

Aus der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Würzburg
Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
Direktor: Professor Dr. R. Thull

**Bestimmung des Zetapotentials von Calcium-Phosphat-Partikeln
in wässriger und organischer Phase**

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

vorgelegt
von
Kai-Uwe Felix Schimmang
aus Dresden

Würzburg, Juni 2006

Referent: Prof. Dr.-Ing. R. Thull

Korreferent: Prof. Dr. Dr. J. Reuther

Dekan: Prof. Dr. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2006

Der Promovend ist Zahnarzt.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Kenntnisstand und Grundlagen	5
2.1 Calciumphosphate	5
2.1.1 Calciumhydrogenphosphat-Anhydrid (DCPA)	6
2.1.2 Tricalciumphosphate (TCP).....	6
2.1.3 Tetracalciumphosphat (TTCP)	7
2.1.4 Hydroxylapatit (HA)	8
2.2 Calcium-Phosphat-Zemente (CPC)	8
2.2.1 Hydroxylapatit (HA) bildende Calcium-Phosphat-Zemente (CPC) ...	10
2.2.2 Brushit (DCPD) bildende Calcium-Phosphat-Zemente (CPC).....	12
2.2.3 Reaktivitätssteigerung durch Mahlung/mechanische Aktivierung.....	13
2.3 Disperse Systeme.....	14
2.3.1 Allgemeines Suspensionsverhalten.....	15
2.3.2 Stabilität einer Suspension.....	16
2.4 Zetapotential	19
2.4.1 Das Schichtenmodell nach Stern, Helmholtz und Gouy-Chapman ...	19
2.4.2 Potentialverlauf im Schichtenmodell bei der Elektrophorese.....	22
2.4.3 Mechanismen zur Zetapotentialerhöhung	23
2.5 Elektrokinetische Effekte.....	24
2.6 In vivo/vitro Untersuchungen	27
3. Material und Methode.....	29
3.1 Zetapotentialmessaperatur (Zetasizer 3000)	29
3.2 Messdurchführung	32
3.3 Calciumphosphate	33
3.4 Suspensionsmedien	34
3.5 Antibiotika und Albumin	35

4. Ergebnisse	37
4.1 Zetapotentiale in wässriger Phase	37
4.2 Zetapotentiale in organischen Medien	38
4.3 Zetapotentiale in Gemischen aus wässriger und organischer Phase	39
4.4 Zetapotentiale in wässriger Phase mit Pufferlösung	40
4.5 Einfluss von Additiven auf das Zetapotential in wässriger Phase	41
4.6 Reproduzierbarkeit der Methode	44
5. Diskussion	47
5.1 Zetapotentiale in organischen Medien	47
5.2 Zetapotentiale in wässriger Phase durch Zusatz von Additiven	51
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	57
8. Anhang	

Abkürzungen

CaP	Calciumphosphat
CC	Calciumcarbonat
CPC	Calcium-Phosphat-Cement
DCPA	Dicalciumphosphat-Anhydrid (Monetit)
DCPD	Dicalciumphosphat-Dihydrat (Bruskit)
DLVO	Derjaguin, Landau, Verwey & Overbeek
esu	electrostatic units
GS	Gentamicinsulfat
HA	Hydroxylapatit
LDA	Laser-Doppler-Anemometrie
LP	Löslichkeitsprodukt
MCPA	Monocalciumphosphat-Anhydrat
OCP	Octacalciumphosphat
PMMA	Polymethylmethacrylat
TCP	Tricalciumphosphat
TTCP	Tetracalciumphosphat
vdW	Van-der-Waals

1. Einleitung und Problemstellung

In den letzten Jahren ist die Nachfrage nach synthetischen Knochenersatzstoffen vor dem Hintergrund der schonenderen und schnelleren Rekonstruktion von Gesichts- und Schädelpartien drastisch gestiegen [1-3]. Körpereigene Knochensubstanz zu transplantieren ist wegen der guten Bioverträglichkeit derzeit die beste Möglichkeit zur Deckung eines Knochendefekts [4]. Da in der Regel eine Zweitoperation für die Entnahmestelle notwendig ist, aber auch eine begrenzte Verfügbarkeit des Knochens, sind die Bemühungen verständlich, den Kieferchirurgen verbesserte Ersatzfabrikate und optimierte Verarbeitungsmethoden anzubieten. Versuche mit nicht körpereigenen Knochenersatzwerkstoffen, beispielsweise mit Polymethylmethacrylat (PMMA)-Zementen [5] und Keramik-Formkörpern [6], führten zwar zum Erfolg, jedoch nicht ohne erhebliche Nachteile für den Patienten. PMMA-Zemente bieten zwar eine hohe mechanische Druckfestigkeit, binden aber unter einer exothermen Reaktion ab. Das kann zu Nekrosenbildung des umliegenden Gewebes führen. Darüber hinaus sind die Zemente vom Körper nicht abbaubar. Vorgeformte Keramikkörper aus gesintertem Hydroxylapatit sind zwar biokompatibel und verbinden sich bindegewebsfrei mit dem Knochen, können jedoch nicht resorbiert, bzw. zu Knochen umgewandelt werden [7, 8]. Die starren Körper stellen außerdem ein Problem bei der Anpassung an die Defektgröße dar. Als künstliche Zahnwurzel-Implantate ist ihr Einsatz aber gut vorstellbar [9]. Es wurde überlegt ein Material einzusetzen, das am Operationsort frei formbar ist und eine gute Bioverträglichkeit besitzt. Zemente auf Calciumphosphat-Basis besitzen diese Fähigkeiten und binden isotherm ohne Volumenänderung zu einer stabilen Zementmatrix ab [10].

Seit der Beschreibung der ersten Zementformulierung aus Calciumphosphaten durch Chow und Brown 1986 [11] wurden in den letzten Jahren viele verschiedene Zementtypen charakterisiert und auf ihre physikalischen und biologischen Eigenschaften untersucht. Beispiele dafür sind Pulvermischungen von α -/ β -Tricalciumphosphat (TCP) mit Calciumcarbonat (CC) und primären

Calcium-bis-dihydrogenphosphat (MCPA) [12, 13], Tetracalciumphosphat mit Calciumhydrogenphosphat (Monetit, DCPA) [14], bzw. mit Calciumhydrogen-Phosphat Dihydrat (Bruschit, DCPD) [15]. Bei einem Vergleich verschiedener Studien untereinander, ergibt sich trotz chemisch identischer Zusammensetzung der Calciumphosphat-Zemente (CPC) eine starke Schwankung der physikalischen Eigenschaften. Die Reaktivität der Zemente hängt hauptsächlich von der Lösungsrate der einzelnen Bestandteile ab. Diese wird in der Regel mit der Korngröße und somit über die spezifische Oberfläche eingestellt. Es ist daher besonders wichtig, eine gleich bleibende Größenverteilung und Durchmischung der Einzelbestandteile zu erreichen. Ergebnisse eigener Überlegungen und die Ergebnisse aus der Literatur lassen vermuten, dass das Zetapotential, das eng mit den Oberflächeneigenschaften verknüpft ist, mit der Reaktivität von Calciumphosphat-Partikeln in flüssiger Phase zusammenhängt. Zetapotential-änderungen von Materialien geben einen Anhaltspunkt über den Ionenaustausch zwischen der Hydratschicht um die Keramikpartikel und der Partikeloberfläche. Zetapotentialverläufe dienen auch dem Studium der Adsorption von Proteinen auf synthetischem HA [16] und spielen bei der Wechselwirkung der Werkstoffe mit Wirkstoffen und deren kontrollierten Freisetzung eine Rolle. Antibiotika, wie zum Beispiel Amoxicillinhydrat, Gentamicinsulfat und Vancomycinhydrochlorid, sind solche Wirkstoffe und könnten mit Hilfe der Zemente direkt an den Ort des infektiösen Geschehens transportiert werden [17, 18]. Änderungen der Ladungsverhältnisse an den Oberflächen können aber das Verhalten der Zementpaste während der Aushärtung entscheidend beeinflussen und zu negativen Ergebnissen führen. Die Bestimmung der Oberflächeneigenschaft ist somit die zwingende Voraussetzung für die Weiterentwicklung von Calcium-Phosphat-Zementen (CPC).

Ziel der Untersuchungen war die Bestimmung der Oberflächenladung verschiedener Calciumphosphate in Wasser bzw. organischem Suspensionsmedium. Mit Hilfe einer Zetapotential-Messapparatur der Firma Malvern Industries sollte untersucht werden, inwieweit das zur Feinstmahlung

verwendete Medium eine elektrostatische Stabilisierung der Partikel bewirkt, und somit die Agglomeratbildung vermindert. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, geeignete Lösungen für hochwertige Mahlungen bzw. Mischungen von Calciumphosphatpulvern zu ermitteln, um somit die Partikelgrößen-Verteilung der CPC-Zementsysteme entsprechend zu optimieren. Daneben erfolgte eine Bestimmung der Wechselwirkung der Partikel mit Zusätzen, beispielsweise Natriumphosphaten, sowie mit pharmakologisch wirksamen Substanzen, wie Antibiotika, im Hinblick auf Adsorption der Wirkstoffe und Änderungen des Zetapotentials der Partikeloberfläche.

2. Kenntnisstand und Grundlagen

2.1 Calciumphosphate

Orthophosphorsäure H_3PO_4 , eine dreibasige mittelstarke Säure, bildet den Ausgangsstoff für alle Ca-Phosphate. Sie bildet primäre (Dihydrogenphosphat), sekundäre (Hydrogenphosphat) und tertiäre Phosphate (Phosphat). Die Verbindungen mit Calcium lassen sich in unterschiedlichen molaren Ca/P-Verhältnissen differenzieren. Alle in der Tabelle 1 aufgeführten Calciumphosphatverbindungen, außer Fluorapatit, gehören zu dem Dreistoffsystem $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$. Sie sind in der Reihenfolge ihres zunehmenden Ca/P-Verhältnisses und basischen Charakters geordnet. Eine genauere Übersicht über die physikalischen Eigenschaften der verschiedenen Verbindungen und ihrer Herstellung findet sich in der Literatur [19].

Tabelle 1: Löslichkeitsprodukte (LP) und Ca/P-Verhältnisse diverser Calciumphosphate (*k.D.= keine Daten vorhanden)

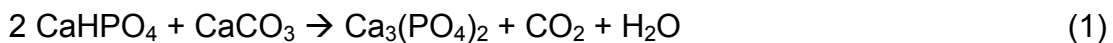
Verbindung	Summenformel	Ca/P	Log(LP) bei 25°C	Log(LP) bei 37°C
Monocalciumphosphat Monohydrat (MCPM)	$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	0,5	löslich	
Monocalciumphosphat Anhydrid (MCPA)	$Ca(H_2PO_4)_2$	0,5	löslich	
Calciumhydrogenphosphat Dihydrat (DCPD, Bruschit)	$CaHPO_4 \cdot 2 H_2O$	1,0	6,59 [20]	6,63 [21]
Calciumhydrogenphosphat Anhydrid (DCPA, Monetit)	$CaHPO_4$	1,0	6,90 [22]	7,04 [22]
Octacalciumphosphat (OCP)	$Ca_8H_2(PO_4)_6$	1,33	96,6 [23]	95,9 [23]
α -Tricalciumphosphat (α -TCP, α -Whitlockit)	$\alpha-Ca_3(PO_4)_2$	1,5	25,5 [24]	25,5 [24]
β -Tricalciumphosphat (β -TCP, β -Whitlockit)	$\beta-Ca_3(PO_4)_2$	1,5	28,9 [25]	29,5 [25]
Hydroxylapatit (OHAp)	$Ca_5(PO_4)_3OH$	1,67	58,4 [26]	58,6 [26]
Fluorapatit (Fap)	$Ca_5(PO_4)_3F$	1,67	60,5	k. D.*
Tetracalciumphosphat (TTCP)	$Ca_4(PO_4)_2O$	2,0	k. D.*	37,4[27]

2.1.1 Calciumhydrogenphosphat-Anhydrid (DCPA)

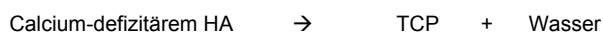
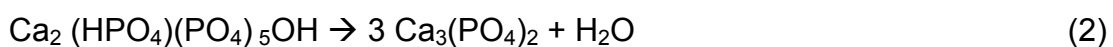
Verwendung findet DCPA (Monetit) hauptsächlich in der Medizin als Schleifmittel, als Calcium- und Phosphatzusatz in Lebensmitteln und in Zahnpasten [28]. Es dient als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Calciumphosphat-Zementen [29, 30]. Die Synthese erfolgt durch simultane Zugabe zweier wässriger Lösungen, bestehend aus Dinatriumhydrogen-/Kaliumdihydrogenphosphat und Calciumchlorid/Kaliumdihydrogenphosphat zu einer Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung bei einem pH-Wert von 4-5 und einer Temperatur von über 100°C innerhalb von 3 Stunden [31]. Eine andere Möglichkeit, DCPA herzustellen, beruht auf der thermischen Dehydration von DCPD (Bruskit) bei 180 °C [32].

2.1.2 Tricalciumphosphate (TCP)

Tricalciumphosphate haben ein Ca/P-Verhältnis von 1,5. Es werden 3 verschiedene Formen unterschieden: α -TCP, β -TCP und das Mineral Whitlockit. β -TCP kommt nicht in der Natur oder biologischem Gewebe vor. Nur die röntgendiffraktometrisch identische und magnesiumhaltige Verbindung Whitlockit wurde in Zahnstein, Blasensteinen und einigen Verkalkungen im Weichgewebe gefunden [7]. Da β -TCP nicht aus wässrigen Lösungen gefällt werden kann, erfolgt die Herstellung durch Sintern einer DCPA/Calciumcarbonat-Mischung, im Mengenverhältnis 2:1, bei 1000°C über die Dauer von 24h [25].



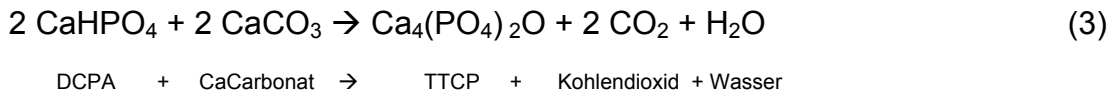
Eine andere Möglichkeit der Herstellung bietet die Calcinierung von Calcium-defizitärem Hydroxylapatit oberhalb 800°C [33].



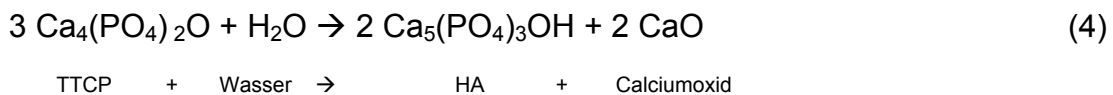
α -TCP kommt als thermodynamisch instabile Phase ebenfalls in biologischen Calcifizierungen nicht vor und kann nur durch Erhitzen von β -TCP hergestellt werden [34]. Bei 1125°C erfolgt die Umwandlung in α -TCP, welche eine metastabile Hochtemperaturphase der Tricalciumphosphate bei Raumtemperatur darstellt. TCP wird neben der Herstellung von Calciumphosphat-Zementen [29] auch in der Industrie zur Herstellung von Tierfutterzusätzen und als Düngemittel verwendet [28].

2.1.3 Tetracalciumphosphat (TTCP)

TTCP ist das basischste Calciumorthophosphat, wobei es die einzige Verbindung ist, die ein höheres Ca/P Verhältnis als Hydroxylapatit aufweist (Tabelle 1). Es kann wie TCP nicht aus Wasser gefällt werden, sondern wird durch eine Festkörperreaktion von Calciumcarbonat und Calciumhydrogenphosphat, in äquimolarer Mischung, oberhalb von 1300°C hergestellt.



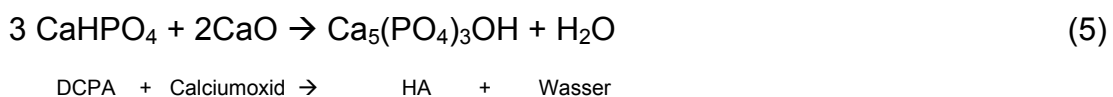
Die Reaktion muss in trockener Luft, oder in einer Stickstoff-Atmosphäre erfolgen, weil TTCP in Gegenwart von Wasser instabil ist und durch eine langsame Hydrolyse zu Hydroxylapatit und Calciumoxid zerfällt [19].



Wichtig ist außerdem eine schnelle Abkühlung bei der Herstellung, da sich ansonsten TTCP in α -TCP bzw. Hydroxylapatit umwandelt [35].

2.1.4 Hydroxylapatit (HA)

Hydroxylapatit (HA, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) ist von allen Calciumphosphaten unter physiologischen Bedingungen die am wenigsten lösliche und somit auch die stabilste Verbindung [36]. Eine Synthese kann durch mehrtägiges Erhitzen einer stöchiometrischen Calcium- und Phosphatlösung mit einem pH-Wert > 9, auf 100°C in CO_2 -freier Atmosphäre erfolgen [33]. Durch eine Festkörperreaktion mit CaO oder CaCO_3 und einem Calciumphosphat, wie z.B. OCP, DCPA (Gleichung 5) & DCPD entsteht bei einer Temperatur oberhalb 1200°C und äquimolarer Atmosphäre aus Wasserdampf und Stickstoff ein mikrokristallines HA [33]. Einkristalle werden durch Hydrothermalsynthese erhalten [19]. Auch eine Synthese unter Ausschluss von Wasser ist in Ethanol über den Sol-Gel-Prozess ausgehend von $\text{Ca}(\text{OEt})_2$ und H_3PO_4 möglich [37, 38]. Reines stöchiometrisches Hydroxylapatit kommt in der Natur nicht vor, ist aber dem biologischen Apatit in Knochen und Zähnen sehr ähnlich. Deswegen wird es relativ häufig als biologisch aktive Oberflächenbeschichtung auf chirurgischen und zahnmedizinischen Implantaten eingesetzt [36, 39]. Der biologische HA weicht von der idealen Stöchiometrie ab und hat eine nanokristalline Struktur, wobei andere Bestandteile, wie Fluorid-, Natrium-, Magnesium- und Chloridionen im Austausch gegen Ca^{2+} - und PO_4^{3-} -Ionen eingelagert sein können.



2.2 Calcium-Phosphat-Zemente (CPC)

Calcium-Phosphat-Zemente bestehen aus einer oder mehreren Pulverkomponenten verschiedener Calciumorthophosphate, die in wässriger Phase zu einem Zement abbinden. Unterschieden werden muss je nach dem Endprodukt der Abbindereaktion zwischen zwei verschiedenen Zementtypen. Die Art des Endprodukts hängt maßgeblich vom pH-Wert der Zementpaste ab. Oberhalb eines pH-Wertes von 4.2 bildet sich Hydroxylapatit (HA) aus. Wenn

durch saure Zusätze, wie z.B. primäre Calcium-Phosphate oder Phosphorsäure, der pH-Wert kleiner als 4.2 eingestellt wird, bildet sich Brushit (DCPD) aus [40].

Nach Mischung der Edukte in einer wässrigen Lösung bildet sich eine an Calcium und Phosphat übersättigte Phase aus. Bei dem anschließenden Fällungsprozess ist das unterschiedliche Löslichkeitsprodukt (LP) von Zement-Reaktanden und dem Reaktionsprodukt, die treibende Kraft für die Abbindereaktion von Calcium-Phosphat-Zementen [40]. Je nach Temperatur und pH-Wert verändert sich das Löslichkeitsprodukt. Die Darstellung der Veränderung des Löslichkeitsprodukts als Kurve, in Abhängigkeit des pH-Wertes bei konstanter Temperatur, wird als Löslichkeits-Isotherme bezeichnet. Beim Vergleich der Löslichkeits-Isothermen verschiedener Calcium-Phosphate bei einer Temperatur von 37°C miteinander (Abbildung 1), kann festgestellt werden, dass Hydroxylapatit oberhalb eines pH-Wertes von 4.2 das thermodynamisch stabilste Calciumphosphat darstellt. Dies führt auch dazu, dass sich andere Calcium-Phosphat-Salze lösen und als HA geringer Kristallinität ausfallen [29]. Außerdem erklärt dies auch, warum Hydroxylapatit der Hauptbestandteil des tierischen und menschlichen Hartgewebes ist [40]. Unterhalb eines pH-Wertes von 4.2 ist Calciumhydrogenphosphat (DCPA) das am geringsten lösliche Calciumphosphat. Da DCPA aber in sauren Zementen nur eine sehr geringe Kristallbildungsrate aufweist, bildet sich daher das Dihydrat DCPD (Brushit). In der Literatur gibt es zahlreiche Artikel über die verschiedenen Arten der Zusammensetzung von Zementssystemen und deren Eigenschaften [29, 41].

Die Reaktivität und die Reaktionsgeschwindigkeit der Calciumphosphate sind von mehreren Faktoren abhängig. Zum einen bestimmt das Löslichkeitsprodukt bzw. die Löslichkeits-Isotherme den Grad der Übersättigung der wässrigen Lösung, und somit auch die Richtung der Reaktion. Zum anderen ist die Reaktionsgeschwindigkeit, bzw. Abbindegeschwindigkeit, von der Lösungsrate der Zementedukte und der Kristallwachstumsrate der Produkte abhängig. Der

Grad der Übersättigung muss daher ein Mehrfaches des Löslichkeitsprodukts des Reaktionsprodukts betragen, um eine Aushärtung des Zementes zu bewirken. Mischungen aus TTCP + OCP, α -TCP oder β -TCP ergeben in wässriger Lösung z.B. keinen abbindungsfähigen Zement, da ihre Löslichkeits-Isotherme am singulären Punkt einen zu geringen Abstand zu der Isotherme des Reaktionsprodukts Hydroxylapatit haben [40]. Die Lösungsrate wiederum ist von der spezifischen Oberfläche der Partikel abhängig und kann über die Partikelgrößenverteilung mittels Mahlung in flüssiger oder fester Phase eingestellt, bzw. optimiert werden [42, 43]

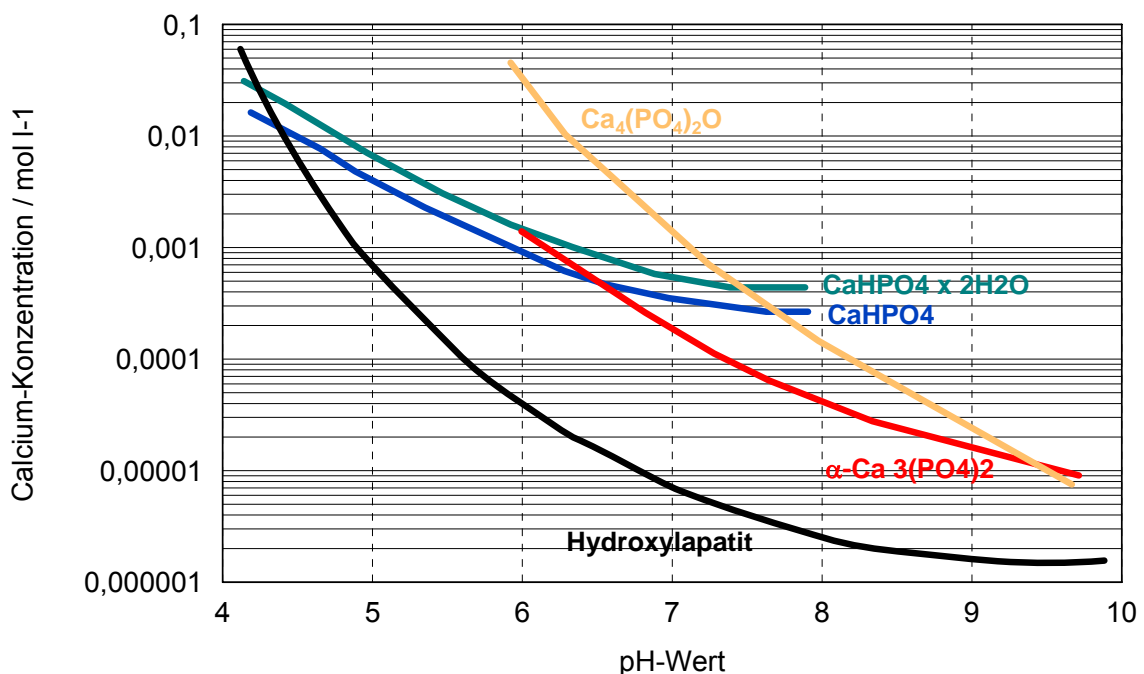
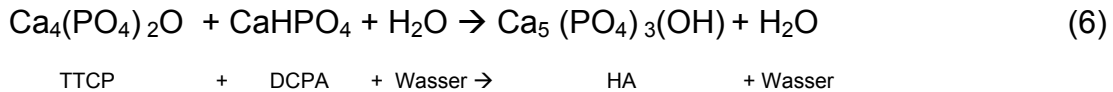


Abbildung 1: Berechnete Löslichkeitsisothermen einiger Calciumphosphate in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung bei 37°C [44]

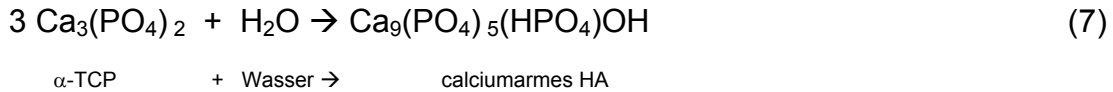
2.2.1 Hydroxylapatit (HA) bildende Calcium-Phosphat-Zemente (CPC)

Die Chemie der Abbindereaktion ist trotz verschiedener Zusammensetzungen der Pulvermischungen miteinander vergleichbar, wobei bisherige Untersuchungen zeigen, dass TTCP-DCPA Mischungen nach Gleichung 6 am erfolgsversprechendsten sind und deshalb im Folgenden näher besprochen werden.



Es zeigte sich, dass diese Mischung in der Lage war, in einer relativ kurzen Abbindezeit ein Zement mit hoher mechanischer Festigkeit zu erzeugen. Als Reaktionsprodukt entsteht nahezu reines Hydroxylapatit ohne Bildung von sauren oder basischen Nebenprodukten [45]. Diese Tatsache, und dass die flüssige Phase am singulären Punkt einen pH-Wert im physiologischen Bereich hat (7,5-8,0), führt zu der guten Biokompatibilität dieses Werkstoffes. Bei Überschuss beider Komponenten ist die Umsetzung zu HA bei einer Temperatur von 37°C innerhalb von vier Stunden abgeschlossen [46]. Während dieser Zeit bleibt die Geschwindigkeit der Abbindezeit konstant, was darauf schließen lässt, dass die Geschwindigkeit nicht mit der Menge der Edukte und der im Prozess entstehenden Produkte im Zusammenhang steht [11, 47]. Die Löslichkeitsprodukte beider Zementbestandteile sind zwar am singulären Punkt gleich, aber die Lösungsraten sind verschieden. Um eine gleichgroße Lösungsrate beider zu erhalten, muss die Partikelgröße bzw. die spezifische Oberfläche von TTCP und DCPA durch Mahlung so angepasst werden, dass ein Partikelgrößenverhältnis von etwa 10:1 erreicht wird [48]. Üblicherweise werden deshalb mittlere Teilchengrößen von 10-20 µm bei TTCP und 1-2 µm bei DCPA verwendet. Entsprechend ihrem Massenverhältnis von 72,9 % TTCP und 27,1 % DCPA werden sie äquimolar vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluss gelagert. Durch Zugabe von Wasser, welches in dieser Reaktion nur ein Transportmedium ist (wird nicht verbraucht), bindet der Zement. Da die Bildungsrate von Hydroxylapatit in wässriger Lösung aber für die Anwendung viel zu gering ist ($2.7 \times 10^{-7} \text{ mol Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ [49]), kann durch Zugabe von Alkaliphosphaten oder Phosphorsäure die Abbindezeit auf wenige Minuten verkürzt werden [50, 51]. Durch Zugabe von 0,25 molarer Natriumphosphatlösung kann z.B. die Reaktion auf 5-8 min beschleunigt werden [52]. Nach 24h Aushärtung ohne Trocknung, erreichen die Zemente je nach Prüfmethode Druckfestigkeiten zwischen 40-60 Mpa und Zugfestigkeiten zwischen 8-10 Mpa. Neben den mehrkomponentigen Zementsystemen ist auch

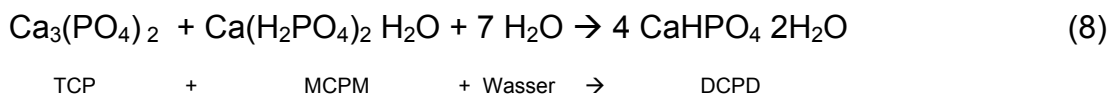
ein einkomponentiges Zementsystem durch Hydrolyse von α -TCP möglich. Es entsteht dabei ein calciumarmes Hydroxylapatit mit einem Calcium / Phosphat Verhältnis von 1.5 (Gleichung 7) [53].



Hydroxylapatit, als Endprodukt, kommt in vivo zu etwa 60-70% im Knochen und zu 98 % im Zahnschmelz vor [54]. Aufgrund der Tatsache, dass Calciumphosphatzemente eine direkte Verbindung mit Knochen ausbilden können [55], finden die Zemente Anwendung in der Medizin bei der Wiederherstellung von Knochengewebe im nicht tragendem craniofacialen Bereich bis zu einer Größe von 25 cm² [3], Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette in der Hals-Nasen-Ohren-Chirurgie [3] und in der Augmentation von zahnärztlichen Implantaten, regenerativen Parodontaldefekten [56] und zur Wurzelkanalfüllung [57].

2.2.2 Bruschit (DCPD) bildende Calcium-Phosphat-Zemente (CPC)

Durch den Zusatz von sauren Calciumphosphaten oder Phosphorsäure zu den Zementpasten bis zu einem pH-Wert < 4.2 bildet sich als Endprodukt Bruschit aus [58, 59]. Die Reaktionen werden in Gleichung 8 und 9 dargestellt:



Bruschit besitzt gegenüber Hydroxylapatit ein sehr schnelles Kristallwachstum und die Zemente reagieren zum Teil sehr schnell und heftig innerhalb von Sekunden ab. Zusätze, wie Pyrophosphat-, Sulfat- oder Citrationen bieten die

Möglichkeit, die Abbindezeit zu verzögern und klinisch akzeptable Abbindezeiten von 3-8 min, zu erreichen [60]. Wie bei den HA bildenden Zementen ist auch hier die Reaktionsgeschwindigkeit abhängig von der Lösungsrate, was die Möglichkeit bringt, die Geschwindigkeit über die spezifische Oberfläche zu minimieren, beispielsweise durch Granulation der Pulver [61]. Ein weiterer Unterschied zu den HA bildenden Zementen besteht darin, dass Brushit unter physiologischen Bedingungen löslich ist und damit rein chemisch resorbierbar ist. Das Brushit löst sich also entweder durch Hydrolyse in wässriger Phase auf oder zeigt eine Phasenumwandlung zum thermodynamisch stabileren Hydroxylapatit [62]. Untersuchungen zeigten, dass bei täglichem Auswechseln der Flüssigkeit, wie es in vitro vorkommt, ein Masseverlust von etwa 60-70% nach 28 Tagen erreicht wird [63].

2.2.3 Reaktivitätssteigerung durch Mahlung/mechanische Aktivierung

Das Abbindeverhalten der Calciumphosphat-Zemente wird von der Vorbehandlung der Zementpulver beeinflusst, wobei die Mahlung der Pulver in flüssiger oder fester Phase das geeignete Verfahren für die Einstellung der Korngröße und Reaktivität darstellt. Das Mahlen der Partikel führt zu einer Oberflächenvergrößerung und somit auch zu einer höheren Löslichkeitsrate. Das Löslichkeitsprodukt bleibt dabei aber zunächst so gut wie unverändert. Werden die Pulver aber über einen längeren Zeitraum gemahlen, verändert sich auch die thermodynamische Löslichkeit (Löslichkeitsprodukt). Es kommt zu einer plastischen Verformung der Partikel mit Veränderung der Kristallinität durch Gefügedefekte bis hin zu einer Phasenumwandlung in einen amorphen Zustand. Des Weiteren findet eine mechanische Aktivierung statt, die eine starke Zunahme der Bildungsenthalpie ΔH bewirkt und durch differentielle Thermokalorimetrie und Thermogravimetrie nachgewiesen werden kann [44]. Ein einphasiges kristallines β -TCP Pulver zeigt wegen seiner thermodynamischen Stabilität unter einer normalen physiologischen Temperatur keine Hydrolyse und Umwandlung zu calciumarmen Hydroxylapatit (CDHA) [40]. Durch Kugelmahlung in Ethanol über einen Zeitraum von 24h

kann eine mechanische Aktivierung des β -TCP und eine teilweise Phasenumwandlung in den amorphen Zustand erfolgen. Dies führte dazu, dass die Zementpaste innerhalb klinisch akzeptabler Zeiten (5-6 min) zu calciumarmem Hydroxylapatit abbindet [64, 65].

2.3 Disperse Systeme

Bei einem dispersen System liegt ein zwei- bzw. mehrphasiges System vor, in dem eine zusammenhängende Phase (Dispersionsmittel, z.B. Lösungsmittel) ein gewisse Menge an einer weiteren Phase (Dispergent, Disperse Phase, z.B. Tropfen, Partikeln, Blasen) enthält. Eine Einteilung der dispersen Systeme kann nach der Größe der dispergierten Phase, dem Phasenzustand und nach dem Anteil der dispersen Phase am Gesamtsystem erfolgen [66]:

- **Größe der dispergierten Phase**
 - moleküldispers (z.B. Lösungen)
 - kolloiddispers (z.B. Cremes)
 - feindispers
 - grobdispers
- **Phasenzustand in**
 - Fest-Flüssig-Systeme (z.B. Suspensionen)
 - Flüssig-Flüssig-Systeme (z.B. Emulsionen)
 - Flüssig-Gas-Systeme (z.B. Schäume, Aerosole)
 - Gas-Feststoff-Systeme (z.B. Schüttungen)
- **Anteil der dispersen Phase am Gesamtsystem**
 - dünne Systeme
 - konzentrierte Systeme
 - hochkonzentrierte Systeme

In dieser Arbeit stehen jedoch Suspensionen (Flüssigkeit + Feststoff) im Vordergrund, weshalb auf diese im Folgenden näher eingegangen wird.

2.3.1 Allgemeines Suspensionsverhalten

Unter einer Suspension wird eine Verteilung von Partikeln in einer Flüssigkeit verstanden. Erfolgt diese Verteilung homogen, kann die Suspension makroskopisch gesehen als Kontinuum betrachtet werden [67]. Die Suspension als System betrachtet, liegt phasentheoretisch zwischen den beiden Grenzfällen Feststoff und Flüssigkeit. Dies lässt sich an Hand des Verhaltens unter Deformation beweisen. Die Suspension zeigt sowohl das visköse Verhalten eines Liquids, wie auch das plastisch-elastische Verhalten eines Feststoffes. Je nach Volumenanteil des Feststoffes am Gesamtsystem überwiegt das jeweilige Verhalten. Abbildung 2 zeigt systematisch die Veränderung der Viskosität bzw. der Schubspannung bei Zugabe von Feststoffpartikeln. Zunächst steigt diese linear mit dem Feststoffgehalt durch die Störwirkung der Feststoffpartikel auf das Strömungsprofil des Liquids und der damit verbundenen erhöhten Dissipation. Bei dem anschließenden überlinearen Anstieg der Viskosität spielen Mehrteilcheneffekte eine Rolle. Das Fluidpartikel wird durch die Anwesenheit mehrerer Feststoffpartikel so in seiner Fließbewegung gestört, dass im Vergleich zum Einzelpartikel eine erhöhte Dissipation erfolgt. Des Weiteren spielen hier auch so genannte interpartikuläre Wechselwirkungen eine entscheidende Rolle. Durch anziehende oder abstoßende Kräfte verändern diese die Systeme so, dass bei einer Deformation ein erhöhter Kraftaufwand benötigt wird.

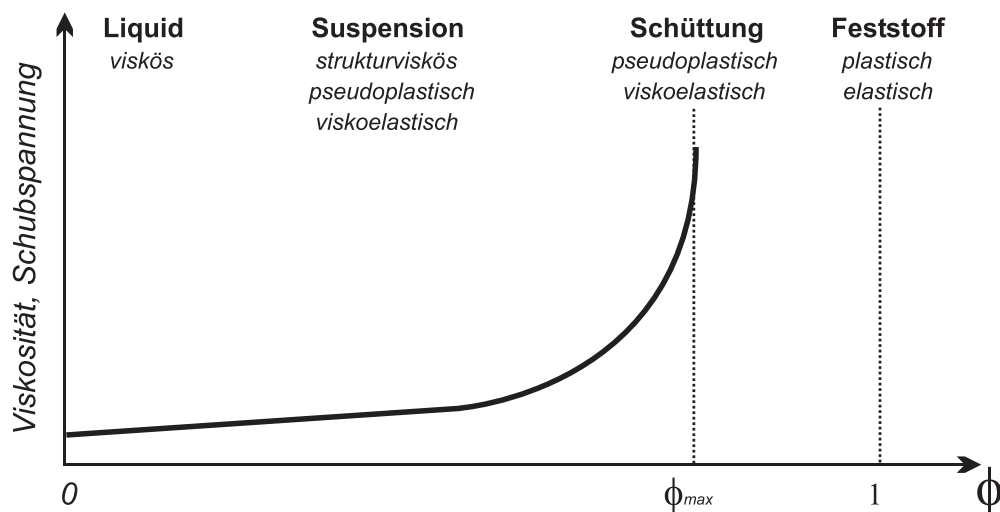


Abbildung 2: Veränderung der Viskosität bzw. der Schubspannung bei Zugabe von Feststoffpartikeln [66]

2.3.2 Stabilität einer Suspension

Unter Stabilität wird der Widerstand einer Suspension gegen die Entmischung von Feststoff- und Liquidphase verstanden. Feldkräfte wie z.B. die Gravitation und die Van-der-Waals-Kräfte sind die Ursache für dieses Verhalten. Besteht ein Dichteunterschied zwischen Feststoff und Fluid, kommt es durch Sedimentation zur Bildung eines feststofffreien Überstandes und eines Sedimentes mit maximaler Packungsdichte. Die Geschwindigkeit ist dabei von verschiedenen Parametern abhängig. Geringe Dichteunterschiede, kleine Partikelgrößen, hohe Feststoffvolumenanteile und hohe Dispersionsmittel-Viskositäten behindern den Sedimentationsvorgang und wirken somit stabilisierend auf die Suspension [67]. Einen stabilisierenden Effekt haben darüber hinaus abstoßende Kräfte zwischen den Partikeln. Dabei muss zwischen der elektrostatischen und der sterischen Stabilisierung unterschieden werden. Alle Partikel besitzen Ladungen auf ihrer Oberfläche, und in einem polaren Medium entstehen dadurch elektrostatische Abstoßungskräfte. Es bilden sich über den Partikeloberflächen Grenzflächensysteme (Doppelschichten) heraus (siehe Kapitel 2.4), die bei einer Überlappung zu einer abstoßenden Wirkung führen. Die DLVO-Theorie beschreibt die Stabilität der Suspension durch den Einfluss von abstoßenden und anziehenden Kräften. Entwickelt wurde sie 1941-48 zeitgleich von Derjaguin und Landau [68], und von Verwey und Overbeek [69]. Diese Theorie basiert auf der Annahme, dass Partikel in einem polaren Medium mit einem elektrischen Doppelschicht-Potential (V_{DS}) durch Addition des attraktiven Van-der-Waals-Potentials (V_{vdW}) ein resultierendes Totalpotential (V_{tot}) ergeben (Gleichung 10).

$$V_{tot} = V_{DS} + V_{vdW} \quad (10)$$

Die Van-der-Waals-Kraft zwischen 2 gleich großen kugelförmigen Partikeln wird nach Gleichung 11 berechnet.

$$V_{\text{vdW}} = -\frac{A \cdot r}{12 \cdot D^2} \quad (11)$$

- A Hamaker-Konstante
r Partikelradius
D Partikelabstand

Die Van-der-Waals-Kraft kann bei den jeweiligen verwendeten Materialien mit einem bestimmten Radius als konstant angesehen werden. Die Dicke der elektrischen Doppelschicht stellt somit ein Maß für die Stabilität dar. Die Dicke der diffusen Schicht ist gleich dem reziproken Wert des Debye-Hückel-Parameters κ (Gleichung 12) und lässt sich somit über diesen berechnen [67, 70, 71] (Gleichung 13)

$$\text{Schichtdicke} = 1/\kappa \quad (12)$$

$$\kappa = \sqrt{\frac{8\pi n_0 e^2 z^2}{\epsilon k_B T}} \quad (13)$$

- n_0 Gegenionen-Konzentration
e Elementarladung
z Wertigkeit der Ionen
 ϵ Dielektrizitätskonstante des Suspensionmediums
 k_B Boltzmann Konstante
T absolute Temperatur (K)

Durch graphische Auswertung des Totalpotentials kann auf die Stabilität der Suspension geschlossen werden. Dies wird im Näheren an einem Beispiel erklärt (Abbildung 3).

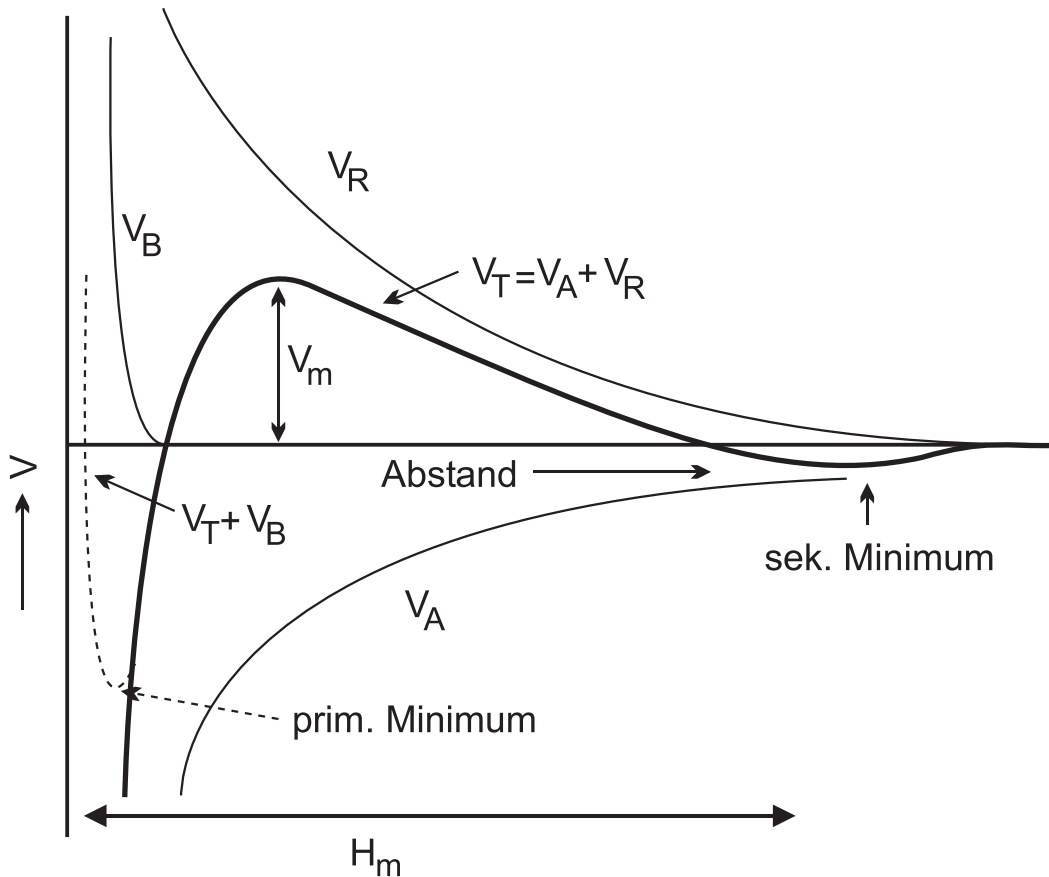


Abbildung 3: Gesamtwechselwirkungskurve V_T durch Überlagerung der elektrostatischen Abstoßung V_R , der Van-der-Waals-Anziehung V_A und der Born'schen-Abstoßung V_B [71].

Die Überlagerung der elektrostatischen Abstoßung V_R , der Van-der-Waals-Anziehung V_A und der Born'schen-Abstoßung V_B ergibt eine Gesamt-Wechselwirkungskurve V_T . Ausgehend von links nach rechts, bildet sich zuerst ein primäres Minimum aus. Dieses Minimum wird durch die Born'sche Abstoßung hervorgerufen und beschreibt den Energieaufwand, der aufgebracht werden muss, um die Hydrathülle der äußeren Helmholtz-Schicht zu entfernen (siehe 2.4.1) [70]. Des Weiteren bildet sich ein primäres Maximum aus, welches eine Energiebarriere V_m für sich annähernde Teilchen darstellt. Je größer diese Barriere ist, desto stabiler ist die Suspension und desto mehr Energie muss ein Teilchen aufwenden, um diese zu durchbrechen. Partikel, die sich zwischen dem prim. Minimum und Maximum befinden, agglomerieren und können trotz hoher kinetischer Energie nicht mehr redispergiert werden (irreversible Agglomeration) [71]. Je nach der Größe der elektrischen Abstoßung kann es in einem größeren Abstand zum Überwiegen der

Van-der-Waals-Kräfte kommen und es bildet sich ein sekundäres Minimum aus. Teilchen, die in diesem Bereich agglomeriert sind, können durch Zuführung geringer Mengen an kinetischer Energie wieder dispergiert werden. Diese agglomerierten Suspensionen werden auch als kinetisch stabil bezeichnet [72]. In unpolaren, aber auch polaren Medien können die Partikel auch sterisch stabilisiert werden. Durch Anheftung von Makromolekülen über kovalente Bindungen an der Oberfläche, kommt es bei Annäherung zur Durchdringung der Ketten bzw. zu deren Stauchung. Folge ist eine Abstoßungswirkung, bzw. können die Van-der-Waals-Kräfte aufgrund des größeren Abstandes nicht mehr auf die Teilchen einwirken. Wie im obigen Beispiel sichtbar ist, hängt die Stabilität einer Suspension hauptsächlich von dem Potential, bzw. der Dicke der Doppelschicht ab. Durch Zugabe von Tensiden bzw. Polyelektrolyten (Peptisatoren) kann ein Oberflächenpotential erzeugt, bzw. verstärkt werden [73]. Diese Stoffe adsorbieren auf der Oberfläche und sorgen mit ihren geladenen Kopfgruppen für eine Ladung der Partikel. Genau dieser Effekt wird auch bei einem Waschvorgang ausgenutzt. Da eine direkte Messung der Potentialdifferenz zwischen Partikeloberfläche und neutralem Raum nicht möglich ist, beschränkt man sich auf das so genannte Zetapotential, das elektrokinetischen Messungen zugänglich ist.

2.4 Zetapotential

2.4.1 Das Schichtenmodell nach Stern, Helmholtz und Gouy-Chapman

Helmholtz postuliert als erster ein relativ einfaches Modell, bei dem die Doppelschicht analog eines Plattenkondensators angesehen wird [74]. Dieser imaginäre Plattenkondensator besteht aus zwei ebenen Schichten entgegengesetzter Ladungen, die dem Prinzip der Elektroneutralität gehorchen (Abbildung 4a). Das heißt, jede positive Ladung wird von einer gleichen Zahl negativer Ladung kompensiert. Es existiert in diesem Modell nur eine starre Schicht. Die Differenzen zwischen den berechneten und experimentell bestimmten Differentialkapazitätswerten führten zu dem Modell nach Chapman und Gouy [75-77], da das Helmholtz-Modell bezüglich der Temperatur nur am

absoluten Nullpunkt oder bei sehr hohen Elektrolytkonzentrationen real sein kann. Chapman und Gouy gingen von einer diffusen Wolke von Gegenionen aus, welche die Oberflächenladung im Raum gegen unendlich neutralisiert (Abbildung 4b). Tatsächlich kommt es bei Raumtemperatur unter dem Einfluss der thermischen Bewegung der Ladungsträger zu dem Bestreben der Ladungen, sich gleichmäßig über die gesamte Grenzphase hin zur angrenzenden Volumenphase zu verteilen. Dies hat zur Folge, dass im starren Kondensator Ladungslücken entstehen. Auf diese Weise baut sich, ausgehend von der Grenzschicht, in Richtung der Elektrolytvolumenphase eine Raumladungswolke auf. Diese hat die Struktur einer diffusen Wolke. Das Modell, dass nur eine rein diffuse Schicht existiert, könnte für elektrolytfreies Wasser zutreffen, aber nicht bei elektrolythaltigem Wasser. Außerdem muss der Raumbedarf der Teilchen mit berücksichtigt werden. Stern kombinierte deshalb die Modelle von Helmholtz und Gouy-Chapman miteinander (Abbildung 4c) [78].

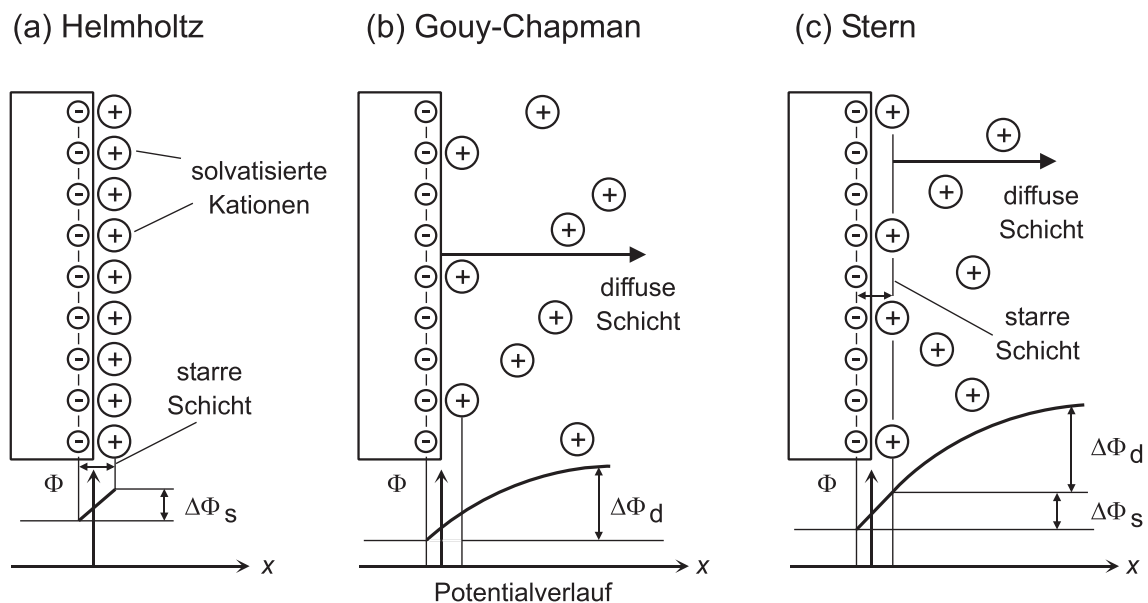


Abbildung 4: die 3 verschiedenen Modelle nach Helmholtz, Gouy-Chapman & Stern [67]

Auf Grund von Van-der-Waals-Kräften und deren Natur, in geringeren Abständen über die elektrischen Kräfte zu dominieren, werden in der Regel negative Ionen von den Teilchen adsorbiert. Bei diesem Vorgang verlieren die

Ionen ihre Hydrathülle. Diese erste Adsorptionsschicht besteht also aus fixierten und dehydratisierten negativen Ionen und wird als innere Helmholtz-Schicht bezeichnet. Auf dieser Schicht lagern sich auf Grund von elektrostatischen Kräften positive Ionen auf. Diese Ionen sind ebenfalls fixiert, aber besitzen noch ihre Hydrathülle, da bei dem vergrößerten Abstand die Van-der-Waals-Kräfte nicht mehr so stark ausgeprägt sind, um die Hydrathülle zu verlieren. Diese zweite Schicht ist die so genannte äußere Helmholtz-Schicht. Beide zusammen werden auch als Sternschicht oder Stern'sche Doppelschicht bezeichnet, was dem Prinzip des Helmholtz-Plattenkondensators entspricht [74]. Die positiven Ionen besitzen durch die Hydrathülle einen größeren Raumbedarf als die adsorbierten negativen Ionen der inneren Helmholtz-Schicht und kompensieren daher nicht vollständig diese Ladungen. Die restlichen negativen Ladungen auf der Teilchenoberfläche und der Ladungsüberschuss in der inneren Helmholtz-Schicht werden durch eine diffuse „Wolke“ aus negativen und positiven Ionen kompensiert. Diese Schicht ist als diffuse Schicht, aber auch Gouy-Schicht oder auch Gouy-Chapman-Schicht bekannt [75-77]. Die positiven Gegen-Ionen sind in der Nähe der Teilchenoberfläche sehr stark konzentriert und nehmen mit zunehmendem Abstand Δd von der Teilchenoberfläche exponentiell ab. Die Ionenverteilung wird nach dem Boltzmann-Faktor bestimmt, der das Verhältnis zwischen elektrostatischer Energie und thermischer Energie kT eines Ions beschreibt [79]. Mit folgender Gleichung lässt sich somit die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines positiven Ions n^+/n in einem bestimmten Abstand berechnen.

$$n^+/n = e^{(-v\epsilon_0\psi/kT)} \quad (14)$$

- n^+ Konzentration an Gegenionen im Abstand x von der Teilchenoberfläche
- n Konz. der Gegenionen in unendlicher Entfernung von der Oberfläche
- $v\epsilon_0\psi$ elektrostatische Energie eines Ions im Abstand x von der Partikeloberfläche
- k Boltzmann-Konstante
- T Temperatur

2.4.2 Potentialverlauf im Schichtenmodell bei der Elektrophorese

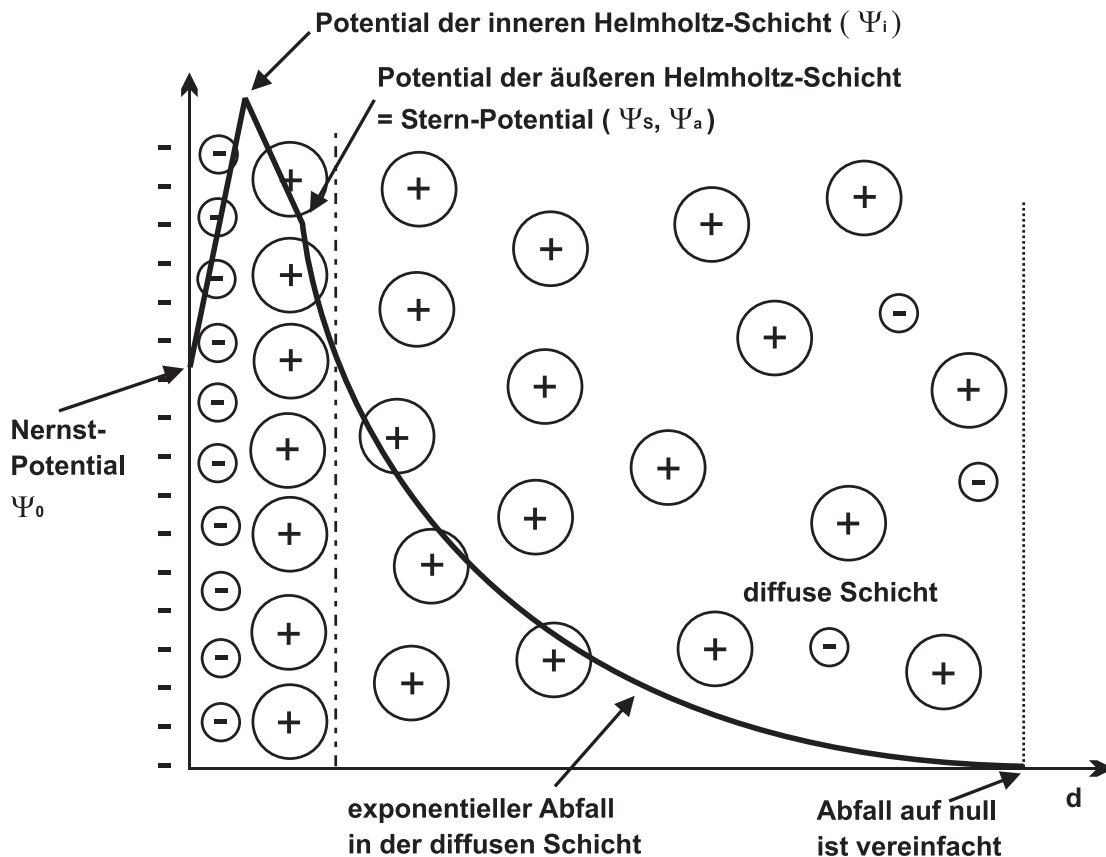


Abbildung 5: Aufbau einer elektrischen Doppelschicht auf einem negativ geladenen Partikel mit diffuser Schicht nach Müller [71]

Im vorliegenden Beispiel (Abbildung 5) besitzt das Teilchen eine negative Oberflächenladung, das so genannte Nernst-Potential ψ_0 . Durch die weitere Adsorption von negativen Ionen in der inneren Helmholtz-Schicht wird das Potential noch mehr erhöht. Bezeichnet wird es als Potential der inneren Helmholtz-Schicht ψ_i . Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben folgt die äußere Helmholtz-Schicht, die auf Grund Ihrer Hydrathüllen die Potentialerhöhung der inneren Helmholtz-Schicht nur teilweise kompensieren kann. Das hier vorliegende Potential wird als Potential der äußeren Helmholtz-Schicht ψ_a , oder Stern-Potential ψ_s bezeichnet. Der weitere Potentialabfall erfolgt nun in der diffusen Schicht exponentiell mit dem Abstand d , bis die Anzahl der positiven Ionen gleich der negativen Ionen ist. ($n_{neg} = n_{pos}$). Bewegt sich das Teilchen in der Suspension, wird die diffuse Schicht des Teilchens abgestreift. Das

Potential an der Scherebene ist dann das Zetapotential. Dieses entspricht näherungsweise dem Potential der äußeren Helmholtz-Schicht und beschreibt die Ausdehnung der elektrischen Schicht und das effektive Oberflächenpotential des suspendierten Partikels. Dieser Wert ist damit ein Maß für die elektrostatische Stabilisierung von Partikeln in Suspension. Abhängig ist dieser Wert von der Art des Suspensionsmediums und dem Partikelmaterial.

2.4.3 Mechanismen zur Zetapotentialerhöhung

Zetapotentiale können durch Zusätze von oberflächenaktiven Substanzen, so genannte Peptisatoren, verändert werden. Die zugesetzten Substanzen binden sich an die Partikel und bilden nach außen hin eine veränderte Oberfläche. Diese neue Oberfläche kann das Zetapotential in der Ladung umkehren oder dieses auch noch verstärken. In der Literatur sind viele solcher Substanzen bekannt, die dies bewerkstelligen können, wie z.B. Natriumcitrat [73], Proteine [16] und Kulturmedien [80]. Untersuchungen von Suzuki zeigten z.B., dass das Zetapotential von einem Tetracalciumphosphat von -7mV , in einer wässrigen Lösung, auf -26mV in einem Kulturmedium [80] ansteigt.

Ein anderer Ansatz ist die Veränderung des pH-Wertes der Lösung [81]. Durch die je nach pH-Wert unterschiedliche Ionen-Konzentration führt die Veränderung zu einer vermehrten bzw. verminderten Adsorption von Ionen an der Oberfläche und somit zu einem anderen Oberflächen-Potential. Auch durch den Zusatz von Phosphaten kann das Zetapotential stark verändert werden [82]. In der hier aufgeführten Studie von Kowalchuk fand eine Erhöhung des Zetapotentials, eines Calcium-defizitärem-Hydroxylapatits, von -8mV auf -18mV , bei einer Erhöhung der Phosphatkonzentration von 2mM auf 15mM statt. In der gleichen Studie führte wiederum eine Erhöhung der Ca-Ionen Konzentration zu einer Umkehr des Zetapotentials in den positiven Bereich. Die Beimischung von Ionen, wie z.B. Salze, könnten somit auch verwendet werden, um eine Veränderung des Potentials zu erreichen.

2.5 Elektrokinetische Effekte

Elektrokinetische Effekte sind Phänomene, die zur einer asymmetrischen Ladungsverteilung an der Grenzfläche zwischen zwei verschiedenen Phasen führen. Bei der Bewegung der verschiedenen Phasen gegeneinander treten, je nach Abhängigkeit der sich bewegenden Phase, vier elektrokinetischen Effekte auf [83], die im folgenden kurz beschrieben werden. Besonders die Elektrophorese spielt in dieser Arbeit eine entscheidende Rolle.

Bei der Elektroosmose bleibt die solide Phase stationär, und die fluide Phase bewegt sich. Bei Anlegung eines elektrischen Feldes wandern die Ionen in der Flüssigkeit zu der jeweiligen Elektrode und ziehen dabei die Flüssigkeit mit. An Hand der Geschwindigkeit kann hier das Oberflächenpotential der soliden Phase berechnet werden.

Lässt man anstatt eines elektrischen Feldes die Flüssigkeit mit Druck wandern, bildet sich ein so genanntes Strömungspotential aus. Ladungen aus der Doppelschicht (siehe Kapitel 2.4) werden bei der Fließbewegung weggerissen. Es kommt zu einem Aufbau eines elektrischen Feldes und zum Stromfluss in Gegenrichtung der Fließgeschwindigkeit. Durch die Messung des Stromes kann das Oberflächenpotential der soliden Phase berechnet werden.

Ein Sedimentationspotential kommt durch die Bewegung der Teilchen, die hier die fluide Phase bilden, durch Schwerkraft, bzw. Zentrifugation zu Stande. Durch Reibung wird ein Teil der diffusen Wolke abgestreift und verbleibt hinter dem Teilchen. Es kommt zu einer Ladungstrennung und somit zu einer Ausbildung eines elektrischen Feldes, welches gemessen werden kann.

Bei der Elektrophorese bewegen sich die Teilchen durch Anlegen eines elektrischen Feldes. Wie bei dem Sedimentationspotential wird durch Reibung nahezu die vollständige diffuse Schicht abgestreift. Das Teilchen ist nicht mehr nach außen hin neutral und erhält eine Nettoladung, was das Zetapotential darstellt. Die Teilchen sind im elektrischen Feld einigen Kräften ausgesetzt, die

in Abbildung 6 schematisch dargestellt werden.

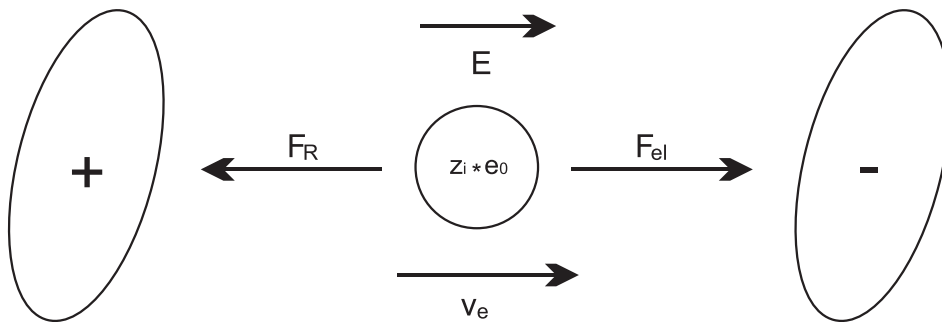


Abbildung 6: Kräfteverteilung eines Teilchens im elektrischen Feld

Die Beschleunigungskraft berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$F_{el} = z_i \cdot e_0 \cdot E \quad (15)$$

Die auf die bewegten Teilchen ausgeübte Reibungskraft F_R kann unter der Annahme von kugelförmigen Ionen in einem laminaren Fluss näherungsweise durch das Stokesche Gesetz beschrieben werden:

$$F_R = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot v_e \quad (16)$$

Das Teilchen wird solange beschleunigt, bis es zu einem Kräftegleichgewicht zwischen der Beschleunigungskraft und der Reibungskraft kommt.

$$F_{el} = F_R \quad (17)$$

Um von dem angelegten elektrischen Feld eine unabhängige Messgröße zu erhalten, kann davon ausgegangen werden, dass im Gleichgewicht die Geschwindigkeit v proportional zur angelegten elektrischen Feldstärke ist. Dies wird als elektrophoretische Mobilität definiert.

$$v_e = \mu_e \cdot E \quad (18)$$

Das Einsetzen von F_{el} und F_R in Gleichung 17 bei Berücksichtigung von Gleichung 18 ergibt:

$$v_e = \mu_e \cdot E = \frac{z_i \cdot e_0 \cdot E}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad (19)$$

Daraus ergibt sich für die elektroforetische Mobilität [83, 84]:

$$\mu_e = \frac{v_e}{E} = \frac{z_i \cdot e_0}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad (20)$$

Die allgemeine Beziehung zwischen der Mobilität und dem Zetapotential ergibt sich aus der Henry-Gleichung:

$$\zeta = \mu \frac{\eta}{\varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r} f(\kappa r) \quad (21)$$

für $k \ll 1$, d.h. für Partikel mit mehr als 20 nm Durchmesser und Elektrolytlösungen mit $I > 10^{-4}$ mol/l reduziert sich die Gleichung 21 zur Smoluchowsky-Gleichung

$$\zeta = \mu \frac{\eta}{\varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r} = \frac{v \cdot \eta}{E \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r} \quad (22)$$

Die Smoluchowsky-Gleichung wird bei der Umrechnung der Mobilität in das Zetapotential bei Messungen mit dem in dieser Arbeit verwendeten Zetasizer 3000 der Firma Malvern verwendet [85].

2.6 In vivo/vitro Untersuchungen

Zetapotentialmessungen spielen nicht nur in der Industrie, sondern auch in der Medizin eine entscheidende Rolle. Dabei kann nicht nur eine Aussage über die Stabilität einer Suspension, sondern auch über deren Verhalten in vivo oder bei chemischen Reaktionen getroffen werden. Nishirara berichtet, dass eine künstliche Zahnwurzel aus Hydroxylapatit eine gute epitheliale Anbindung zum Knochen, wie das natürliche Ligament, hat [9]. Im Gegensatz zu keramischen Calcium-Phosphat-Keramik-Implantaten, die am Implantationsort nicht resorbieren [7], zeigen die CPC eine Resorption mit Knochenersatz, bei gleich bleibenden Volumen [29]. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die CPC das Potential haben, ein Anwachsen von Zellen zu ermöglichen und eine Knochenneubildung zu induzieren. Dies liegt an der unterschiedlichen Kristallstruktur der Hydroxyl-Apatit-Kristalle. Sie sind nicht wie bei den gesinterten Calcium-Phosphaten miteinander verbunden, wodurch die Osteoklasten in die Struktur eindringen können und das Material resorbieren. Klinisch wurden die CPC bei Tierversuchen mit Hunden, Kaninchen und Schafen schon erfolgreich experimentell erprobt [86-88].

Ursache ist vermutlich, dass die Ausbildung einer bestimmten Formation einer Calcium-Phosphat-Schicht das bioaktive Potential eines Werkstoffes bestimmt [89]. Doch die Ausbildung solch einer Schicht ist von verschiedenen Parametern abhängig, wie z.B. der Oberflächenladung, Morphologie und Struktur. Untersuchungen zeigten, dass eine starke Korrelation zwischen der Oberflächen-Calcium-Phosphat-Schicht-Formation und des gemessenen Zetapotentials in elektrolytischen Lösungen besteht [90]. Es besteht Einigkeit darüber, dass nur ein Knochenersatzmaterial mit negativer Oberflächenladung eine Verbindung zum Knochen herstellen kann [91]. Die negativen Ladungen führen zu einer Anziehung von z.B. Ca^{2+} -Ionen aus der Umgebung, welche natürlich bei der Knochenneubildung gebraucht werden.

Um eine postoperative Infektion zu vermeiden, bzw. Osteomyelitis lokal zu behandeln, ist eine lokale Behandlung mit Antibiotika indiziert, da eine

systemische Gabe von Antibiotika den Anwendungsort meistens schlecht erreicht. Das Antibiotikum könnte deshalb direkt in die Zementmatrix integrieren werden [17, 30, 92-94]. Die Beimischung dieser Additive kann aber das Oberflächenpotential und somit die Eigenschaften der CaP modifizieren. Beobachtet wurden dabei eine Änderung der mechanischen und rheologischen Eigenschaften der Zementpasten während der Abbindereaktion, hervorgerufen durch die Wechselwirkungen der Wirkstoffe [95]. Ein anderes Problem stellt aber auch die relativ schnelle Freisetzung der Wirkstoffe im Körper dar. Die Verkapselung der Wirkstoffe in eine resorbierbare Polymermatrix könnte dieses Problem lösen und erwies sich in einigen Studien als sehr vorteilhaft [96]. Die Messung des Zetapotentials könnte hier eine geeignete Methode darstellen, um die Änderungen der mechanischen und rheologischen Eigenschaften vorherzusagen und die Zemente somit zu verbessern.

3. Material und Methode

3.1 Zetapotentialmessapparatur (Zetasizer 3000)

Für die Messung des Zetapotentials der Calciumphosphatsuspensionen wurde ein Zetasizer 3000 der Firma Malvern Herrenberg verwendet. Dieser arbeitet nach dem Prinzip der Laser Doppler Anemometrie (LDA) und misst die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit der Teilchen in einer Suspension, wodurch auf das Zetapotential geschlossen werden kann [85]. Bei der LDA wird ein gestreuter Laserstrahl dazu benutzt, die Geschwindigkeit eines Partikels aufgrund des Doppler-Effekts zu bestimmen. Trifft der Laserstrahl auf ein sich bewegendes Teilchen erfährt das gestreute Licht, je nach der Geschwindigkeit, eine Frequenzverschiebung. An Hand dieser Verschiebung lässt sich mit folgender Formel die Partikelgeschwindigkeit berechnen.

$$f_d = \frac{2 \sin(\alpha / 2)}{\lambda} \cdot v \quad (23)$$

f_d Dopplerfrequenz

$\alpha/2$ Winkel, unter dem das Streulicht detektiert wird

λ Wellenlänge des Laserlichts

v Partikelgeschwindigkeit

Der Aufbau des Zetasizer 3000 folgt dem Prinzip der heterodyn Messanordnung. (Abbildung 7)

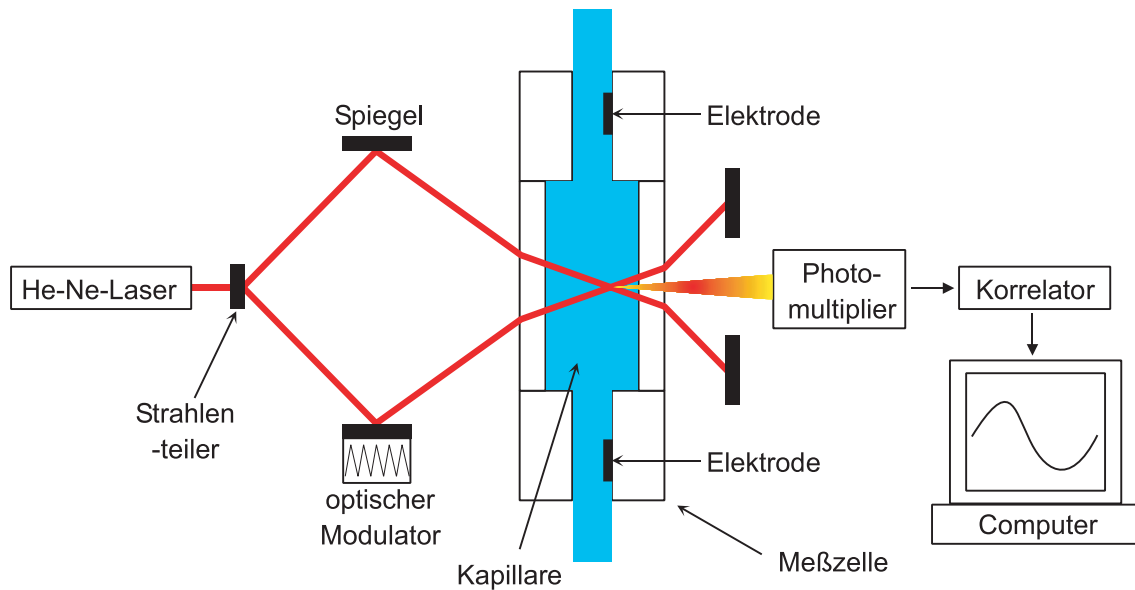


Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Zetasizers der Firma Malvern [71]

Zwei Laserstrahlen eines Helium-Neon-Laser ($\lambda=633\text{ nm}$) werden miteinander gekreuzt und durch Überlagerung eines Streustrahles mit dem intensitätsschwächeren Referenzstrahl bildet sich ein Interferenzmuster aus. Dieses stellt das eigentliche Messvolumen dar. Das durch die Bewegung der Teilchen durch das Interferenzmuster entstehende Streulicht wird an dem Photomultiplier gemessen. Das gemessene Intensitätssignal wird zur Erstellung einer Korrelationsfunktion im Korrelator ausgewertet und beschreibt die Intensität in Abhängigkeit zur Zeit. Wird die Korrelation einer Fouriertransformation unterzogen, entsteht eine Anzahlverteilung als Funktion der Frequenz und somit das Frequenzspektrum des gestreuten Laserlichtes. Allein aus der bis jetzt gemessenen Dopplerfrequenz kann aber nicht das Vorzeichen, bzw. die Richtung ermittelt werden. Beim Zetasizer 3000 wird dieses Problem dadurch gelöst, dass der Referenzstrahl von vornherein einer Frequenzverschiebung mit Hilfe eines optischen Modulators unterzogen wird. Es entsteht jetzt nicht mehr ein stationäres, sondern ein in Richtung der Interferenzfeldnormalen wanderndes Interferenzfeld mit der Geschwindigkeit v_B . Die Teilchengeschwindigkeit v wird zu der Wanderungsgeschwindigkeit des Feldes addiert bzw. subtrahiert. Die jetzt gemessene Frequenzverschiebung ist somit eine Zusammensetzung aus der Durchlauffrequenz f_B des

Interferenzfeldes und der Dopplerfrequenz f_D des sich bewegenden Teilchens. Bei negativen Teilchen wird die Durchlauffrequenz vergrößert, bei positiven verkleinert.

Ein weiteres Problem entsteht dadurch, dass bei dem Messvorgang nicht nur Elektrophorese, sondern auch Elektroosmose auftritt (siehe Kapitel 2.4). Das Dispersionsmittel der Partikel (fluide Phase) bewegt sich relativ zu der Wand der Messkapillare (stationäre Phase). An der Oberfläche der Kapillarwand bildet sich ebenfalls eine elektrische Doppelschicht aus und führt zu einer elektroosmotischen Flüssigkeitsströmung (Abbildung 8), welche die elektrophoretische Wanderung der suspendierten Partikel überlagert. Je nach Richtung der sich bewegenden Teilchen ergibt sich ein zu großer oder zu kleiner Wert. Komagata untersuchte das Fließprofil und bestimmte die Distanz von der Kapillarwand, bei der der osmotische Fluss gleich null ist. Diese so genannte „stationäre Schicht“ liegt genau bei 14,7 % des Durchmessers der Kapillare [97]. Eine Messung muss deshalb genau an dieser Stelle durchgeführt werden.

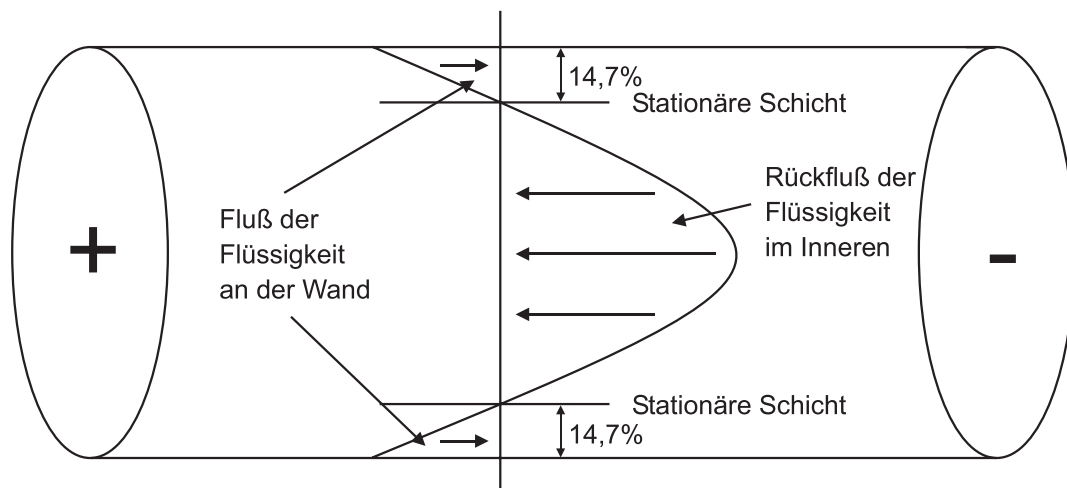


Abbildung 8: Schematischer Aufbau der Messkapillare und Strömungsverlauf

3.2 Messdurchführung

Aufgrund der verschiedenen Partikelgrößen lassen sich keine definitiven Angaben über die Konzentrationen der Pulver in den verschiedenen Suspensionsmedien machen. Daher wurde die Konzentration so gewählt, dass die Zählrate am Photomultiplier zwischen 300 und 1300 KCT/s lag. Lag die Zählrate höher bzw. niedriger als dieser Wert, konnten keine gleich bleibenden Ergebnisse erzielt werden. Die Suspensionen wurden vor jeder Messung für jeweils 1-2 Minuten ultrabeschallt, um Pulveragglomerate zu lösen und eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen. Besonders musste darauf geachtet werden, dass sich die Flüssigkeit nicht zu stark erhitzt, da das Messergebnis abhängig von der Temperatur ist. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 25°C durchgeführt, bei der auch die Werte für Viskosität und Dielektrizitätskonstante der Suspensionsmedien bekannt waren. Die Elektrodenspannung wurde auf 150 V eingestellt, was einer Feldstärke von 30 V/cm entspricht. Zur Feststellung des Vorzeichens des Zetapotentials lag die Modulationsfrequenz des optischen Modulators bei 1000 Hz. Die Umrechnung der elektrophoretischen Mobilitäten wurde automatisch durch das Messprogramm nach der Smoluchowski-Näherung ausgewertet und ins Zetapotential umgerechnet. Um ein gleich bleibendes Messergebnis zu gewährleisten, wurden jeden Tag Kalibriermessungen an einem Latex-Standard der Firma Malvern (DTS0050) mit einem Zetapotential von -50 ± 5 mV durchgeführt. Zwischen jeder Messreihe wurde die Kapillare mit 100ml Reinstwasser gespült und daraufhin auch eine Leermessung mit dieser vorgenommen. Nur bei gleich bleibenden Werten von 0 ± 3 mV kann die Messkapillare als sauber angenommen und mit den Messreihen fortgeföhren werden. Jede Messreihe bestand aus 10 Einzelmessungen und wurde an mehreren Tagen wiederholt, wobei nur jene Messungen in die Studie mit einbezogen wurden, die an unterschiedlichen Tagen das gleiche Ergebnis lieferten.

3.3 Calciumphosphate

Calciumhydrogenphosphat (DCPA)

Für die Messung der DCPA-Zetapotentiale wurde kommerziell erhältlich DCPA der Firma Mallinckrodt Baker (Griesheim) verwendet. Das Pulver wurde in einer Planetenkugelmühle (PM400, Fa. Retsch, Haan) für jeweils 36h unter Zugabe von wasserfreiem Ethanol gemahlen. Die Befüllung erfolgte mit 100g DCPA, 100ml Ethanol und 50 Mahlkugeln mit einem Durchmesser von 10mm. Als Mahlparameter wurden 250 Umdrehungen pro Minute mit minütlichem Wechsel der Rotationsrichtung gewählt. Die anschließende Trocknung erfolgte in einem Vakuumtrockenschrank (Typ. VT 6060 M-BL, Heraeus Instruments, Hanau) für 7 h bei einer Temperatur von 80°C

Tetracalciumphosphat (TTCP)

TTCP wurde gemäß der Reaktionsformel (siehe Kap. 2.3) aus einer aquimolaren Mischung von DCPA und Calcium-Carbonat (Merck, Darmstadt, Deutschland) hergestellt. Die Sinterung erfolgte durch vierstündiges Erhitzen auf 1500°C (Aufheizphase 15°C pro Minute), und anschließendem Abschrecken auf Raumtemperatur (99,99°C pro Minute) unter Feuchtigkeitsausschluss. Der auf Raumtemperatur abgekühlte Sinterkuchen wurde mit einem Mörser zerkleinert und manuell gesiebt (Siebgröße: 355 µm). Die Befüllung der Planetenkugelmühle erfolgte mit 30g TTCP und 4 Mahlkugeln mit einem Durchmesser von 30mm. Als Mahlparameter wurden 200 Umdrehungen pro Minute, bei 10 min Mahldauer mit minütlichem Wechsel der Rotationsrichtung gewählt.

α-TCP / β-TCP

Die Herstellung von α-TCP & β-TCP erfolgte durch eine Mischung von 1 mol Calcium-Carbonat und 2,15 mol DCPA in 350 ml Isopropanol. Bei Raumtemperatur wurde die Suspension 2 Stunden gerührt und anschließend durch einen Filter der Porengröße 4 gefiltert und für 15 min angetrocknet. Die endgültige Austrocknung erfolgte in einem Vakuumtrockenschrank (Typ. VT

6060 M-BL, Heraeus Instruments, Hanau) bei 60 °C bis zur Gewichtskonstanz. Die Herstellung von α -TCP erfolgte durch Sinterung bei 1400 °C über 5 h, wobei die Aufheizphase mit einer Temperatursteigerung von 15 °C/min durchgeführt wurde. Anschließend wurde das Pulver auf Zimmertemperatur abgeschreckt um die Bildung von β -TCP zu vermeiden. Die Herstellung von β -TCP erfolgte wie bei α -TCP durch Sinterung, jedoch mit einer Temperatur von 1050 °C über 25 h. Die Mahlung erfolgte nach Aussieben des Sinterguts durch ein Sieb der Maschengröße 355 μ m in einer Kugelmühle bei 250 U/min durch 200 Kugeln mit je 10 mm Durchmesser für 125 g Zement in 100 % Ethanol. α -TCP wurde für 1 h bis zu einer Partikelgröße von 8 μ m gemahlen, β -TCP für 24 h bis zu einer Partikelgröße von 3 μ m.

Gefällter Hydroxylapatit

Hydroxylapatit wurde durch eine Zementabbindereaktion hergestellt. Ausgangsmaterial war eine äquimolare Mischung aus gemahlenem Calciumhydrogenphosphat (24h in Ethanol) und Tetracalciumphosphat (10min trocken). 10g der Mischung wurden zusammen mit 3ml einer 2.5%igen Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung in 100ml Wasser für 24h gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde anschließend abfiltriert, zweimal mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3.4 Suspensionsmedien

Als Suspensionsmedien dienten Ethanol, Isopropanol, Methanol und Wasser. Das Reinstwasser wurde in der laboreigenen Wasserentsalzungsanlage hergestellt, die Lösungsmittel in Analysenqualität von der Fa. Merck, Darmstadt, bezogen. Die für die Messung relevanten Eigenschaften der Suspensionsmedien, wie Brechzahl, Viskosität und Dielektrizitätskonstante sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Viskosität und Dielektrizitätskonstante der verwendeten Suspensionsmedien

Suspensionsmedium	Brechungszahl	Viskosität (cp)	Dielektrizitätskonstante
<i>Ethanol</i>	1.36	1.1 @ 25°C	24.3
<i>Isopropanol</i>	1.39	2.32 @ 25°C	20.1
<i>Methanol</i>	1.33	0.547 @ 25°C	32.6
<i>Wasser</i>	1.33	1.002 @ 25°C	80.4

Bei den Messungen mit Mischungen von Ethanol mit Wasser wurden folgende Formeln verwendet, um die jeweiligen Viskositäten und Dielektrizitätskonstante zu berechnen. „y“ gibt den Gehalt der Mischung an Alkohol in Prozent an:

$$\text{Viskosität}(y\%) = \frac{1,1y + 1,002(100 - y)}{100} \quad (24)$$

$$\text{Diel.}(y\%) = \frac{24,3y + 80,4(100 - y)}{100} \quad (25)$$

Für die Untersuchung von TTCP und DCPA in den verschiedenen pH-Umgebungen wurde eine 0,05 molare Natriumhydrogenphosphat-Pufferlösung mit unterschiedlichen pH-Werten von 4-9 hergestellt. Die Viskosität- und Dielektrizitätskonstante von Reinstwasser sind die Basis für die Einstellung der Zetapotentialmessung.

3.5 Antibiotika und Albumin

Amoxicillinhydrat, Gentamicinsulfat und Vancomycinhydrochlorid

Für die Lösungen mit Antibiotika-Zusatz dienten drei verschiedene Trockenpulver aus Amoxicillinhydrat, Gentamicinsulfat und Vancomycinhydrochlorid, die jeweils mit 500 ml Reinstwasser vermischt und anschließend für 1-2 min ultrabeschallt wurden, um eine gleichmäßige Durchmischung der Pulver zu gewährleisten. Die so entstandenen 5%igen Lösungen dienten als Suspensionsmedium für die jeweiligen Calcium-Phosphate.

Albumin

Für die Lösung mit Albumin wurden jeweils 100 mg reines Human-Albumin abgewogen und mit 100ml Reinstwasser vermischt. Wie bei den Antibiotika erfolgte eine anschließende Beschallung mit Ultraschall in einem Wasserbad für 1-2 min. Der pH-Wert der Mischungen lag mit DCPA bei 6,8 und mit TTCP bei 8,4 Einheiten.

Für die Bestimmung der Zetapotentialen wurden als Viskosität- und Dielektrizitätskonstante die Werte von Reinstwasser angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Zetapotentiale in wässriger Phase

Abbildung 9 zeigt das Zetapotential der verschiedenen Ca-P-Partikel in ihren jeweils vorher gesättigten Reinstwasserlösungen. Die Werte des Zetapotentials sind bei den verschiedenen Ca-P-Partikeln annähernd gleich und weisen nur geringfügige Unterschiede untereinander auf. Nur gefällttes Hydroxylapatit bildet hier die Ausnahme mit $-0,7\text{ mV}$ und besitzt somit die geringste Oberflächenladung von den in dieser Versuchsreihe gemessenen Pulvern. Die Werte der restlichen Pulver liegen alle im negativen Bereich zwischen DCPA mit $-16,6\text{ mV}$ und β -TCP mit $-15,3\text{ mV}$.

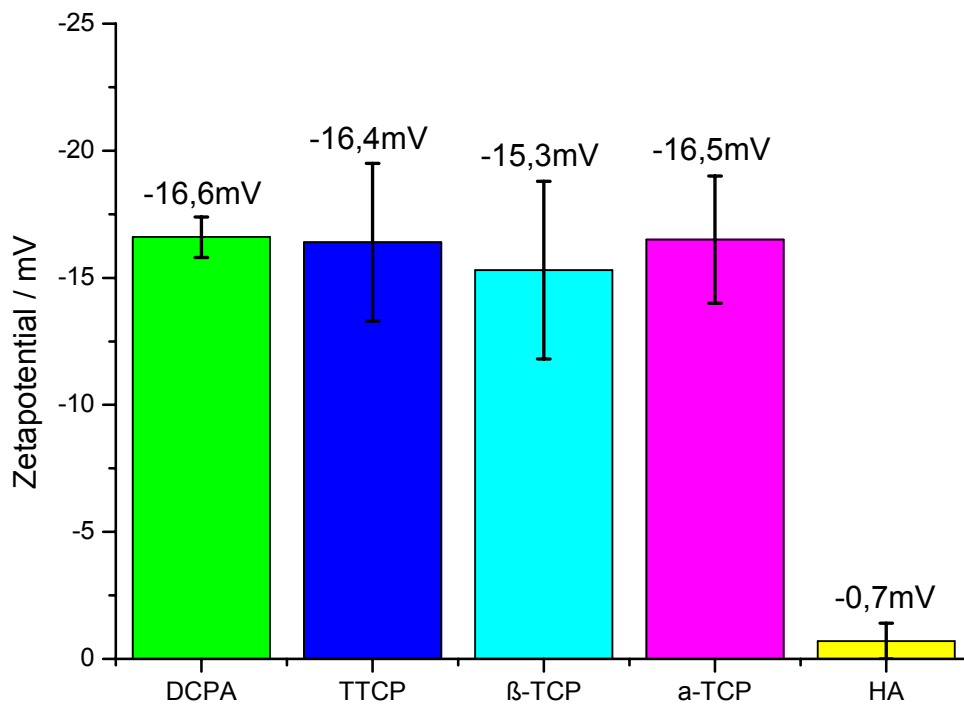


Abbildung 9: Zetapotentiale von Ca-P-Partikel in wässriger Phase

4.2 Zetapotentiale in organischen Medien

Die Zetapotentiale der Calcium-Phosphat-Partikel in den verschiedenen organischen Lösungen lagen fast ausschließlich im negativen Bereich, wobei die Werte nicht niedriger als -8 mV abfielen. Eine Ausnahme bildet hier nur, neben TTCP mit Methanol und Ethanol, das System DCPA/Methanol. Neben einer Ladungsumkehrung werden auch relativ hohe Potentiale von +10mV gemessen. Bei TTCP ergeben sich in allen organischen Medien sehr große Werte. In Methanol und Ethanol sind diese positiv, in Isopropanol jedoch negativ. Die größten Werte bei α -TCP und β -TCP ergaben sich in dem Medium Isopropanol.

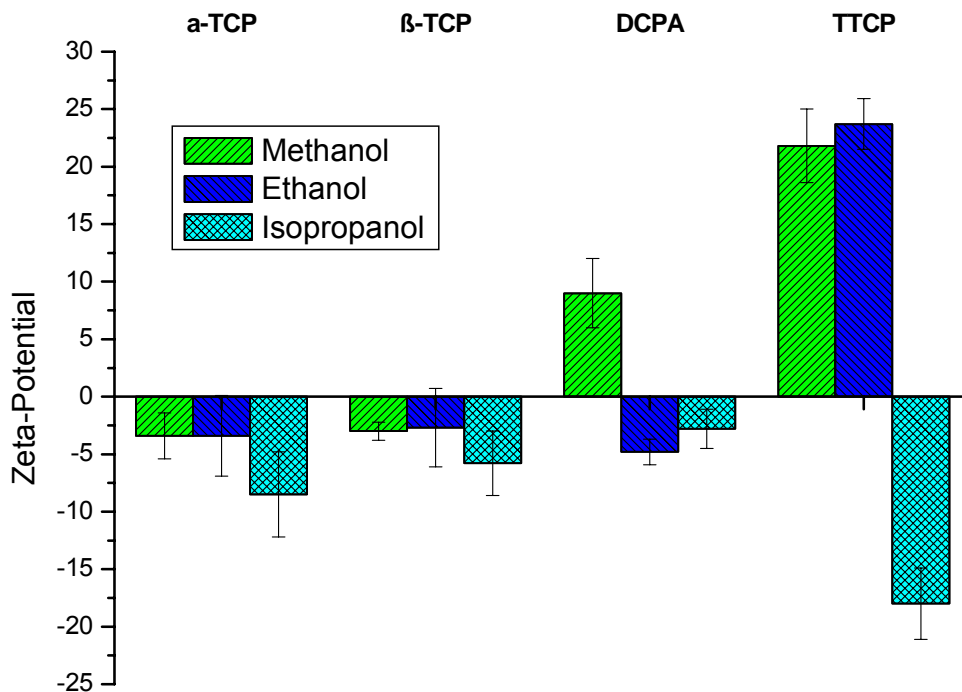


Abbildung 10: Zetapotential von Ca-P-Partikeln in organischen Suspensionsmedien (Methanol, Ethanol & Isopropanol)

4.3 Zetapotentiale in Gemischen aus wässriger und organischer Phase

Die in Abbildung 11 und Tabelle 3 dargestellten Werte zeigen die Veränderung des Zetapotentials von DCPA-Partikeln in Abhängigkeit der Prozent-Anteile von Ethanol und Reinstwasser. Bei einer Abnahme des Ethanolgehalts bis auf ca. 30% erfolgt eine leichte lineare Zunahme des Zetapotentials von $-4,8\text{mV}$ auf $-6,1\text{mV}$. Ab diesem Zeitpunkt steigt das Zetapotential steil an und erreicht bei ca. 10% Ethanolgehalt den Wert von DCPA in reinem Wasser. Durch Zugabe von Phosphorsäure in eine ca. 90% Ethanollösung kann eine vermehrte Stabilisierung der DCPA-Partikel erreicht werden. Der Wert des Zetapotentials steigt dabei auf Werte von -10mV bis -16mV an (Tabelle 3).

Tabelle 3: Zetapotentiale von DCPA in Ethanol mit ansteigender Wasser-Konzentration und unter Zugabe von H_3PO_4 bei ca. 90% Ethanol-Anteil.

Suspensions-Medium	Zeta-Potential(mV)	Elektrische Mobilität	Zählrate	Weite
100% Wasser	$-16,6 \pm 0,8$	$-1,318 \pm 0,063$	$510,5 \pm 166,0$	6,3
10% Ethanol – 90% Wasser	$-18,7 \pm 2,0$	$-1,224 \pm 0,134$	$741,5 \pm 238,5$	7,7
20% Ethanol – 80% Wasser	$-9,6 \pm 1,5$	$-0,576 \pm 0,090$	$738,0 \pm 393,9$	8,4
30% Ethanol – 70% Wasser	$-6,1 \pm 0,8$	$-0,335 \pm 0,044$	$1029,8 \pm 402,8$	9,2
40% Ethanol – 60% Wasser	$-5,9 \pm 0,3$	$-0,289 \pm 0,013$	$1108,3 \pm 539,3$	10,2
50% Ethanol – 50% Wasser	$-6,1 \pm 0,5$	$-0,269 \pm 0,022$	$885,1 \pm 376,6$	11,4
60% Ethanol – 40% Wasser	$-4,7 \pm 2,3$	$-0,182 \pm 0,091$	$797,1 \pm 261,2$	12,9
70% Ethanol – 30% Wasser	$-6,7 \pm 0,8$	$-0,228 \pm 0,027$	$866,5 \pm 242,4$	14,9
80% Ethanol – 20% Wasser	$-5,4 \pm 1,2$	$-0,158 \pm 0,036$	$573,0 \pm 160,3$	17,2
90% Ethanol – 10% Wasser	$-3,1 \pm 1,4$	$-0,076 \pm 0,034$	$622,0 \pm 127,7$	20,8
100% Ethanol	$-4,8 \pm 1,1$	$-0,093 \pm 0,021$	$451,4 \pm 196,0$	25,7
<hr/>				
90% Ethanol – 10% Wasser mit H_3PO_4 – pH 3	$-10,3 \pm 1,0$	$-0,251 \pm 0,024$	$716,8 \pm 194,3$	20,8
96% Ethanol – 4% Wasser mit H_3PO_4 – pH 3	$-16,4 \pm 1,0$	$-0,351 \pm 0,020$	$519,6 \pm 154,7$	23,6
96% Ethanol – 4% Wasser mit H_3PO_4 – pH 4	$-12,4 \pm 0,6$	$-0,265 \pm 0,014$	$585,4 \pm 137,7$	23,6

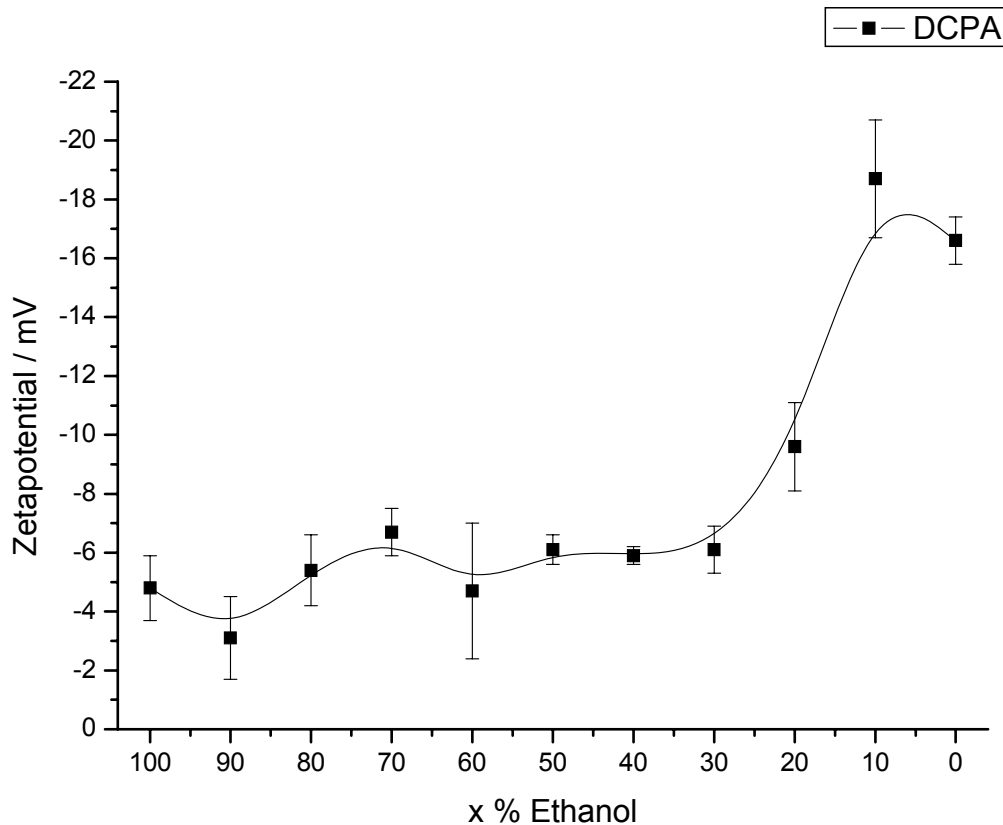


Abbildung 11: Zetapotentiale von DCPA in Ethanol mit ansteigender Wasser-Konzentration

4.4 Zetapotentiale in wässriger Phase mit Pufferlösung

Abbildung 12 zeigt den Verlauf des Zetapotentials von DCPA- und TTCP-Partikeln in Abhängigkeit eines pH-Wertes von 4-9 in einer 0,05 mol Natriumhydrogenphosphat-Pufferlösung. Bei einem pH-Wert von 4 besitzen beide Pulver das gleiche Zetapotential von ca. -22 mV. Mit Zunahme des pH-Wertes erfolgt eine Zunahme des Zetapotential bis in einen Bereich von -45mV bei DCPA und -35mV bei TTCP. Die stärkste elektrostatische Stabilisierung der DCPA-Partikel liegt im physiologischen pH-Bereich von 7-8. Die TTCP-Partikel zeigen einen linearen Anstieg des Zetapotentials mit einem Maximum von -35mV bei pH 9. Dieser Wert kann aber auf Grund der Versuchsreihe nicht als absolutes Maximum angesehen werden, da nur bis zu einem pH-Wert von 9 gemessen wurde.

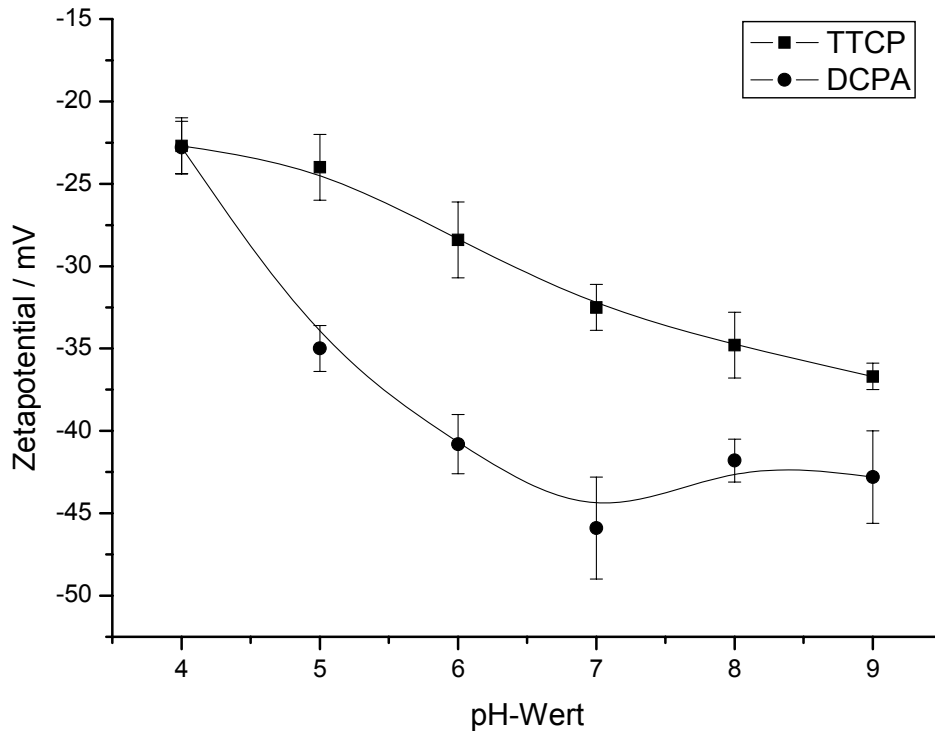


Abbildung 12: Zetapotentiale von DCPA und TTCP in 0,05 mol/l NaHPO₄-Lösung in Abhängigkeit des pH-Wertes

4.5 Einfluss von Additiven auf das Zetapotential in wässriger Phase

Abbildung 13 zeigt die Änderungen des Zetapotentials von Calcium-Phosphat-Partikeln in einer 0,1% Antibiotika- und Albumin-Suspensionslösung. Ohne Zusätze beträgt das Zetapotential aller Ca-Phosphate, außer HA, durchschnittlich -16mV (siehe 4.1). Durch Zusatz von Antibiotika ändern sich diese Werte teilweise deutlich. Amoxicillinhydrat verändert die Oberflächenladung nur wenig, wobei alle Pulver eher zu einer Erhöhung in den negativen Bereich tendieren. Den größten Wert erreicht DCPA mit über -23mV. Vancomycinhydrochlorid führt eher zu einer Verschlechterung des Oberflächenpotentials. Die Werte von α -TCP und β -TCP fallen hier bis fast 0mV ab. Das größte Zetapotential erreicht auch hier DCPA mit ca. -13mV. Die Zugabe von Gentamicinsulfat führt bei allen Pulvern zu einer Ladungsumkehr weit in den positiven Bereich. Es werden Werte von bis zu +17,6mV erreicht.

Der Versuch, diese Ladungsumkehr durch Veränderung der Gentamicinsulfat-Konzentration zu verändern (Abbildung 14), führte zu keinem anderen Ergebnis. Die Werte bleiben zwischen einer Konzentration von 0,01% bis 1% annähernd gleich. Albumin führt nur zu einem leichten Anstieg des Zetapotentials in den negativen Bereich.

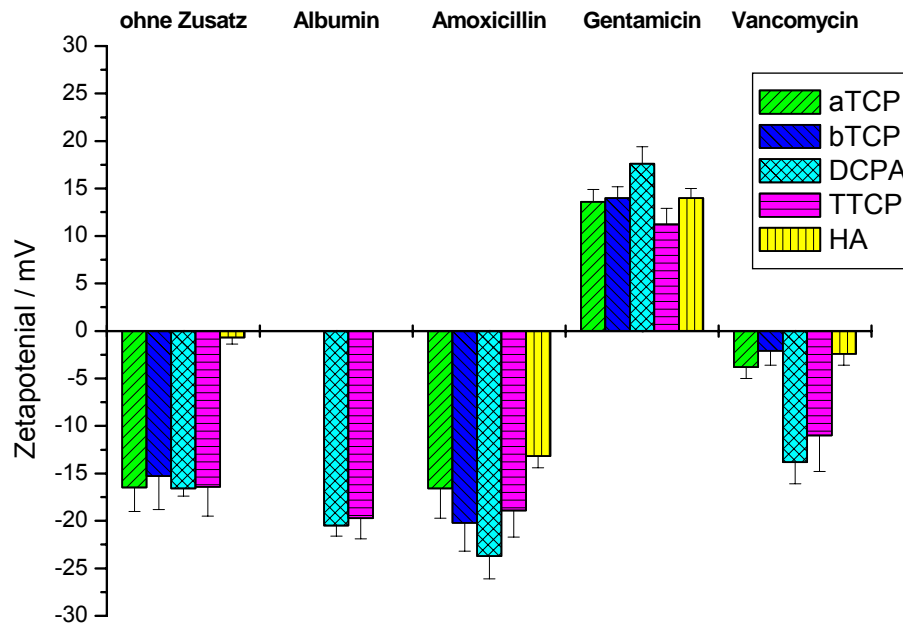


Abbildung 13: Zetapotential von CaP in einer 0,1% Antibiotika- & Albumin-Suspensionlösung

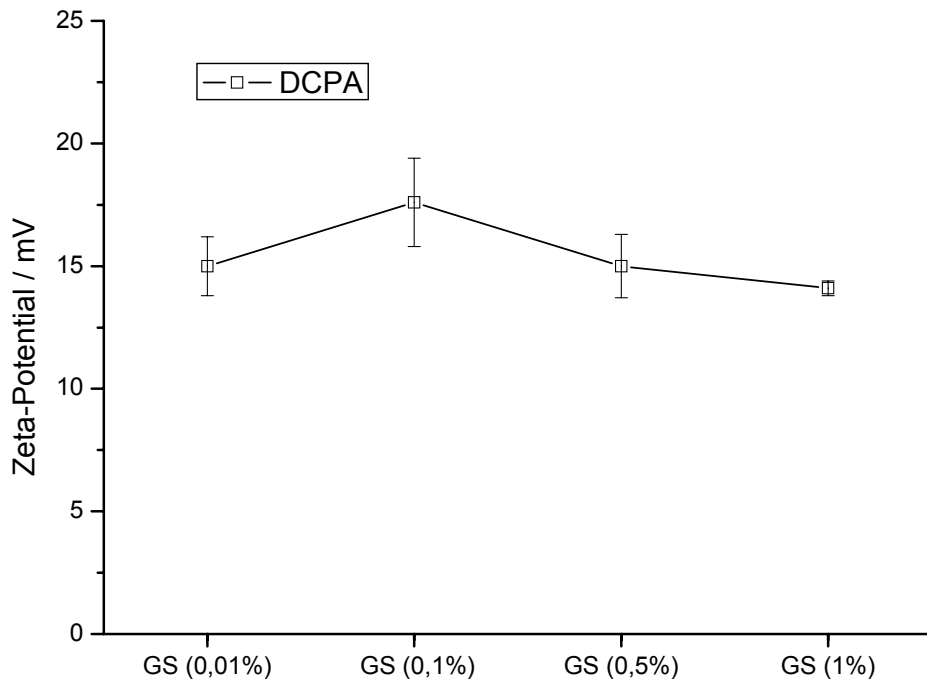


Abbildung 14: DCPA in H₂O mit verschiedenen Gentamicinsulfat(GS)-Konzentrationen(0,01-1)

Der Zusatz von Natriumchlorid und Natriumsulfat führt zu einem sehr starken Anstieg des Zetapotentials bis weit in den negativen Bereich. Es werden Werte von bis zu -37mV erreicht. Da NaCl und Na₂SO₄ Salze einer starken Säure und Base sind, liegt der pH-Wert in einem Bereich von 7. Die genauen Werte für DCPA, TTCP und HA werden in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Zetapotential von DCPA,TTCP & HA in Reinstwasser und mit NaCl & Nasulfat-Zusatz

	Zetapotential [mV]		
	Reinstwasser	H2O mit NaCL	H2O mit Nasulfat
DCPA	-16,6 ± 0,8 mV	-34,1 ± 2,5 mV	-36,9 ± 1,2 mV
TTCP	-16,4 ± 3,1 mV		-24,0 ± 1,4 mV
HA	-0,7 ± 0,7 mV		-18,1 ± 1,3 mV

4.6 Reproduzierbarkeit der Methode

Abbildung 15 zeigt Messungen einer Mischung von Gentamicinsulfat (0,1%) in H₂O an verschiedenen Tagen innerhalb eines Monats. Jede Messung bestand aus zehn Einzelmessungen die in Folge gemessen wurden, an manchen Tagen wurden auch zweimal zehn Messungen durchgeführt (Tabelle 5). Der Durchschnitt und die Standardabweichung der jeweils zehn Einzelmessungen wurden in einer Grafik gegen den jeweiligen Messtag aufgetragen. Das Ergebnis zeigt, dass das Zetapotential zwar von Tag zu Tag einigen Schwankungen unterlag, aber nach der Berechnung der Standardabweichung aller Einzelmessungen nur eine Abweichung von +/- 1,8 mV vorliegt. Die grafische Darstellung der Zählrate in der gleichen Grafik ergibt zwar eine größere Schwankung untereinander, wobei die Kurve aber fast genau den gleichen Hoch-Tief Verlauf hat wie die Kurve des Zetapotentials. Das Zetapotential ist von der Zählrate in geringem Maß abhängig, und somit auch von der Partikelkonzentration in dem Suspensionsmedium. Diese Abhängigkeit kann aber durch eine wiederholte Messung und deren Addition vernachlässigt werden.

Tabelle 5: Zählrate, elektrische Mobilität & Zetapotential ein 0,1% Gentamicinsulfat-Lösung mit DCPA-Partikeln an verschiedenen Tagen (siehe auch Anhang)

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	712,8	1,586	20,0	6,5	15.05.2001
+/-	196,5	0,055	0,7	0,4	
Durchschnitt	671,2	1,513	19,1	6,3	17.05.2001
+/-	132,1	0,076	1,0	0,0	
Durchschnitt	372,8	1,534	19,3	6,3	17.05.2001
+/-	105,8	0,056	0,7	0,0	
Durchschnitt	401,0	1,219	15,4	6,3	18.05.2001
+/-	101,8	0,051	0,6	0,0	
Durchschnitt	820,3	1,376	17,4	6,3	18.05.2001
+/-	133,6	0,080	1,0	0,0	
Durchschnitt	760,4	1,401	17,7	6,3	21.05.2001
+/-	257,8	0,031	0,4	0,0	
Durchschnitt	302,5	1,234	15,6	6,3	18.06.2001
+/-	85,8	0,070	0,9	0,0	
Durchschnitt	593,6	1,342	16,9	6,3	18.06.2001
+/-	138,8	0,055	0,7	0,0	
Durchschnitt	576,1	1,394	17,6	6,3	
+/-	234,2	0,140	1,8	0,1	

4. Ergebnisse

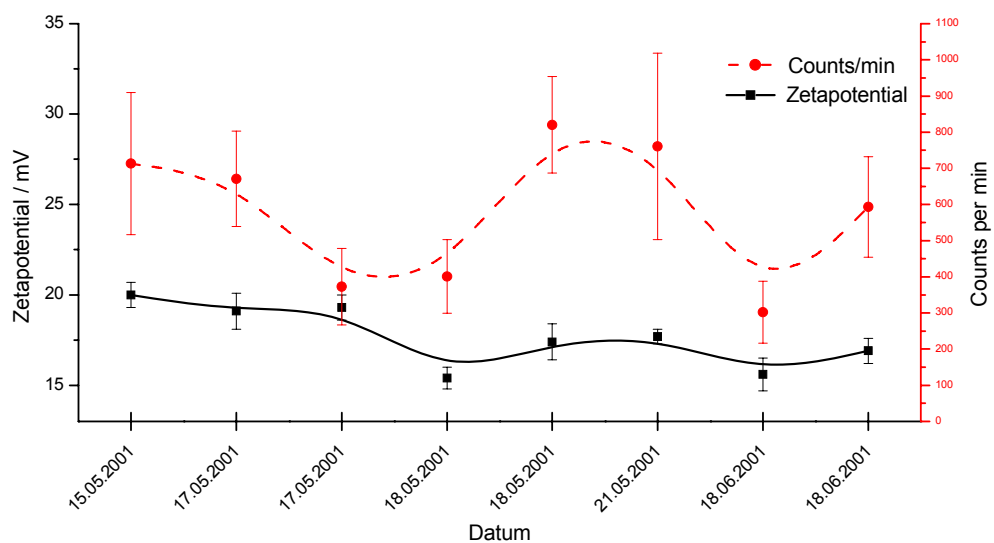


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Zählrate und des Zetapotentials einer 0,1% Gentamicinsulfat-Lösung mit DCPA-Partikeln an verschiedenen Tagen

5. Diskussion

Das Zetapotential einer Partikeloberfläche ermöglicht Aussagen über die elektrostatische Stabilisierung von Partikeln in flüssiger Phase und damit verbundener Prozesse wie Agglomeration, Adsorption von Molekülen / Ionen, oder der rheologischen Eigenschaften von Pulversuspensionen. Im Herstellungs- und Verarbeitungsprozess von feinkörnigen Zement-Pulvermischungen spielt das Zetapotential der Calciumphosphat-Partikel eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Zetapotential in verschiedenen wässrigen oder organischen Medien zur Abschätzung der Mahlbarkeit herangezogen werden kann. Ebenso sind die rheologischen Eigenschaften der Zementpaste während der Verarbeitung durch den Anwender mit Hilfe des Zetapotentials abschätzbar, das durch eine Modifikation der Zementpaste mit verschiedenen Additiven beeinflusst werden kann.

5.1 Zetapotentiale in organischen Medien

Für die Herstellung von verschiedenen Zementsystemen ist, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, die Einstellung der Partikelgrößen von entscheidender Wichtigkeit. Bei einer DCPA / TTCP-Zementmischung sollten die Partikelgrößen dafür auf eine mittlere Teilchengröße von 10-20 μm bei TTCP und 1-2 μm bei DCPA eingestellt werden. Während Partikelgrößen oberhalb von 10 μm leicht durch Trockenmahlung zugänglich sind, können feinkörnige Pulver < 5 μm nur mit einem flüssigen Hilfsmedium erreicht werden (Nassmahlung), durch dass eine zu starke Agglomeratbildung der feinkörnigen Partikel während des Mahlvorgangs unterdrückt wird. Als Standard für die Nassmahlung von Calciumphosphaten wird in der Literatur Isopropanol angesehen. Es zeigte sich jedoch, dass auch andere Suspensionsmedien für den Einsatz geeignet sind. Die Feinstmahlbarkeit von DCPA-Partikeln in unterschiedlichen Suspensions-Medien wurde von Hofmann [48] anhand der mittleren Partikelgrößenverteilung d_{50} und deren Spanne ($d_{90} - d_{10}$) untersucht. Er kam zu dem Schluss, dass destilliertes Wasser das geeignetste Suspensionsmedium für die Mahlung von

DCPA darstellt. Es können damit Endpartikelgrößen von 0,6 μm mit einer Endspanne von 1,0 μm erreicht werden. Von den leicht entfernbaren Alkoholen ist nicht das bisher verwendete Isopropanol, sondern Ethanol das geeignete Mahlsuspensionsmedium. Endpartikelgrößen von 2 μm bei einer Spanne von 1,6 μm lassen sich damit erzielen [48]. Abbildung 16 zeigt den Verlauf der Partikelgröße und Spanne von DCPA-Partikeln in den verschiedenen Medien während der Mahlung innerhalb 24 Stunden. Die mittlere Partikelgröße und die Spanne nehmen in der gleichen Reihenfolge wie das Zetapotential am Ende der Mahlung ab. Die Partikel werden je nach Größe des Zetapotentials besser stabilisiert und es wird eine Agglomeration vermieden, wodurch der Energieeintrag zu einer weiteren Zerkleinerung von Partikeln und nicht zur Spaltung von Agglomeraten führt. Je höher also das Zetapotential, desto besser ist die Feinstmahlbarkeit und Spanne der Pulverpartikel.

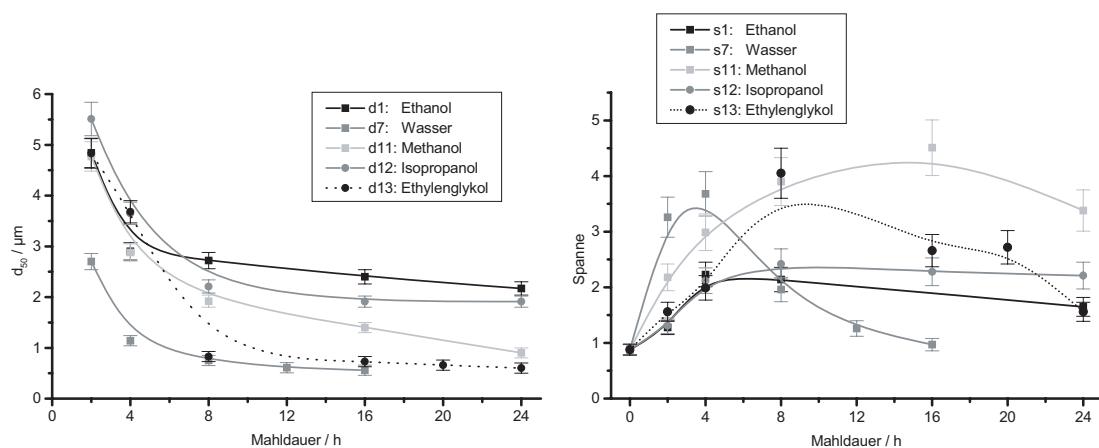


Abbildung 15: Erreichbare Partikelgröße und Spanne in verschiedenen Suspensionsmedien nach 24 Stunden Mahlung [48]

Suspensions-Medium	Zetapotential vor Mahlung (mV)	Zetapotential nach Mahlung (mV)	Erreichbare Partikelgrößen (d_{50} / μm)	Spanne
Wasser	-18,4	-36,4	~0,6	~1,0
Ethanol	-4,8	-28,5	~2,0	~1,6
Methanol	+9,0	+13,0	~1,0	~3,5
Isopropanol	-2,8	-23,1	~2,0	~2,2
Ethylenglykol	-	-	~0,6	~1,6

Von den in dieser Arbeit eingesetzten Calcium-Phosphaten zeigte jedes Pulver eine relativ gute Stabilisierung in einem jeweils anderen Medium. α / β -TCP hatten auf Grund ihrer ähnlichen Struktur nahezu die gleichen Ergebnisse in allen untersuchten Flüssigkeiten, wobei die beste elektrische Stabilisierung in Isopropanol stattfand. Die relativ hohe Viskosität von Isopropanol sorgt außerdem für eine zusätzliche Stabilisierung der Partikel in Suspension. Die Beweglichkeit wird auf Grund der Viskosität gesenkt und verlangsamt damit die Agglomeration. Der Unterschied von ca. 4mV zu den anderen hier verwendeten Suspensionsmedien Methanol und Ethanol kann aber eher als gering angesehen werden. Dies führt zu dem Schluss, dass für die Mahlung von α / β -TCP kein bestimmtes Suspensionsmedium favorisiert werden muss. Zusätzlich findet für beide TCP-Modifikationen auch keine Feinstvermahlung analog zu DCPA statt, bei gleichen Mahlparametern und wenigen Stunden Mahldauer werden Grenzpartikelgrößen von ca. 3 μ m (β -TCP) [65] und ca. 6 μ m (α -TCP) [98] gefunden. Anstelle einer weiteren Zerkleinerung der Partikel kommt es hier im weiteren Verlauf der Mahlung zu einer mechanisch induzierten Amorphisierung der Werkstoffe. Offenbar zeigen α/β -TCP unterhalb der Grenzpartikelgröße ein plastisch-elastisches Verhalten, das eine weitere Spaltung der Partikel verhindert.

DCPA hingegen zeigte einen anderen Verlauf als α -TCP und β -TCP. Hier nahm das Zetapotential mit abnehmender Wasserähnlichkeit bis auf ca. -3mV ab. Die Erklärung dafür ist, dass DCPA zu Ca^{2+} und HPO_4^{2-} dissoziiert. Dabei wird das Ca^{2+} -Ion in die Hydrathülle eingebunden und hängt damit weniger stark am DCPA-Partikel. Bei einer Bewegung schert es somit leichter ab und führt zu einer negativen Oberflächenladung. Bei Ethanol bzw. Isopropanol ist dieser Effekt weniger stark ausgeprägt und somit haben hier die Partikel eine niedrigere elektrostatische Stabilisierung. Methanol hingegen zeigt eine Anomalie, da sich die Werte des Zetapotentials bis in den positiven Bereich von +9mV verschieben. Die Erklärung für diesen Effekt könnte eine Reaktion des Phosphats mit dem Alkohol sein. Die Hydrogenphosphat-Gruppe des DCPA kann mit dem Alkohol zu neutralem Phosphorsäureester reagieren. Das

Gleichgewicht verschiebt sich somit, auf Grund des Überschusses von Ca^{2+} -Ionen, zur positiven Seite. Bei Methanol ist dieser Effekt vermutlich am stärksten ausgeprägt, da Methylester gegenüber höherwertigen Alkoholen die höchste Bildungsgeschwindigkeit und Stabilität aufweist [99].

Bei TTCP ist dieser Effekt sowohl bei Methanol als auch bei Ethanol sehr stark ausgeprägt. Hier steigt der Wert bei beiden bis weit über +20mV hinaus. In Isopropanol zeigte sich hier jedoch eine sehr gute elektrostatische Stabilisierung bis weit in den negativen Bereich. Schlussfolgernd ist zu sagen, dass jedes Pulver in einem jeweils anderen Medium gemahlen werden sollte. Für α / β -TCP spielt es keine Rolle, welches der drei hier verwendeten Medien verwendet wird. Auf Grund der Veresterung sollte bei DCPA Ethanol und bei TTCP Isopropanol gewählt werden. Der Versuch das Zetapotential von DCPA in Ethanol, durch Beimischung von Wasser, auf den gleichen Wert wie H_2O zu bringen, und damit die Feinstmahlbarkeit zu verbessern, führt nicht zum Erfolg. Erst bei einer Konzentration von 80 % H_2O steigen die Werte in den Bereich von -16 mV an. Eine andere Möglichkeit ist aber die Zugabe von einem geringen Anteil an Phosphorsäure zu Ethanol. Bei einer Mischung von 96% Ethanol und 4% Phosphorsäure mit einem pH = 3 steigt der Wert des Zetapotentials auf über -16 mV an, ähnlich den Werten von DCPA in Wasser. Eine Erklärung dafür kann sein, dass die Phosphorsäure im Alkohol dissoziiert und der Phosphatrest der Phosphorsäure sich an die Oberfläche der Partikel anlagert. Es kommt somit zu einer vermehrten Aufladung der DCPA-Partikel und Erhöhung des Zetapotentials.

Das Zetapotential stellt eine Möglichkeit dar, die Endpartikelgröße von nass gemahlenden Ca-Phospaten einzustellen. Durch Veränderung der Suspensions-Medien durch bestimmte Zusätze, wie z.B. Phosphorsäure, wäre die Möglichkeit gegeben, Partikelgrößen und deren Verteilung weiter zu optimieren, um die Reaktivität der Partikel in Zementformulierungen definiert einzustellen.

5.2 Zetapotentiale in wässriger Phase durch Zusatz von Additiven

Von den eingesetzten Pulverpartikeln in Reinstwasser zeigte sich nur eine starke Abweichung des Zetapotentials bei reinem Hydroxylapatit. Wobei dieser Wert bei fast 0 mV liegt. Die restlichen Pulver besitzen alle eine gute Stabilität in H₂O, wobei die Werte bei allen annähernd gleich bei ca. -16,0 mV liegen. Bei der anschließenden Versuchreihe von DCPA und TTCP mit einer Natriumhydrogenphosphat-Pufferlösung mit verschiedenen pH-Werten zeigte sich eine starke Erhöhung des Zetapotentials auf über -40 mV, was auf eine sehr gute elektrostatische Stabilisierung der Partikel schließen lässt. Die maximale Stabilisierung lässt sich hierbei im physiologischen pH-Bereich von 7-8 erreichen. Dieses Phänomen lässt sich vermutlich auf Grund des isoelektrischen Punktes (pK_{S1} : 1,96 - pK_{S2} : 7,21 pK_{S3} : 12,32 [100]) der Phosphorsäure erklären. Bei einem pH-Wert von 7-8 liegt Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat im Gleichgewicht vor. Der dissoziierte Phosphatrest kann sich an die Partikel anlagern und führt zu einer Aufladung und elektrischen Stabilisierung. Bei nachfolgender Untersuchung von Gbureck et al [43] zeigte sich neben der Verkürzung der Abbindezeit eine makroskopisch bessere Form- und Knetbarkeit der Paste im Vergleich zu reinem Wasser als flüssiger Phase, verbunden mit einer Beschleunigung der Abbindereaktion aufgrund der hohen Löslichkeit der Alkaliphosphate. Rheologische Veränderungen innerhalb der Zementpaste wurden bei DCPA/TTCP Zementen auch nach Zusatz von Trinatriumcitrat beschrieben [101]. Dieses führte sowohl für die Zementreaktanden TTCP und DCPA als auch für das Reaktionsprodukt HA zu einer starken Erhöhung des Zetapotentials auf ca. -45 bis -50mV. Durch die Erhöhung der Oberflächenladung kommt es zu einer Deagglomeration der feinkörnigen DCPA-Partikel. Die verbesserte Suspendierung ermöglicht eine dichtere Packung der Zementpartikel, so dass erstens weniger Flüssigkeit benötigt wird, um eine Zementpaste zu formen, und zweitens durch die gegenseitige Abstoßung der Partikel ein leichteres Vorbeigleiten der Partikel möglich ist. Abbildung 16 zeigt analog schematische, wie sich die mikroskopische Struktur einer Zementpaste mit der Zugabe von Trinatriumcitrat verändert [101].

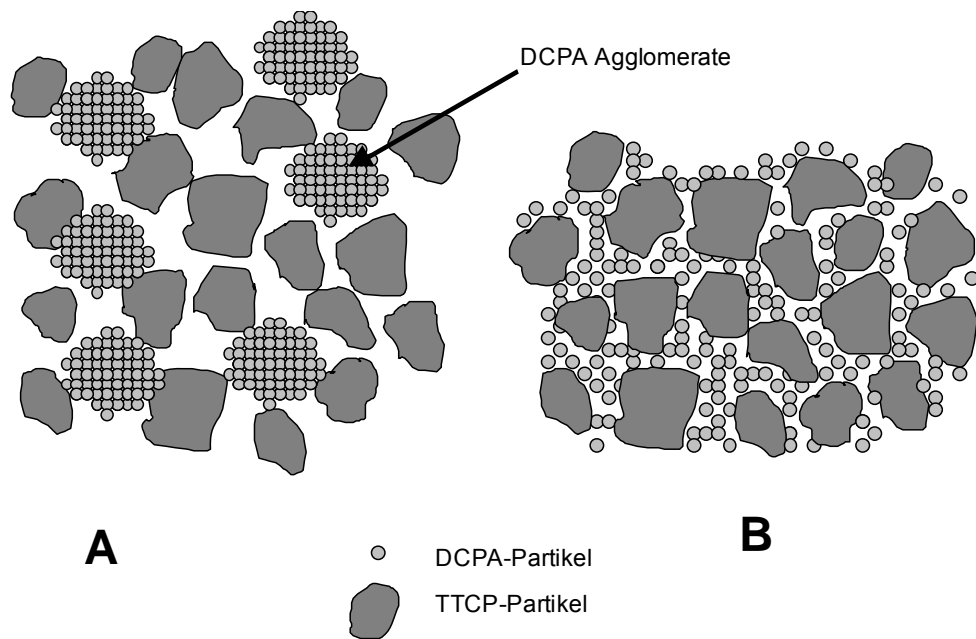


Abbildung 16: schematische Darstellung der mikroskopischen Struktur einer Zementpaste aus TTCP&DCPA ohne(A) und mit(B) Zugabe von Trinatriumcitrat [101]

Durch Zufügen von Na_2SO_4 und NaCl in das Suspensionsmedium Wasser ergaben sich vergleichbare Ergebnisse des Zetapotentials wie mit dem Hydrogenphosphat-Puffer. Na-Sulfat und NaCl sind Salze von starken Säuren und Basen und zeigen damit in Wasser einen neutralen pH-Wert [100], was Ihren Einsatz in DCPA/TTCP-Zementsystemen ermöglichen müsste. Na-Sulfat führt aber im Allgemeinen zu einer Verlängerung der Abbindezeit, weshalb es auch als Abbindeverzögerer in Bruschit-Zementen eingesetzt wird [60].

Zur Vermeidung postoperativer Infektionen wurden in verschiedenen Studien Calciumphosphat-Zemente mit Antibiotika versetzt und das Freisetzungsverhalten der Wirkstoffe sowie Änderungen der Eigenschaften der Zemente untersucht [17, 30, 92]. In einigen Arbeiten wurde darüber berichtet, dass es durch die Zugabe von Antibiotika in Ca-Phosphat-Zementen zu keiner signifikanten Veränderung der Eigenschaften kommen soll [30, 102]. Diese Aussagen konnten in dieser Arbeit nur zum Teil bestätigt werden. Die in dieser Arbeit verwendeten Antibiotika-Wirkstoffe bewirkten teilweise eine starke Änderung der Oberflächenladung, wodurch der Verlauf der Abbindereaktion

und die Produkteigenschaften gesteuert werden könnten. Gentamicinsulfat z.B. führt bei allen Pulvern zu einer Ladungsumkehr weit in den positiven Bereich. Makroskopisch zeigt sich bei einem DCPA/TTCP-Zementssystem eine Verflüssigung der Zementpaste und eine starke Verlängerung der Abbindezeit, was die praktische Verwendbarkeit durch den Anwender erschwert [43]. Versuche durch Änderung der Konzentration von Gentamicinsulfat diesen Effekt zu verändern bzw. umzukehren, führten nicht zu einem Erfolg. Das Zetapotential blieb in jeder Konzentration zwischen 0,01 % und 1 % gleich. Die hier gewonnenen Ergebnisse bestätigen die von Bohner et al., der die Abbindegeschwindigkeit einer β -TCP und MCPM-Zementmischung (Bruschit-Zement) durch Zugabe von Gentamicinsulfat untersuchte. Ab einer Konzentration von 0,02 Gew. % stieg die Abbindezeit von ca. 100 Sekunden auf über das Doppelte an und bleibt auch nach Konzentrationserhöhung gleich bei ca. 250 Sekunden [17]. Die Verlängerung der Abbindezeit wurde hierbei dem Sulfation des Antibiotikums zugeschrieben, das bekanntermaßen ein Abbindeverzögerer für Bruschit-bildende Zemente darstellt.

Das Antibiotikum Vancomycinhydrochlorid führt bei allen Calcium-Phosphaten zu einer leichten bis starken Destabilisierung der Oberflächenladung, wobei die Werte bei α -TCP, β -TCP und HA bis auf beinahe null absanken. Das einzige Antibiotikum in dieser Versuchsreihe, welches nicht zu einer Verschlechterung des Oberflächenpotentials führt, war Amoxicillinhydrat. Der Wert des Zetapotentials entspricht hier ungefähr dem gemessenen Wert in Reinstwasser. Es müsste somit als Antibiotikaadditiv bei Hydroxylapatit bildenden Zementen sehr geeignet sein. Die Beimischung von körpereigenen Substanzen, wie Albumin, brachten keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung des Zetapotentials von Calciumphosphaten, um Aussagen über die elektrostatische Stabilisierung der Partikel in flüssiger Phase und damit verbundener Prozesse, wie Agglomeration, Adsorption oder die rheologischen Eigenschaften von Pulversuspensionen machen zu können.

Für den Herstellungs- und Verarbeitungsprozess feinkörniger Calciumphosphat-Zementmischungen spielt das Zetapotential eine entscheidende Rolle. Die Mahlung der Edukte, beispielsweise DCPA, muss zur Erreichung hoher Endfeinheiten in flüssiger Phase erfolgen. Verwendung finden hierbei verschiedene Suspensionsmedien, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Suspensionsmedien, die zu einem hohen Zetapotential der Partikeloberfläche führen (Wasser, Alkohol/ H_3PO_4), minimieren die Agglomeration der Partikel und führen zur gewünschten Spaltung von Partikeln und nicht von Agglomeraten. So kann DCPA in Wasser (Zetapotential -18.4mV) bis zu einer mittleren Korngröße von $0.6\mu\text{m}$ nach 24h aufgemahlen werden, während Isopropanol (Zetapotential -2.8mV) nur eine Endfeinheit von ca. $2\mu\text{m}$ der mittleren Korngröße ergibt.

Das Zetapotential spielt auch bei der anschließenden Verarbeitung der Zementpasten im Hinblick auf die rheologischen Eigenschaften eine große Rolle. Durch Modifikation der Zementpaste mit mehrwertigen Anionen, etwa Alkaliphosphaten, können hohe Potentiale der Partikeloberfläche im Bereich von -30mV bis -45mV eingestellt werden. Die Partikelaufladung führt zu einer verbesserten Dispergierung feiner Partikel und zu einer Viskositätsabnahme der Zementpaste analog zur Wirkung von Alkalicitrat. Auch die Modifikation der Zemente mit Antibiotika führt teilweise zu starken Änderungen des Zetapotentials. Bei Verwendung von Gentamicinsulfat ist sie sogar mit einer Ladungsumkehr der Partikeloberfläche verbunden. In nachfolgenden Untersuchungen konnte dieses Verhalten mit Änderungen der

Abbindeigenschaften der Zemente in Zusammenhang gebracht werden [43].

Die Bestimmung des Zetapotentials stellt somit einen nützlichen Parameter zur Abschätzung der Verarbeitungseigenschaften von Calciumphosphat-Pulversuspensionen dar. Durch Modifikation der flüssigen Phase mit Additiven kann Einfluss auf das Zetapotential genommen und so die rheologischen Eigenschaften der Suspension eingestellt werden, etwa um injizierbare Calciumphosphat-Zemente für eine minimal-invasive Applikation der Zementpaste herstellen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Costantino, P.D., C.D. Friedman, and A. Lane, *Synthetic biomaterials in facial plastic and reconstructive surgery*. Facial Plast. Surg, 1993. **9**(1): p. 1-15.
2. Kamerer, D.B., B.E. Hirsch, C.H. Snyderman, P. Costantino, and C.D. Friedman, *Hydroxyapatite cement: a new method for achieving watertight closure in transtemporal surgery*. Am J Otol, 1994. **15**(1): p. 47-9.
3. Pistner, H., J. Reuther, E. Reinhart, N. Kubler, and B. Priessnitz, [*New hydroxylapatite cement for craniofacial surgery*]. Mund Kiefer Gesichtschir, 1998. **2 Suppl 1**: p. S37-40.
4. Nickell, W.B., M.J. Jurkiewicz, and K.E. Salyer, *Repair of skull defects with autogenous bone*. Arch Surg, 1972. **105**(3): p. 431-3.
5. Breusch, S.J. and K.D. Kühn, *Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat*. Der Orthopäde, 2003. **32**: p. 41-50.
6. Kay, J.F., *Bioactive surface coatings for hard tissue biomaterials*. CRC Handbook of bioactive ceramics, 1990. **2**: p. 111-122.
7. LeGeros, R.Z., *Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine*. Karger, Basel, 1991.
8. Holmes, R., V. Mooney, R. Bucholz, and A. Tencer, *A coralline hydroxyapatite bone graft substitute*. Preliminary report. Clin Orthop, 1984. **188**: p. 252-62.
9. Nishihara, K., *Studies on artificial root therapeutics with newly tailored hydroxyapatite root*. J. Jpn. Soc. Biomat., 1993. **11**: p. 135-152.

10. Knepper-Nicolai, B., A. Reinstorf, I. Hofinger, K. Flade, R. Wenz, and W. Pompe, *Influence of osteocalcin and collagen I on the mechanical and biological properties of Biocement*. D. Biomol Eng, 2002. **19**(2-6): p. 227-31.
11. Brown, W.E. and L.C. Chow, *A new calcium phosphate, water-setting cement*. Cements Research Progress, American Ceramic Society, Westervill, Ohio, 1986: p. 352-379.
12. Fernandez, E., J.A. Planell, S.M. Best, and W. Bonfield, *Synthesis of dahllite through a cement setting reaction*. J Mater Sci Mater Med, 1998. **9**(12): p. 789-92.
13. Mirtchi, A.A., J. Lemaitre, and N. Terao, *Calcium phosphate cements: study of the beta-tricalcium phosphate--monocalcium phosphate system*. Biomaterials, 1989. **10**(7): p. 475-80.
14. Chow, L.C., M. Markovic, and S. Takagi, *Calcium phosphate cements; in Cements research progress 1997, L.J. Struble (Hrsg.)*. The Am. Ceram. Soc., Westerville, Ohio, 1998: p. 215-238.
15. Xie, L. and E.A. Monroe, *Calcium phosphate dental cements*. Mater. Res. Soc. Symp. Proc., 1991. **179**: p. 25-39.
16. Matsumoto, M., T. Miyake, H. Noshi, M. Kambara, and K. Konishi, *Zeta potential studies on the adsorption of proteins on a synthetic hydroxyapatite*. Colloids and Surfaces, 1989. **40**: p. 77-84.
17. Bohner, M., J. Lemaitre, P. Van Landuyt, P.Y. Zambelli, H.P. Merkle, and B. Gander, *Gentamicin-loaded hydraulic calcium phosphate bone cement as antibiotic delivery system*. J Pharm Sci, 1997. **86**(5): p. 565-72.

18. Zhang, Y. and M. Zhang, *Calcium phosphate/chitosan composite scaffolds for controlled in vitro antibiotic drug release*. J Biomed Mater Res, 2002. **62**(3): p. 378-86.
19. Elliot, J.C., *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates*. Elsevier, Amsterdam, 1994: p. 6.
20. Gregory, T., E. Moreno, and W. Brown, *Solubility of CaHPO₄·2H₂O in the System Ca(OH)₂-H₃PO₄-H₂O at 5, 15, 25 and 37°C*. J Res Nat Bur Stand, 1968. **74**(A): p. 773-782.
21. Lu, J., C. Siew, and P. Robinson, *New attachment following the use of a novel calcium phosphate system*. J Dent Res, 1988. **67**: p. 1913.
22. McDowell, H., W. Brown, and J. Sutter, *Solubility Study of Calcium Hydrogen Phosphate: Ion Pair Formation*. Inorg Chem, 1971. **10**: p. 1638-1643.
23. Tung, M., N. Eidelman, B. Sieck, and W. Brown, *Octacalcium Phosphate Solubility Product from 4 to 37°C*. J Res Nat Bur Stand, 1988. **93**: p. 613-624.
24. Fowler, B. and S. Kuroda, *Changes in heated and in laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility*. Calcif Tissue Int, 1986. **38**: p. 197-208.
25. Gregory, T.M., E.C. Moreno, J.M. Patel, and W.E. Brown, *Solubility of \hat{a} -Ca₃(PO₄)₂ in the System Ca(OH)₂-H₃PO₄-H₂O at 5, 15, 25, and 37°C*. J. Res. Nat. Bur. Stand., 1974. **78**(A): p. 667-674.
26. McDowell, H., T. Gregory, and W. Brown, *Solubility of Ca₅(PO₄)₃OH in the System Ca(OH)₂-H₃PO₄-H₂O at 5, 15, 25 and 37°C*. J Res of NBS (Phys and Chem), 1977. **81A**(2,3): p. 273-281.

27. Matsuya, S., S. Takagi, and L.C. Chow, *Hydrolysis of Tetracalcium Phosphate in H₃PO₄ and KH₂PO₄*. J Mater Sci, 1996. **31**: p. 3263-3269.
28. Windholz, M., *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 10. Aufl., Merck, Rahway, NJ, 1983.
29. Takagi, S., L.C. Chow, and K. Ishikawa, *Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements*. Biomaterials, 1998. **19**(17): p. 1593-9.
30. Hamanishi, C., K. Kitamoto, S. Tanaka, M. Otsuka, Y. Doi, and T. Kitahashi, *A self-setting TTCP-DCPD apatite cement for release of vancomycin*. J Biomed Mater Res, 1996. **33**(3): p. 139-43.
31. Tovborg, A.J. and J. Rathlev, *Inorg. Synth.*, 1953: p. 19-22.
32. McIntosh, A.O. and W.L. Jablonski, *X-ray diffraction powder patterns of calcium phosphates*. Analytical Chem., 1956. **28**: p. 1424-1427.
33. Dorozhkin, S.V. and M. Epple, *Die biologische und medizinische Bedeutung von Calciumphosphaten*. Angew. Chem., 2002. **114**: p. 3260-3277.
34. Welch, J.H. and W. Gutt, *High temperature studies of the system calcium oxide-phosphorus pentoxide*. J. Chem. Soc., 1961: p. 4442-4444.
35. Monma, H. and M. Nagai, *Inorg. Phosph. Mater. Mater. Sci. Monogr.* 52, 1989. **4**: p. 79-103.
36. Hench, L.L., *Bioceramics*. Journal of the American Ceramic Society, 1998. **81**(7): p. 1705-1728.
37. Layrolle, P. and A. Lebugle, *Characterization and Reactivity of Nanosized Calcium Phosphates Prepared in Anhydrous Ethanol*. Chem. Mater., 1994. **6**: p. 1996-2004.

38. Layrolle, P. and A. Lebugle, *Synthesis in Pure Ethanol and Characterization of Nanosized Calcium Phosphate Fluoroapatite*. Chem. Mater., 1996. **8**: p. 134-144.
39. Suchanek, W. and M. Yoshimura, *Processing and Properties of Hydroxyapatite-based Biomaterials for Use as Hard Tissue Replacement Implants*. J. Mater. Res., 1998. **13**: p. 94-117.
40. Chow, L.C., *Calcium-Phosphat-Zement: Eigenschaften und Verwendungen*. Biomaterialien, 2001. **2(1)**: p. 11-18.
41. Chow, L.C., *Development of self-setting calcium phosphate cements*. J. Ceramic Soc. Jpn., 1991. **99**: p. 954-964.
42. Otsuka, M., Y. Matsuda, Y. Suwa, J.L. Fox, and W.I. Higuchi, *Effect 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(1)**: p. 25-32.
43. Gbureck, U., J. Probst, and R. Thull, *Surface properties of calcium phosphate particles for self setting bone cements*. Biomol Eng, 2002. **19(2-6)**: p. 51-5.
44. Gbureck, U., *Injizierbare Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoff in niedrig belasteten Bereichen des Skelettsystems*. Habilitationsschrift, Universität Würzburg, 2004.
45. Chow, L.C., P.D. Costantino, S. Takagi, and C.D. Friedman, *Self setting calcium phosphate cements*. Mater. Res. Symp. Proc., 1991. **179**: p. 3-24.

46. Fukase, Y., E.D. Eanes, S. Takagi, L.C. Chow, and W.E. Brown, *Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements*. J Dent Res, 1990. **69**(12): p. 1852-6.
47. Friedman, C.D., P.D. Costantino, S. Takagi, and L.C. Chow, *BoneSource hydroxyapatite cement: a novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction*. J Biomed Mater Res, 1998. **43**(4): p. 428-32.
48. Hofmann, M., *Physikalische Charakterisierung von Calciumphosphat-Pulvern zur Einstellung von Prozessparametern für die Herstellung von Knochenzement*. Dissertation, Universität Würzburg, 2003.
49. Zawacki, S.J., P.B. Koutsoukos, N.H. Salimi, and N. G.H., *The growth of calcium phosphates: in: Davis JA, Hayes KF (eds): Geochemical processes at mineral surfaces*. Am Chem Soc Symp Series, 1996. **232**: p. 650-662.
50. Fulmer, M.T. and P.W. Brown, *Effects of Na₂HPO₄ and NaH₂PO₄ on hydroxyapatite formation*. J Biomed Mater Res, 1993. **27**(8): p. 1095-102.
51. Ishikawa, K., Y. Miyamoto, M. Takechi, Y. Ueyama, K. Suzuki, M. Nagayama, and T. Matsumura, *Effects of neutral sodium hydrogen phosphate on setting reaction and mechanical strength of hydroxyapatite putty*. J Biomed Mater Res, 1999. **44**(3): p. 322-9.
52. Ishikawa, K., S. Takagi, L.C. Chow, and Y. Ishikawa, *Properties and mechanism of fast- setting calcium phosphate cements*. J. Mater. Sci. Mater. Med. 6, 1995: p. 528-533.
53. Durucan, C. and P.W. Brown, *alpha-Tricalcium phosphate hydrolysis to hydroxyapatite at and near physiological temperature*. J Mater Sci Mater Med, 2000. **11**(6): p. 365-71.

54. Hench, L.L., Am. Ceram. Soc., 2001. **74**: p. 1487-1510.
55. Akao, M., H. Aoki, and K. Kato, *Mechanical properties of sintered hydroxyapatite for prosthetic applications*. J Mater Sci, 1981. **16**: p. 809-812.
56. Flemming, T.F., *Paradontologie, Ein Kompendium*. Thieme Verlag, Stuttgart. 1993.
57. Sugawara, A., L.C. Chow, S. Takagi, and H. Chohayeb, *In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler*. J Endod, 1990. **16**(4): p. 162-5.
58. Lemaitre, J., E. Munting, and A.A. Mirtchi, *Setting, hardening and resorption of calcium phosphate hydraulic cements*. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1992. **93**(3): p. 163-5.
59. Mirtchi, A.A., J. Lemaitre, and E. Munting, *Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements*. Biomaterials, 1989. **10**(9): p. 634-8.
60. Bohner, M., H.P. Merkle, P.V. Landuyt, G. Trophardy, and J. Lemaitre, *Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement*. J Mater Sci Mater Med, 2000. **11**(2): p. 111-6.
61. Andrianjatovo, H., F. José, and J. Lemaître, *Effect of -TCP granulometry on setting time and strength of calcium phosphate hydraulic cements*. J Mater Sci: Mater Med, 1996. **7**: p. 34-39.

62. Constantz, B.R., B.M. Barr, I.C. Ison, M.T. Fulmer, J. Baker, L. McKinney, S.B. Goodman, S. Gunasekaran, D.C. Delaney, J. Ross, and R.D. Poser, *Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites*. J Biomed Mater Res, 1998. **43**(4): p. 451-61.
63. Grover, L.M., J.C. Knowles, G.J. Fleming, and J.E. Barralet, *In vitro ageing of brushite calcium phosphate cement*. Biomaterials, 2003. **24**(23): p. 4133-41.
64. Gbureck, U., M. Hofmann, J.E. Barralet, L.M. Grover, and R. Thull, *Thermodynamic study of formation of amorphous β -tricalcium phosphate for calcium phosphate cements*. Key Engin. Mater., 2004: p. 254-256: 249-252.
65. Gbureck, U., O. Grolms, J.E. Barralet, L.M. Grover, and R. Thull, *Mechanical activation and cement formation of beta-tricalcium phosphate*. Biomaterials, 2003. **24**(23): p. 4123-31.
66. Mattke, T., *Rheologie & Rheometrie "Rheo-Kurs Online"*. 24.01.2004. 01.04.2006. <<http://www.rheologe.de/>>.
67. Dörfler, H.-D., *Grenzflächen- und Kolloidchemie*. VCH Verlagsgesellschaft mbH. 1994.
68. Derjaguin, B. and L. Landau, *A theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and the coalescence of strongly charged particles in electrolyte solution*. Acta Phys-Chim USSR, 1941. **14**.
69. Verwey, E.J.W. and J.T.G. Overbeek, *Theory of stability of lyophobic colloids. The interaction of sol particles having an electrical double layer*. Elsevier Pub Comp, 1948.

70. Lagaly, G., O. Schulz, and R. Zimehl, *Dispersionen und Emulsionen: Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich Tonminerale*. Steinkopf, Darmstadt, 1997.
71. Müller, R.H., *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. 1996.
72. Israelachvili, J.N., *Intermolecular and surface forces*. Academic Press, London, 1997.
73. Luchs, J.S., R.H. Müller, and B.W. Müller, *Polymeric and emulsion carriers- interactions with antiflocculants and ionic surfactants*. Int. J. Pharm., 1990. **63**: p. 183-88.
74. Helmholtz, H.v., *Studien über elektrische Grenzschichten*. Ann. Physik 7, 1879: p. 337-382.
75. Chapmann, D.L., *A contribution to the theory of electrocapillarity*. Phil. Mag. 25, 1913: p. 475-481.
76. Gouy, G., *Sur la constitution de la charge électrique a la surface d'un électrolyte*. Ann. Phys. 9, 1910: p. 457-468.
77. Gouy, G.L., *Sur la fonction électrocapillaire*. Ann. Physik 7, 1917: p. 129-183.
78. Stern, O., *Zur Theorie der elektrolytischen Doppelschicht*. Z. Elektrochem 30, 1924: p. 508-516.
79. Lagaly, G., *Energetische Wechselwirkungen in Dispersionen und Emulsionen*. Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen, Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 1984(Bd.10): p. 31-61.

80. Suzuki, T., T. Yamamoto, M. Toriyama, K. Nishizawa, Y. Yokogawa, M.R. Mucalo, Y. Kawamoto, F. Nagata, and T. Kameyama, *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**(4): p. 507-17.
81. Panya, P., O.A. Arquero, G.V. Franks, and E.J. Wanless, *Dispersion stability of a ceramic glaze achieved through ionic surfactant adsorption*. J Colloid Interface Sci, 2004. **279**(1): p. 23-35.
82. Kowalchuk, R.M., S.R. Pollack, P. Ducheyne, and L.A. King, *Particle microelectrophoresis of calcium-deficient hydroxyapatite: solution composition and kinetic effects*. J Biomed Mater Res, 1993. **27**(6): p. 783-90.
83. Hunter, R.J., *Zeta Potential in Colloid Science*. Academic Press, London, 1981.
84. Durst, F., *Laser-Doppler-Anemometrie und ihre Anwendung in der Strömungsmeßtechnik - Sonderforschungsbereich 80, Ausbreitungs- und Transportvorgänge in Strömungen*. Universität Karlsruhe, 1980.
85. Malvern Industries, *Zetasizer 3000 - Principles of Operation - PCS Theory*. Manual Number MAN 0152, 1996.
86. Ohura, K., M. Bohner, P. Hardouin, J. Lemaitre, G. Pasquier, and B. Flautre, *Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study*. J Biomed Mater Res, 1996. **30**(2): p. 193-200.
87. Frankenburg, E.P., S.A. Goldstein, T.W. Bauer, S.A. Harris, and R.D. Poser, *Biomechanical and histological evaluation of a calcium phosphate cement*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(8): p. 1112-24.

88. Penel, G., N. Leroy, P. Van Landuyt, B. Flautre, P. Hardouin, J. Lemaitre, and G. Leroy, *Raman microspectrometry studies of brushite cement: in vivo evolution in a sheep model*. Bone, 1999. **25**(2 Suppl): p. 81S-84S.
89. Ducheyne, P., *Bioceramics: material characteristics versus in vivo behavior*. J Biomed Mater Res, 1987. **21**(A2 Suppl): p. 219-36.
90. Lu, H.H., S.R. Pollack, and P. Ducheyne, *Temporal zeta potential variations of 45S5 bioactive glass immersed in an electrolyte solution*. J Biomed Mater Res, 2000. **51**(1): p. 80-7.
91. Li, P., C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, and K. de Groot, *The role of hydrated silica, titania, and alumina in inducing apatite on implants*. J Biomed Mater Res, 1994. **28**(1): p. 7-15.
92. Takechi, M., Y. Miyamoto, K. Ishikawa, M. Nagayama, M. Kon, K. Asaoka, and K. Suzuki, *Effects of added antibiotics on the basic properties of anti-washout-type fast-setting calcium phosphate cement*. J Biomed Mater Res, 1998. **39**(2): p. 308-16.
93. Takechi, M., Y. Miyamoto, Y. Momota, T. Yuasa, S. Tatehara, M. Nagayama, K. Ishikawa, and K. Suzuki, *The in vitro antibiotic release from anti-washout apatite cement using chitosan*. J Mater Sci Mater Med, 2002. **13**(10): p. 973-8.
94. Yu, D., J. Wong, Y. Matsuda, J.L. Fox, W.I. Higuchi, and M. Otsuka, *Self-setting hydroxyapatite cement: a novel skeletal drug-delivery system for antibiotics*. J Pharm Sci, 1992. **81**(6): p. 529-31.
95. Ratier, A., I.R. Gibson, S.M. Best, M. Freche, J.L. Lacout, and F. Rodriguez, *Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline*. Biomaterials, 2001. **22**(9): p. 897-901.

96. Ruhe, P.Q., E.L. Hedberg, N.T. Padron, P.H. Spauwen, J.A. Jansen, and A.G. Mikos, *rhBMP-2 release from injectable poly(DL-lactic-co-glycolic acid)/calcium-phosphate cement composites*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A Suppl 3**: p. 75-81.
97. Komagata, S., Researches Electrotech Lab 348, Tokyo, 1933.
98. Gbureck, U., J.E. Barralet, L. Radu, H.G. Klinger, and R. Thull, *Amorphous alpha-tricalcium phosphate: preparation and aqueous setting reaction*. J. Am. Ceram. Soc., 2004. **87**(6): p. 1126-1132.
99. Streitwieser, A., C.H. Heathcock, and E.M. Kosower, *Organische Chemie*. VCH, Weinheim, 2. Auflage, 1994.
100. Zeeck, A., S. Eick, B. Krone, and K. Schröder, *Chemie für Mediziner 2. Auflage*. Urban & Schwarzenberg / München - Wien - Baltimore. 1992.
101. Gbureck, U., J.E. Barralet, K. Spatz, L.M. Grover, and R. Thull, *Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement*. Biomaterials, 2004. **25**(11): p. 2187-95.
102. Otsuka, M., Y. Matsuda, D. Yu, J. Wong, J.L. Fox, and W.I. Higuchi, *A novel skeletal drug delivery system for anti-bacterial drugs using self-setting hydroxyapatite cement*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1990. **38**(12): p. 3500-2.

8. Anhang

8.1 α -TCP Messungen

α -TCP in 100% Ethanol

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	303,1	-0,062	-3,2	25,6	26.02.2001
+/-	20,9	0,084	4,3	0,0	
Durchschnitt	302,6	-0,088	-4,5	25,7	26.02.2001
+/-	27,3	0,043	2,2	0,0	
Durchschnitt	272,4	-0,094	-4,8	25,6	27.02.2001
+/-	5,6	0,079	4,0	0,0	
Durchschnitt	278,6	-0,009	-0,5	25,7	27.02.2001
+/-	5,8	0,053	2,7	0,0	
Durchschnitt	268,4	-0,080	-4,1	25,7	28.02.2001
+/-	7,3	0,047	2,4	0,0	
Durchschnitt	284,5	-0,066	-3,4	25,6	
+/-	21,3	0,068	3,5	0,1	

α -TCP in H₂O mit 0,1% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	271,1	1,042	13,1	6,3	21.06.2001
+/-	76	0,08	1	0	
Durchschnitt	280,7	1,062	13,4	6,3	21.06.2001
+/-	75,4	0,098	1,2	0	
Durchschnitt	320,2	1,001	12,6	6,3	21.06.2001
+/-	72,1	0,083	1,1	0	
Durchschnitt	186,8	1,189	15	6,4	28.06.2001
+/-	27,2	0,131	1,7	0	
Durchschnitt	288,8	1,12	14,1	6,4	11.07.2001
+/-	66,1	0,047	0,6	0	
Durchschnitt	294,5	1,059	13,4	6,4	11.07.2001
+/-	91,1	0,065	0,8	0	
Durchschnitt	272,8	1,081	13,6	6,3	
+/-	79,7	0,104	1,3	0,1	

α -TCP in H₂O welches vorher mit α -TCP gesättigt wurde

Durchschnitt	278,6	-1,247	-15,7	6,3	23.04.2001
+/-	25,4	0,206	2,6	0	
Durchschnitt	248,3	-1,156	-14,6	6,3	23.04.2001
+/-	7,9	0,179	2,3	0	
Durchschnitt	263,3	-1,2	-15,1	6,3	07.05.2001
+/-	34,1	0,086	1,1	0	
Durchschnitt	238,3	-1,539	-19,4	6,3	14.05.2001
+/-	21,2	0,202	2,5	0	
Durchschnitt	355	-1,442	-18,2	6,3	14.05.2001
+/-	56,4	0,112	1,4	0	
Durchschnitt	338	-1,474	-18,6	6,3	14.05.2001
+/-	62,8	0,165	2,1	0	
Durchschnitt	281	-1,307	-16,5	6,3	
+/-	54,4	0,202	2,5	0	

8. Anhang

α -TCP in 100% Isopropanol

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	344,5	-0,076	-9,8	60,7	20.02.2001
+/-	31,8	0,034	4,5	0,2	
Durchschnitt	318,6	-0,073	-9,5	60,8	23.02.2001
+/-	28,1	0,013	1,7	0,1	
Durchschnitt	360,7	-0,068	-8,9	60,7	23.02.2001
+/-	114,3	0,033	4,3	0,2	
Durchschnitt	321,1	-0,041	-5,4	60,8	26.02.2001
+/-	75,4	0,015	2,0	0,1	
Durchschnitt	337,5	-0,065	-8,5	60,8	
+/-	71,5	0,029	3,7	0,1	

α -TCP in 100% Methanol

Durchschnitt	314,5	-0,158	-3,0	9,5	08.03.2001
+/-	3,9	0,024	0,5	0,0	
Durchschnitt	308,5	-0,197	-3,7	9,5	08.03.2001
+/-	6,2	0,147	2,8	0,0	
Durchschnitt	311,5	-0,177	-3,4	9,5	
+/-	5,9	0,105	2,0	0,0	

α -TCP in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid

Durchschnitt	178,9	-0,373	-4,7	6,3	31.05.2001
+/-	30,6	0,123	1,6	0	
Durchschnitt	206,5	-0,267	-3,4	6,3	08.06.2001
+/-	25,7	0,043	0,5	0	
Durchschnitt	194,7	-0,277	-3,5	6,3	08.06.2001
+/-	38,4	0,083	1	0	
Durchschnitt	204,5	-0,368	-4,6	6,3	12.06.2001
+/-	29,7	0,089	1,1	0	
Durchschnitt	205,5	-0,218	-2,8	6,3	12.06.2001
+/-	18,8	0,017	0,2	0	
Durchschnitt	198,0	-0,301	-3,8	6,3	
+/-	30,0	0,098	1,2	0,0	

α -TCP in H₂O mit 0,1% Amoxicillinhydrat

Durchschnitt	302	-1,462	-18,4	6,4	28.06.2001
+/-	70,2	0,168	2,1	0	
Durchschnitt	290,1	-1,357	-17,1	6,4	28.06.2001
+/-	78,7	0,25	3,2	0	
Durchschnitt	298,6	-1,445	-18,2	6,4	28.06.2001
+/-	52,5	0,212	2,7	0	
Durchschnitt	222,8	-1,054	-13,3	6,3	11.07.2001
+/-	17,5	0,171	2,2	0	
Durchschnitt	224,1	-1,155	-14,6	6,4	11.07.2001
+/-	19,1	0,174	2,2	0	
Durchschnitt	166,6	-1,232	-15,5	6,3	26.07.2001
+/-	4	0,165	2,1	0	
Durchschnitt	197,3	-1,512	-19,1	6,3	26.07.2001
+/-	40,3	0,189	2,4	0	
Durchschnitt	241,6	-1,314	-16,6	6,4	
+/-	67,6	0,244	3,1	0,0	

8.2 β -TCP Messungen

β -TCP in 100% Ethanol

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	305,4	-0,101	-5,2	25,7	26.02.2001
+/-	32,0	0,049	2,5	0,0	
Durchschnitt	302,6	-0,088	-4,5	25,7	27.02.2001
+/-	27,3	0,043	2,2	0,0	
Durchschnitt	313,7	-0,037	-1,9	25,6	28.02.2001
+/-	53,3	0,076	3,9	0,0	

Durchschnitt	305,7	-0,053	-2,7	25,6	
+/-	37,8	0,067	3,4	0,0	

β -TCP in H₂O mit 0,1% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	233,6	1,184	14,9	6,3	19.06.2001
+/-	87,7	0,116	1,5	0,0	
Durchschnitt	229,3	1,091	13,8	6,3	19.06.2001
+/-	92,3	0,095	1,2	0,0	
Durchschnitt	551,3	1,125	14,2	6,4	11.07.2001
+/-	212,7	0,012	0,2	0,0	
Durchschnitt	674,4	1,038	13,1	6,4	11.07.2001
+/-	138,0	0,075	0,9	0,0	

Durchschnitt	422,2	1,110	14,0	6,3	
+/-	240,4	0,097	1,2	0,1	

β -TCP in H₂O welches vorher mit β -TCP gesättigt wurde

Durchschnitt	392,6	-1,307	-16,5	6,3	19.04.2001
+/-	54,2	0,184	2,3	0,0	
Durchschnitt	372,8	-1,286	-16,2	6,3	19.04.2001
+/-	38,0	0,145	1,8	0,0	
Durchschnitt	307,4	-1,156	-14,6	6,3	19.04.2001
+/-	23,8	0,170	2,1	0,0	
Durchschnitt	235,9	-0,755	-9,5	6,3	23.04.2001
+/-	5,0	0,253	3,2	0,0	
Durchschnitt	249,1	-1,169	-14,8	6,3	23.04.2001
+/-	40,8	0,331	4,2	0,0	
Durchschnitt	264,6	-1,331	-16,8	6,3	04.05.2001
+/-	42,2	0,298	3,8	0,0	
Durchschnitt	252,4	-1,307	-16,5	6,3	04.05.2001
+/-	41,2	0,307	3,9	0,0	
Durchschnitt	290,9	-1,406	-17,7	6,3	07.05.2001
+/-	68,0	0,227	2,9	0,0	
Durchschnitt	244,0	-1,224	-15,4	6,3	07.05.2001
+/-	11,4	0,129	1,6	0,0	
Durchschnitt	274,1	-1,695	-21,4	6,3	15.05.2001
+/-	91,1	0,028	0,4	0,0	
Durchschnitt	226,6	-1,748	-22,1	6,3	15.05.2001
+/-	47,8	0,131	1,7	0,0	
Durchschnitt	222,4	-1,854	-23,4	6,3	15.05.2001
+/-	42,4	0,136	1,7	0,0	

Durchschnitt	280,0	-1,338	-16,9	6,3	
+/-	67,9	0,345	4,4	0,0	

8. Anhang

β-TCP in 100% Isopropanol

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	355,9	-0,035	-4,6	60,9	23.02.2001
+/-	100,0	0,010	1,3	0,0	
Durchschnitt	347,8	-0,055	-7,2	60,8	23.02.2001
+/-	54,0	0,017	2,3	0,1	
Durchschnitt	318,5	-0,046	-6,0	60,8	26.02.2001
+/-	63,6	0,029	3,7	0,1	
Durchschnitt	340,2	-0,045	-5,8	60,8	
+/-	75,5	0,021	2,8	0,1	

β-TCP in 100% Methanol

Durchschnitt	305,0	-0,152	-2,9	9,5	09.03.2001
+/-	4,7	0,017	0,3	0,0	
Durchschnitt	308,0	-0,184	-3,5	9,5	09.03.2001
+/-	4,8	0,038	0,7	0,0	
Durchschnitt	309,9	-0,144	-2,7	9,5	13.03.2001
+/-	2,7	0,070	1,3	0,0	
Durchschnitt	288,3	-0,165	-3,1	9,5	19.03.2001
+/-	2,8	0,026	0,5	0,0	
Durchschnitt	300,5	-0,160	-3,0	9,5	
+/-	9,0	0,042	0,8	0,0	

β-TCP in H₂O mit 0,1% Amoxicillinhydrat

Durchschnitt	252,2	-1,235	-15,6	6,3	15.06.2001
+/-	58,2	0,232	2,9	0,0	
Durchschnitt	338,2	-1,432	-18,1	6,3	15.06.2001
+/-	101,6	0,21	2,6	0,0	
Durchschnitt	685,4	-1,54	-19,4	6,4	29.06.2001
+/-	217,5	0,106	1,3	0,0	
Durchschnitt	636,5	-1,69	-21,3	6,4	29.06.2001
+/-	87,7	0,018	0,2	0,0	
Durchschnitt	227,2	-1,773	-22,4	6,3	26.07.2001
+/-	44,6	0,075	0,9	0,0	
Durchschnitt	290,0	-1,766	-22,3	6,3	26.07.2001
+/-	100,6	0,071	0,9	0,0	
Durchschnitt	243,7	-1,779	-22,4	6,4	26.07.2001
+/-	46,7	0,108	1,4	0,0	
Durchschnitt	365,0	-1,602	-20,2	6,3	
+/-	199,1	0,241	3,0	0,0	

β-TCP in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid

Durchschnitt	382,3	-0,026	-0,3	6,3	12.06.2001
+/-	140,5	0,02	0,2	0,0	
Durchschnitt	580,9	-0,089	-1,1	6,3	12.06.2001
+/-	297,1	0,075	0,9	0,0	
Durchschnitt	459,8	-0,26	-3,3	6,4	11.07.2001
+/-	252,4	0,02	0,3	0,0	
Durchschnitt	607,2	-0,294	-3,7	6,3	11.07.2001
+/-	263,6	0,015	0,2	0,0	
Durchschnitt	507,6	-0,167	-2,1	6,3	
+/-	253,4	0,121	1,5	0,0	

8.3 DCPA Messungen

DCPA in H₂O mit 0,1% Albumin

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	1217,8	-1,666	-21,0	6,3	21.05.2001
+/-	197,0	0,044	0,5	0,0	
Durchschnitt	1171,1	-1,677	-21,1	6,3	21.05.2001
+/-	270,4	0,038	0,5	0,0	
Durchschnitt	480,1	-1,541	-19,4	6,3	21.05.2001
+/-	125,8	0,091	1,2	0,0	
Durchschnitt	956,3	-1,628	-20,5	6,3	
+/-	396,7	0,087	1,1	0,0	

DCPA in H₂O mit 0,1% Amoxicillinhydrat

Durchschnitt	972,1	-1,897	-23,9	6,3	22.05.2001
+/-	185,8	0,048	0,6	0,0	
Durchschnitt	415,4	-2,189	-27,6	6,3	22.05.2001
+/-	137,1	0,181	2,3	0,0	
Durchschnitt	1516,6	-1,722	-21,7	6,3	18.06.2001
+/-	295,2	0,047	0,6	0,0	
Durchschnitt	969,4	-1,803	-22,8	6,3	18.06.2001
+/-	179,7	0,061	0,8	0,0	
Durchschnitt	868,9	-1,778	-22,4	6,3	18.06.2001
+/-	96,4	0,042	0,5	0,0	
Durchschnitt	948,5	-1,878	-23,7	6,3	
+/-	398,5	0,189	2,4	0,0	

DCPA in 10% Ethanol / 90% H₂O

Durchschnitt	738,7	-1,282	-19,6	7,7	13.08.2001
+/-	117,8	0,066	1,0	0,0	
Durchschnitt	842,0	-1,334	-20,4	7,7	13.08.2001
+/-	220,5	0,106	1,6	0,0	
Durchschnitt	517,5	-1,252	-19,1	7,7	13.08.2001
+/-	103,2	0,098	1,5	0,0	
Durchschnitt	973,3	-1,067	-16,3	7,7	13.08.2001
+/-	281,9	0,117	1,8	0,0	
Durchschnitt	636,0	-1,182	-18,1	7,7	13.08.2001
+/-	134,3	0,109	1,7	0,0	
Durchschnitt	741,5	-1,224	-18,7	7,7	
+/-	238,5	0,134	2,0	0,0	

DCPA in 20% Ethanol / 80% H₂O

Durchschnitt	1252,4	-0,622	-10,4	8,4	13.08.2001
+/-	170,9	0,087	1,5	0,0	
Durchschnitt	584,4	-0,540	-9,0	8,4	13.08.2001
+/-	58,7	0,107	1,8	0,0	
Durchschnitt	377,2	-0,565	-9,4	8,4	13.08.2001
+/-	48,8	0,055	0,9	0,0	
Durchschnitt	738,0	-0,576	-9,6	8,4	
+/-	393,9	0,090	1,5	0,0	

8. Anhang

DCPA in 30% Ethanol / 70% H₂O

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	1763,6	-0,334	-6,1	9,2	31.07.2001
+/-	230,9	0,034	0,6	0,0	
Durchschnitt	1015,6	-0,334	-6,1	9,2	31.07.2001
+/-	258,3	0,054	1,0	0,0	
Durchschnitt	651,4	-0,327	-6,0	9,2	31.07.2001
+/-	114,5	0,022	0,4	0,0	
Durchschnitt	528,6	-0,345	-6,3	9,2	31.07.2001
+/-	83,1	0,034	0,6	0,0	
Durchschnitt	1157,8	-0,335	-6,1	9,2	13.08.2001
+/-	194,8	0,057	1,0	0,0	
Durchschnitt	1068,6	-0,329	-6,0	9,2	13.08.2001
+/-	104,6	0,028	0,5	0,0	
Durchschnitt	1096,8	-0,343	-6,3	9,3	13.08.2001
+/-	203,2	0,067	1,2	0,0	
Durchschnitt	1029,8	-0,335	-6,1	9,2	
+/-	402,8	0,044	0,8	0,0	

DCPA in 40% Ethanol / 60% H₂O

Durchschnitt	2079,1	-0,274	-5,6	10,2	31.07.2001
+/-	268,3	0,016	0,3	0,0	
Durchschnitt	1302,1	-0,279	-5,6	10,2	31.07.2001
+/-	89,4	0,004	0,1	0,0	
Durchschnitt	853,5	-0,285	-5,8	10,2	31.07.2001
+/-	174,7	0,004	0,1	0,0	
Durchschnitt	1308,4	-0,300	-6,1	10,2	13.08.2001
+/-	194,7	0,007	0,1	0,0	
Durchschnitt	631,9	-0,295	-6,0	10,2	13.08.2001
+/-	199,9	0,012	0,2	0,0	
Durchschnitt	591,3	-0,296	-6,0	10,2	13.08.2001
+/-	129,4	0,008	0,2	0,0	
Durchschnitt	1108,3	-0,289	-5,9	10,2	
+/-	539,3	0,013	0,3	0,0	

DCPA in 50% Ethanol / 50% H₂O

Durchschnitt	805,9	-0,263	-6,0	11,4	31.07.2001
+/-	119,1	0,012	0,3	0,0	
Durchschnitt	826,1	-0,273	-6,2	11,4	31.07.2001
+/-	148,8	0,015	0,3	0,0	
Durchschnitt	432,6	-0,279	-6,3	11,4	31.07.2001
+/-	62,7	0,004	0,1	0,0	
Durchschnitt	1341,2	-0,280	-6,3	11,4	13.08.2001
+/-	211,4	0,042	0,9	0,0	
Durchschnitt	1311,0	-0,244	-5,5	11,4	13.08.2001
+/-	307,9	0,010	0,2	0,0	
Durchschnitt	636,5	-0,275	-6,2	11,4	13.08.2001
+/-	159,5	0,009	0,2	0,0	
Durchschnitt	885,1	-0,269	-6,1	11,4	
+/-	376,6	0,022	0,5	0,0	

8. Anhang

DCPA in 60% Ethanol / 40% H₂O

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	1159,6	-0,064	-1,6	12,9	31.07.2001
+/-	243,3	0,018	0,5	0,0	
Durchschnitt	759,8	-0,114	-2,9	12,9	31.07.2001
+/-	231,4	0,030	0,8	0,0	
Durchschnitt	544,1	-0,106	-2,7	12,9	31.07.2001
+/-	115,3	0,036	0,9	0,0	
Durchschnitt	760,5	-0,266	-6,8	13,0	13.08.2001
+/-	123,5	0,008	0,2	0,0	
Durchschnitt	886,1	-0,274	-7,0	13,0	13.08.2001
+/-	249,3	0,036	0,9	0,0	
Durchschnitt	670,6	-0,258	-6,6	12,9	13.08.2001
+/-	81,7	0,011	0,3	0,0	

Durchschnitt	797,1	-0,182	-4,7	12,9
+/-	261,2	0,091	2,3	0,0

DCPA in 70% Ethanol / 30% H₂O

Durchschnitt	1132,1	-0,206	-6,1	14,8	31.07.2001
+/-	177,1	0,028	0,8	0,0	
Durchschnitt	697,3	-0,251	-7,4	14,8	31.07.2001
+/-	131,3	0,012	0,3	0,0	
Durchschnitt	650,3	-0,256	-7,5	14,8	31.07.2001
+/-	105,5	0,009	0,3	0,0	
Durchschnitt	858,4	-0,208	-6,1	14,9	14.08.2001
+/-	144,5	0,017	0,5	0,0	
Durchschnitt	1038,2	-0,230	-6,8	14,9	14.08.2001
+/-	238,6	0,019	0,6	0,0	
Durchschnitt	839,8	-0,214	-6,3	14,9	14.08.2001
+/-	234,6	0,017	0,5	0,0	

Durchschnitt	866,5	-0,228	-6,7	14,9
+/-	242,4	0,027	0,8	0,1

DCPA in 80% Ethanol / 20% H₂O

Durchschnitt	649,4	-0,109	-3,7	17,1	31.07.2001
+/-	117,4	0,042	1,4	0,0	
Durchschnitt	622,6	-0,157	-5,3	17,1	31.07.2001
+/-	163,0	0,024	0,8	0,0	
Durchschnitt	362,2	-0,165	-5,6	17,1	31.07.2001
+/-	64,8	0,010	0,3	0,0	
Durchschnitt	513,3	-0,136	-4,7	17,4	14.08.2001
+/-	60,5	0,019	0,6	0,0	
Durchschnitt	700,7	-0,191	-6,6	17,4	14.08.2001
+/-	124,0	0,019	0,6	0,0	
Durchschnitt	597,2	-0,186	-6,4	17,3	14.08.2001
+/-	150,9	0,017	0,6	0,0	

Durchschnitt	573,0	-0,158	-5,4	17,2
+/-	160,3	0,036	1,2	0,1

8. Anhang

DCPA in 90% Ethanol / 10% H₂O

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	708,9	-0,049	-2,0	20,8	31.07.2001
+/-	164,8	0,029	1,2	0,0	
Durchschnitt	566,1	-0,085	-3,5	20,8	14.08.2001
+/-	70,4	0,015	0,6	0,0	
Durchschnitt	587,6	0,097	-4,0	20,8	14.08.2001
+/-	79,2	0,036	1,5	0,0	

Durchschnitt	622,0	-0,076	-3,1	20,8	
+/-	127,7	0,034	1,4	0,0	

DCPA in 100% Ethanol

Durchschnitt	325,2	-0,110	-5,6	25,7	13.03.2001
+/-	18,5	0,019	1,0	0,0	
Durchschnitt	421,8	-0,093	-4,7	25,7	13.03.2001
+/-	137,9	0,019	1,0	0,0	
Durchschnitt	794,8	-0,095	-4,9	25,7	14.03.2001
+/-	275,4	0,016	0,8	0,0	
Durchschnitt	569,3	-0,084	-4,3	25,7	14.03.2001
+/-	179,5	0,015	0,8	0,0	
Durchschnitt	338,8	-0,090	-4,6	25,7	14.03.2001
+/-	16,1	0,011	0,5	0,0	
Durchschnitt	448,1	-0,067	-3,4	25,7	19.03.2001
+/-	103,8	0,019	0,9	0,0	
Durchschnitt	311,7	-0,105	-5,4	25,6	19.03.2001
+/-	9,6	0,023	1,2	0,0	
Durchschnitt	409,3	-0,106	-5,4	25,7	19.03.2001
+/-	88,6	0,020	1,0	0,0	

Durchschnitt	451,4	-0,093	-4,8	25,7	
+/-	196,0	0,021	1,1	0,0	

DCPA in 90% Ethanol / 10% H₂O mit H₃PO₄ - pH 3

Durchschnitt	605,9	-0,266	-11,0	20,8	15.08.2001
+/-	163,5	0,015	0,6	0,0	
Durchschnitt	712,2	-0,264	-10,9	20,8	15.08.2001
+/-	254,0	0,010	0,4	0,0	
Durchschnitt	636,3	-0,254	-10,5	20,8	17.08.2001
+/-	178,5	0,025	1,0	0,0	
Durchschnitt	827,3	-0,240	-9,9	20,8	17.08.2001
+/-	153,3	0,021	0,9	0,0	
Durchschnitt	802,2	-0,228	-9,4	20,8	17.08.2001
+/-	127,8	0,024	1,0	0,0	

Durchschnitt	716,8	-0,251	-10,3	20,8	
+/-	194,3	0,024	1,0	0,0	

DCPA in 96% Ethanol / 4% H₂O mit H₃PO₄ - pH 3

Durchschnitt	465,6	-0,358	-16,7	23,5	17.08.2001
+/-	149,3	0,021	1,0	0,1	
Durchschnitt	573,6	-0,345	-16,1	23,6	17.08.2001
+/-	147,5	0,019	0,9	0,0	

Durchschnitt	519,6	-0,351	-16,4	23,6	
+/-	154,7	0,020	1,0	0,1	

8. Anhang

DCPA in 96% Ethanol / 4% H₂O mit H₃PO₄ - pH 4

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	588,5	-0,269	-12,6	23,6	17.08.2001
+/-	105,9	0,015	0,7	0,0	
Durchschnitt	577,6	-0,266	-12,4	23,6	17.08.2001
+/-	127,3	0,012	0,5	0,0	
Durchschnitt	590,0	-0,261	-12,2	23,6	17.08.2001
+/-	183,3	0,014	0,7	0,0	

Durchschnitt	585,4	-0,265	-12,4	23,6	
+/-	137,7	0,014	0,6	0,0	

DCPA in H₂O mit 0,01% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	265,3	1,192	15,0	6,3	23.05.2001
+/-	91,0	0,094	1,2	0,0	

DCPA in H₂O mit 0,5% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	255,4	1,190	15,0	6,3	23.05.2001
+/-	67,5	0,102	1,3	0,0	

DCPA in H₂O mit 1,0% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	889,1	1,117	14,1	6,4	23.05.2001
+/-	158,2	0,027	0,3	0,0	

DCPA in H₂O mit 0,1% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	712,8	1,586	20,0	6,5	15.05.2001
+/-	196,5	0,055	0,7	0,4	
Durchschnitt	671,2	1,513	19,1	6,3	17.05.2001
+/-	132,1	0,076	1,0	0,0	
Durchschnitt	372,8	1,534	19,3	6,3	17.05.2001
+/-	105,8	0,056	0,7	0,0	
Durchschnitt	401,0	1,219	15,4	6,3	18.05.2001
+/-	101,8	0,051	0,6	0,0	
Durchschnitt	820,3	1,376	17,4	6,3	18.05.2001
+/-	133,6	0,080	1,0	0,0	
Durchschnitt	760,4	1,401	17,7	6,3	21.05.2001
+/-	257,8	0,031	0,4	0,0	
Durchschnitt	302,5	1,234	15,6	6,3	18.06.2001
+/-	85,8	0,070	0,9	0,0	
Durchschnitt	593,6	1,342	16,9	6,3	18.06.2001
+/-	138,8	0,055	0,7	0,0	

Durchschnitt	576,1	1,394	17,6	6,3	
+/-	234,2	0,140	1,8	0,1	

8. Anhang

DCPA in H₂O welches vorher mit DCPA gesättigt wurde

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	471,5	-1,308	-16,5	6,3	17.04.2001
+/-	106,2	0,071	0,9	0,0	
Durchschnitt	599,2	-1,320	-16,7	6,3	17.04.2001
+/-	176,6	0,067	0,8	0,0	
Durchschnitt	533,8	-1,308	-16,5	6,3	18.04.2001
+/-	172,3	0,072	0,9	0,0	
Durchschnitt	580,2	-1,335	-16,8	6,3	23.04.2001
+/-	162,6	0,050	0,6	0,0	
Durchschnitt	344,8	-1,328	-16,8	6,3	23.04.2001
+/-	39,1	0,050	0,6	0,0	

Durchschnitt	510,5	-1,318	-16,6	6,3
+/-	166,0	0,063	0,8	0,0

DCPA in 100% Isopropanol

Durchschnitt	443,4	-0,036	-4,7	60,9	05.03.2001
+/-	102,1	0,008	1,0	0,0	
Durchschnitt	326,9	-0,028	-3,6	60,9	05.03.2001
+/-	17,2	0,006	0,8	0,0	
Durchschnitt	420,1	-0,012	-1,5	60,9	06.03.2001
+/-	77,1	0,009	1,2	0,0	
Durchschnitt	357,5	-0,010	-1,3	60,9	06.03.2001
+/-	73,1	0,005	0,7	0,1	

Durchschnitt	386,1	-0,022	-2,8	60,9
+/-	85,6	0,013	1,7	0,1

DCPA in 100% Methanol

Durchschnitt	356,9	0,700	13,3	9,5	06.03.2001
+/-	61,1	0,079	1,5	0,0	
Durchschnitt	471,0	0,377	7,1	9,5	08.03.2001
+/-	182,0	0,092	1,7	0,0	
Durchschnitt	391,4	0,264	5,0	9,5	08.03.2001
+/-	90,2	0,046	0,9	0,0	
Durchschnitt	795,1	0,498	9,4	9,5	14.03.2001
+/-	453,7	0,055	1,0	0,0	
Durchschnitt	338,1	0,496	9,4	9,5	14.03.2001
+/-	19,5	0,043	0,8	0,0	

Durchschnitt	472,2	0,473	9,0	9,5
+/-	278,1	0,159	3,0	0,0

DCPA in isotonischer NaCl-Lösung

Durchschnitt	1033,3	-2,510	-31,7	9,6	23.5.2001
+/-	296,1	0,103	1,3	0,0	
Durchschnitt	388,3	-2,868	-36,2	6,4	24.5.2001
+/-	96,3	0,059	0,7	0,0	

Durchschnitt	691,8	-2,699	-34,1	6,4
+/-	391,3	0,200	2,5	0,0

8. Anhang

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 4

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	186,0	-1,719	-21,7	6,4	23.05.2001
+/-	27,9	0,132	1,7	0,0	
Durchschnitt	221,4	-1,854	-23,4	6,4	23.05.2001
+/-	51,6	0,084	1,1	0,0	

Durchschnitt	205,7	-1,794	-22,8	6,4	
+/-	45,4	0,126	1,6	0,0	

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 5

Durchschnitt	391,5	-2,797	-35,3	6,4	23.05.2001
+/-	133,2	0,095	1,2	0,0	
Durchschnitt	873,5	-2,753	-34,7	6,4	23.05.2001
+/-	281,1	0,132	1,7	0,0	

Durchschnitt	632,5	-2,775	-35,0	6,4	
+/-	327,0	0,114	1,4	0,0	

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 6

Durchschnitt	807,4	-3,188	-40,2	6,4	23.05.2001
+/-	111,4	0,142	1,8	0,0	
Durchschnitt	718,5	-3,267	-41,2	6,4	23.05.2001
+/-	165,2	0,140	1,8	0,0	

Durchschnitt	758,0	-3,232	-40,8	6,4	
+/-	147,0	0,142	1,8	0,0	

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 7

Durchschnitt	503,5	-3,579	-45,2	6,4	23.05.2001
+/-	125,8	0,174	2,2	0,0	
Durchschnitt	499,9	-3,693	-46,6	6,4	23.05.2001
+/-	152,3	0,301	3,8	0,0	

Durchschnitt	501,6	-3,639	-45,9	6,4	
+/-	136,1	0,249	3,1	0,0	

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 8

Durchschnitt	507,9	-3,304	-41,7	6,4	23.05.2001
+/-	123,6	0,116	1,5	0,0	
Durchschnitt	187,6	-3,325	-42,0	6,4	23.05.2001
+/-	13,4	0,092	1,2	0,0	

Durchschnitt	347,8	-3,314	-41,8	6,4	
+/-	185,2	0,103	1,3	0,0	

DCPA in H₂O mit NaPO₄ - pH 9

Durchschnitt	655,8	-3,390	-42,8	6,4	23.05.2001
+/-	177,4	0,221	2,8	0,0	

8. Anhang

DCPA in H₂O mit 0,5 mol Nasulfat

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	546,5	-2,918	-36,8	6,4	21.06.2001
+/-	179,8	0,092	1,2	0,0	
Durchschnitt	459,9	-2,941	-37,1	6,4	21.06.2001
+/-	90,9	0,096	1,2	0,0	
Durchschnitt	505,8	-2,928	-36,9	6,4	
+/-	147,5	0,092	1,2	0,0	

DCPA in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid

Durchschnitt	861,2	-1,081	-13,6	6,3	17.05.2001
+/-	264,8	0,090	1,1	0,0	
Durchschnitt	1009,3	-1,187	-15,0	6,4	17.05.2001
+/-	137,5	0,085	1,1	0,0	
Durchschnitt	306,2	-1,190	-15,0	6,3	05.06.2001
+/-	85,1	0,080	1,0	0,0	
Durchschnitt	213,0	-0,828	-10,4	6,3	05.06.2001
+/-	17,0	0,102	1,3	0,0	
Durchschnitt	1676,7	-0,934	-11,8	6,3	12.06.2001
+/-	403,1	0,101	1,3	0,0	
Durchschnitt	1613,5	-1,428	-18,0	6,3	12.07.2001
+/-	241,0	0,056	0,7	0,0	
Durchschnitt	792,6	-1,014	-12,8	6,4	12.07.2001
+/-	274,5	0,097	1,2	0,0	
Durchschnitt	957,0	-1,038	-13,1	6,3	25.07.2001
+/-	208,4	0,095	1,2	0,0	
Durchschnitt	1008,9	-1,132	-14,3	6,3	25.07.2001
+/-	258,5	0,079	1,0	0,0	
Durchschnitt	927,9	-1,095	-13,8	6,3	
+/-	509,6	0,184	2,3	0,0	

8.4 TTCP Messungen

TTCP in H₂O mit 0,1% Albumin

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	493,3	-1,686	-21,3	6,3	21.05.2001
+/-	119,1	0,038	0,5	0,0	
Durchschnitt	627,5	-1,688	-21,3	6,3	21.05.2001
+/-	124,7	0,034	0,4	0,0	
Durchschnitt	221,4	-1,409	-17,8	6,3	05.06.2001
+/-	34,4	0,132	1,7	0,0	
Durchschnitt	216,5	-1,457	-18,4	6,3	05.06.2001
+/-	30,1	0,184	2,3	0,0	
Durchschnitt	389,7	-1,560	-19,7	6,3	
+/-	198,9	0,171	2,2	0,0	

TTCP in H₂O mit 0,1% Amoxicillinhydrat

Durchschnitt	318,7	-1,465	-18,5	6,3	22.05.2001
+/-	154,1	0,098	1,2	0,0	
Durchschnitt	340,2	-1,320	-16,6	6,3	22.05.2001
+/-	82,3	0,078	1,0	0,0	
Durchschnitt	286,2	-1,403	-17,7	6,4	28.06.2001
+/-	148,8	0,116	1,5	0,0	
Durchschnitt	310,2	-1,300	-16,4	6,4	28.06.2001
+/-	100,3	0,133	1,7	0,0	
Durchschnitt	225,7	-1,743	-22,0	6,3	12.07.2001
+/-	46,1	0,200	2,5	0,0	
Durchschnitt	226,3	-1,798	-22,7	6,3	12.07.2001
+/-	18,6	0,076	1,0	0,0	
Durchschnitt	231,9	-1,471	-18,6	6,3	12.07.2001
+/-	33,6	0,200	2,5	0,0	
Durchschnitt	278,1	-1,496	-18,9	6,3	
+/-	104,3	0,222	2,8	0,0	

TTCP in 100% Ethanol

Durchschnitt	385,9	0,408	20,9	25,7	14.05.2001
+/-	48,3	0,021	1,1	0,0	
Durchschnitt	569,3	0,475	24,3	25,7	15.05.2001
+/-	198,3	0,027	1,4	0,1	
Durchschnitt	316,6	0,483	24,7	25,7	17.05.2001
+/-	89,5	0,045	2,3	0,0	
Durchschnitt	360,6	0,467	23,9	25,7	21.05.2001
+/-	65,1	0,056	2,9	0,0	
Durchschnitt	455,0	0,464	23,7	25,7	
+/-	180,9	0,043	2,2	0,0	

8. Anhang

TTCP in H₂O mit 0,1% Gentamicinsulfat

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	192,7	0,840	10,6	6,3	14.05.2001
+/-	14,4	0,138	1,7	0,0	
Durchschnitt	221,7	0,870	11,0	6,3	14.05.2001
+/-	40,0	0,091	1,2	0,0	
Durchschnitt	244,2	0,909	11,5	6,3	15.05.2001
+/-	34,0	0,156	2,0	0,0	
Durchschnitt	265,7	0,898	11,3	6,3	17.05.2001
+/-	28,0	0,165	2,1	0,0	
Durchschnitt	190,6	0,911	11,5	6,3	21.06.2001
+/-	27,8	0,120	1,5	0,0	

Durchschnitt	223,2	0,886	11,2	6,3
+/-	41,4	0,133	1,7	0,0

TTCP in H₂O welches vorher mit TTCP gesättigt wurde

Durchschnitt	306,4	-1,360	-17,2	6,3	03.04.2001
+/-	35,6	0,212	2,7	0,0	
Durchschnitt	282,3	-1,191	-15,0	6,3	03.04.2001
+/-	12,2	0,275	3,5	0,0	
Durchschnitt	303,5	-1,205	-15,2	6,3	05.04.2001
+/-	30,5	0,208	2,6	0,0	
Durchschnitt	306,0	-1,172	-14,8	6,3	05.04.2001
+/-	48,2	0,310	3,9	0,0	
Durchschnitt	501,6	-1,396	-17,6	6,3	21.05.2001
+/-	110,7	0,130	1,6	0,0	
Durchschnitt	338,3	-1,496	-18,9	6,3	21.05.2001
+/-	52,2	0,058	0,7	0,0	

Durchschnitt	338,4	-1,299	-16,4	6,3
+/-	92,4	0,243	3,1	0,0

TTCP in 100% Isopropanol

Durchschnitt	401,5	-0,142	-18,5	60,2	25.04.2001
+/-	81,3	0,010	1,2	0,1	
Durchschnitt	473,6	-0,148	-19,2	60,2	30.04.2001
+/-	206,2	0,006	0,8	0,1	
Durchschnitt	482,9	-0,120	-15,7	60,4	30.04.2001
+/-	154,5	0,013	1,7	0,1	
Durchschnitt	391,9	-0,112	-14,6	60,6	17.05.2001
+/-	109,7	0,008	1,0	0,1	
Durchschnitt	346,2	-0,169	-22,0	60,0	17.05.2001
+/-	101,5	0,020	2,6	0,2	

Durchschnitt	419,2	-0,138	-18,0	60,3
+/-	142,3	0,024	3,1	0,2

8. Anhang

TTCP in 100% Methanol

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	466,1	1,313	24,9	9,5	14.05.2001
+/-	111,0	0,045	0,8	0,0	
Durchschnitt	367,4	1,339	25,4	9,5	14.05.2001
+/-	111,1	0,033	0,6	0,0	
Durchschnitt	249,4	1,042	19,7	9,5	21.05.2001
+/-	54,8	0,032	0,6	0,0	
Durchschnitt	239,2	0,915	17,3	9,5	21.05.2001
+/-	33,6	0,067	1,3	0,0	
Durchschnitt	238,6	1,149	21,8	9,5	22.05.2001
+/-	44,6	0,073	1,4	0,0	

Durchschnitt	312,1	1,152	21,8	9,5	
+/-	118,8	0,170	3,2	0,0	

TTCP in H₂O mit NaPO₄ - pH 4

Durchschnitt	200,3	-1,845	-23,3	6,4	23.05.2001
+/-	42,3	0,133	1,7	0,0	
Durchschnitt	197,6	-1,755	-22,1	6,4	23.05.2001
+/-	23,0	0,127	1,6	0,0	

Durchschnitt	199,0	-1,800	-22,7	6,4	
+/-	33,2	0,135	1,7	0,0	

TTCP in H₂O mit NaPO₄ - pH 6

Durchschnitt	195,2	-2,247	-28,4	6,4	23.05.2001
+/-	69,1	0,182	2,3	0,0	

TTCP in H₂O mit NaPO₄ - pH 7

Durchschnitt	386,6	-2,576	-32,5	6,4	23.05.2001
+/-	71,8	0,111	1,4	0,0	

TTCP in H₂O mit NaPO₄ - pH 8

Durchschnitt	253,8	-2,744	-34,6	6,4	22.05.2001
+/-	76,9	0,195	2,5	0,0	
Durchschnitt	240,0	-2,773	-35,0	6,4	22.05.2001
+/-	73,2	0,102	1,3	0,0	

Durchschnitt	247,3	-2,757	-34,8	6,4	
+/-	75,5	0,159	2,0	0,0	

TTCP in H₂O mit NaPO₄ - pH 9

Durchschnitt	590,7	-2,909	-36,7	6,4	23.05.2001
+/-	104,2	0,063	0,8	0,0	

8. Anhang

TTCP in H₂O mit 0,5 mol Nasulfat

	<i>Zählrate</i>	<i>Elekt. Mobilität</i>	<i>Zetapotential</i>	<i>Weite</i>	<i>Datum</i>
Durchschnitt	616,2	-1,863	-23,5	6,4	21.06.2001
+/-	167,9	0,085	1,1	0,0	
Durchschnitt	534,0	-1,921	-24,2	6,4	21.06.2001
+/-	135,6	0,119	1,5	0,0	
Durchschnitt	391,1	-1,926	-24,3	6,4	21.06.2001
+/-	73,8	0,123	1,6	0,0	
<hr/>					
Durchschnitt	504,4	-1,906	-24,0	6,4	
+/-	155,6	0,111	1,4	0,0	

TTCP in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid

Durchschnitt	279,6	-0,620	-7,8	6,3	15.05.2001
+/-	52,6	0,143	1,8	0,0	
Durchschnitt	278,7	-0,646	-8,2	6,3	15.05.2001
+/-	53,3	0,175	2,2	0,0	
Durchschnitt	217,7	-1,290	-16,3	6,3	05.06.2001
+/-	22,4	0,111	1,4	0,0	
Durchschnitt	203,2	-1,169	-14,8	6,3	05.06.2001
+/-	11,4	0,100	1,3	0,0	
Durchschnitt	160,2	-0,661	-8,3	6,3	12.07.2001
+/-	2,3	0,133	1,7	0,0	
Durchschnitt	232,5	-1,057	-13,3	6,3	12.07.2001
+/-	36,6	0,073	0,9	0,0	
<hr/>					
Durchschnitt	235,8	-0,870	-11,0	6,3	
+/-	56,9	0,301	3,8	0,0	

8.5 Hydroxylapatit(HA) Messungen

HA in H₂O mit 0,1% Amoxicillinhydrat

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	687,4	-1,096	-13,8	6,3	28.05.2001
+/-	141,2	0,063	0,8	0,0	
Durchschnitt	673,3	-0,958	-12,1	6,3	28.05.2001
+/-	94,1	0,058	0,7	0,0	
Durchschnitt	411,1	-1,100	-13,9	6,3	30.05.2001
+/-	87,1	0,079	1,0	0,0	

Durchschnitt	596,8	-1,050	-13,2	6,3
+/-	165,9	0,093	1,2	0,0

HA in 90% Ethanol / 10% H₂O mit H₃PO₄ - pH 3

Durchschnitt	280,4	-0,233	-9,6	20,8	17.08.2001
+/-	81,0	0,009	0,4	0,0	
Durchschnitt	203,3	-0,230	-9,5	20,8	17.08.2001
+/-	36,9	0,013	0,5	0,0	

Durchschnitt	241,9	-0,232	-9,6	20,8
+/-	72,9	0,011	0,5	0,0

HA in 96% Ethanol / 4% H₂O mit H₃PO₄ - pH 4

Durchschnitt	886,4	-0,263	-12,3	23,6	17.08.2001
+/-	149,8	0,014	0,7	0,1	
Durchschnitt	896,0	-0,294	-13,7	23,6	17.08.2001
+/-	111,4	0,008	0,4	0,0	

Durchschnitt	891,2	-0,278	-13,0	23,6
+/-	128,6	0,020	0,9	0,1

HA in H₂O mit 0,1% Gentamicinsulfat

Durchschnitt	193,9	1,045	13,2	6,3	23.05.2001
+/-	5,4	0,065	0,8	0,0	
Durchschnitt	240,7	1,184	14,9	6,3	23.05.2001
+/-	65,0	0,061	0,8	0,0	
Durchschnitt	158,0	1,098	13,9	6,3	19.06.2001
+/-	7,7	0,078	1,0	0,0	
Durchschnitt	160,1	1,090	13,7	6,3	19.06.2001
+/-	7,5	0,057	0,7	0,0	

Durchschnitt	188,7	1,108	14,0	6,3
+/-	48,1	0,081	1,0	0,0

8. Anhang

HA in H₂O welches vorher mit HA gesättigt wurde

	Zählrate	Elekt. Mobilität	Zetapotential	Weite	Datum
Durchschnitt	752,2	-0,029	-0,4	6,3	23.05.2001
+/-	148,5	0,035	0,4	0,0	
Durchschnitt	752,2	-0,029	-0,4	6,3	23.05.2001
+/-	148,5	0,035	0,4	0,0	
Durchschnitt	755,5	-0,115	-1,5	6,3	23.05.2001
+/-	187,8	0,037	0,5	0,0	

Durchschnitt	753,3	-0,057	-0,7	6,3	
+/-	157,0	0,054	0,7	0,0	

HA in H₂O mit 0,5 mol Nasulfat

Durchschnitt	374,7	-1,404	-17,7	6,4	21.06.2001
+/-	136,1	0,130	1,6	0,0	
Durchschnitt	482,0	-1,463	-18,5	6,4	21.06.2001
+/-	142,1	0,064	0,8	0,0	
Durchschnitt	598,5	-1,439	-18,2	6,4	21.06.2001
+/-	227,6	0,104	1,3	0,0	

Durchschnitt	489,3	-1,436	-18,1	6,4	
+/-	191,7	0,101	1,3	0,0	

HA in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid

Durchschnitt	344,9	-0,135	-1,7	6,3	28.05.2001
+/-	73,5	0,021	0,3	0,0	
Durchschnitt	299,8	-0,135	-1,7	6,3	28.05.2001
+/-	46,7	0,049	0,6	0,0	
Durchschnitt	375,4	-0,061	-0,8	6,3	30.05.2001
+/-	68,4	0,029	0,4	0,0	
Durchschnitt	332,6	-0,340	-4,3	6,3	05.06.2001
+/-	133,4	0,030	0,4	0,0	
Durchschnitt	334,6	-0,298	-3,8	6,3	05.06.2001
+/-	72,6	0,024	0,3	0,0	
Durchschnitt	761,9	-0,186	-2,3	6,3	12.06.2001
+/-	130,0	0,021	0,3	0,0	
Durchschnitt	355,6	-0,191	-2,4	6,3	12.06.2001
+/-	22,3	0,015	0,2	0,0	

Durchschnitt	400,7	-0,192	-2,4	6,3	
+/-	171,5	0,095	1,2	0,0	

HA in H₂O mit 0,1% Vancomycinhydrochlorid & NaPO₄ - pH7

Durchschnitt	501,1	-2,104	-26,5	6,4	30.05.2001
+/-	174,8	0,132	1,7	0,0	

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr.-Ing. R. Thull für die Themenstellung und die Genehmigung jederzeit die Einrichtungen und Gerätschaften der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde benutzen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Reuther möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferates danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Uwe Gbureck und Dr. Michael Hofmann für die intensive fachliche Betreuung und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern Frau Maritta Baar und Herrn Reinhard Baar danke ich für die Unterstützung bis zum heutigen Tage.

Ebenso danke ich allen Leuten, die diese Arbeit durchlesen mussten, um nach Rechtschreib- und Grammatikfehlern zu suchen.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde danken, die mich im Rahmen meiner Arbeit tatkräftig unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Persönliches

05.09.1975

Kai-Uwe Felix Schimmang
geboren in Dresden
ledig

Mutter: Maritta Baar, geb. Niedtner
Zahnarzthelferin

Vater: Dr. Erich Schimmang
Anästhesist

Geschwister: Dr. Antje Tothfalvy, geb. Schimmang
Zahnärztin

Schulbildung

1982 - 1984

Grundschule, Döbeln

1984 - 1987

Grundschule St. Konrad, Ravensburg

1987 - 1990

Gymnasium St. Konrad, Ravensburg

1990 - 1993

Wilhelm-Realschule, Ravensburg

1993 - 1996

Edith-Stein-Schule, Gymnasium, Ravensburg
Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1996 - 1997

Anästhesiehelfer im OP des städtischen Krankenhauses
„14 Nothelfer“ in Weingarten

Studium

10 / 1997 Beginn des Studiums der Zahnmedizin
an der Universität Würzburg

10 / 1999 Naturwissenschaftliche Vorprüfung

04 / 2000 Zahnärztliche Vorprüfung

06 / 2003 Zahnärztliche Prüfung

07 / 2003 Approbation als Zahnarzt

Promotion

02 / 2001 Aufnahme einer experimentellen Dissertation
an der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin
und der Zahnheilkunde der Universität Würzburg

Berufliche Tätigkeit

seit Vorbereitungsassistent in einer niedergelassenen
12 / 2003 Praxis in München

