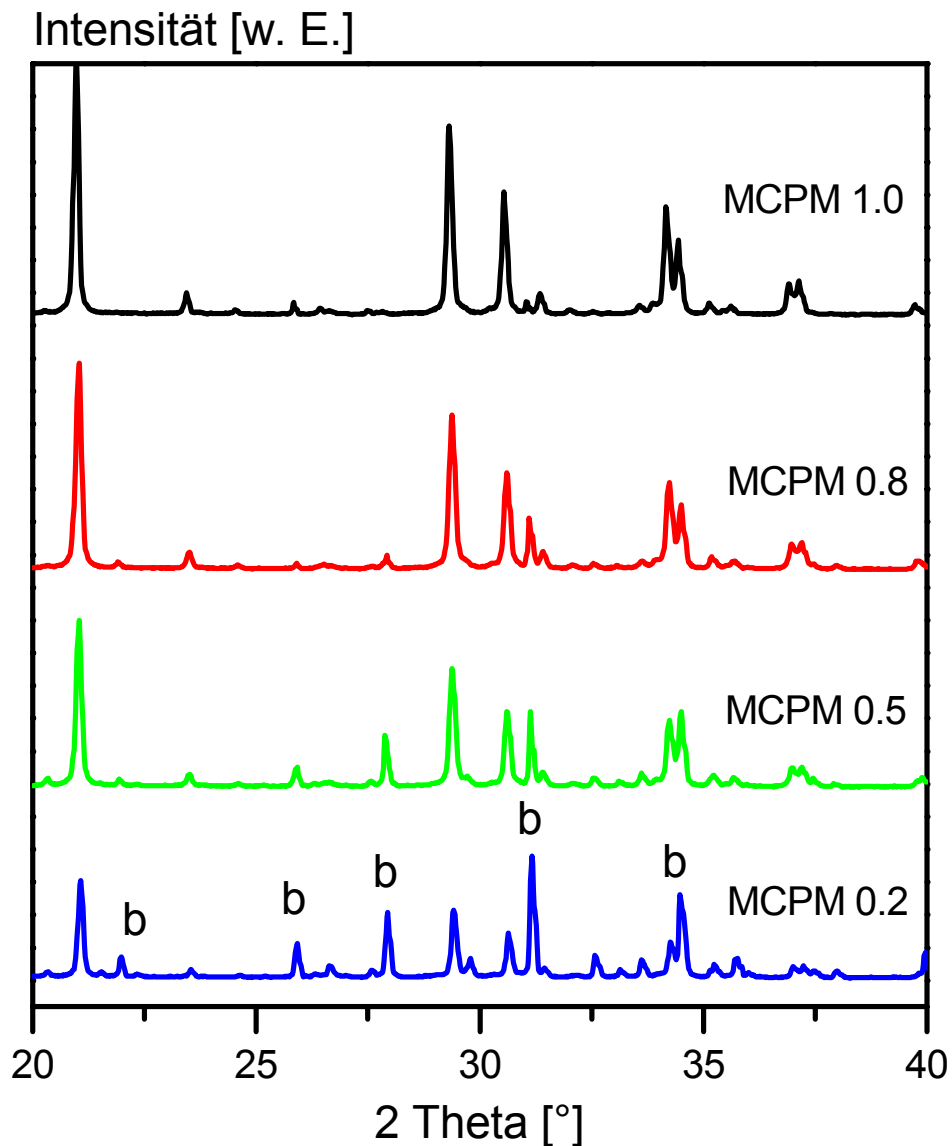


Abbildung 13: Röntgendiffraktogramme von Zementen aus β -TCP der Chargen 1 und 5; Synthese β -TCP: Zusammensetzung DCPA : CC= 2.15 : 1.00 Mol. Verringerung der initialen Sintertemperatur der Chargen von 1400°C auf 1000°C, gefolgt von jeweils 6h Sintern bei 1000°C. Variation der Menge an zugesetztem MCPM von 1.0 auf 0.2 Molar. Die Messung erfolgte nach der Zerkleinerung von abgebundenen Proben, Anmischflüssigkeit Citronensäure 0.1 Molar. PLR 3.0g/ml. b= β -TCP.

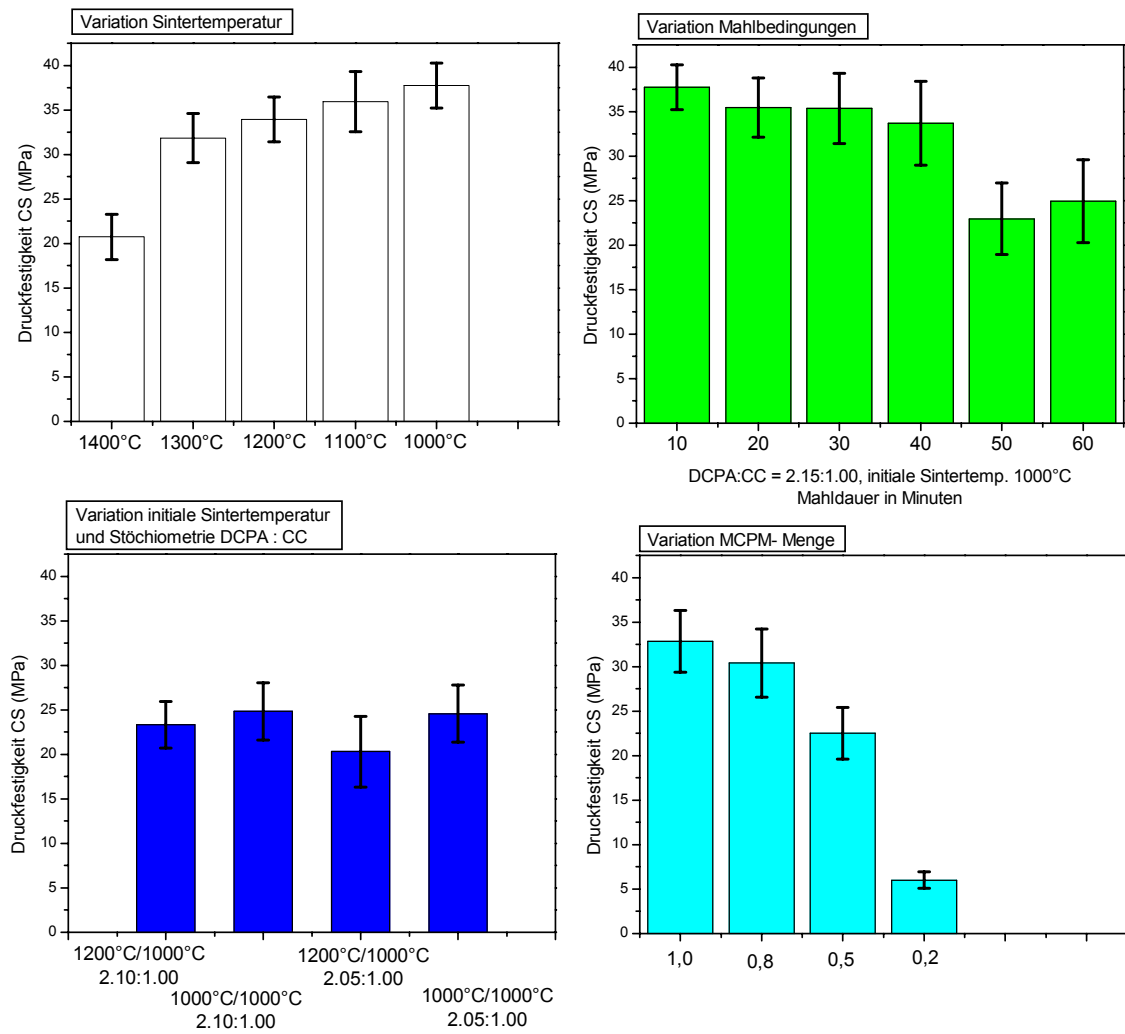


Abbildung 14: Zusammenfassender Vergleich von Druckfestigkeiten nach unterschiedlichen Herstellungsbedingungen. Anmischflüssigkeit jeweils Citronensäure 0,1 Molar. Lagerung im Wasserbad 24 Stunden. PLR 3.

5. DISKUSSION

Knochenersatzmaterialien auf der mineralischen Basis von Calciumphosphat weisen alle Voraussetzungen eines medizinischen Implantats auf. Sie kombinieren die Vorteile einer Biokompatibilität einerseits und die mechanische Festigkeit in Kombination mit der freien Verformbarkeit andererseits. Brown und Chow beschrieben 1983 als Erste ein abbindefähiges Zementsystem auf der Grundlage von TTCP und DCPA ^[22]. Dank vieler weiterführender Studien erfolgte eine Dekade später die Zulassung zum Medizinprodukt der Klasse 2b. Die Produkteinführung verlief mit dem Schwerpunkt der Defektfüllung im nicht lasttragenden Bereich erfolgreich. Die Zemente bestehen aus verschiedenen Bestandteilen von Calciumphosphaten und binden über ein Lösungs- / Fällungsmechanismus ab. Die Abbinde temperatur entspricht in etwa der Körpertemperatur, dies macht sie für den medizinischen Einsatz äußerst bedeutsam, denn somit können der Zementmatrix Wirkstoffe, etwa Antibiotika oder Wachstumsfaktoren, zugesetzt werden ^[109, 110]. Außer der Temperatur beeinflusst auch der pH- Wert das Abbindeverhalten, bei physiologischer Temperatur und einem pH -Wert > 4.2 entsteht nanokristallines Hydroxylapatit, bei einem pH -Wert < 4.2 bildet sich Bruschit. Bruschitzemente sind den Hydroxylapatitzementen in Hinblick auf Verarbeitungszeit und Druckfestigkeit unterlegen. Aufgrund einer heftigen Abbinde reaktion liegt bei Bruschitzementen die Abbindezeit im einstelligen Minutenbereich, die Druckfestigkeit ist als vergleichsweise gering anzusehen. Allerdings konnte in der Literatur eine gute Biokompatibilität ^[111, 112, 113] und eine gute Resorptionsfähigkeit bzw. knöcherner Ersatz ^[114] nachgewiesen werden.

5.1 Reaktivität der Zementedukte und Abbindeverhalten

Calciumphosphatzemente erzielen ihre Reaktivität aufgrund der Löslichkeit der an der Reaktion beteiligten Edukte. Diese gehen nach Zuführung der Anmischflüssigkeit in Lösung, woraufhin sich eine dem Reaktionsprodukt gegenüber übersättigte Lösung ausbildet. Bei einem bestimmten Maß an Übersättigung kommt es zur Ausfällung des Reaktionsproduktes und darauf folgend zu einer Aushärtung des Zementes durch Verfilzung der gefällten Kristallite. Verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Lösungsrate der einzelnen Zementedukte, Übersättigungsgrad der flüssigen Phase oder Kristallwachstumsrate des Reaktionsproduktes, beeinflussen dabei die Geschwindigkeit, in welcher der Abbindevorgang stattfindet. Die Lösungsrate kann

als Funktion der spezifischen Oberfläche beziehungsweise Partikelgröße angesehen werden, wenn sich die Verbindungen in einem hoch kristallinen Ausgangszustand befinden und die thermodynamische Löslichkeit dem Löslichkeitsprodukt der Werkstoffe entspricht. Die rein chemisch ablaufende Resorption bzw. Löslichkeit der Bruschit- Zemente unter physiologischen Bedingungen (pH = 7.4 mit CaP Sättigung) unterscheidet sie von den Hydroxylapatit- Zementen, da die Löslichkeit von Bruschit unter diesen Voraussetzungen ein Mehrfaches von Hydroxylapatit beträgt. HA- Zemente sind dahingehend auf einen zellvermittelten Abbau via Osteoklasten angewiesen.

In der aktuellen Forschung liegen die Abbindezeiten von Hydroxylapatitzementen in einem Bereich zwischen 5 und 15 Minuten, wobei hier Abbindebeschleuniger wie zum Beispiel Phosphorsäure oder Natriumphosphate zum Einsatz kommen. Bei Bruschit- Zementen, die aus der Eduktkombination β - TCP / MCPM bestehen, kommt es ohne Verwendung von Zusätzen innerhalb 30 bis 60 Sekunden zu einer abgeschlossenen Abbindereaktion ^[115]. Im Laufe der Arbeiten zeigte sich, dass es durchaus von Vorteil ist, wenn die Abbindezeit durch die Verwendung von Citronensäure als flüssige Phase verlängert werden kann. Hierbei lassen sich quer durch die gesamten Versuchsreihen Verarbeitungszeiten erzielen, die teilweise mit > 2 Minuten eine klinische Verarbeitung zulassen würden. Die erwähnten Abbindezeiten von 30 bis 60 Sekunden liegen in einem Bereich zwischen nicht mehr verarbeitbar und unterster Toleranzgrenze. In unseren Experimenten zeigte sich, dass es mit Hilfe von Wasser als Anmischflüssigkeit bei einigen Pulvermischungen gelingen kann, über diese Minutengrenze hinweg zu kommen. Hierbei könnte es im Hinblick auf ein Einbringen des Werkstoffes in vitales Gewebe von Vorteil sein, dass der zur Anmischung vorherrschende pH- Wert durch Zugabe von Citronensäure nicht stärker verringert wird. Allerdings wird dieser Vorteil mit Hilfe einer fehleranfälligen Verarbeitung und eines schwieriger zu handhabenden Werkstoffes erkauft, was negativ auf die Vorhersagbarkeit eines klinischen Erfolges auswirkt. Bei Verwendung von Citronensäure als flüssiger Phase konnten in allen Versuchsreihen die Verarbeitungszeiten gesteigert werden, waren jedoch behaftet mit einer weiteren Verringerung des pH- Wertes der flüssigen Zementpaste.

Eine Vergrößerung des Pulver/ Flüssigkeits- Verhältnisses kommt zur Verlängerung der Verarbeitungszeiten nicht in Betracht, da sich dieses über das gesteigerte Porenvolumen negativ auf die zu erzielenden Druckfestigkeiten auswirkt. Bei Verarbeitungszeiten von bis zu 8 Minuten ^[56, 57] besteht die Gefahr, dass die Verarbeitung erschwert bzw. die Druckfestigkeit des eingebrachten Implantates verringert wird, falls es intraoperativ zu einem Einfließen von Sekret oder Blut aus dem jeweiligen Operationsgebiet in den abbindenden Zement kommt. Abbindezeiten im Bereich von 120 bis 150 Sekunden erlauben hier wiederum ein konsequentes operatives Vorgehen, ohne zeitliche Defizite nach Befüllung eines Defektes hinnehmen zu müssen. Voraussetzung hierfür ist allerdings auch ein entsprechend einfaches Handling während der Anmischphase, kombiniert mit einer zeitlich verlängerten Einbringphase, was sich bei einigen Versuchen durchaus realisieren ließe.

5.2 Betrachtung der Verarbeitungsqualitäten

Eine Viskositätserhöhung durch den Zusatz von Citrationen, verbunden mit einer Verlängerung der Verarbeitungszeiten, spielt vor allem bei Verwendung von Phosphorsäure als Reaktionspartner bei der Zementherstellung eine entscheidende Rolle. Ohne diesen Zusatz wären viele Versuchsreihen nicht durchführbar gewesen. Der große Vorteil dieses beschriebenen Weges zur Bruschi- Herstellung liegt in der nahezu unbegrenzten Haltbarkeit des β - TCP bei entsprechender Lagerung in abgeschlossenen Behältnissen. Mischungen aus β - TCP und MCPM müssen vor der Verwendung frisch hergestellt werden. Bereits eine Lagerung von wenigen Stunden kann dazu führen, dass das Zementpulver unbrauchbar wird, da es zu einer durch Luftfeuchtigkeit katalysierten, kompletten Umsetzung zu Monetit führen kann. Die XRD- Messungen der abgebundenen Pulver lassen darauf schließen, dass die quantitativen Umsetzungsraten von β - TCP zu Bruschi bei fast allen Versuchen vergleichbar groß gewesen sind (MCPM vs. H_3PO_4). Somit spielt dieser Punkt bei der Wahl des Pulver- Flüssigkeits- Systems keine besondere Rolle. Lediglich durch Reduktion der MCPM- Menge kommt es zur unvollständigen Umsetzung, da ein Reaktionspartner bei der Abbindereaktion schlichtweg fehlt.

Der entscheidende Nachteil bei Verwendung von Phosphorsäure liegt in der relativ kurzen aktiven Einbringphase. Im direkten Vergleich zu den Zementen, die mit 0.5

molarer Citronensäure hergestellt worden sind, sind Kombinationen aus β - TCP/ H_3PO_4 nur als zweite Wahl anzusehen. Hier kommt es nach relativ kurzer Zeit zu einer Viskositätsänderung von einer pastösen zu einer gummiartigen Form, wodurch selbst bei Silikonhohlformen mit geringer Größe (6x6x12 mm) ein sicheres Einbringen nicht mehr möglich war.

5.3 Mechanische Eigenschaften von CPC

Bei der Verwendung von Calciumphosphatzementen als Knochenersatzwerkstoffe ist es von der Indikationsstellung abhängig, in welcher Form dieser Werkstoff zum Einsatz kommen muss. In einem Bereich von mehrflächig gedeckten Knochendefekten können β - TCP- Formulierungen durchaus als Keramiken in Granulat- oder Pulverform zum Einsatz kommen. Hierdurch kommt es zum Auffüllen eines Volumendefektes, ohne dass eine Krafteinleitung aus den umgebenen knöchernen Strukturen in das Implantat zu befürchten ist. Eine Kohäsion findet zwischen den einzelnen Partikeln nicht statt. Eine intraoperative Vermischung der Granulate mit Eigenblut oder plättchenreichem Plasma sorgt in erster Linie nur für eine schwache koagulative Verbindung und soll so einer Auswaschung des eingebrachten Materials aus dem Defekt entgegenwirken ^[116]. Ist eine mechanische Belastbarkeit des Materials durch äußere Krafteinleitung gefordert, können Calciumphosphatzemente zum Einsatz kommen. Sie ermöglichen nach der Abbindereaktion eine strukturelle Stabilität und finden ihr Haupteinsatzgebiet in den Bereichen des Skelettsystems, die funktionell nur wenig durch Krafteinfluss belastet werden (Schädelkalotte, Orbitaregion). Hier kann ein stabiles Implantat zeitlich begrenzten Krafteinwirkungen Widerstand bieten und so für einen Schutz der perimplantären Gewebe sorgen.

Für Brushit bildende Zemente werden in der Literatur erzielte Druckfestigkeiten im Bereich bis 27 MPa angegeben ^[60]. Ein direkter Vergleich der Arbeitsmethodik gestaltet sich allerdings schwierig, da es viele herstellungsbedingte Kriterien gibt, welche die Festigkeit der hergestellten Prüfkörper beeinflussen. Hierzu zählen unter anderem die qualitative Umsetzungsrate in den abgebundenen Produkten, die Anzahl und Größe der eingearbeiteten Defekte sowie das Porenvolumen innerhalb des Zementgefüges ^[117, 118,107]. Ebenso muss berücksichtigt werden, ob die Prüfkörper einer drucklosen Aushärtung unterliegen oder ob mittels Vorkompression überschüssige Flüssigkeit aus

der Zementpaste gedrückt wird, was sich später in einem verringerten Porenvolumen und in höheren Festigkeiten niederschlägt.

Lilley et al. fanden bei ihren Untersuchungen eine neue Variante heraus, um Bruschitzemente herzustellen. Hier zeigte sich, dass sich mit Hilfe von Polyphosphorsäure zusammen mit Wasser und β -TCP eine Umwandlung zu MCPM und nicht zu DCPD erzielen lässt. Allerdings gibt es eine Umwandlung zu DCPD, wenn als Calciumphosphatkomponente TTCP zusammen mit Polyphosphorsäure verwendet wird. Die so hergestellten Zemente besaßen die höchste Festigkeit, unterschieden sich aber nicht deutlich von den Kontrollzementen, die mit β -TCP und Orthophosphorsäure hergestellt wurden. Eine Änderung der Eduktverhältnisse und der TTCP-Partikelgröße verändert die Eigenschaften des abbindenden Zementes in Hinblick auf die Porosität, Zusammensetzung und mechanischen Qualitäten ^[120]. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung, Abbindezeit und mechanische Eigenschaften von Bruschitzementen, die in der Literatur zu finden sind.

Tabelle 16: Überblick über in der Literatur getesteten Bruschitzemente mit Angabe über Zusammensetzung, PLR, Druckfestigkeit und Abbindezeit.

Zusammensetzung	PLR	CS (MPa)	ST (Min.)	Referenz
β -TCP + MCPM + $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$	2.5	10.7 ± 2.0	-	[119]
TTCP + PPA 118	1.0 – 3.0	6.5	3 (initial) 8 (final)	[120]
β -TCP + $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$	1.75	13.90 ± 1.97	12 (initial) 25 (final)	[121]
β -TCP + MCPM + Gelatinepulver	2.70	15.10 ± 1.90	7	[122]
β -TCP + MCPM + CSH	-	22.10	-	[123]
β -TCP + MCPM + $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$	3.50	27.0	-	[60]
β -TCP + $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$	1.5	8.70 ± 2.40	-	[124]
β -TCP + MCPM	0.4	3.60	-	[125]
β -TCP + MCPM	3.3	23.5 ± 2.7	-	[126]
β -TCP + MCPM	0.50	2.7	1	[127]
TTCP + MCPM	0.40	2.1	5	
CA + SWH + MCPM	0.30	6.0	4	

$\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ = Pyrophosphorsäure

Die in dieser Arbeit getesteten Bruschitzemente erreichen mit einer gemessenen Druckfestigkeit von 37.8 MPa sehr hohe Festigkeiten. Dabei ist zu beachten, dass dies

unter praxisbezogenen und anwendungsrelevanten Bedingungen erzielt wurde. Die theoretisch zu erzielenden Festigkeiten, die für Bruschitzemente angegeben werden, beziehen sich auf eine Herstellungsvariante, die nicht unter realen bzw. operativen Bedingungen durchgeführt werden kann. Vorkomprimierte Prüfkörper können am Patienten nicht zum Einsatz gelangen, weil sich nicht jeder Defekt einer definierten Defektgeometrie zuordnen lässt. Hier besteht vielmehr die Möglichkeit, Implantate aus komprimiertem Material vor dem Einbringen in den Defekt mittels Skalpell oder Fräsen zu bearbeiten. Die von Pittet und Lemaître erreichten 60 MPa Druckfestigkeit können ebenso nicht als Referenz dienen, da dies nur mit trockenen Prüfkörpern erreicht werden kann^[60]. Eine Messung an trockenen Prüfkörpern erzielt *in vitro* sicher größere Festigkeiten, da Wasser als Schmiermittel beim Abscheren der Kristallite gegeneinander nicht vorhanden ist. Dem ist allerdings der Einwand entgegenzuhalten, dass es in einem Operationsgebiet nie zu vollständig trockenen Operationsverhältnissen kommt. Knochenersatzmaterialien kommen nach dem Einbringen immer in Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeit, so dass durch die angewandte Probenaufbewahrung bei 37°C und nahezu 100% relativer Luftfeuchte der theoretische Einsatz am Patienten am besten simuliert werden konnte.

5.4 Zusammenhang zwischen Druckfestigkeit und Porosität

Die Druckfestigkeit CS keramischer Werkstoffe ist mit der Porosität P und der Anzahl der Defekte c verknüpft:

$$CS = \sqrt{\frac{E_0 \cdot R}{\pi \cdot c}} \cdot e^{(-K \cdot P)}$$

mit porositätsfreier Festigkeit des Werkstoffs E_0 , Bruchflächenenergie R und einer Stoffkonstante K. Der Zusammenhang von Porosität und dem natürlichen Logarithmus der Druckfestigkeit wurde von Barralet et al. postuliert und konnte bestätigt werden. In diesem Zusammenhang wird für Bruschit- bildende Zemente eine theoretische Festigkeit von 37.3 MPa angegeben^[117]. In unseren Versuchen war es in einem Fall möglich, eine Festigkeit von 37.8 MPa zu erzielen. Bei einem Verhältnis von DCPA : CC = 2.15 : 1.00 und einer initialen Sintertemperatur von 1000°C findet sich auch die geringste Pulverschüttdichte im Rohpulver, somit kann pro Gramm Pulver mehr Materialvolumen umgesetzt werden. Die Prüfkörperchen hatten hier eine reine Zementdichte von 1,40 g/mm³. Ein Quervergleich der Probenkörperdichte bei Verwendung von unterschiedlichen flüssigen Phasen zeigt einen Dichteanstieg von

Wasser < Citronensäure < Phosphorsäure. Da die wässrigen Anteile an der flüssigen Phase nur geringfügig an der Abbindereaktion teilnehmen, verbleiben sie bei der Herstellung im Inneren der Zementmatrix und erhöhen nach Trocknung das vorhandene Porenvolumen. So gesehen wurden die 37,8 MPa sicher nicht mit porenfreien Prüfkörpern erzielt, was eine Festigkeitserhöhung bei Reduktion des Porenvolumens für wahrscheinlich werden lässt. Der höchste Einzelwert innerhalb dieser Messreihe beträgt 41,10 MPa. Zum Vergleich: der höchste Einzelwert in der kompletten Arbeit wurde bei Verwendung von 30%-iger Phosphorsäure als Reaktionspartner zu β -TCP erzielt, welches mit einem molaren Verhältnis von DCPA : CC = 2.15 : 1.00 Mol bei einer initialen Sintertemperatur von 1400°C synthetisiert wurde. Bei einem PLR von 3 konnte der Höchstwert von 47.9 MPa gemessen werden. Sicherlich ist dies nur als eine Art Ausreißer zu bewerten, es gibt jedoch eine Aussage über die Festigkeitswerte bei möglicherweise optimalen Herstellungsbedingungen. Als entscheidender Parameter, welcher die Festigkeit bei Bruschitzementen beeinflusst, wurde in der Vergangenheit neben der Porosität auch die Umsetzungsrate der Zementmatrix mit angegeben. Dass für verschiedene Zemente ein linearer Zusammenhang zwischen der Umsetzungsrate und der Druckfestigkeit besteht, konnte experimentell bestätigt werden ^[108, 128]. Die Porosität korreliert mit den mechanischen Eigenschaften über eine Exponentialfunktion, so dass es durch geringfügige Veränderungen in der Porosität zu großen Veränderungen in der Festigkeit kommen kann ^[71]. Eine Verringerung des Porenvolumens bietet sich demnach zur Erhöhung der Festigkeit der abgebundenen Zementmasse an. Hierbei limitiert sich allerdings eine Verringerung der Anmischflüssigkeit automatisch, wenn das Anmischen durch eine sofortige Verklumpung verhindert wird. Ein Minimum an Flüssigkeit wird benötigt, um eine pastenförmige Zementkonsistenz zu erzielen („plastic limit“). Eine Herstellung der Probenkörper mit Vorkompression verringert ebenfalls das Porenvolumen, weil die überschüssige Flüssigkeit in der abbindenden Zementpaste durch einen „filterpressing“- Effekt herausgedrückt wird. *In vivo* ist dieses Vorgehen nur schwer zu realisieren, weil sich nicht jeder Defekt an eine bestimmte Defektgeometrie hält.

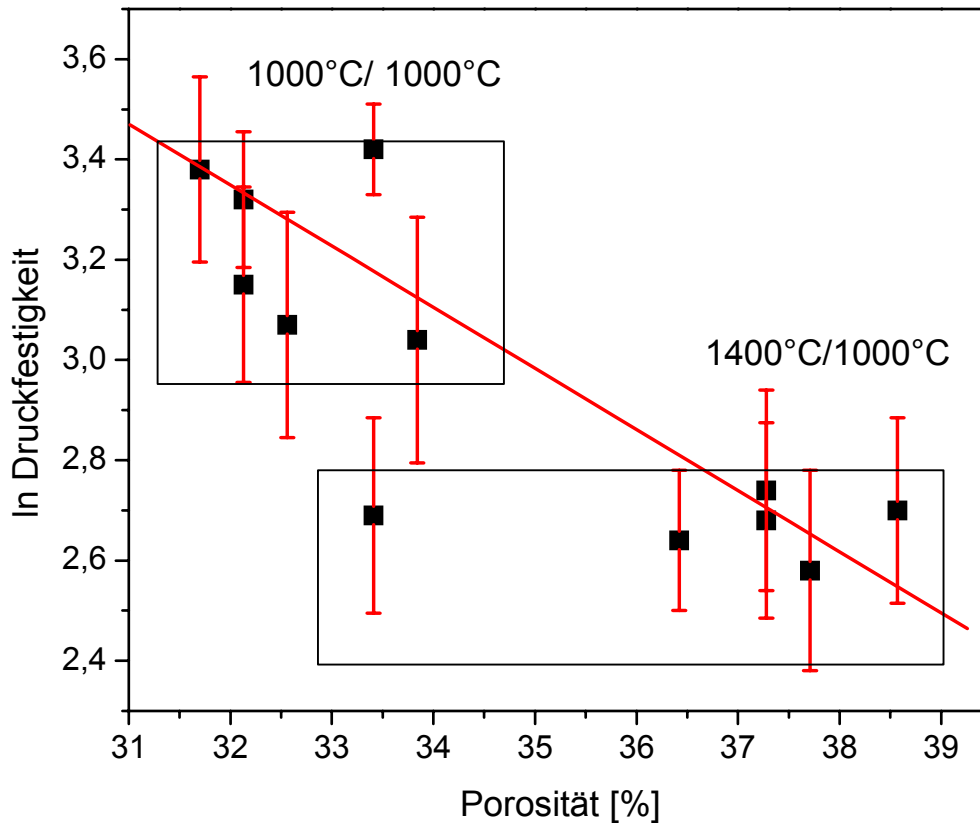


Abbildung 15: Druckfestigkeit im halblogarithmischen Maßstab in Abhängigkeit der Porosität der Zementwerkstoffe für Brushit- bildende Zemente.

Abbildung 15 zeigt einem Vergleich von zwei verschiedenen β -TCP Pulvern aus der Versuchsreihe, die unter Punkt 4.4.2 beschrieben wurde. Die beiden Pulver, die sich anhand der initialen Sintertertemperatur unterscheiden lassen, wurden für 10 bis 60 Minuten in der Planetenmühle gemahlen, anschließend mit MCPM vermengt und mit 0,5 molarer Citronensäure vermischt. Die berechnete Porosität wurde gegen den Logarithmus der gemessenen Druckfestigkeit aufgetragen. Zu erkennen ist der grundsätzliche Anstieg der Druckfestigkeit bei geringerem Porenvolumen. Zemente, die für 18 Stunden bei 1000°C gesintert wurden, wiesen eine geringere Pulverschüttdichte auf. Somit kann quantitativ mehr Pulvervolumen umgesetzt werden, wodurch sich die Porosität der Prüfkörper verringert. Eine Erhöhung der initialen Sintertertemperatur auf 1400°C konnte nicht zu einer Festigkeitserhöhung beitragen. Da es bei allen Pulvern zu einer ähnlich hohen Umsetzungsrate zu Brushit gekommen ist, scheidet dies als Begründung für unterschiedliche Druckfestigkeiten bei gleicher Porosität aus. Ein weiterer Punkt, welcher die Druckfestigkeit in dem Falle erklären könnte, wäre die

Verfilzung der einzelnen Brushit- Kristallite während des Konsolidierungsprozesses. Eine höhere Verfilzung ist mit einer höheren Festigkeit gleichzusetzen. Allerdings ist dieser Parameter nicht qualitativ messbar, kann aber als Begründung für dieses Phänomen herangezogen werden. Eine weitere Besonderheit für unterschiedliche Festigkeiten bei gleicher Porosität könnte in der Nasslagerung begründet sein. Wasser kann in dem Fall als eine Art „Schmiermittel“ dienen, anhand dessen die Brushitkristalle bei mechanischer Last aneinander abgleiten können.

5.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Bei Knochengewebsdefekten im nicht- lasttragenden Bereich spielen Calciumphosphatzemente bei der Defektauffüllung bzw. als Knochenersatzmaterial eine wichtige Rolle. Brushit- bildende Calciumphosphatzemente besitzen gegenüber den herkömmlichen Hydroxylapatitzementen den Vorteil, dass sie im physiologischen Milieu nicht auf einen zellvermittelten Abbau angewiesen sind. Sie werden über eine rein chemisch ablaufende Resorption abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt. Die in unseren Versuchen getesteten Brushitzemente weisen im Vergleich zu bisherigen Studien eine hohe Druckfestigkeit auf. In Kombination mit einer guten Verarbeitbarkeit wäre ein kleinflächiger Einsatz, beispielsweise im zahnärztlich- chirurgischen Tätigkeitsbereich, durchaus möglich. Die „relativ“ kurze Aushärtungszeit verhindert außerdem, dass das Material durch Blut oder ähnliches Exsudat kontaminiert und dadurch in seinen mechanischen Eigenschaften geschwächt wird. Darüber hinaus wird die zeitliche Belastung für den Patienten und den Behandler während des Eingriffes gering gehalten. Zudem kann dieser Zement ohne größeren apparativen Aufwand durch eine Behandlungsassistenz angemischt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der einfachen Herstellung, der günstigen Verarbeitungsqualitäten und der hohen Druckfestigkeiten ein klinischer Einsatz denkbar wäre.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Abbindeverhaltens, der Verarbeitungsqualität und der mechanischen Eigenschaften von Bruschit- bildenden, mineralischen Knochenzementen auf der Basis von β - Tricalciumphosphat. Die Zemente stellen eine interessante Materialklasse für den Knochenersatz dar, da sie im Gegensatz zu marktgängigen Hydroxylapatit- Zementen durch ihre höhere chemische Löslichkeit im Zeitraum von 6- 12 Monaten resorbierbar sind. Zur Herstellung von β - TCP wurden verschiedene Parameter variiert, etwa die Sinterdauer, Temperatur sowie Mahlparameter. Durch Mischung von β -TCP mit primärem Calcium-bis-dihydrogenphosphat Hydrat (MCPM) entstanden abbindefähige Zementformulierungen, deren Druckfestigkeit, Abbindezeit und Phasenzusammensetzung bestimmt wurde. Die mechanische Testung erfolgte hierbei ohne Vorkompression der Zementpaste, sodass die Ergebnisse auch vom klinischen Anwender nachvollziehbar wären.

Mit zunehmender Sintertemperatur erniedrigte sich die Festigkeit der Zemente von etwa 20 MPa (1000°C) auf 8 MPa (1400°C), verbunden mit einer gewünschten Verlängerung der Abbindezeit von 60s auf 110s. Alle ausgehärteten Matrices bestanden hierbei aus Bruschit mit nur geringen Anteilen an nicht reagiertem β -TCP, nur bei niedrigerer Sintertemperatur von 1000°C konnte ebenfalls Monetit (CaHPO_4) als zweite kristalline Phase nachgewiesen werden. Wurde das β -TCP mit Phosphorsäure zur Reaktion gebracht, konnten nur geringere Festigkeiten von 5.6 - 11 MPa (20% H_3PO_4) erreicht werden, ebenso verkürzte sich hierbei die Verarbeitungszeit. Einen ähnlichen Effekt hatte eine Verlängerung der Mahldauer von β -TCP zur Folge. Während kurz gemahlene Zementpulver (10min) hohe Druckfestigkeiten im Bereich um 38 MPa lieferte, ergab die sukzessive Steigerung der Mahldauer auf 60min einen Abfall der Festigkeit auf ca. 26 MPa sowie eine Verkürzung der Verarbeitungszeit von 100s auf 70s. Längere, klinisch relevante Verarbeitungszeiten wurden durch Abbindeverzögerer (Citronensäure) eingestellt und würden ein zeitgerechtes Einbringen des Materials in Defekte erlauben. Die in dieser Arbeit entwickelten mineralischen Zementwerkstoffe sind für den Einsatz als resorbierbare Knochenersatzmaterialien indiziert und zeigen gegenüber bisher beschriebenen Zementmatrices deutlich bessere, auch vom klinischen Anwender nachvollziehbare, mechanische Eigenschaften.

7. LITERATURVERZEICHNIS

-
- [1] Pistner, H., Reuther J., Reinhart, E., Kübler, N., Priessnitz, B.: New hydroxylapatite cement for craniofacial surgery. *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie*, 1998, 2 Suppl 1: 37-40.
- [2] Gunzburg R., Szpalski M., Passuti N., Aebi M.: Biomaterials: The new frontiers in spine surgery. *Eur Spine J* 2001, 10 Suppl 2: 85.
- [3] Friedmann, A.: Osteologiekongress in Venedig vom 14. bis 16. Mai 1989. *Parodontologie*, 3: 275 - 289
- [4] Codivilla A.: Come si possa rendere efficace e tollerata una forte trazione applicata all' orto inferiore. *Memorie chirurgiche in onore di E. Botini* 1903, Palermo, S. 520
- [5] Codivilla, A.: On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *Am J Orthop Surg*, 1905, 2: 253
- [6] Bier, A.: Über Knochenregeneration, über Pseudoarthrosen und über Knochentransplantate. *Arch Klein Chir*, 1923, 127: 1
- [7] Rübsamen- Waigmann, H.: Virussicherheit von Blutspenden und Knochentransplantaten. In: Schnettler, R., Markgraf, E. (Hrsg): *Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1997: 1-7.
- [8] Lanza, R. P., Cooper, D. K. C., Chick, W. L.: Xenotransplantation. *Scientific American*, 1997, 277: 40-45
- [9] Anderson, J. M.: Biological responses to materials. *Annu Rev Mater Res* 2001, 31: 81-110
- [10] Wintermantel E., Ha S. W.: Biokompatibilität. In: *Medizintechnik, Life Science Engineering*, 4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg, 2008: 59-94
- [11] Black, J.: Systemics effects of biomaterials. *Biomaterials*, 5, 1984: 11-18
- [12] Nockemann, P. F.: *Die chirurgische Naht*. 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag (1980)
- [13] Knoop M., Lünstedt B., Thiede A.: Maxon und PDS- Bewertung physikalischer und biologischer Eigenschaften monofiler, absorbierbarer Nahtmaterialien. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 1987, 371, 1: 13-28
- [14] Leonhardt H.: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. Thieme, Stuttgart 1990
- [15] LeGeros R. Z.: *Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine*. Karger, Basel, 1991
- [16] Schenk, R. K.: Bone Regeneration: Biological Basis. In: Buser, D., Dahlin, C., Schenk, R. K.: *Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry*. Quintessence, Chicago, Berlin, London, 94 (1994)
- [17] Kricheldorf H. R.: Synthesis and application of polylactides. *Chemosphere*, 2001, 43: 49-54
- [18] Klein A. M., Graham V. L., Gulleth Y., Laifreniere D.: Polyglycolic Acid/ Poly-L-Lactid Acid Copolymer Use in Laryngotracheal Reconstruction: A Rabbit Model. *Laryngoscope*, 2005, 115: 583-587
- [19] Albee F., Morrison H.: Studies in bone growths- triple calcium phosphates as a stimulus of osteogenesis. *Ann Surg*, 1920, 71: 33-37
- [20] Deporter, D. A., Watson, P. A., Pilliar, R. M., Chipman, M. L., Valiquette, N.: A histological comparison in the dog of porous-coated vs threaded dental implants. *J Dent Res*, 1990, 69: 1138-1145

-
- [21] Köster K., Karbe E., Kramer H., Heide H., König R.: Experimenteller Knochenersatz durch resorbierbare Calciumphosphat- Keramik. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 1976, 341: 77-86
- [22] Brown W. E., Chow L. C.: A new calcium phosphate setting cement. *J Dent Res*, 1983, 62: 672
- [23] Elliott J. C.: Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam – London – New York – Tokyo: Elsevier, 1994
- [24] Constantz B., Fulmer M. et al: Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science*, 1995, 267: 1796-1799
- [25] Lemaître J., Mirtichi A., Mortier A.: Calcium phosphate cements for medical use: state of the art and perspectives of development. *Silicates Industries*, 1987, 9-10: 141-146
- [26] Windholz M.: The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 10. Auflage, Merck, Rahway, NJ, 1983
- [27] Gregory T. M., Moreno E. C., Brown W. E.: Solubility of $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in the System $\text{Ca}(\text{OH})_2$ - H_3PO_4 - H_2O at 5, 15, 25 and 37.5 °C. *J Res Nat Bur Stand*, 1968, 74(A): 773-782
- [28] McDowell H., Brown W. E., Sutter J. R.: Solubility Study of Calcium Hydrogen Phosphate: Ion Pair Formation. *Inorg Chem*, 1971, 10: 1638-1643
- [29] Tung M. S., Eidelmann N., Sieck B., Brown W. E.: Octacalcium Phosphate Solubility Product from 4 to 37°C. *J Res Nat Bur Stand*, 1988; 93: 613-624
- [30] Fowler B.O., Kuroda S.: Changes in heated and in laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility. *Calcif Tissue Int*, 1986, 38: 197-208
- [31] Gregory T.M., Moreno E. C., Patel J. M., Brown W. E.: Solubility of $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ in the System $\text{Ca}(\text{OH})_2$ - H_3PO_4 - H_2O at 5, 15, 25, and 37° C. *J Res Nat Bur Stand* 1974, 78(A): 667-674
- [32] McDowell H., Gregory T. M., Brown W. E.: Solubility of $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ in the System $\text{Ca}(\text{OH})_2$ - H_3PO_4 - H_2O at 5, 15, 25 and 37°C. *J Res of NBS (Phys and Chem)*, 1977; 81A (2,3): 273-281
- [33] Matsuya S., Takagi S., Chow L.: Hydrolysis of Tetracalcium Phosphate in H_3PO_4 and KH_2PO_4 . *J Mater Sci*, 1996; 31: 3263-3269
- [34] Muenzbert K., Gebhardt M.: Brushite, octacalcium phosphate and carbonate- containing apatite in bone. *Clin Orthop Rel*, 1973, 90: 271-273
- [35] Lenárt G., Bibló G., Pintér J.: Some basic problems in the examination of the calcium hydrogenphosphates of bone. *Clin Orthop Rel*, 1972, 83: 263-272
- [36] LeGeros R. Z.: Hydroxyapatite and Related Materials (Hrsg. P. W. Brown, B. Constantz), CRC, Boca Raton, FL, 1994: 3-28
- [37] LeGeros R. Z.: *Z. Kardiol.* 2001, 90 (Suppl. 3). III/116 - III/125
- [38] Mirtichi A. A., Lemaître J., Munting E.: Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the beta- tricalcium phosphate- monocalcium phosphate cements. *Biomaterials*, 1989; 10(9): 634-638
- [39] Lemaître J., Munting E., Mirtichi A. A.: Setting, hardening and resorption of calcium phosphate hydraulic cements. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1992; 93: 163-65
- [40] Boudeville P., Serraj S., Leloup J. M., Margerit J., Pauvert B., Terol A.: Physical properties and self- setting mechanism of calcium phosphate cements from calcium bis-dihydrogenophosphate monohydrate and calcium oxide. *J Mater Sci: Mater Med*, 1999;10(2): 99-109
- [41] Fallschlüssel G. K. H.: Kalzium- Phosphat- Keramiken in der Zahnmedizin. Quintessenzverlag GmbH Berlin, 1987

-
- [42] Kodaka T., Debari K., Higashi S.: J Electron Microsc (Tokyo), 1988, 37: 73-80
- [43] Guo L., Guo X., Leng Y., Cheng J. C. Y., Zhang X.: Nanoindentation study of interfaces between calcium phosphate and bone in animal spinal fusion model. J Biomed Mater Res, 2001, 54: 554- 559
- [44] Merten H. A., Wiltfang J., Hönig J. F., Funke M., Luhr H. G.: Intraindividuelle Vergleich von α - und β - TCP- Keramik im Tierexperiment. Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie, 2000, 4 (Suppl 2): 509-515
- [45] Ohura K., Bohner M., Hardouin P., Lemaître J., Pasquier G., Flautre B.: Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate- monocalcium phosphate cements: an *in vivo* study. J Biomed Mater Res, 1996; 30(2): 193-200
- [46] Suchanek W., Yoshimura M.: Processing and properties of hydroxapatite- based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. J Mater Res 1998, 13: 94-112
- [47] Hench L., L.: Bioceramics. J Am Ceram Soc, 1998, 81: 1705-1781
- [48] Chow, L. C.: Development of self- setting Calcium Phosphate Cements. J Ceramic Soc Japan, 1991, 99: 954-964
- [49] Chow L. C., Marcovic M., Takagi S.: Calcium Phosphate Cements. In: Cements Research Progress, 1997, ed. L. J. Struble, pp. 215-238, Westerville, OH; The Am Ceram Soc, 1998
- [50] Chow L. C., Takagi S.: Calcium phosphate cements. In: Cements Research Progress, 1994, ed. L. J. Struble, pp. 189-201, Westerville, OH; The Am. Ceram Soc, 1996
- [51] Durham S. R., McComb J. G., Levy M. L.: Correction of large (>25 cm²) cranial defects with "reinforced" hydroxyapatite cement: technique and complications. Neurosurgery, 2003; 52(4): 842-845
- [52] Gbureck U., Barralet J. E., Spatz K., Grover L. M., Thull R.: Ionic Modification of Calcium Phosphate Cement Viscosity Part I: Hypodermic injection and Strength Improvement of Apatit Cement. Biomaterials, 2004; 25(11): 2187-2195
- [53] Barralet J. E., Gbureck U., Grover L. M.: Ionic Modification of Calcium Phosphate Cement Viscosity Part II: Hypodermic injection and Strength Improvement of Brushite Cement. Biomaterials 2004, 25(11): 2197-2203
- [54] Chow, L.C.: Calcium- Phosphat- Zement: Eigenschaften und Verwendungen. Biomaterialien 2001. 2(1): 11-18
- [55] Bermudez O., Boltong M. G., Driessens F. C. M., Planell J. A.: Development of an octacalcium phosphate cement. J Mater Sci: Mater Med, 1994; 5(3): 144-146
- [56] Bohner M., Lemaître J., Ring T. A.: Effect of sulfat, pyrophosphate and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of beta-tricalcium phosphate- phosphoric acid- water mixtures. J Am Ceram Soc, 1996; 79(6): 1427-34
- [57] Bohner M., Merkle H. P., Van Landuyt P., Trophard G., Lemaître J.: Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement. J Mater Sci: Mater Med 2000; 11: 111-116
- [58] Pittet C., Grasso P., Lemaître J.: Influence of raw powder granulometry on the mechanical properties of a calcium phosphate cement. Key Engin Mater, 2002; 206-212: 1555-1558
- [59] Andrianjatovo H., José F., Lemaître J.: Effect of β -TCP granulometry on setting time and strength of calcium phosphate hydraulic cements. J Mater Sci: Mater Med 1996; 7: 34-39
- [60] Pittet C., Lemaître J.: Mechanical characterization of brushite cements: A Mohr circles' approach. J Biomed Mater Res, 2000; 53(6): 769-780
- [61] Constantz B. R., Barr B. M., Ison I. C., Fulmer M. T., Baker J., McKinney L., Goodman S. B., Gunasekaren S., Delaney D. C., Ross J., Poser R. D.: Histological, Chemical and

- crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites. *J Biomed Mater Res*, 1998; 43: 451-461
- [62] Grover L. M., Knowles J. C., Fleming G. J. P., Barralet J. E.: *In vitro* ageing of brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2003, 24: 4133-4141
- [63] Brown W. E., Chow L. C.: A new calcium phosphate water- setting cement in: *Cements Research progress*, Brown P. W. (ed), The Am Ceram Soc, Westerville, Ohio, 1986: 352-379
- [64] Takagi S., Chow L. C., Ishikawa K.: Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials*, 1998, 19: 1593-1599
- [65] Liu C., Shen W., Gu Y., Hu L.: Mechanism of the hardening process for a hydroxyapatite cement. *J Biomed Mater Res*, 1997, 35: 75-80
- [66] Mirtchi A. A., Lemaître J., Terao N.: Calcium phosphate cements: Study of the beta- tricalcium phosphate- monocalcium phosphate system. *Biomaterials*, 1989, 10(7): 475-480
- [67] Lee D. D., Rey C., Aiolova M., Tofighi A.: Methods and Products Related to the Physical Conversion of Reactive Amorphous Calcium Phosphate. Etex- Corp. 1996, US- Patent 6,117,456
- [68] Lee D. D., Rey C., Aiolova M.: Synthesis of reactive amorphous calcium phosphates. Etex- Corp. 1995, US- Patent 5,683,461
- [69] Gbureck, U.: Injizierbare Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoff in niedrig belasteten Bereichen des Skelettsystems. Habilitationsschrift, Universität Würzburg, 2004
- [70] Otsuka M., Matsuda Y., Suwa Y., Fox J. L., Higuchi W. I.: Effekt of particle size of metastable calcium phosphates on mechanical strength of a novel self-setting bioactive calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res*, 1995, 29: 25-32
- [71] Barralet J. E., Hofmann M., Grover L. M., Gbureck U.: High Strength Apatitic Cement by Modification with α -hydroxy acid salts. *Advanced Materials*, 2003, 15(24): 2091
- [72] Gbureck U., Barralet J. E., Grover L. M., Hofmann M., Thull R.: Mechanische Eigenschaften und Porosität von Calciumphosphat-Zementen. *Biomaterialien*, 2003; 4(4): 258-264
- [73] Moore D. C., Maitra R. S., Farjo L. A., Graziano G. P., Goldstein S. A.: Restoration of pedicle screw fixation with an in situ setting calcium phosphate cement. *Spine* 1997; 22(15): 1696-1705
- [74] Stankewich C. J., Swiontkowski M. F., Tencer A. F., Yetkinler D. N., Poser R. D.: Augmentation of femoral neck fracture fixation with an injectable calcium-phosphate bone mineral cement. *J Orthop Res*, 1996, 14(5): 786-793
- [75] Moore D. C., Frankenburg E. P., Goulet J. A., Goldstein S. A.: Hip screw augmentation with an in situ-setting calcium phosphate cement: an *in vitro* biomechanical analysis. *J Orthop Trauma*, 1997, 11(8): 577-583
- [76] Niedhart C., Maus U., Redmann W., Siebert C. H.: In vivo testing of a new in situ setting β -tricalcium phosphate cement for osseous reconstruction. *J Biomed Mater Res*, 2000, 63: 413-417
- [77] Penel G., Leroy N., Landuyt P. V., Flautre B., Hardouin P., Lemaître J., Leroy G.: Raman microspectrometry studies of brushite cement: *in vivo* evolution in a sheep model. *Bone* 1999; 25(2): 81-88
- [78] Rosseau S., Lemaître J., Böhner M., Frei C.: Long term ageing of brushite cements in physiological conditions: An *in vitro* study. GRIBOI. Shanghai; 2002
- [79] Munting E., Mirtchi A. A., Lemaître J.: Bone repair of defects filled with a phosphocalcic hydraulic cement: an *in vivo* study. *J Mater Sci Mater Med*, 1993, 35: 337-344
- [80] Böhner M., Matter S.: Effect of bioglass granules on the physico-chemical properties of brushite cements. *Bioceramics*, 2000, 192-1: 809-812

-
- [81] Xia Z., Grover L. M., Huang Y., Adamopoulos I. E., Gbureck U., Triffitt J. T., Shelton R. M., Barralet J. E.: In vitro biodegradation of three brushite calcium phosphate cements by a macrophage cell-line. *Biomaterials*, 2006, 27: 4557-4565
- [82] Bohner M., Merkle H. P., Lemaître J.: In vitro aging of calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med*, 2000, 11: 155-162
- [83] Fukase Y., Eanes E. D., Takagi S., Chow L. C., Brown W. E.: Setting reactions and Compressive Strength of Calcium Phosphate Cements. *J Dent Res*, 1990; 69(12): 1852-1856
- [84] Khairoun I., Magne D., Gauthier O., Bouler J. M., Aguado E., Daculsi G., Weiss P.: In vitro characterization and in vivo properties of carbonated apatite bone cement. *J Biomed Mater Res*, 2002, 60(4): 633-42
- [85] Honk Y. C., Wang J. T., Hong C. Y., Brown W. E., Chow L. C.: The Periapical Tissue Reactions to a Calcium Phosphate Cement in the Teeth of Monkeys. *J Biomed Mater Res*, 1991, 25: 485-98
- [86] Passuti N., Daculsi G., Rogez J. M., Martin S., Bainel J. V.: Macroporous calcium phosphate ceramics performance in human spine fusion. *Clin Orthop*, 1989, 248: 169- 176
- [87] Geesink R. G. T., De Groot K., Klein C. P. A. T.: Bonding of bone to apatite-coated implants. *J Bone Joint Surg*, 1988, 70(B): 17-22
- [88] Hanawa T., Kamiura Y., Yamamoto S., Kohgo T., Ameniya A., Ukai H., Murakami K., Asaoka K.: Bone Formation around Calcium-Ion-Implanted Titanium Inserted into Rat Tibia. *J Biomed Mater Res*, 1996, 36: 131-136
- [89] Suzuki T., Yamamoto T., Toriyama M., Nishizawa K., Yokogawa Y., Mucalo M. R., Kawamoto Y., Nata F., Kamayama T.: Surface instability of calcium phosphate ceramics in tissue culture medium and the effect on adhesion and growth of anchorage dependent animal cells. *J Biomed Mater Res*, 1997, 34: 507-517
- [90] Yamada S., Heyman D., Bouler J. M., Daculsi G.: Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with various hydroxyapatite / b- TCP ratios. *Biomaterials*, 1997, 18: 1037-41
- [91] LeGeros R. Z.: Biodegradation and Resorption of Calcium Phosphate Ceramics. *Clinical Materials*, 1993, 14: 65-88
- [92] Driessens F. C. M., Planell J. A., Boltong M. G., Khairoun I., Ginebra M. P.: Osteotransduktive bone cements. *Proc Inst Mech Eng (H)*, 1998, 212: 427-435
- [93] Draenert K., Wiese F. G., Garde U., Draenert Y., Helber U., Börner M.: Synthetische Knochenersatzwerkstoffe auf HA- und TCP-Basis. *Trauma Berufskrankh*, 2001, 3: 293- 300
- [94] Holmes R. E., Mooney V., Buchholz R.: A coralline hydroxyapatite bone graft substitute. *Clin Orthop*, 1984, 188: 252-62
- [95] Koerten H. K., Van der Meulen J.: Degradation of calcium phosphate ceramics. *J Biomed Mater Res*, 1999, 44: 78-86
- [96] Alliot- Licht B., Gregoire M., Orly I., Menanteau J.: Cellular activity of osteoblasts in presence of hydroxyapatite: an *in vitro* experiment. *Biomaterials*, 1991, 12: 752-756
- [97] Sugawara A., Fujikawa K., Kusama K., Nishiyama M., Murai S., Takagi S., Chow L. C.: Histopathologic reaction of calcium phosphate cement for alveolar ridge augmentation. *J Biomed Mater Res*, 2002, 61: 47-52
- [98] Pioletti D. P., Takei H., Lin T., Van Landuyt P., Ma Q. J., Kwon S. Y., Sung K.-L. P.: The effects of calcium phosphate cement particles on osteoblast functions. *Biomaterials*, 2000, 21: 1103-1114
- [99] Produktinformation Firma Retsch: Zerkleinern und Homogenisieren mit Kugelmöhlen, Fa. Retsch GmbH, Haan

-
- [100] TOPAS Tutorial Quantitative Analysis. Users Manual, Bruker AXS, Karlsruhe, 2001
- [101] Filies, O.: Röntgenreflektometrie zur Analyse von Dünnschichtsystemen- Charakterisierung ultradünner Schichten. Doktorarbeit, Institut für Kernphysik, Münster, 1997, Band I
- [102] ASTM-Standard C266-99: Standard test method for time of setting of hydraulic cement paste by Gilmore needles, ASTM International 2002
- [103] Elliot J. C.: Structure and Chemistry of the Apatites and other Calcium Orthophosphates. Elsevier, Amsterdam 1994
- [104] van Landuyt P., Peter B., Beluze L., Lemaître J.: Reinforcement of osteosynthesis screws with brushite cement. *Bone*, 1999, 25: 95 – 98
- [105] Bohner M., van Landuyt P., Merkle H. P., Lemaître J.: Composition effects of the pH of a hydraulic calcium phosphate cement. *J Mater Sci Mater Med*, 1997; 8: 675-681
- [106] Barralet J. E., Grover L. M., Gbureck U.: Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part II: hypodermic injection and strength improvement of brushite cement. *Biomaterials* 2004, 25, 2197 – 2203
- [107] Ishikawa K., Asaoka K.: Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res*, 1995; 29: 1537-1543
- [108] Gbureck U., Grolms O., Barralet J. E., Grover L. M., Thull R.: Mechanical activation and cement formation of β - tricalcium phosphate. *Biomaterials*, 2003, 24: 4123-4131
- [109] Takechi M., Miyamoto Y., Momota Y., Yuasa T., Tatehara S., Nagayama M., Ishikawa K., Suzuki K.: The in vitro antibiotic release from anti- washout apatite cement using chitosan. *J Mater Sci: Mater Med*; 2002, 13(19): 973-978
- [110] Simon C. G., Guthrie W. F., Wang F. W.: Cell seeding into calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res*, 2004, 68(A): 628-639
- [111] Kuemmerle J. M., Oberle A., Oechslin Ch., Bohner M., Frei Ch., Boecken I., Rechenberg B.: Assessment of the suitability of a new brushite calcium phosphate cement for cranioplasty – an experimental study in sheep. *J Cran Max Surg*, 2005, 33: 37–44
- [112] Theiss F., Apelt D., Brand B., Kutter A., Zylinszky K., Bohner M., Matter S., Frei Ch., Joerg A. Auer J. A., Rechenberg B.: Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials*, 2005, 26: 4383–4394
- [113] Grover L. M., Gbureck U., Wright A. J., Tremayne M., Barralet J. E.: Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro. *Biomaterials*, 2006, 27: 2178–2185
- [114] Tamimi F. M., Torres J., Tresguerres I., Clemente C., Lopez- Cabarcos E., Blanco J. L.: Bone augmentation in rabbit calvariae: comparative study between Bio-Oss and a novel b-TCP/DCPD granulate. *J Clin Periodontol*, 2006, 33: 922–928
- [115] Bohner M.: Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*, 2000, 31: D37–47
- [116] Wiltfang J., Kloss F. R., Kessler P., Nkenke E., Schultze- Mosgau S., Zimmermann R., Schlegel K. A.: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects - an animal experiment. *Clin Oral Implant Res*, 2004, 15(2): 187-193
- [117] Barralet J. E., Gaunt T., Wright A. J., Gibson I. R., Knowles J. C.: Effect of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res*, 2002, 63: 1-9
- [118] Chow L. C., Hirayama S., Takagi S., Parry E.: Diametral tensile strength and compressive strength of a calcium phosphate cement: effect of applied pressure. *J Biomed Mater Res (Appl Biomat)*, 2000, 53: 511-17

-
- [119] Charière E., Terrazzoni S., Pittet C., Mordasini Ph., Dutoit M., Lemaître J., Zysset Ph.: Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements. *Biomaterials*, 2001, 22: 2937-2945
- [120] Lilley K. J., Gbureck U., Wright A. J., Knowles J. C., Farrar D. F., Barralet J. E.: Brushite Cements from Polyphosphoric Acid, Calcium Phosphate Systems. *J Am Ceram Soc*, 2007, 90(6): 1892–1898
- [121] Grover L. M., Gbureck U., Wright A. J., Barralet J. E.: Cement Formulations in the Calcium Phosphate $H_2O-H_3PO_4-H_4P_2O_7$ System. *J Am Ceram Soc*, 2005, 88(11): 3096–3103
- [122] Yin Y., Ye F., Cai S., Yao K., Cui J., Song X.: Gelatine manipulation of latent macropores formation in brushite cement. *J Mat Sci 2003: Materials in Medicine*, 14: 255-261
- [123] Pittet C., Grasso P., Lemaître J.: Influence of raw powder granulometry on the mechanical properties of a calcium phosphate bone cement. *Key engineering Materials*, 2002, 1013-9826 (20-2): 1555-1558
- [124] Grover L. M., Gbureck U., Young A. M., Adrian J. Wright A. J., Barralet J. E.: Temperature dependent setting kinetics and mechanical properties of β - TCP–pyrophosphoric acid bone cement. *J Mat Chem*, 2005, 15(46): 4955-4962
- [125] Bermudez O., Boltong M. G., Driessens F. C. M., Planell J. A.: Compressive strength and diametral tensile strength of some calcium-orthophosphate cements: a pilot study. *J Mat Sci: Materials in Medicine*, 1993, 4: 389-393
- [126] Hofmann M. P., Young A. M., Gbureck U., Nazhat S. N., Barralet J. E.: FTIR-monitoring of a fast setting brushite bone cement: effect of intermediate phases. *J Mat Chem*, 2006, 16: 3199-3206
- [127] Driessens F. C. M., Boltong M. G., Bermudez J., Planell J. A., Ginebra M. P., Fernandez E.: Effective formulations for the preparation of calcium phosphate bone cements. *J Mat Sci: Materials in Medicine*, 1994, 5: 164-170
- [128] Gbureck U., Barralet J. E., Hofmann M., Thull R.: Nanocrystalline TICP- Cement. *J Dent Res*, 2004, 83(5): 425-428

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Privatdozent Dr. Uwe Gbureck bedanken, der mich auf dem Weg zur Fertigstellung der Arbeit unwahrscheinlich professionell betreut hat.

Herr Professor Dr. Alfred Renk verdient ebenso mein Lob für die freundliche Übernahme des Koreferates. An dieser Stelle auch noch ein Dankeschön für die gute Zusammenarbeit in der Vorklinik während der Zeit meiner Tätigkeit als Assistent.

Vielen Dank auch an Isabell Biermann, unermüdliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Funktionswerkstoffe. Danke auch an die Belegschaft der FMZ für geleistete Schützenhilfe.

Danke an Dipl. Chemiker Dr. David Tebbe für die all- abendliche musikalische Unterhaltung in Raum 414 und die Treppenhausfußballspiele.

Danke an Herrn Cand. med. dent Sascha Ghobadi für die wertvolle moralische Unterstützung und die Einweisung in das CSP- Verfahren. Viel Erfolg im Studium weiterhin.

Danke an Prof. Dr. Dipl. Ing. E.- J. Richter, der mir eine wichtige Hilfe im Findungsprozess für ein Promotionsthema war.

Danke an ÄOR Dr. Hartmann, der mir bei wichtigen privaten und beruflichen Entscheidungen zur Seite stand und hoffentlich auch weiterhin stehen wird.

Auch möchte ich mich bei vielen Mitarbeitern innerhalb und außerhalb der Klinik bedanken, die mich in der langen Zeit als Student und in der kurzen Zeit als Assistent in der Klinik begleitet haben: Professor Thomas Holste, ich wünsche ihm für die Zukunft viel Glück und Gesundheit. Herrn ZT Bernhard Heilos, vielen Dank für die prima Zusammenarbeit, die guten Gespräche und seine Beiträge zum Thema „Jugend forscht“. ZT Karl- Heinz Birnbreier, alles Gute auf den letzten Metern zum Ruhestand. Ich hätte noch weit mehr von Ihnen lernen können, aber es hatte nicht sollen sein. Ich werde die lustige Zeit in der Vorklinik mit ihnen und den vielen Annehmlichkeiten (Brotzeit, Getränkeservice) nicht vergessen, auch wenn der Cafe' Franzos' nicht gerade schwach war. Einigen wertvollen Menschen, die namentlich nicht genannt werden wollen, gilt ein ganz großes Dankeschön für die einprägsamen Tipps, Hinweise und die geleistete Korrektur meiner Sehschärfe. Sie haben mir damit wirklich sehr zum Titel verholfen. Ohne sie würde ich heute mit leeren Händen dastehen. Danke, Danke, Danke!

Vielen Dank ebenso an Frau Martin in der Bibliothek der Zahnklinik für ihre Gespräche, Kaffee & Kuchen, warme Mahlzeiten und lerntechnische Unterstützung seit dem Physikum.

Danke an das Team der Kebap Connection für die Zubereitung leckerer Mahlzeiten.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung während der gesamten Studienzeit.