

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
der Universität Würzburg
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. B. Klaiber

**Entwicklung und materialwissenschaftliche Untersuchungen von
Calcium- und Magnesiumphosphat-Biozementen**

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

vorgelegt von

Melanie Blank
Würzburg, Mai 2009

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Referent: Priv.- Doz. Dr. U. Gbureck

Koreferent: Prof. Dr.med. Dr. med. dent. A. Kübler

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.09

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Kenntnisstand	5
2.1 Vorkommen und Verwendung von Calciumphosphaten.....	5
2.2 Verwendung und Vorkommen von Magnesiumphosphat und dessen Zemente	7
2.3 Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoffe.....	9
2.4 Eigenschaften von Calciumphosphatzementen.....	11
2.5 Calciumphosphat-Zemente in vivo und in vitro.....	13
2.6 Magnesiumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoffe	15
2.7 Eigenschaften von Zementen und Keramiken mit Magnesiumanteil	16
2.8 Zemente mit Magnesiumanteil in vitro und in vivo.....	16
2.9 Klinische Anforderungen an Knochenersatzwerkstoffe	17
2.9.1 Bestimmung der klinisch relevanten Abbindezeiten.....	17
2.9.2 Injizierbarkeit von Knochenzementen	19
3. Material und Methode	22
3.1 Herstellung der Zementedukte	22
3.2 Herstellung der Probenkörper	23
3.3 Druckfestigkeit.....	24
3.4 Abbindezeit der verschiedenen Zemente	25
3.5 Messung des pH-Wertes der Zementpaste	26
3.6 Phasenzusammensetzung durch Röntgendiffraktometrie (XRD)	27
3.7 Partikelgrößenbestimmung.....	28
3.8 Bestimmung der Dichte	28
3.9 Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Zemente aus thermomechanisch aktiviertem Hydroxylapatit	30
4.1.1 Druckfestigkeit und Abbindezeit der Zemente	31
4.1.2 Phasenzusammensetzung nach Aushärtung	32
4.1.3 pH-Wert-Verlauf in der Zementpaste	33
4.1.4 Mikrostruktur der Zemente.....	34

4.2 Zemente aus magnesiumdotiertem Tricalciumphosphat	35
4.2.1 Druckfestigkeit und Dichte der Zemente	38
4.2.2 Abbindezeiten	41
4.2.3 Ergebnisse des pH-Wert-Verlaufs	42
4.2.4 Phasenzusammensetzung nach Aushärtung	43
4.2.5 Mikrostruktur der abgebundenen Zemente	44
5. Diskussion	48
5.1. Zementherstellung.....	48
5.2 Abbindeverhalten der verschiedenen Zemente	51
5.3 Druckfestigkeit der verschiedenen Zemente	53
5.4 Der pH-Wert Verlauf während der Abbindereaktion	55
5.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse	56
6. Zusammenfassung.....	59
7. Literaturverzeichnis	60

Abkürzungen

DCPD	Calciumhydrogenphosphat Dihydrat; Brushit
HA	Hydroxylapatit
CDHA	calciumdefizitärer Hydroxylapatit
MCPM	Monocalciumphosphat Monohydrat
REM	Rasterelektronenmikroskop
TCP	Tricalciumphosphat
TTCP	Tetracalciumphosphat
XRD	X-ray diffraction (Röntgendiffraktometrie)
MPC	Magnesiumphosphat-Zement
PLR	Pulver / Flüssigkeitsverhältnis

1. Einleitung und Problemstellung

Die Trepanation des Schädeldachs gehört sicherlich zu den ältesten und bekanntesten Operationstechniken und wurde bereits in prähistorischer Zeit fast weltweit praktiziert. So wurde beispielsweise in den peruanischen Anden ein 4000 Jahre alter Schädel gefunden, dessen frontaler Defekt mit einer 1 mm dicken Goldplatte bedeckt war ^[1]. Die erste schriftliche Erwähnung einer Schädeldachrekonstruktion geht auf Fallopius (1523 – 1562) zurück, der zu Gold als Knochenersatzmaterial riet ^[2]. Eine erste experimentelle Auseinandersetzung mit der Frage nach geeigneten Knochenersatzmaterialien fand ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts statt, und als einer der Ersten führte Ollier mit Tierstudien zu diesem Thema Begriffe wie autogen, allogen und xenogen zur Kategorisierung von Knochentransplantaten ein ^[3,4]. Einen ersten akzeptablen Knochenersatz fand man erst Ende des 19. Jahrhunderts, mit der aufkommenden zahnärztlichen Prothetik wurde von Martin die erste Immediatprothese eingesetzt ^[5].

100 Jahre später gilt der Einsatz von autogenen Knochentransplantaten immer noch als die beste Methode in Bezug auf das Einwachsverhalten und die Wiederherstellung der biologischen Funktion ^[5]. Doch der lang gehegte Wunsch der Chirurgen, für knöcherne Rekonstruktionen ausschließlich patientenfremde Materialien zu verwenden, führte in der Zwischenzeit zur Entwicklung einer ganzen Reihe von synthetischen und biologischen Surrogaten. Über 100 unterschiedliche Substanzen werden heutzutage von verschiedenen Herstellern als Knochenersatzmaterialien angeboten, und das Spektrum reicht von hinreichend bekannten Keramiken aus Hydroxylapatit (HA) über Metalle und Kunststoffe bis zu Kombinationspräparaten ^[6].

Die Anforderungen an einen synthetischen Knochenersatzwerkstoff sind vielfältig. Bei einem idealen Verlauf der Knochendefektheilung ist es wünschenswert, dass die Knochenersatzmaterialien langsam durch körpereigenen, natürlich gewachsenen Knochen ersetzt werden. Ein solches Material sollte gut verfügbar sein, darf kein Infektionsrisiko mit sich bringen (Sterilisierbarkeit), sollte ein-

fach zu verarbeiten sein, eine hohe Biokompatibilität besitzen, osteokonduktiv und osteostimulativ sein, den Knochendefekt ausreichend stabilisieren und letztlich in einem überschaubaren Zeitraum unter Beibehaltung der Stabilität resorbierbar sein ^[7]. Ein abbaubares Implantat hätte weiterhin die Aufgabe wie ein Platzhalter zu wirken, den Knochendefekt zum Weichgewebe hin abzuschirmen und so die Regeneration des Knochens zu ermöglichen.

Calciumphosphat-Keramiken werden bereits seit mehr als 30 Jahren intensiv erforscht, sie haben eine gute Biokompatibilität, sind atoxisch, nicht immunogen, nicht kanzerogen, nicht teratogen und haben eine enge chemische und kristallografische Verwandtschaft zum natürlichen Knochen ^[7]. Zu ihren Hauptvertretern gehören die Tricalciumphosphat-Keramiken (TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), die den Vorteil einer schnelleren Bioabbaubarkeit gegenüber HA-Keramiken haben, und als β -TCP besonders als Knochenaufbaumaterial geeignet sind ^[7]. Ein kommerziell erhältliches Knochenersatzmaterial auf β -TCP-Basis ist etwa Cerasorb[®] (Curasan Pharma GmbH, Kleinostheim) mit Indikationen in der Parodontalchirurgie sowie der dentoalveolären und die präprothetischen Chirurgie ^[8,9]. Es ist als Granulat erhältlich, hat eine Partikelgröße von 50 bis 2000 μm , eine Porosität von bis zu 75 %, ist zu > 99 % phasenrein und wird sehr langsam resorbiert. Der Abbau beruht überwiegend auf der chemischen Löslichkeit und führt am Applikationsort in vivo und in vitro nicht zu zellschädigenden und unphysiologischen pH-Wert-Veränderungen ^[10]. Diese physikochemische Löslichkeit wird unterstützt durch den Abbau durch Riesenzellen, Osteoklasten und Makrophagen ^[11,12,13]. Damit werden bestehende Lücken in den Porenverbindungen erweitert und geschlossene interporöse Septen durchbrochen. Je nach Größe der Porositäten ist das Resultat im Vergleich mit anderen porösen Keramiken ein schnellerer knöcherner Durchbau. Gemäß wissenschaftlichen Studien entspricht die Festigkeit des neu gebildeten Knochens innerhalb des Implantats bereits nach drei Monaten der des humanen Knochens außerhalb des Implantates. Der neue Knochen außerhalb des Implantates erreicht nach drei Monaten 80 % und nach sechs Monaten 95 % der Festigkeit des umgebenden Lagerknochens. Das nachweisbare Calcium-Phosphat-

Verhältnis des neu gebildeten Knochens entspricht sowohl intra- als auch periimplantär bereits nach drei Monaten nahezu dem des umgebenden Knochens ^[10].

TCP-Granulate zeigen eine mangelnde mechanische Stabilität der Werkstoffe am Anwendungsort, sodass nur mehrseitig von Knochen umgebene Defekte hiermit versorgt werden können. Mechanisch stabile und resorbierbare Calciumphosphat-Werkstoffe sind durch eine Zementabbindereaktion zugänglich. Ein von Lemáitre et al. auf der Basis von β -TCP und MCPM entwickelter Calciumphosphatzement lässt etwa Brushit ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) als Endprodukt der Abbindereaktion entstehen ^[14], welches in vivo innerhalb von 3 Monaten resorbiert und durch neu gebildeten Knochen ersetzt werden kann ^[15]. Im Gegensatz zu den Hydroxylapatit-bildenden Zementen ist Brushit als Ergebnis der Abbindereaktion von β -TCP-Zementen unter physiologischen Bedingungen besser resorbierbar ^[16], da es eine wesentlich höhere Löslichkeit bei einem pH-Wert von 7,4 als HA besitzt. Das Löslichkeits- und Resorptionsverhalten von Brushitzementen liegt bis zu 10- bis 15-mal höher als bei HA ^[17].

Nachteilig bei Brushit-Zementen ist die sehr schnell verlaufende Abbindereaktion, bedingt durch die hohe Kristallwachstumsrate von Brushit, die eine klinische Handhabung erschwert. Zur Einstellung akzeptabler Abbindezeiten im Bereich von 5-10min ist die Verwendung von Abbindeverzögerer, wie etwa Citrate, Sulfate und Pyrophosphate notwendig, ^[18]. Diese können in der Zementflüssigkeit gelöst sein oder dem Zementpulver als Feststoff zugegeben werden. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, in wie weit sich Magnesium-substituierte Tricalciumphosphate für die Herstellung von Brushit-Zementen eignen. Hierzu wurden Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{Ca}_x\text{Mg}_y(\text{PO}_4)_2$ ($x+y = 3$) durch Sinterung hergestellt und mit Zitronensäure zur Reaktion gebracht. Die Eigenschaften der entstehenden Zemente, wie Abbindezeit, Druckfestigkeit, Phasenzusammensetzung und pH-Wert wurden ermittelt und mit denen eines nicht-modifizierten Brushit-Zements sowie eines Hydroxylapatit-Zements verglichen.

2. Kenntnisstand

2.1 Vorkommen und Verwendung von Calciumphosphaten

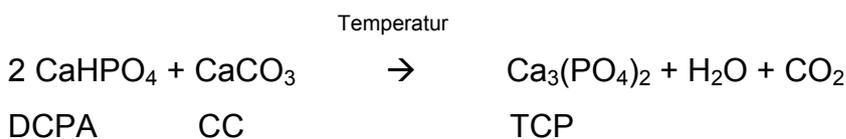
In lebenden Organismen vorkommende Mineralien, wie Calciumcarbonat, hydratisiertes Siliciumdioxid und auch Calciumphosphat, werden von verschiedenen Lebewesen durch Biomineralisation zum Aufbau von Schuppen, Stacheln, Muschelschalen, Schneckengehäusen oder Endoskeletten eingesetzt ^[19]. In biologischen Systemen liegt Calciumphosphat als Hydroxylapatit in Knochen und im Zahnschmelz vor ^[20]. Da Knochen zu 60 bis 70 % und Zahnschmelz zu 98 % aus dem Calciumphosphat Hydroxylapatit besteht ^[21], bietet es sich als Knochenersatzwerkstoff an. Calciumphosphatmineralien, wie beispielsweise Phosphorit ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), sind wichtige Ausgangsstoffe zur Herstellung von Phosphatdüngemitteln wie Calciumdihydrogenphosphat ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) ^[22].

Calciumphosphate leiten sich von Orthophosphorsäure (H_3PO_4) ab, welche als dreibasige mittelstarke Säure je nach pH-Wert zu H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} Ionen und H^+ -Protonen dissoziiert. Calciumphosphate können synthetisch durch das Ausfällen aus einer wässrigen Lösung bei Raumtemperatur (low-temperature-Verfahren) oder durch einen Sinterprozess (high-temperature-Verfahren) gewonnen werden ^[23]. Gefällte Calciumorthophosphate werden als Basis für die Herstellung gesinterter Calciumphosphate verwendet. Lösliches Monocalciumphosphat (MCPM, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) wird im stark sauren Milieu durch Reaktion von Phosphorsäure mit Calciumionen hergestellt. Wegen fehlender Biokompatibilität findet MCPM ausschließlich zusammen mit basischen Calciumphosphaten in bruschitbildenden Knochenzementen wie α -TCP ^[24] oder β -TCP ^[25] Verwendung. Calciumhydrogenphosphat (DCPA, Monetit, CaHPO_4) hingegen ist biokompatibel, biodegradierbar und im Frakturkallus, möglicherweise auch im Knochen, enthalten ^[26,27].

Das biokompatible, biodegradierbare und osteokonduktive Dicalciumhydrogenphosphat Didydrat (DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ist Bestandteil des Knochens und des Frakturkallus ^[27]. Es kann durch seine Meta-

stabilität als DCPA (pH-Wert < 6), Octocalciumphosphat (OCP) (pH-Wert 6-7) oder als HA (pH-Wert > 7) vorliegen. In vivo erfolgt entweder eine Umwandlung zu gefällttem HA oder die Biodegradation und der knöchernen Ersatz^[17]. Durch Präzipitation aus einer flüssigen Phase entsteht bei einem pH-Wert > 7 gefällttes HA (HA_P), welches im molaren Ca/P-Verhältnis zwischen 1.50 und 1.67 variieren kann, und mit dem Ca/P-Verhältnis von 1.50 als calciumarmes HA (engl.: calcium deficient HA (CDHA)) bezeichnet wird. HA_P ähnelt dem Apatit des natürlichen Knochens und beinhaltet zusätzlich durch Carbonat und Magnesiumionen verursachte Verunreinigungen^[21].

Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Calciumphosphatzementen sind gesinterte Calciumphosphate. Die Herstellung von Tricalciumphosphat (TCP) erfolgt durch Sinterung eines Pulvergemisches nach der Reaktion:



Durch Variation der Temperatur während des Sinterprozesses entsteht entweder die Niedrigtemperaturmodifikation β -TCP oder die metastabile Hochtemperaturmodifikation α -TCP; die Umwandlungstemperatur beträgt 1125 °C^[32]. β -TCP, auch als Whitlockit bezeichnet, wird durch Sinterung bei Temperaturen über 650 °C gewonnen und kann durch einen erneuten Sinterprozess reversibel in α -TCP umgewandelt werden. Tierexperimentell wurde ein Abbau des β -TCP und α -TCP mit Ersatz durch Knochen innerhalb von 1,5 Jahren beobachtet^[28]. Die höhere Löslichkeit der thermodynamisch instabilen α -TCP führt in wässrigen Elektrolyten zu einer Phasenumwandlung zu calciumarmem HA, welches deutlich schlechter löslich ist als TCP^[29]. Diese Eigenschaft wird zur Herstellung von apatitbildenden Calciumphosphatzementen genutzt^[23].

Durch Mischung verschiedener Calciumphosphate, wie z.B. Calciumoxid (CaO) und Calciumhydrogenphosphat (CaHPO₄), und anschließende Sinterung bei Temperaturen über 700 °C wird HA (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) hergestellt. HA zeigt eine

ausgeprägte kristalline Struktur, ist ein biokompatibles Calciumphosphat und in wässrigen Lösungen nur schwer löslich. Da die Degradation von gesintertem HA in Dekaden und nicht in Jahren angegeben wird, gilt es als nicht degradierbar ^[21]. HA kommt in seiner stöchiometrischen Reinform in der Natur nicht vor, wird aber sowohl als Volumenmaterial als auch als aktive Beschichtung auf Implantaten im Bereich der Chirurgie oder Zahnmedizin verwendet ^[30, 31].

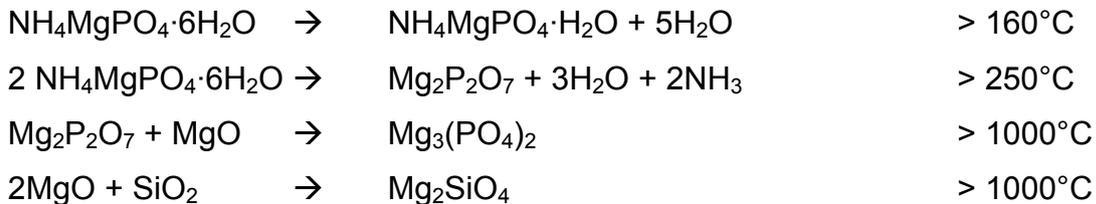
Durch Calcinierung von gefällttem HA mit einem Ca/P-Verhältnis von < 1.67 bei Temperaturen über 700 °C wird biphasisches Calciumphosphat (BCP) gewonnen. Das dabei entstehende Produkt enthält β -TCP und HA als Phasen. Im Vergleich zu den Eigenschaften von aus reinem HA oder β -TCP bestehenden Materialien nehmen die mechanischen Eigenschaften und die Biokompatibilität dieses biphasischen Werkstoffes eine Zwischenstellung ein, wobei diese durch Variation der Anteile beeinflusst werden können ^[32].

2.2 Verwendung und Vorkommen von Magnesiumphosphat und dessen Zementen

Phosphatgebundene Einbettmassen sind in der Dentaltechnik das meist verwendete Material zur Herstellung von Zahnersatz. Aufgrund ihrer Temperaturbeständigkeit erfolgt mit ihnen die Herstellung von Kronen und Brücken über das Wachsausschmelzverfahren ^[33]. Die verwendeten Einbettmassen bestehen aus dem Binder Magnesiumoxid und Ammoniumdihydrogenphosphat sowie den SiO₂-Modifikationen Quarz und Cristobalit als Füllstoffe, wobei manche Einbettmassen zusätzlich Graphitpulver enthalten ^[34]. Nach dem Anmischen mit einem wässrigen Kieselsol erfolgt die Verfestigung bei Raumtemperatur zu Struvit (NH₄MgPO₄·6H₂O) nach folgender Reaktionsgleichung ^[34,35]:

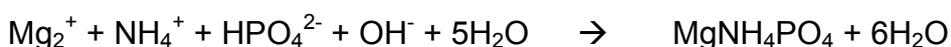


Es kommt beim anschließenden Vorwärmprozess im Ofen unter Abspaltung von Wasser und Ammoniak zur Bildung von Magnesiumpyrophosphat, während bei Temperaturen von über 1000°C das überschüssige Magnesiumoxid weiter mit Phosphat beziehungsweise Silikat reagiert ^[34]:



Struvit stellt ebenfalls eine biologische Calcifizierung dar und wird in etwa 11 % aller Nierensteine als Infektstein gefunden, wofür die Ernährung und die Aufnahme von steinbildenden Nahrungsmittelbestandteilen verantwortlich sind. Wenn ureaseproduzierende Bakterien bei einer Harnwegsinfektion vorliegen, kommt es zur Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid durch Urease, wodurch sich der pH-Wert in den alkalischen Bereich verschiebt und somit die Präzipitation von Phosphat, Carbonat und Magnesium fördert ^[36,37,38]. Hieraus entstehen die sogenannten Infekt- oder Struvit-Steine, entweder als reine Struvit-Steine oder zusammen mit Bakterien, einer Eiweißmatrix und Leukozyten.

Beim Betrieb von Klär- und GÜlleaufbereitungsanlagen kann es teilweise zu so hohen Konzentrationen von Ammonium-, Magnesium- und Phosphationen kommen, dass die Sättigungskonzentrationen von Struvit überschritten werden und es zur Bildung von Struvit-Belägen kommt ^[33]. Die Fällung von Magnesium-Ammonium-Phosphat wird auf Kläranlagen gezielt zur Eliminierung von Stickstoff und Phosphat eingesetzt, so dass sich folgende Reaktionsgleichung zur Bildung von Magnesium-Ammonium-Phosphat ergibt ^[39]:



Neben dem Vorkommen von Struvit als Infektstein und als Resultat von Fällungsprozessen in Kläranlagen wird zum Beispiel Magnesiumphosphatzement auch als Baumaterial eingesetzt. Aufgrund der geringeren alkalischen Eigenschaften von Magnesiumphosphatzement gegenüber Portlandzement ist dieser besser geeignet für mit Naturfasern armierte Bauteile, da Naturfasern in Verbindung mit Portlandzement aufgrund des höheren pH-Werts abgebaut werden ^[33]. Magnesiumphosphatzement eignet sich wegen seiner hohen Frühfestigkeit und schnellen Erstarrung besonders für die Reparatur von Landebahnen und viel befahrenen Brücken.

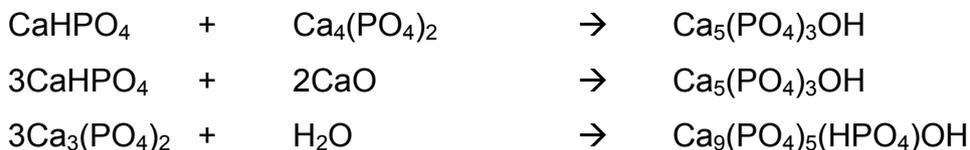
2.3 Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoffe

Erstmals von Chow 1986 beschrieben, wurden bis heute verschiedene Calciumphosphatzemente in den Medizinproduktmarkt eingeführt. In klinischen Untersuchungen konnten sowohl die Biokompatibilität der Zemente als auch die knöcherne Einheilung am Anwendungsort belegt werden ^[40,41]. Calciumphosphat-Zemente besitzen ein hohes klinisches Anwendungspotential, da sie bei der Rekonstruktion angeborener oder erworbener Knochendefekte im Dentalbereich sowie in der Orthopädie und maxillofacialen Chirurgie Verwendung finden ^[42]. Für den Knochenersatz werden Werkstoffe auf Calciumphosphat-Basis verwendet, wobei derzeit HA favorisiert wird, das die mineralische Komponente der Zahn- und Knochenhartsubstanz darstellt ^[43].

Calciumphosphat-Zemente bestehen aus ein- oder mehrkomponentigen Pulvermischungen verschiedener Calciumorthophosphate, die durch Einmischen einer wässrigen Lösung eine formbare Paste bilden, welche mit der Hand oder mit der Spritze appliziert werden kann. Durch eine Kombination aus temperaturabhängigen Lösungs- und Fällungsprozessen binden die Zemente in situ ab ^[44]. Die Art des Reaktionsprodukts und dessen Bildungsrate werden durch den pH-Wert des Reaktionsgemisches, die Verarbeitungs- und Aushärtungstemperatur sowie durch die thermodynamische und kinetische Löslichkeit der Ausgangssubstanzen bestimmt ^[45]. Abhängig von der Art der eingesetzten Ausgangsstoffe und dem jeweiligen pH-Wert der Zementpaste können aus den in

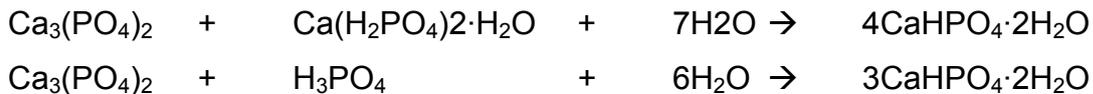
der Literatur beschriebenen Zementkomponenten MCPM, wasserfreiem Calciumhydrogenphosphat Monetit (DCPA) bzw. dem entsprechenden Dihydrat DCPD, Octacalciumphosphat (OCP), α -TCP oder β -TCP und Tetracalciumphosphat (TTCP) verschiedene Reaktionsprodukte entstehen ^[46]. Dem Abbindeverhalten von Calciumphosphat-Zementen als treibende Kräfte für den Reaktionsmechanismus liegen die pH-Wert-abhängige Stabilität und die Löslichkeit der verschiedenen Verbindungen zugrunde ^[47]. Bei Raumtemperatur in wässrigen Medien existieren zwei stabile Phasen im thermodynamischen Gleichgewicht: bei einem pH-Wert über 4.2 bildet sich HA als stabile Phase, bei einem pH-Wert von < 4.2 DCPD ^[44].

Bei pH-Werten der Zementpaste über 4.2 wird als Reaktionsprodukt HA gebildet, weil es in diesem Bereich das am wenigsten lösliche Calciumphosphat ist ^[48]. Als Edukte werden basische Calciumphosphate verwendet, wie TTCP ^[49,50,51] oder Calciumoxid ^[52,53] und leicht saure (DCPA, DCPD oder OCP ^[54]). Alternativ können einkomponentige Zemente aus α -TCP erhalten werden, die gemäß der folgenden Reaktionsgleichungen zu calciumarmem HA abbinden:



Voraussetzung für die Ausfällung des HA ist eine ausreichende thermodynamische Löslichkeit der Edukte. Bei TTCP-Partikeln wird die Reaktivität aufgrund der Bildung einer schwerlöslichen HA-Schicht an der Oberfläche durch Luftfeuchte stark herabgesetzt ^[55].

DCPD bildet sich, wenn der Lösungs-Präzipitations-Prozess durch Zugabe von sauren Calciumphosphaten oder Phosphorsäure bei einem pH-Wert unter 4.2 stattfindet ^[56,57,58]. Mögliche Eduktkombinationen für die Herstellung eines bruschitbildenden Zementes sind β -TCP + MCPM ^[59], TTCP + MCPM + CaO oder β -TCP + H_3PO_4 ^[60]. DCPD entsteht aus TCP mit sauren Verbindungen:



Während des Abbindens der Zementpaste nähert sich der pH-Wert langsam dem Gleichgewicht der Komponenten. DCPD ist osteokonduktiv, injizierbar, härtet unter physiologischen Bedingungen aus und ist biokompatibel ^[61]. Ein Vorteil von DCPD liegt in seiner thermodynamischen Resorption in physiologischem Milieu, es wird daher schneller degradiert als apatitbildender Zement. Apatit hingegen weist eine deutlich höhere Festigkeit auf und die Degradation kann rein über Osteoklastenaktivität geschehen ^[62].

2.4 Eigenschaften von Calciumphosphatzementen

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Abbindereaktion hängt von der kinetischen Löslichkeit und der Kristallbildungsrate ab. Die Festigkeit ist von vielen Faktoren abhängig, wie Korngröße- und Verteilung der Zementbestandteile, deren Packungsdichte, der Umsetzungsrate bei der Abbindereaktion, dem Herstellungsverfahren, der Prüfmethode oder der Lagerung der Proben.

Die kinetische Löslichkeit kann durch Mahlung der Zementedukte und die dadurch hervorgerufene Vergrößerung der spezifischen Oberfläche verbessert werden ^[63,64]. Eine Möglichkeit zur Steigerung der thermodynamischen Löslichkeit von Calciumphosphaten liegt in der mechanischen Aktivierung der Verbindungen durch einen hochenergetischen Mahlvorgang, wobei der Energieertrag in das Mahlgut so groß ist, dass es neben der Zerkleinerung der Partikel noch zu einer teilweisen Amorphisierung der Calciumphosphate kommt ^[48]. Im Gegensatz zu den kristallinen, durch Sinterung erhaltenen Ausgangsstoffen weisen diese amorphen Domänen im Pulver eine höhere Lösungsrate und ein höheres Löslichkeitsprodukt auf und zeigen damit eine schnellere Abbindereaktion in Zementformulierungen ^[65,66,67,68,69]. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung und Hinzugabe von Abbindebeschleunigern wie Phosphorsäure und Alkaliphosphaten, da die Bildungsrate von HA in wässriger Phase 2.7×10^{-7} mol

$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ $\text{min}^{-1} \text{m}^{-2}$ beträgt ^[70,71,72]. Die möglichst ideale Abbindezeit ist für die klinische Anwendbarkeit notwendig. Klinisch akzeptable Abbindezeiten liegen im Bereich von 5-10 Minuten^[48].

Im Gegensatz zu HA besitzt DCPD eine wesentlich höhere Bildungsrate von $3.32 \times 10^{-4} \text{ mol DCPD min}^{-1} \text{m}^{-2}$ ^[48], wodurch diese Zemente zur Einstellung klinisch akzeptabler Abbindezeiten von > 5 Minuten mit Hilfe von Abbindeverzögerern wie Pyrophosphaten, Citraten oder Sulfaten in ihrer Abbindereaktion verlangsamt werden müssen ^[18,73]. Der Vorteil dieser Zemente liegt in ihrer thermodynamischen Löslichkeit im physiologischen pH-Bereich, so dass auch größere Implantatstrukturen chemisch volumenresorbierbar sind. Nach Auslagerung in wässrigen Elektrolyten können DCPD-Zemente in Abhängigkeit von den Auslagerungsbedingungen entweder der Hydrolyse und Auflösung unterliegen oder eine Phasenumwandlung zum thermodynamisch stabileren HA in Folge eines Lösungs / Präzipitationsprozesses zeigen ^[60], teilweise begleitet durch einen makroskopischen Zerfall des Zementgefüges. Eine Auflösung erfordert die Untersättigung des wässrigen Milieus im Hinblick auf Ca^{2+} - und HPO_4^{2-} Ionen.

Die Festigkeitswerte für HA-Zemente werden in der Literatur von 20 MPa bis 180 MPa angegeben. Ein Vergleich dieser Werte ist äußerst schwierig, da diese von vielen Faktoren abhängen, wie Korngröße und Verteilung der Zementbestandteile, deren Packungsdichte, der Umsetzungsrate bei der Abbindereaktion, dem Herstellungsverfahren, der Prüfmethode oder der Lagerung der Proben. Nur der Zusammenhang zwischen der Porosität und der Festigkeit von Calciumphosphat-Zementen ist einheitlich literaturbekannt ^[74], d.h. mit zunehmender Porosität nimmt die Druckfestigkeit von Calciumphosphatzementen, unabhängig von der Zementmatrix, exponentiell ab.

Wenn Calciumphosphatzemente als Knochenersatzmaterialien oder zur Verankerung von Implantaten im menschlichen Körper eingesetzt werden, stehen sie im direkten Kontakt zum menschlichen Knochen. Demzufolge sollten die Ze-

mente in ihren mechanischen Eigenschaften denen von menschlichem, trabekulärem Knochen entsprechen, deren Druckfestigkeit bei circa 10 MPa liegt ^[75]. Die mechanischen Eigenschaften von Calciumphosphatzementen sind allerdings nur bei Druckbelastungen ausreichend hoch ^[76] und in der Praxis geringer als die von Knochen, Zähnen oder Calciumorthophosphat-Biokeramiken ^[77]. Die Zugfestigkeit von HA-Zementen liegt bei 16 MPa ^[78], während bruschitbildende Zemente eine Festigkeit von 10 MPa erreichen ^[79]. DCPD-Zemente haben eine wesentlich geringere Festigkeit als HA-Zemente. Die erreichbaren Druckfestigkeiten für DCPD-Zemente liegen zwischen 15 MPa und 25 MPa ^[74].

2.5 Calciumphosphat-Zemente in vivo und in vitro

Knochenersatzmaterialien auf Calciumphosphatbasis, wie sie in der Orthopädie und Unfallchirurgie eingesetzt werden, wirken als osteokonduktive Matrix, bei geeigneter Implantation kann der Knochen direkt auf die Keramikoberfläche aufwachsen ^[80].

HA-bildende Zemente können als Knochenersatzwerkstoffe im craniofacialen bzw. maxillofacialen Bereich und der Orbitaregion eingesetzt werden ^[81,82]. In vivo sind HA-bildende Zemente unter normalen physiologischen Bedingungen nicht löslich, da physiologische Flüssigkeiten wie beispielsweise Speichel oder Blut von HA übersättigt sind. Im sauren Milieu, wie es von Osteoklasten oder säureproduzierenden Zellen gebildet wird, findet eine Resorption des Werkstoffes von der Oberfläche her statt ^[83]. Durch den Einfluss von NaHCO_3 kann die Apatitstruktur durch Carbonationen modifiziert werden und die Löslichkeit wird erhöht, was einen Anstieg der Resorption durch Osteoklasten zur Folge hat ^[84].

Einen aus 89 % α -TCP und 11 % DCPD hergestellten Zement verwendeten Kurashina et al. zur Herstellung eines in vitro ausgehärteten Prüfkörpers und implantierten diesen in die Mandibula von Kaninchen ^[85]. Der Zementzylinder wurde mittels Schrauben primär fixiert, und histologisch betrachtet zeigte sich nach einem Monat eine Knochenneubildung in Spalträumen zwischen Knochen

und CPC. Vor allem auf der Zementoberfläche, im direkten Kontakt zu dem Knochen, bildete sich neuer Knochen. Die Zementoberfläche war glatt und wies keine Anzeichen einer entzündlichen Reaktion auf. Mit Hilfe der Mikroradiographie konnte der direkte Kontakt zwischen neu gebildetem Knochen und dem Zement bestätigt werden. Nach 3 Monaten war der größte Teil des Spaltraumes mit unreifem Knochen bedeckt; nach 6 Monaten überzog reifer Knochen die gesamte Zementoberfläche. Die Implantate fingen an zu resorbieren und sich durch Knochen zu ersetzen.

Werden DCPD-Zemente in wässrigen Elektrolyten ausgelagert, so können sie abhängig von den Auslagerungsbedingungen entweder der Hydrolyse und Auflösung unterliegen oder es findet eine Phasenumwandlung zum thermodynamisch stabileren HA in Folge eines Lösungs-/Präzipitationsprozesses statt ^[60], teilweise begleitet durch einen makroskopischen Zerfall des Zementgefüges. Erforderlich für eine Auflösung ist die Untersättigung des wässrigen Milieus bezüglich der Ca^{2+} - und HPO_4^{-2} -Ionen, während bei Aufsättigung der Lösung im Hinblick auf HA eine Phasenumwandlung zu HA auftreten kann ^[17]. Das Degradationsverhalten von DCPD-Zement in vitro in bovinem Serum wurde von Grover et al. untersucht. Die Proben zeigten einen Masseverlust unter dynamischen Bedingungen bei täglichem Wechsel der Auslagerungsflüssigkeit von etwa 60-70 % nach 28 Tagen ^[17].

DCPD kann in vivo innerhalb von 3 Monaten resorbiert und durch neu gebildeten Knochen ersetzt werden ^[15]. Um eine restlose Reaktion von MCPM zu erreichen, wurde dem Zement ein geringer Überschuss an β -TCP beigefügt, so dass der ausgehärtete Zement aus einer Mischung von DCPD und einem Rest β -TCP bestand.

In vitro wurde untersucht, inwieweit die Partikelgröße Einfluss auf die Proliferation von Osteoblasten und Fibroblasten hat und wie überlebensfähig die Osteoblasten im β -TCP und DCPD sind. Von jedem Pulver wurde eine Charge mit einem hohen Anteil an Mikropartikeln $< 10 \mu\text{m}$ hergestellt. Es zeigte sich, dass die fein gemahlene Pulver die Osteoblasten deutlich negativer beein-

flussten als die großpartikelhaltigen Pulver. Bei den fein gemahlene Pulvern wirkte sich β -TCP am ungünstigsten auf die Zellen aus. Die überwiegend mikropartikelhaltigen Pulver führten zu einer stärkeren Abnahme der Proliferation, mit steigender Partikelkonzentration verringerte sich bei allen Partikeln die Osteoblastenproliferation. Eine Steigerung der Mikropartikelkonzentration resultierte in der verstärkten Hemmung der Fibroblastenproliferation ^[86].

2.6 Magnesiumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoffe

Calciumphosphat-Keramiken werden bereits seit mehr als 30 Jahren intensiv erforscht, haben eine sehr gute Biokompatibilität, sind atoxisch, nicht immunogen, nicht kanzerogen und nicht teratogen ^[7]. Magnesiumphosphatzemente bzw. modifizierte Calcium- und Magnesiumphosphatzemente sind zur Zeit noch nicht kommerziell erhältlich, allerdings liegt bereits eine Veröffentlichung vor, nach der TCP kombiniert mit Magnesium oder Zink zukünftig in der Orthopädie oder in der Zahnheilkunde eingesetzt werden könnte ^[87].

Um das Therapieziel der vollständigen Knochendefektheilung zu erreichen, muss vor allem gewährleistet sein, dass das Gefüge stabil ist, ein homogenes Löslichkeitsverhalten vorliegt und eine Mikroporosität eine durchgängige vaskuläre Erschließung des Knochenaufbaumaterials ermöglicht. Weiterhin dürfen keine Fremdphasen vorhanden sein, die zu einem Zerfall des Gefüges führt, da ein Knochenaufbaumaterial mit den oben genannten Eigenschaften vollständig und simultan bei der Knochenneubildung resorbiert werden würde. Im Gegensatz zu HA-Zementen nimmt durch den Einbau von Magnesium in Calciumphosphatzementen die Kristallinität ab und die Löslichkeit steigt, wodurch der Abbau verstärkt wird ^[88,89]. β -TCP ist als Knochenaufbaumaterial besser geeignet als α -TCP, da α -TCP-Keramiken sich in einem flüssigen biologischen Milieu in nanokristalline HA-Partikel umwandeln ^[107].

Da Magnesium ein sehr wichtiges Element im menschlichen Körper darstellt, ein Faktor für die qualitativen Änderungen in der Knochenmatrix ist und zur Abnahme von Osteoblasten führt, könnte ein Zusatz von Magnesium zu TCP-

Zement die Resorption des TCP verlangsamen ^[87] und ein besseres Einwachsen des Knochens in das Knochenersatzmaterial ermöglichen.

2.7 Eigenschaften von Zementen und Keramiken mit Magnesiumanteil

Wichtige Eigenschaften von Knochenersatzzementen sind vor allem die Druck- und Zugfestigkeit, die Porosität, die Abbindezeit des Zements, Bioaktivität ^[90] und eine Beschaffenheit, die der Knochentextur, in die sie implantiert werden soll, entspricht ^[91]. M. Gibebra et al. untersuchten als Zementkomponenten $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MgO und $\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$. Sie formten Zylinder mit den Maßen 6 mm × 12 mm und lagerten sie für einen Tag in 37 ° C warmer Ringer-Lösung, um anschließend die Druckfestigkeit zu messen. Weiterhin bestimmten sie die Abbindezeiten mit Hilfe einer Gilmore-Nadel. Bei den Zementkomponenten $\text{CaMg}_2(\text{PO}_4)_2$, kombiniert mit MCPM und MgO mit einem Pulver-Wasser-Verhältnis von 0.5 erhärtete nach 4 Minuten und war nach 10 Minuten fest. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu verlangsamen, wurde 50 Prozent Glycerol zugegeben. Die Zylinder erreichten eine Druckfestigkeit von 6.8 MPa und eine Zugspannungsbelastbarkeit von 1.4 MPa ^[92].

2.8 Zemente mit Magnesiumanteil in vitro und in vivo

Die Zugabe von Mg zu TCP erhöhte bei in-vitro-Untersuchungen die thermische Stabilität von β -TCP bei einer Sinterung über 1100 ° C, verhinderte die Bildung von α -TCP und führte in Kombination mit Zn zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit von 24.0 MPa auf 77.2 MPa ^[87]. Da β -TCP als Knochenaufbaumaterial sehr gut geeignet ist, bietet sich daher die Kombination mit Magnesium besonders an. Die Anwesenheit von Magnesium erleichtert die Adhäsion von Zellen an den Zement, erhöht seine Druckbelastbarkeit, reduziert die Löslichkeit und sorgt für gute Zellinteraktion ^[87].

In einer in-vivo-Untersuchung von Driessens et al. ^[93] wurde unter anderem ein Zement aus DCP, MgO und $\text{MgHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hergestellt. Aus dem Zement wurden Zylinder mit den Maßen 6 mm × 12 mm geformt, mit einer Gaze aus rostfreiem Stahl ummantelt und Ratten implantiert. Nach 1, 2, 4 und 8 Wochen

wurden die Implantate den Versuchstieren entnommen und untersucht. Einzig bei dem mit Magnesium versetzten Implantat nahm die Druckbelastbarkeit von anfänglich 11 MPa auf 3 MPa nach 8 Wochen kontinuierlich ab. Die Zugbelastbarkeit fiel innerhalb von 8 Wochen von 3,7 MPa auf 0,8 MPa ab. Die chemische Untersuchung nach 8 Wochen ergab, dass der Magnesiumphosphatzement einen Abbau des Magnesiums um 3,76 % und des Carbonats um 0,786 % verzeichnete. Die XRD-Analyse der Implantate zeigte eine verzögerte Umsetzung von DCP zu Apatit.

2.9 Klinische Anforderungen an Knochenersatzwerkstoffe

2.9.1 Bestimmung der klinisch relevanten Abbindezeiten

Idealerweise sollten gute mechanische Eigenschaften ein paar Minuten nach der initialen Abbindezeit vorhanden sein ^[94]. Mit den Gillmore-Nadeln können die so genannte initiale Abbindezeit (I) und die finale Abbindezeit (F) von Knochenersatzzementen bestimmt werden ^[46]. Khairoun und Ginebra formulierten eine Gebrauchsanweisung für Calciumphosphatzement, um eine klinische Anwendung möglich zu machen. Die initiale Abbindezeit wird durch eine dicke und leichte Nadel gemessen, während die finale Abbindezeit durch eine dünne und schwere Nadel erfolgt. Klinisch relevant ist, dass der Zement, bevor die initiale Abbindezeit abgelaufen ist, implantiert sein muss und dass die Wunde erst nach Ablauf der finalen Abbindezeit geschlossen werden darf. Zwischen den beiden Zeiten darf der Zement nicht verformt werden. Die Gefahr ist zu groß, dass sich Risse bilden ^[96]. Die Kohäsionszeit beschreibt die Zeit, in der der Chirurg die Möglichkeit hat, den Zement anzumischen und zu formen. Die Kohäsionszeit muss größer oder gleich eine Minute sein bei Abzug der initialen Abbindezeit. Die kürzeste zulässige Kohäsionszeit beträgt 2 Minuten, da das Anmischen des Zements etwa eine Minute erfordert ^[95]. Abbildung 1 stellt den zeitlichen Ablauf grafisch dar ^[96]. Die Anforderungen für eine klinische Verwendung der Zemente bestehen darin, dass die initiale Abbindezeit zwischen 3 und 8 Minuten dauern darf. Die finale Abbindezeit sollte nicht länger als 15 Minuten sein ^[97,98].

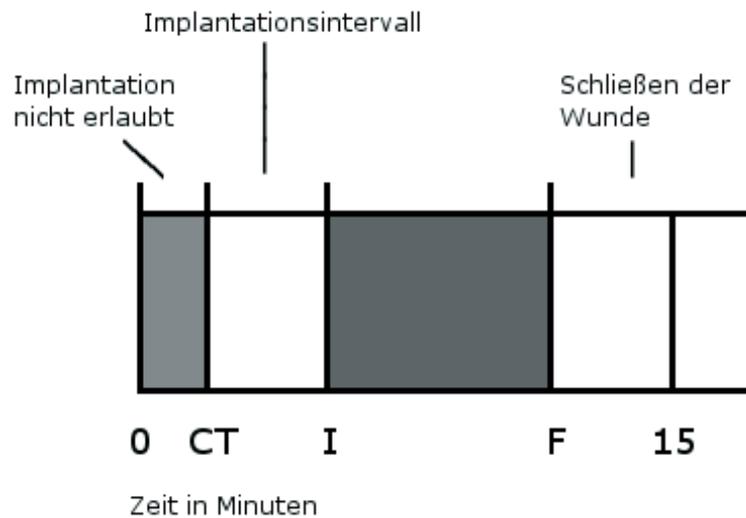


Abbildung 1: Diagramm nach Driessens et al zur klinisch relevanten Abbindezeit von Calciumorthosphosphaten: Kohäsionszeit (CT); Initiale Abbindezeit (I); Finale Abbindezeit (F).

Dabei gilt ^[97,98]:

$$\begin{aligned} 3 &\leq I < 8 \\ I - CT &\geq 1 \\ F &\leq 15 \end{aligned}$$

Für die Anwendung von Knochenersatzzementen im Dentalbereich sollte die initiale Abbindezeit 3 Minuten, bei orthopädischen Eingriffen 8 Minuten betragen ^[95]. In Tabelle 1 ist eine Auswahl an Anmischflüssigkeiten für Calciumphosphatzemente und deren initiale Abbindezeiten in Abhängigkeit vom Pulver-Flüssigkeitsverhältnis dargestellt ^[99].

Tabelle 1: Initiale Abbindezeit in Minuten in Abhängigkeit von der Anmischflüssigkeit und dem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis (aus ^[99]).

Anmischflüssigkeit	Pulver / Flüssigkeits-Verhältnis		
	3.3 g/ml	4 g/ml	5 g/ml
Wasser	6	3	< 2
100 mM Natriumcitrat	6	4	2.5
200 mM Natriumcitrat	9	4-5	3
500 mM Natriumcitrat	14	7	3-4
500 mM Citronensäure	7	5	3

Im Vergleich zu HA bildenden Zementen besitzen Bruschit bildende Zemente allerdings eine hohe Kristallwachstumsrate, so dass die Abbindezeit innerhalb weniger Sekunden ablaufen würde, wenn dem Zement nicht Abbindeverzögerer wie Pyrophosphate, Sulfate oder Citrate beigemischt würden. Mit Hilfe dieser Additive lassen sich Abbindezeiten von 3 bis 8 Minuten verwirklichen ^[18]. Tabelle 2 stellt die initiale und finale Abbindezeit für Bruschit bildende Zemente mit einer 0.5 molaren Konzentration der Anmischflüssigkeit dar, während Tabelle 3 dasselbe für eine 1 molare Konzentration aufzeigt, in Abhängigkeit vom Pulver-Flüssigkeitsverhältnis ^[100].

Tabelle 2: Initiale und Finale Abbindezeit in Minuten in Abhängigkeit von der Anmischflüssigkeit und dem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis bei einer 500mM Konzentration (aus ^[100]).

PLR [g/ml]	Natriumcitrat Initiale Abbindezeit [min]	Natriumcitrat Finale Abbindezeit [min]	Citronensäure Initiale Abbindezeit [min]	Citronensäure Finale Abbindezeit [min]
3.3	6.5±1.3	8.1±0.9	6.7±1.5	10.3±1.2
4.0	4.3±0.3	6.8±0.3	3.7±0.3	6.2±0.8
4.5	4.5±0.3	6.5±0.5	2.6±0.1	3.6±0.4
5.0	2.2±0.2	4.9±0.1	2.3±0.3	3.3±0.1

Tabelle 3: Initiale und Finale Abbindezeit in Minuten in Abhängigkeit von der Anmischflüssigkeit und dem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis bei einer 1 M Konzentration (aus ^[100]).

PLR [g/ml]	Natriumcitrat Initiale Abbindezeit [min]	Natriumcitrat Finale Abbindezeit [min]	Citronensäure Initiale Abbindezeit [min]	Citronensäure Finale Abbindezeit [min]
3.3	7.8±0.8	12.7±0.6	12.2±0.8	17.8±1.3
4.0	6.3±0.6	8.8±0.8	12.2±1.0	18.5±0.5
4.5	5.0±0.0	8.5±0.0	9.2±0.8	18.3±0.6
5.0	4.7±0.3	7.7±0.3	8.3±0.3	14.2±0.8

Sowohl für HA-bildende Zemente wie auch für Bruschit bildende Zemente lässt sich festhalten, dass eine Erhöhung des Pulver-Flüssigkeitsverhältnisses zu einer Reduzierung der Abbindezeit führt.

2.9.2 Injizierbarkeit von Knochenzementen

Die Injizierbarkeit von Knochenzementen ist eine weitere Voraussetzung für die klinische Anwendbarkeit. Sie stellt eine wichtige Eigenschaft von Zementen dar,

insofern diese durch das schmale Loch einer langen Nadel entweder mit der Hand oder einer Kraft von 100 N durchgedrückt werden können ohne vorher hart zu werden ^[95]. Die Injizierbarkeit von Knochenzementen hängt von der Viskosität, dem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis und der seit dem Anmischen des Zementes vergangenen Zeit ab ^[101,102]. Problematisch erscheint hierbei das sogenannte Filter-Pressen, welches sich dadurch auszeichnet, dass von dem angemischtem Zement in der Spritze eine dickflüssige Masse zurückbleibt und durch die Nadel eine dünnflüssige Masse durchgedrückt wird ^[95]. Um diesem Problem vorzubeugen ist eine gute Kohäsion des angemischtem Zements notwendig ^[96]. Diese kann unter anderem durch eine Veränderung des Pulver-Flüssigkeitsverhältnisses oder der Partikelgröße des Zementpulvers und durch den Zusatz von Additiven erreicht werden ^[103]. Allerdings führt eine Reduzierung des Pulver-Flüssigkeitsverhältnisses zu einer Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften der Zementpaste. Dabei reduziert sich die angestrebte Kohäsion, was zu einer Zunahme der initialen als auch der finalen Abbindezeit führt ^[95]. Die Reduzierung der Partikelgröße führt dazu, dass einerseits mehr Anmischflüssigkeit für die Herstellung der Zementpaste notwendig ist und andererseits die Porosität zunimmt. Beides verschlechtert die mechanischen Eigenschaften und reduziert die Kohäsion der Zementpaste ^[62, 32].

Ein mögliches Additiv zur Erhöhung der Injizierbarkeit ist Natriumcitrat ($C_6H_5Na_3O_7$). Durch Natriumcitrat lässt sich die Viskosität von Calciumphosphatzementen dahingehend verändern, dass bei einem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 3.3 g/ml über 4 g/ml bis hin zu 4.5 g/ml mit 500 mM Natriumcitrat die Injizierbarkeit durch enge Nadeln bei nahezu 97 % bleibt und nur ein geringer Druck hierfür aufgewendet werden muss ^[99]. Ein gutes Additiv zur Verbesserung der Injizierbarkeit für Bruscht bildende Zemente stellt Citronensäure dar. Die Injizierbarkeit konnte für ein Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 3.3 g/ml mit einer 1 molaren Konzentration der Anmischflüssigkeit im Gegensatz zu einer 0.5 molaren Konzentration von etwas über 20 % auf circa 80 % erhöht werden, wohingegen eine Erhöhung des Pul-

ver-Flüssigkeitsverhältnisses sich kontraproduktiv auf die Injizierbarkeit auswirkte ^[100].

3. Material und Methode

3.1 Herstellung der Zementedukte

Die Herstellung von modifizierten Calcium- und Magnesiumphosphatzementen erfolgte durch Sinterung von Pulvermischungen entsprechender Stöchiometrie. Hierfür wurden Calciumhydrogenphosphat (Chargen-Nr. 1430-07, J.T.Baker), Calciumcarbonat (Chargen-Nr. 1.02144.9029, Merck), Magnesiumhydrogenphosphat Trihydrat (Chargen-Nr. 04260, Riedel de Häen) und Magnesiumhydroxid (Chargen-Nr. 63081, Anka) in definierten Verhältnissen (Tabelle 4) mit Isopropanol suspendiert und in einem Magnetrührer mit einem Magnetrührfisch eine Stunde lang vermenzt. Anschließend wurde mittels eines Glasfilters mit einem Porendurchmesser von 4 μm , kombiniert mit einer Vakuumpumpe (KNF Neuberger LABOPORT) das Isopropanol wieder vom entstandenen Gemenge abfiltriert.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Pulvermischungen und Sinterparameter zu Herstellung von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{2,25}\text{Mg}_{0,75}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{1,5}\text{Mg}_{1,5}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Ca}_{0,75}\text{Mg}_{2,25}(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$.

$\text{Mg}_x\text{Ca}_y(\text{PO}_4)_2$	CaHPO_4 [mol]	CaCO_3 [mol]	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ [mol]	$\text{Mg}(\text{OH})_2$ [mol]
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	2	1	-	-
$\text{Ca}_{2,25}\text{Mg}_{0,75}(\text{PO}_4)_2$	1.5	0.75	0.5	0.25
$\text{Ca}_{1,5}\text{Mg}_{1,5}(\text{PO}_4)_2$	1	0.5	1	0.5
$\text{Ca}_{0,75}\text{Mg}_{2,25}(\text{PO}_4)_2$	0.5	0.25	1.5	0.75
$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$	-	-	2	1

Nach Trocknung an der Luft wurde das Pulvergemisch zur Sinterung im Hochtemperaturofen Vecstar (Fa. Oyten Thermotechnik, Oyten) für 5 Stunden auf 1100 °C erhitzt. Nachdem der Sinterkuchen auf Raumtemperatur abgekühlt war, konnte er mittels einer Reibschale und eines Pistills zerkleinert werden. Das entstandene Zementpulver wurde auf eine Korngröße von unter 355 μm gesiebt.

Mittels einer Planetenkugelmühle (PM400, Fa. Retsch, Haan) wurde jeweils 125 g modifizierter Zement in einem 500 ml Achatmahlbecher, der mit 4 Achatkugeln (Durchmesser 30 mm) bestückt wurde, für je 30 min, 60 min, 90 min und 120 min mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 200 U/min gemahlen,

wobei die Rotationsrichtung jede Minute geändert wurde. Aufgrund des guten Abschneidens während der späteren Versuche wurde die Zementmischung $\text{Ca}_{0,75}\text{Mg}_{2,25}(\text{PO}_4)_2$ zusätzlich 150 min gemahlen und in die Untersuchung miteinbezogen, um zu überprüfen, inwieweit eine feinere Körnung und mechanische Aktivierung eine weitere Verbesserung der Ergebnisse erzielen können.

Auch die Herstellung von Hydroxylapatit (HA) erfolgte durch Sinterung von Pulvermischungen. Hierfür wurden Calciumhydrogenphosphat (Chargen-Nr. 1430-07 J.T.Baker) und Calciumcarbonat (Chargen-Nr. 1.02144.9029 Merck) im molaren Verhältnis 3 : 1 gemischt und mittels eines Pflugscharmischers eine Stunde lang vermengt. Nach der anschließenden Sinterung bei 1500 °C für 18 Stunden wurde der auf Raumtemperatur abgekühlte Sinterkuchen mittels einer Reibschale und eines Pistills zerkleinert und das entstandene Zementpulver auf eine Korngröße von unter 355 µm gesiebt. Mittels einer Planetenkugelmühle (PM400, Fa. Retsch, Haan) wurde jeweils 125 g Zement in einem 500 ml-Achatmahlbecher, der mit 6 Achatkugeln bestückt wurde, für je 1 Stunde, 4 Stunden und 8 Stunden mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 200 U/min gemahlen, wobei die Rotationsrichtung jede Minute geändert wurde. So entstanden drei unterschiedliche Mahlungen desselben Zements.

3.2 Herstellung der Probenkörper

Die modifizierten Zemente aus Calciummagnesiumphosphat wurden jeweils in einem äquimolaren Mischungsverhältnis mit Calciumhydrogenphosphat (MCPM, Baker, Griesheim) für 30 Sekunden in einer Kaffeemühle (Fa. ClaTronic) gemischt. Das Anmischen der zwei Komponenten mit Flüssigkeit musste anschließend noch am gleichen Tag erfolgen, um die Umwandlung der trockenen Zementmischungen zu Monetit auszuschließen^[104]. Die entstandenen Mischungen wurden mit 0.5 molarer Citronensäure in einem konstanten Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 667 µl je 2 Gramm vermengt und bildeten so die Grundlage der anschließenden Versuche.

3.3 Druckfestigkeit

Untersucht wurden modifizierte Calcium- und Magnesiumphosphatzemente und drei verschiedene HA-Zemente mit unterschiedlicher Mahlung, wobei erstere mit 0.5 molarer Citronensäure und letztere mit 2.5 prozentiger Na₂HPO₄-Lösung in einem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 3 : 1 (667 µl) angemischt wurden. Als Druckfestigkeit wird die Widerstandsfähigkeit eines Werkstoffes gegen Druckkräfte bezeichnet und wie folgt berechnet:

$$\text{Druckfestigkeit [MPa]} = F_{\max} / (l \times b)$$

Mit

F_{\max} = Bruchkraft [N]

$l \times b$ = Auflagefläche [mm²].

Die Bruchkraft eines Körpers ermittelt man, indem der Prüfkörper bis zum Bruch mit Druck belastet wird und der aufgewendete Druck im Moment des Bruchs aufgezeichnet wird. Die Probenkörper wurden mit einer statischen Universal-Materialprüfmaschine 1445 (Firma Zwick, Ulm) bis zum Bruch belastet, um die Bruchkraft in Newton zu erhalten.

Die modifizierten Zemente wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren angemischt und jeweils 12 quaderförmige Prüfkörper mit Hilfe von Silikonformen in der Größe 6 mm × 6 mm × 12 mm pro Zement und Mahlung hergestellt. In einem mit destilliertem Wasser gefüllten und verschlossenen Glas mussten die Prüfkörper 24 Stunden aushärten. Die Gläser wurden in einem Wasserbad (Fa. Hartenstein) auf 37 °C temperiert, um die Umgebungstemperatur des späteren Einsatzgebietes im menschlichen Körper zu simulieren. Mit einem digitalen Messschieber wurde die Querschnittsfläche der Prüfkörper nochmals genau bestimmt.

Mittels einer statischen Universal-Materialprüfmaschine 1445 (Firma Zwick, Ulm) wurden die ausgehärteten Prüfkörper bis zum Bruch belastet und die Bruchkraft aufgezeichnet.

3.4 Abbindezeit der verschiedenen Zemente

Mit Hilfe des Gilmore-Nadel-Tests werden die verschiedenen Zemente unterschiedlicher Mahlung auf ihre Abbindezeit nach der ASTM-Spezifikation ^[105] in der temperierten Feuchtigkeitskammer geprüft. Wie man aus Abbildung 2 ersehen kann, ist die temperierte Feuchtigkeitskammer eine zylinderförmige Apparatur, kombiniert mit zwei Wasserbädern, die mittels einer Heizspirale auf 37 °C gehalten werden.

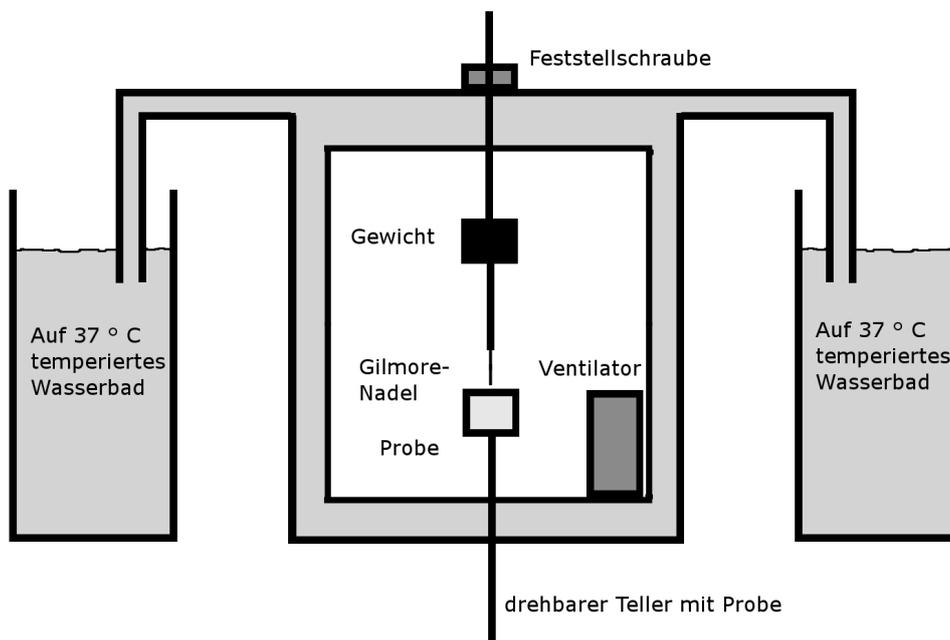


Abbildung 2: Feuchtigkeitskammer zur Bestimmung der Abbindezeit.

Durch ihre doppelwandige Außenhülle wird dieses auf 37 °C erwärmte Wasser gepumpt, um im Innenraum ein Klima mit einer Temperatur von 37 °C und einer Luftfeuchtigkeit von mindestens 90 % zu erzeugen. Die hohe Luftfeuchtigkeit ist notwendig, um ein Aushärten des Zements durch Verdunstung zu vermeiden. Die zu überprüfende Probe wird mittels eines Probentellers unten in die Kammer eingebracht und kann von außen gedreht werden. Über dem Probenteller ist vorerst eine Gilmore-Nadel mit einem Durchmesser von 2.117 mm (1/12 inch) mit einem gewissen Abstand fixiert, welche mit einem darüber liegenden Gewicht von 113,389 g (1/4 pound) beschwert ist. Diese Fixierung kann während des Versuchs gelöst werden, so dass die Gilmore-Nadel die Oberfläche

der Probe belasten kann. Sowohl der Probenteller als auch die Gilmore-Nadel müssen bei dem Versuch auf 37 °C erwärmt sein, damit sich kein Kondenswasser auf ihnen bilden kann. In der temperierten Feuchtigkeitskammer befindet sich des Weiteren ein Ventilator, der das Beschlagen der Kunststofftür verhindern soll, um das Beobachten des Versuchsablaufs zu ermöglichen.

Die einzelnen Zemente unterschiedlicher Mahlung wurden angemischt, in die Vertiefung des Probentellers eingefüllt und mit Hilfe eines Objektträgers glatt gestrichen. Die Zeit wurde ab dem Anmischen gestoppt. Der Teller wurde ohne Verzögerung in die temperierte Feuchtigkeitskammer eingebracht. Nach Ablauf von 5 Minuten wurde in Abständen von jeweils 30 Sekunden die Fixierung der Gilmore-Nadel gelöst, so dass diese mitsamt dem Gewicht auf der Oberfläche der Probe 5 Sekunden lang auflag. Danach wurde der Probenteller um ein Stück weiter nach links gedreht. Auf diese Weise entstanden mehr oder weniger tiefe Abdrücke der Gilmore-Nadel auf dem Probenkörper. Diese wurden nach Ablauf des Versuchs mit einer Lupe mit 5- bis 10-facher Vergrößerung analysiert. Mit Hilfe des 30-Sekunden-Rasters konnte der Zeitpunkt festgestellt werden, in dem der Zement ausgehärtet war, nämlich dann, wenn keine Nadel-einstiche mehr zu erkennen waren.

3.5 Messung des pH-Werts der Zementpaste

Das in Abbildung 3 dargestellte pH-Meter wurde zur Bestimmung des Verlaufs des pH-Werts über einen Zeitraum von 6 Stunden verwendet.

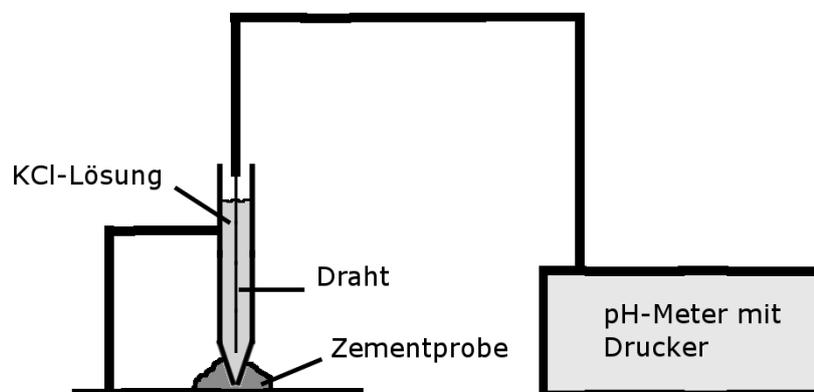


Abbildung 3: pH-Meter mit Messelektrode.

Das pH-Meter besteht aus einer Elektrode mit einem von Kaliumchloridlösung umgebenen Draht. Die Elektrode wurde in die Zementprobe eingebracht, um den pH-Wert bestimmen zu können. Die einzelnen pH-Werte wurden von einem Drucker registriert. Das pH-Meter musste vor jeder Messung jeweils mit Pufferlösungen der Stärke pH-2, pH-7 und pH-10 kalibriert werden.

Zu Beginn des jeweiligen Versuchs wurde immer eine bestimmte Menge Zement auf einer Glasplatte angemischt und sofort die Elektrode in die Probe eingetaucht. Nach 5 Minuten wurde das pH-Meter eingeschaltet und über einen Zeitraum von 6 Stunden alle 5 Minuten der pH-Wert des Zements bei Raumtemperatur gemessen. Der hierdurch entstandene pH-Wert-Verlauf wurde für die spätere Auswertung ausgedruckt.

3.6 Phasenzusammensetzung durch Röntgendiffraktometrie (XRD)

Alle modifizierten Calcium- und Magnesiumverbindungen wurden in ihrer Zusammensetzung mit Hilfe des Röntgendiffraktometers (Siemens D5005, Fa. Siemens, Karlsruhe) auf ihre Phasenzusammensetzung hin untersucht.

Jeder hergestellte Zement wurde sowohl als Rohpulver ohne MCPM als auch abgebunden mit der Mahlung $< 355 \mu\text{m}$, nach 60 Minuten und teilweise 90 Minuten und 120 Minuten untersucht. Zur Vorbereitung zerkleinerte man die bereits abgebundenen Probenkörper mit Hilfe eines Porzellanmörser, was beim Rohpulver nicht mehr nötig war. Auf einem Probenhalter wurde der Zement fest in die Mulde eingedrückt und die Oberfläche plan mit dem Probenhalter glatt gestrichen. Die Messung erfolgte im Winkelbereich $2\theta = 20-40^\circ$ mit einer Schrittweite von 0.02° . Die Beugungsmuster wurden anhand von Referenzbeugungsmustern von Brushit, Calciumphosphat, Calciumoxidphosphat, Whitelockit, Farringtonit, Hydroxylapatit, Newberyit und Monetit auf ihre Phasenzusammensetzungen untersucht.

3.7 Partikelgrößenbestimmung

Die Bestimmung der mittleren Partikelgröße D50 aller Zemente wurde mit einem Laser-Streulichtspektrometer LA300 (Fa. Horiba, Sulzbach) durchgeführt. Das Laser-Streulichtspektrometer arbeitet auf der Grundlage der statischen Laserlichtstreuung. Mittels einer Laserdiode mit einer Wellenlänge von 650 nm und einer Leistung von 5 mW wird die zu untersuchende Probe bestrahlt. Insgesamt 6 Weitwinkeldetektoren und ein Multi-Element-Detektor, der wiederum aus 36 Fotodioden besteht, werden benutzt, um Lichtsignale zu messen, mit denen die Größenverteilung der Partikel der Probe mittels einer systeminternen Software berechnet wird. Zur Messung wurde eine Spatelspitze von jeder zu messenden Zementprobe in ein Gefäß mit Isopropanol gegeben und in einem Ultraschallbad für 15 Minuten belassen. Nach dem Einbringen in die Messkammer wurden Partikelgröße und Partikelverteilung bestimmt. Gemessen wurden alle ungemahlene Zemente und auch die Zemente, die jeweils 30 Minuten bzw. 60 Minuten gemahlen wurden.

3.8 Bestimmung der Dichte

Zur Bestimmung des Gewichts der Probenkörper wurde eine digitale Feinwaage (Fa. Ohaus, USA) benutzt und das Volumen dieser Körper mittels eines Messschiebers gemessen. Die Probenkörper wurden mit jedem Zement hergestellt. Um sicherzugehen, dass sich keine Flüssigkeit mehr im Probenkörper befand, wurden die Zementklötze mindestens drei Tage getrocknet. Mit Hilfe der Formel $\rho = \text{Masse}/\text{Volumen}$ wurde die Dichte bestimmt und in der Einheit g/cm^3 angegeben.

3.9 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Zur Charakterisierung der Zementmorphologie wurde ein REM DSM 940 (Fa. Zeiss, Oberkochen) benutzt. Die Proben der Zemente wurden luftgetrocknet und auf einem Objektträger aus Aluminium befestigt; die Bruchoberflächen wurden zur Erzielung einer leitfähigen Oberfläche mittels einer Beschichtungsanlage K250 (Fa. Emitech, Ashford, England) mit Gold bedampft. Zur Vermeidung statischer Potentiale muss die Ableitung der Ladung gewährleistet sein.

Die Proben müssen leitfähig sein, damit die einfallenden Elektronen abgeleitet werden können. Die präparierten Prüfkörper wurden bei einer Beschleunigungsspannung von 15 kV untersucht.

4. Ergebnisse

4.1 Zemente aus thermomechanisch aktiviertem Hydroxylapatit

Die Herstellung dieser Zemente umfasste zwei Reaktionsschritte. Zuerst wurde aus einer Pulvermischung mit einem Ca/P Verhältnis von 1.67 (entspricht der von stöchiometrischem Hydroxylapatit) durch Sinterung und thermische Zersetzung bei 1500°C ein Festkörpergemisch aus Tetracalciumphosphat und α -Tricalciumphosphat erzeugt (Abbildung 4).

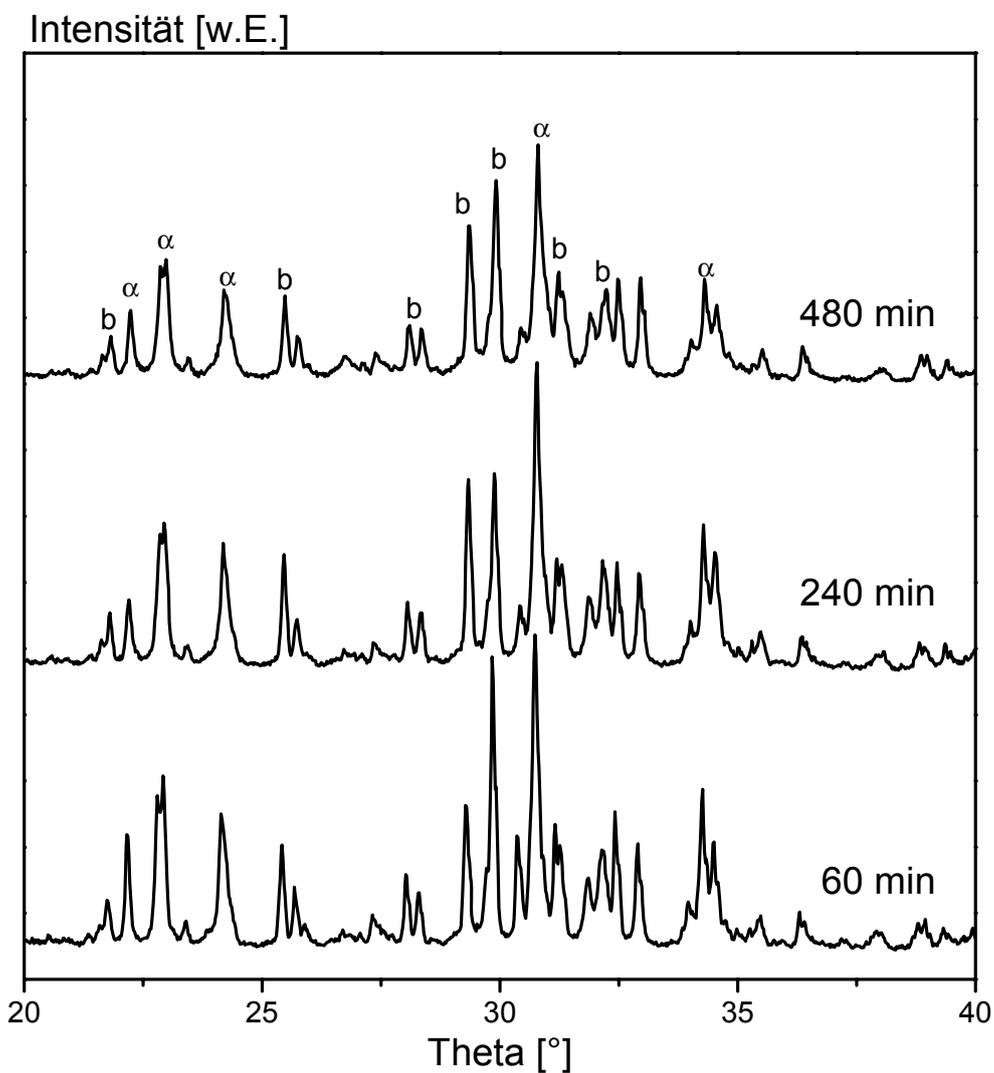


Abbildung 4: Röntgendiffraktogramme von verschiedenen HA-Zementen 60 min, 240 min und 480 min gemahlen. b=Tetracalciumphosphat $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2/4\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$, α = α -Tricalciumphosphat.

Dieses wurde anschließend in einer Planetenkugelmühle mechanisch durch Mahlung für 60-480min aktiviert. In Tabelle 5 ist die durchschnittliche Partikelgröße von verschiedenen Mahlungen dieser HA-Zemente aufgeführt. Die Korngröße reduziert sich hierbei von ca. 12µm nach 60min Mahlung auf 2.4µm nach 8h Mahldauer.

Tabelle 5: Durchschnittliche Partikelgröße d_{50} von thermomechanisch aktiviertem HA mit unterschiedlicher Mahldauer in [min].

	Mahldauer		
	60 min	240 min	480 min
Partikelgröße d_{50} [µm]	11.82	5.20	2.39

4.1.1 Druckfestigkeit und Abbindezeit der Zemente

Für die Anmischung dieser HA-Zemente wurde 2.5-prozentige Na_2HPO_4 -Lösung verwendet. Die Anmischflüssigkeit muss über den pH-Wert von 4.2 liegen, um sicherzugehen, dass Hydroxylapatit als stabile Phase entsteht. 2.5-prozentige Na_2HPO_4 -Lösung hat einen pH Wert von 8.3. In einem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 3 : 1 wurden die Zementklötzchen hergestellt. Bestimmt wurde nach 24h Lagerung in Wasser die Druckfestigkeit der Werkstoffe sowie deren initiale Abbindezeit durch den Gilmore-Nadel-Test. Die Ergebnisse (Tabelle 6) zeigen einen Anstieg der Druckfestigkeit mit zunehmender Mahldauer von 2.9MPa (60min Mahlung) auf nahezu 30MPa nach 8h Mahlung. Allerdings zeigten alle Zemente nur eine langsame Abbindereaktion; die Abbindezeit war in jedem Fall länger als 60min.

Tabelle 6: Druckfestigkeit und Dichte von thermomechanisch aktivierten Hydroxylapatit-Zementen nach 24h Lagerung in Wasser sowie initiale Abbindezeiten nach dem Gilmore-Nadel-Test; Pulver/Flüssigkeits-Verhältnis jeweils 3.0 g/ml.

	Mahldauer		
	60 min	240 min	480 min
Druckfestigkeit [MPa]	2.89 ± 1.87	33.41 ± 4.54	29.88 ± 4.53
Abbindezeit [min]	> 60 min	> 60 min	> 60 min
Dichte [g/cm ³]	1.54	1.62	1.6

4.1.2 Phasenzusammensetzung nach Aushärtung

Alle Zemente bestanden nach Aushärtung überwiegend aus Hydroxylapatit (Abbildung 5) mit nur geringen Anteilen an nicht reagiertem Tetracalciumphosphat. Die zweite Zement-Komponente α -Tricalciumphosphat war nicht mehr nachzuweisen. Aufgrund der Stöchiometrie der Pulvermischung mit einem Ca/P-Verhältnis von 1.67 und des Vorhandenseins von TTCP nach Aushärtung (Ca/P = 2.0) liegt die Vermutung nahe, dass der gebildete Hydroxylapatit calciumdefizitär mit einem Ca/P-Verhältnis < 1.67 vorliegt.

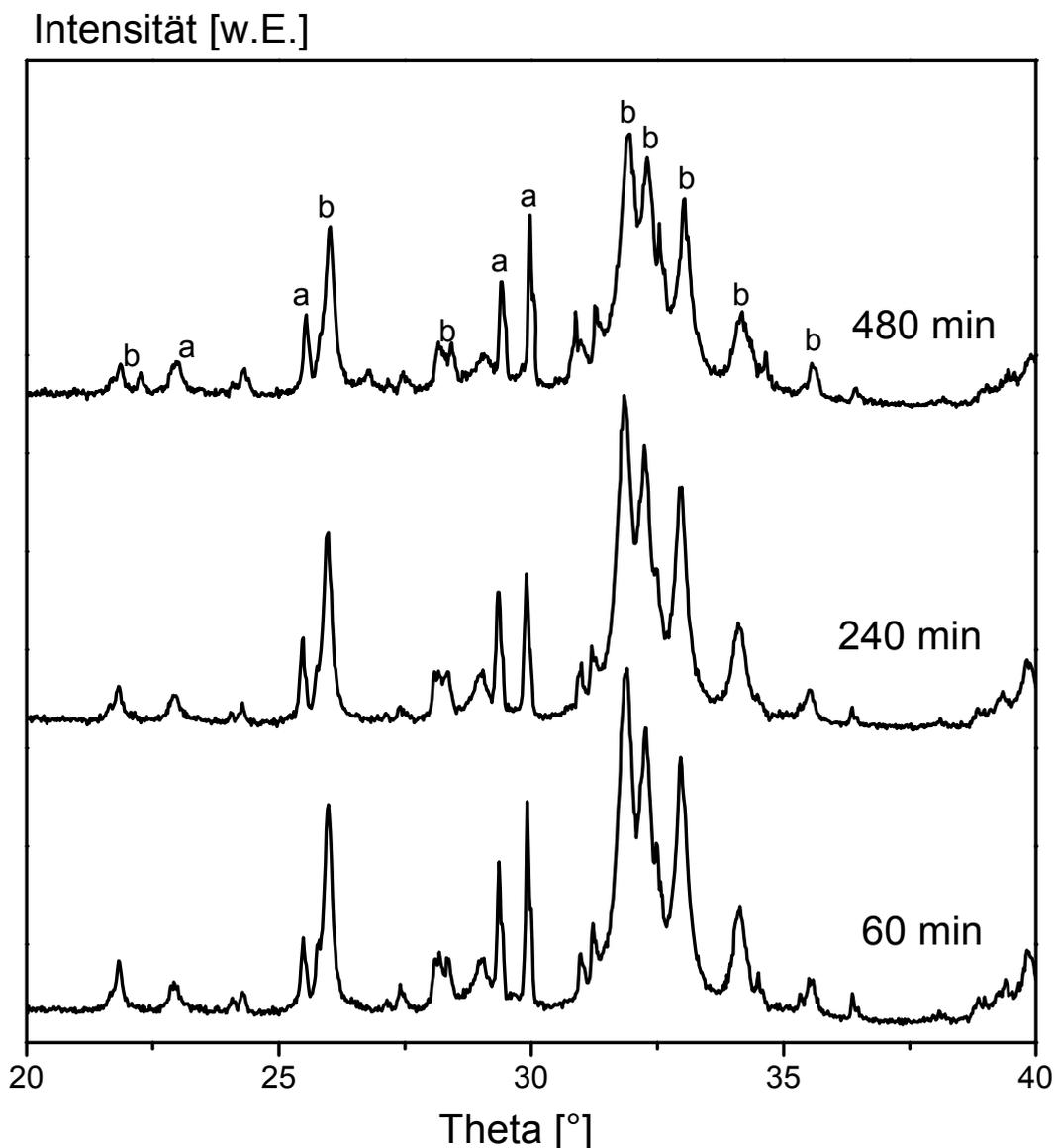


Abbildung 5: Röntgendiffraktogramme von verschiedenen HA-Zementen 60 min, 240 min und 480 min gemahlen, angemischt mit 2,5 prozentiger Na_2HPO_4 -Lösung. a = Hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, b = Tetracalciumphosphat $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_{2/4}\text{CaO}\cdot\text{P}_2\text{O}_5$.

4.1.3 pH-Wert-Verlauf in der Zementpaste

Die pH-Wert Messungen der HA-Zemente (Abbildung 6) zeigten, dass diese durchweg im basischen Bereich durch das im Material vorhandene Tetracalciumphosphat abbinden. Initial kommt es nach Anmischung zu einem starken pH-Wert-Anstieg auf Werte von 11.7 - 12.4, wobei sich die Zeit bis zum Erreichen des pH-Maximums mit zunehmender Mahldauer von ca. 20min (1h Mahlung) auf etwa 160min (8h Mahlung) verschiebt. Während die kurz gemahlene Zemente hiernach nur einen leichten Abfall des pH-Werts auf etwa 11.5 über einen Zeitraum von 6h zeigen, fällt der pH-Wert des 8h gemahlene Zements bis auf etwa 10 über den Messzeitraum ab. Alle Zemente binden im basischen Bereich ab.

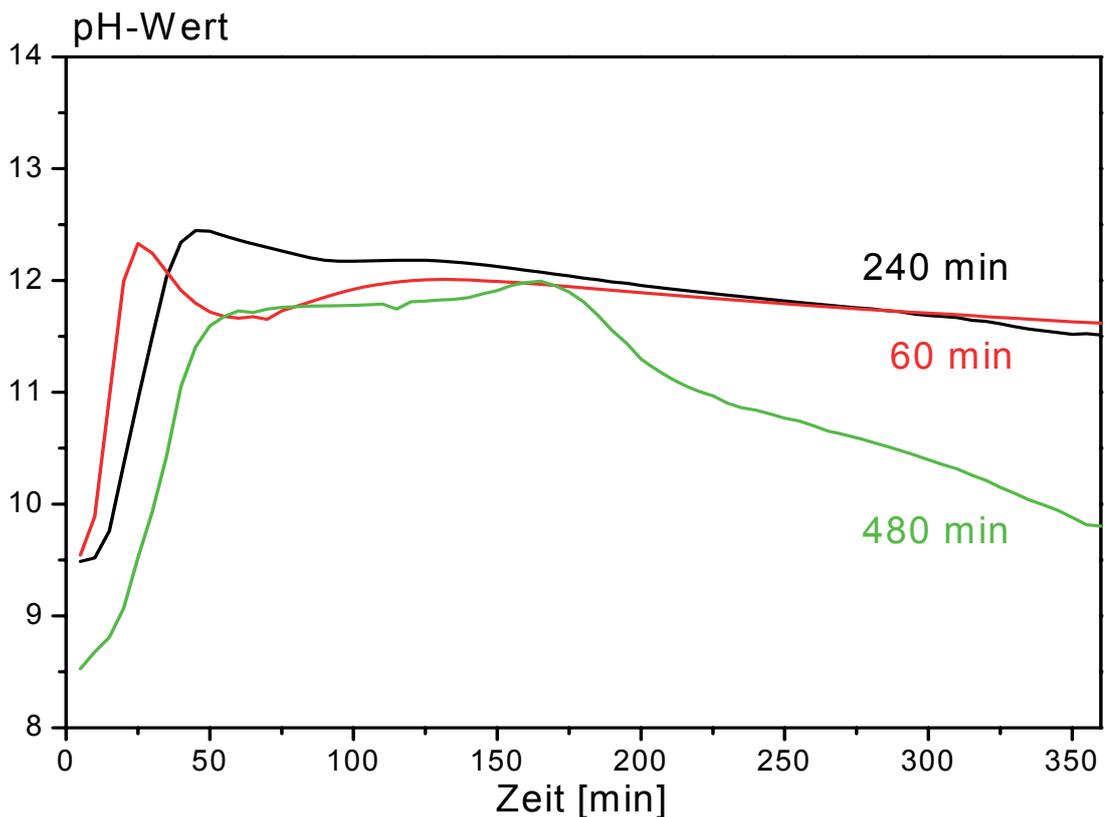


Abbildung 6: pH-Wert Verlauf in [min] von verschiedenen HA-Zementen, 60 min, 240 min und 480 min gemahlen, angemischt mit 2.5 prozentiger Na₂HPO₄-Lösung in einem Pulver-Flüssigkeitsverhältnis von 3 : 1.

4.1.4 Mikrostruktur der Zemente

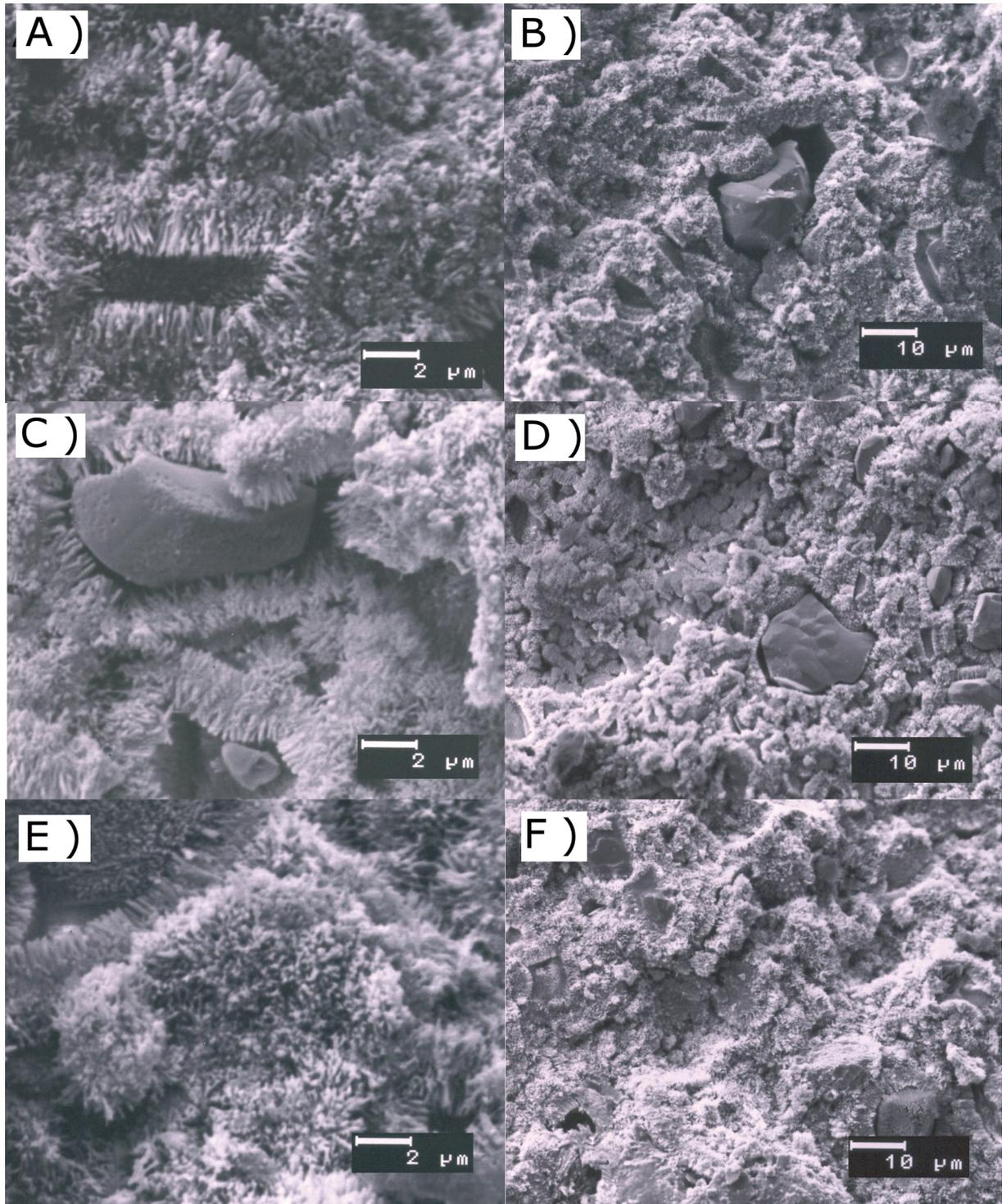


Abbildung 7: REM–Aufnahme von HA–Matrices mit unterschiedlicher Mahlung. A) + B) zeigt die Mahlung 60 Minuten, C) + D) die Mahlung 240 Minuten und E)+F) die Mahlung 480 Minuten mit jeweils einer Vergrößerung von 2μm und 10μm. Alle Zemente wurden mit 0.5 molarer Citronensäure angemischt und über 24 h getrocknet; gezeigt wird die Bruchfläche eines Zementklötzchens.

Über die Dauer der Mahlung hinweg wird die Struktur der HA-Zemente immer feinkörniger. Auffällig ist die aus nadelförmigen Kristalliten im Submikrometer Bereich aufgebaute Struktur der Zemente. Diese ist bei allen drei Mahlungen vorhanden und scheint sich durch die mechanische Aktivierung zu kleineren Kristallitgrößen hin zu verschieben. Daneben sind für alle Zemente grobkörnige Partikel mit mehr als 1µm Größe in der Struktur zu finden. Bei diesen handelt es sich wahrscheinlich um das durch XRD-Analyse gefundene Tetracalciumphosphat aus dem Zementausgangsmaterial.

4.2 Zemente aus magnesiumdotiertem Tricalciumphosphat

Die Synthese der Verbindungen mit der allgemeinen Summenformel $Mg_xCa_y(PO_4)_2$ ($x+y=3$) erfolgte durch Sinterung von Pulvermischungen entsprechender Stöchiometrie und anschließender Mahlung in der Planetenkugelmühle. In Tabelle 7 sind die durchschnittlichen Partikelgrößen von verschiedenen Mahlungen modifizierter Calcium- und Magnesiumphosphatzemente aufgeführt. Es fällt auf, dass der Zement aus $Ca_3(PO_4)_2$ selbst im ungemahlene Zustand die geringste durchschnittliche Partikelgröße aufweist und durch weitere Mahlung sich diese auf ca. 4µm reduziert. Demgegenüber fällt der Mahlerfolg für die magnesiumsubstituierten Verbindungen geringer aus, hier entstehen auch nach 60min Mahldauer nur Partikelgrößen im Bereich von 15-30µm, was mit der makroskopisch zu beobachtenden größeren Härte der Sinterkuchen korreliert.

Tabelle7: Durchschnittliche Partikelgröße d_{50} in [µm] von verschiedenen Calcium- und Magnesiumphosphatzement-Matrices mit unterschiedlicher Mahldauer in [min].

Mahldauer [min]	$Mg_3(PO_4)_2$	$Mg_{2,25}Ca_{0,75}(PO_4)_2$	$Mg_{1,5}Ca_{1,5}(PO_4)_2$	$Mg_{0,75}Ca_{2,25}(PO_4)_2$	$Ca_3(PO_4)_2$
Durchschnittliche Partikelgröße d_{50} [µm], ungemahlen	50.81	56.55	36.18	29.4	21.72
Durchschnittliche Partikelgröße d_{50} [µm] von 30 min	32.04	34.59	27.14	25.62	8.39
Durchschnittliche Partikelgröße d_{50} [µm] von 60 min	30.04	14.87	22.44	15.43	4.25

Röntgendiffraktogramme der synthetisierten Calciummagnesiumphosphate sind in Abbildung 8 dargestellt. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Phasendiagramm von Ando ^[106]. Die magnesiumfreie Verbindung ist phasenreines β -Tricalciumphosphat; bei geringen Magnesiumkonzentrationen ($\text{Mg} / (\text{Ca} + \text{Mg}) < 0.15$) erfolgt eine Einlagerung der Magnesiumionen in das β -TCP Kristallgitter, was an einer Verschiebung der Beugungsreflexe zu kleineren 2θ Winkeln zu beobachten ist. Höhere Magnesiumkonzentrationen verändern dagegen deutlich die Gitterstruktur; bei einem äquimolaren Ca:Mg-Verhältnis ergibt sich das Beugungsmuster der Phase $\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$. Ein weiterer Anstieg führt zur sukzessiven Bildung von Farringtonit ($\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$).

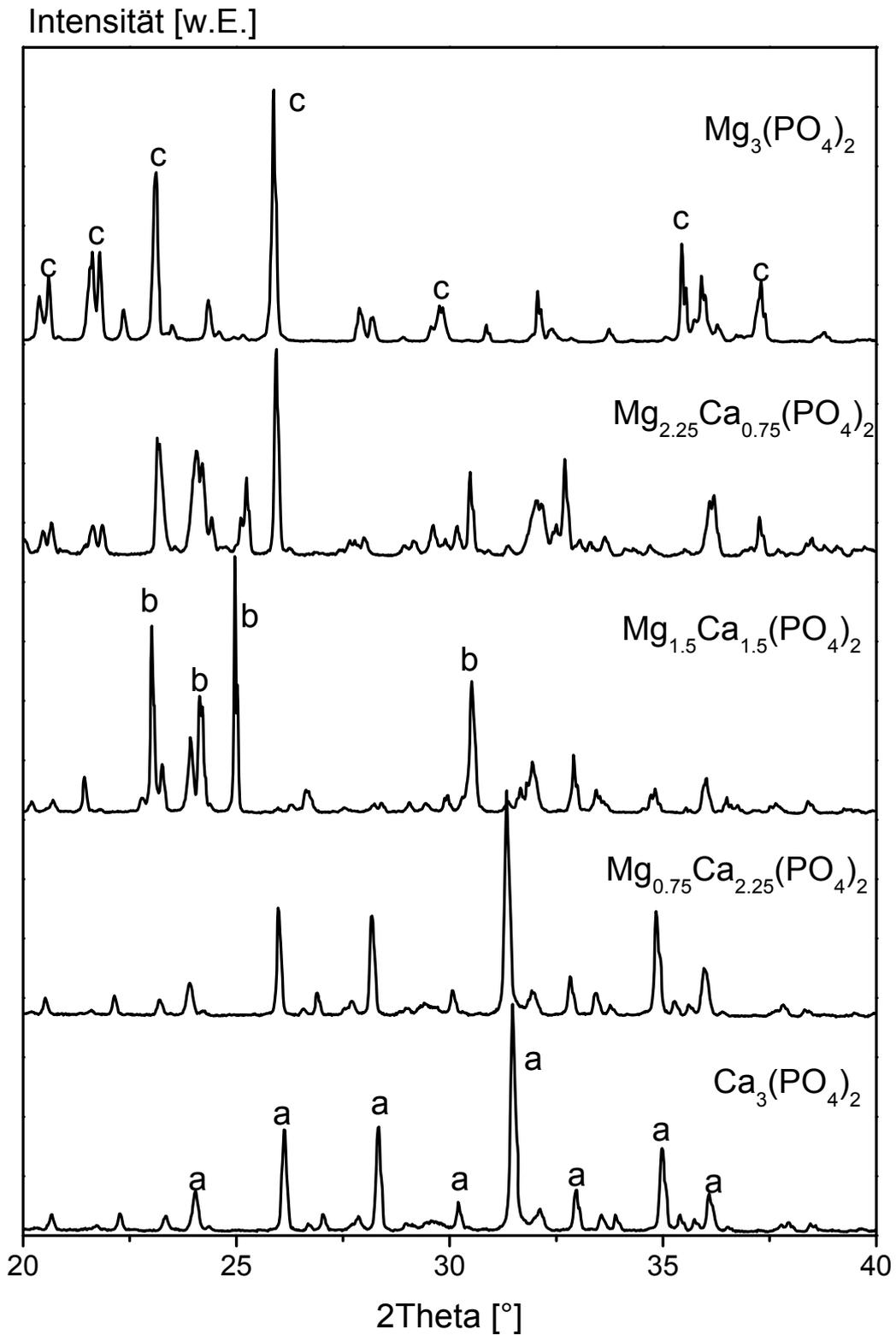


Abbildung 8: Röntgendiffraktogramme der magnesiumsubstituierten Tricalciumphosphate nach Sinterung für 5h bei 1100°C; Zuordnung der Beugungsreflexe nach a: $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, b: $\text{Mg}_3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_4$, c: $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$.

4.2.1 Druckfestigkeit und Dichte der Zemente

Ziel war es, die Abhängigkeit der mechanischen Eigenschaften von der Zusammensetzung (Magnesium-Anteil) und den Mahlbedingungen zu untersuchen. Alle hergestellten fünf modifizierten Zemente mit ihren jeweils fünf bis sechs verschiedenen Mahlungen wurden untersucht, die jeweiligen Ergebnisse sind in Tabelle 8 ersichtlich. Die Druckfestigkeitswerte der Langzeituntersuchung von $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$, die in Wasser über einen Zeitraum von bis zu 21 Tagen gelagert wurden, sind aus Tabelle 9 ersichtlich. Zur besseren Ansicht sind die Ergebnisse für die beiden Mahlzustände 60min und 120min sowie die mahldauerabhängige Festigkeit für drei ausgewählte Verbindungen zusätzlich in Abbildung 9 illustriert. Der reine Bruschit-Zement aus β -TCP und MCPM erreichte abhängig vom Mahlzustand Druckfestigkeiten von 9 - 19 MPa. Interessanterweise kommt es bei geringen Magnesiumanteilen ($\text{Mg}_{0.75}\text{Ca}_{2.25}(\text{PO}_4)_2$) zu einem starken Verlust an mechanischer Festigkeit; diese Zemente waren auch nach 24h - Aushärtung noch relativ weich. Entsprechend gering fielen die gemessenen Druckfestigkeiten von ca. 0.6 - 1.2 MPa aus. Höhere Magnesiumanteile dagegen waren mit einem Anstieg der Druckfestigkeit verbunden. Während Zemente mit einem äquimolaren Mg:Ca-Verhältnis in etwa die Festigkeit des reinen Bruschit-Zements aufwiesen, zeigten speziell die Verbindungen $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ sowie das reine Magnesiumphosphat $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ bei längerer Mahlung Festigkeiten bis zu 40 MPa. Den Einfluss auf die Druckfestigkeit in Abhängigkeit vom Gehalt an Mg verdeutlicht die Abbildung 9. Man sieht den deutlichen Anstieg der Druckfestigkeit, je mehr Magnesium enthalten ist. Mit Ausnahme von reinem Tricalciumphosphat stieg die Druckfestigkeit dabei bei feinerer Mahlung an. Wie in Tabelle 9 ersichtlich, sind die Dichten der modifizierten Calcium- und Magnesiumphosphat trotz feinerer Mahlung beinahe konstant.

Tabelle 8: Druckfestigkeiten der modifizierten Calcium- und Magnesiumphosphatzemente mit 0.5mol/l Citronensäure als flüssiger Phase nach 24h Lagerung in Wasser und einem Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis von 3.0g/ml.

	Druckfestigkeit in [MPa] nach Mahlung für				
	< 355 µm	30 min	60 min	90 min	120 min
$Mg_3(PO_4)_2$	9.76 ± 2,26	8.02 ± 0.79	15.54 ± 3.71	41.79 ± 5.44	30.17 ± 4.81
$Mg_{2,25}Ca_{0,75}(PO_4)_2$	7.58 ± 0,97	12.09 ± 2.35	15.46 ± 2.69	32.01 ± 4.93	40.26 ± 5.0
$Mg_{1,5}Ca_{1,5}(PO_4)_2$	12.09 ± 2.35	10.72 ± 2.83	9.46 ± 2.48	36.41 ± 3.03	17.5 ± 6.94
$Mg_{0,75}Ca_{2,25}(PO_4)_2$	1.17 ± 2.27	-	0.63 ± 0.08	-	-
$Ca_3(PO_4)_2$	11.03 ± 1.6	19.05 ± 6	19.06 ± 6	9.3 ± 3.61	14.01 ± 5.32

Tabelle 9: Dichte von verschiedenen Calcium- und Magnesiumphosphatzement - Matrices mit unterschiedlicher Mahldauer.

Mahldauer in [min]	Dichte in g/cm ³				
	$Mg_3(PO_4)_2$	$Mg_{2,25}Ca_{0,75}(PO_4)_2$	$Mg_{1,5}Ca_{1,5}(PO_4)_2$	$Mg_{0,75}Ca_{2,25}(PO_4)_2$	$Ca_3(PO_4)_2$
< 355 µm	1.58	1.6	1.67	1.6	1.53
30 min	1.72	1.67	1.6	1.67	1.61
60 min	1.76	1.63	1.74	1.61	1.63
90 min	1.47	1.85	1.82	1.45	1.5
120 min	1.75	1.48	1.78	1.48	1.55

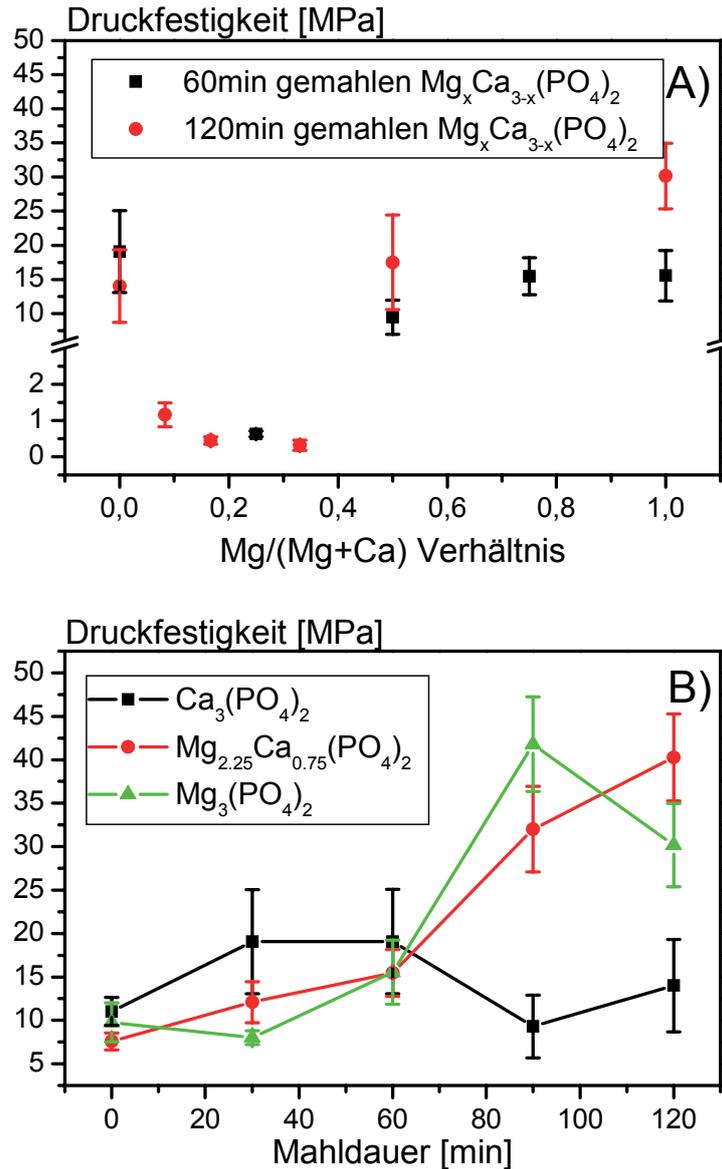


Abbildung 9: Druckfestigkeiten der modifizierten Calciummagnesiumphosphatzemente mit 0.5mol/l Citronensäure als flüssiger Phase nach 24h Lagerung in Wasser und einem Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis von 3.0g/ml. A) in Abhängigkeit des Mg:Ca Verhältnisses und B) abhängig von der Mahldauer der Verbindungen.

In der Langzeituntersuchung der in Wasser gelagerten Zementkörper von $Mg_{2.25}Ca_{0.75}(PO_4)_2$ fällt auf, dass deren Druckfestigkeitswerte zuerst auf ca. 24 MPa abfallen und dann über eine Dauer von 14 Tagen auf den Ausgangswert hin stetig zunehmen (Tabelle 10). Nach 21 Tagen Wasserlagerung wird eine Druckfestigkeit von ca. 30 MPa erzielt. Die Dichte nimmt unwesentlich zu und steigt um $0.15g/mm^2$ an.

Tabelle 10: Druckfestigkeiten und Dichte des Zements aus $\text{Mg}_{2,25}\text{Ca}_{0,75}(\text{PO}_4)_2$ (120 Minuten gemahlen) in Langzeitversuch nach 3, 7, 14, 21 Tagen mit 0.5mol/l Citronensäure als flüssiger Phase nach 24h Lagerung in Wasser und einem Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis von 3.0g/ml.

Auslagerungszeit [d]	Druckfestigkeit [MPa]	Dichte [g/mm^3]
1	40.26 ± 5.0	1.48
3	24.47 ± 9.06	-
7	32.45 ± 6.13	-
14	40.8 ± 5.44	-
21	30.68 ± 846	1.63

4.2.2 Abbindezeiten

Anhand von $\text{Mg}_{2,25}\text{Ca}_{0,75}(\text{PO}_4)_2$ wurde das gesamte Spektrum der Mahlzeiten von $< 355 \mu\text{m}$ bis 150 Minuten auf die Abbindezeit hin untersucht. Wie in Abbildung 10 ersichtlich, nimmt die Abbindezeit bei längerer Mahlung ab. Die Abbindezeiten, die in den Druckfestigkeitsversuchen die besten Ergebnisse brachten, zeigen für eine klinische Anwendung akzeptable Ergebnisse. Die Abbindezeit von $\text{Mg}_{0,75}\text{Ca}_{2,25}(\text{PO}_4)_2$ bei einer Mahlung von $< 355 \mu\text{m}$ bindet nicht unter 60 min ab. Je länger die Mahlphasen wurden, desto kürzer wurde die Abbindezeit, was auf eine Verringerung der Partikelgröße zurückzuführen ist.

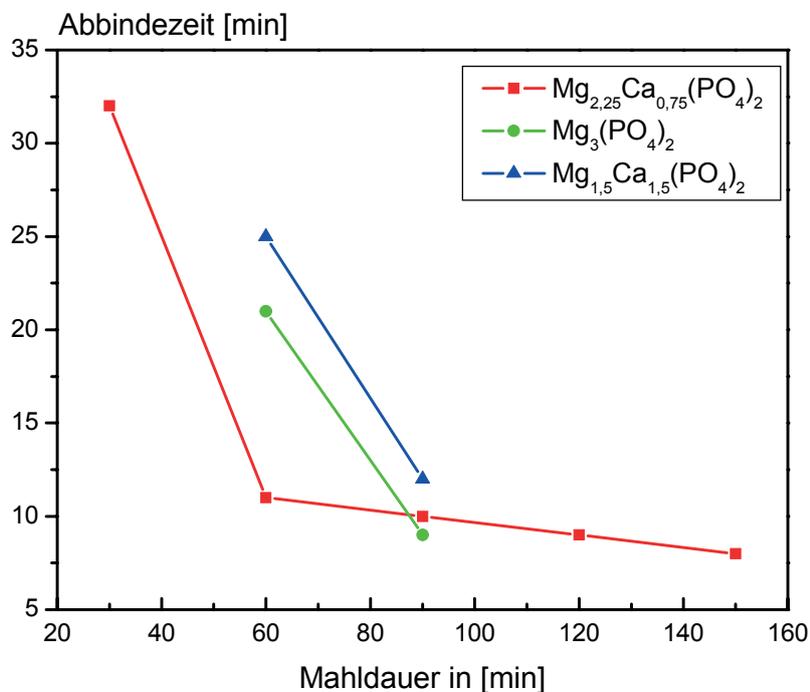


Abbildung 10: Abbindezeit von Zementen aus $\text{Mg}_{2,25}\text{Ca}_{0,75}(\text{PO}_4)_2$, $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Mg}_{1,5}\text{Ca}_{1,5}(\text{PO}_4)_2$ unterschiedlicher Mahlzeiten in [min] nach Sinterung für 5h bei 1100°C mit 0.5 molarer Citronensäure bei einem PLR von 3.0 g/ml angemischt.

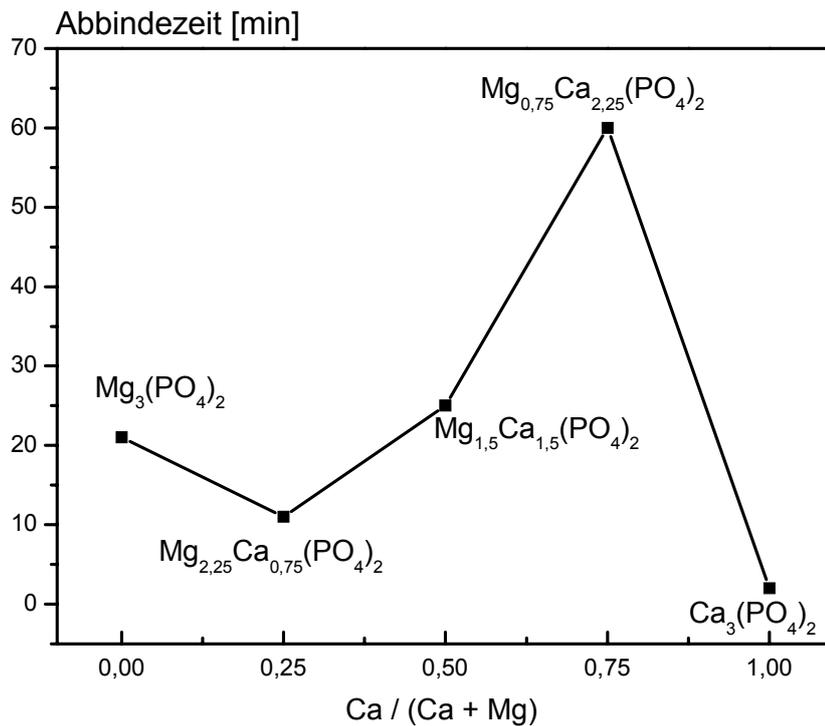


Abbildung 11: Abbindezeit in [min] von $\text{Mg}_x\text{Ca}_{3-x}(\text{PO}_4)_2$ Zementen mit 60 min Mahlung nach Sinterung für 5h bei 1100°C mit 0.5 molarer Citronensäure bei einem PLR von 3.0 g/ml angemischt.

4.2.3 Ergebnisse des pH-Wert-Verlaufs

Der saure pH-Wert der Zementpaste ist entscheidend für die Abbindereaktion; zeitliche Änderungen sind ein Indiz für den Reaktionsverlauf. Die Abbindereaktion startet bei allen Zementen unabhängig von der Mahldauer aufgrund der starken Acidität der MCPM Zementkomponente im stark sauren Bereich um pH 2-3 (Abbildung 12). Während die ungemahlene Zementpulver nur einen langsamen Anstieg des pH-Werts im Reaktionsverlauf zeigen, kommt es mit zunehmender Mahldauer zu einer schnelleren Angleichung an einen nahezu neutralen pH-Wert von ca. 6-7. Dies ist ein Zeichen dafür, dass bei diesen Zementen nach einer Reaktionsdauer von weniger als 300min die Abbindereaktion abgeschlossen ist und alles MCPM verbraucht wurde.

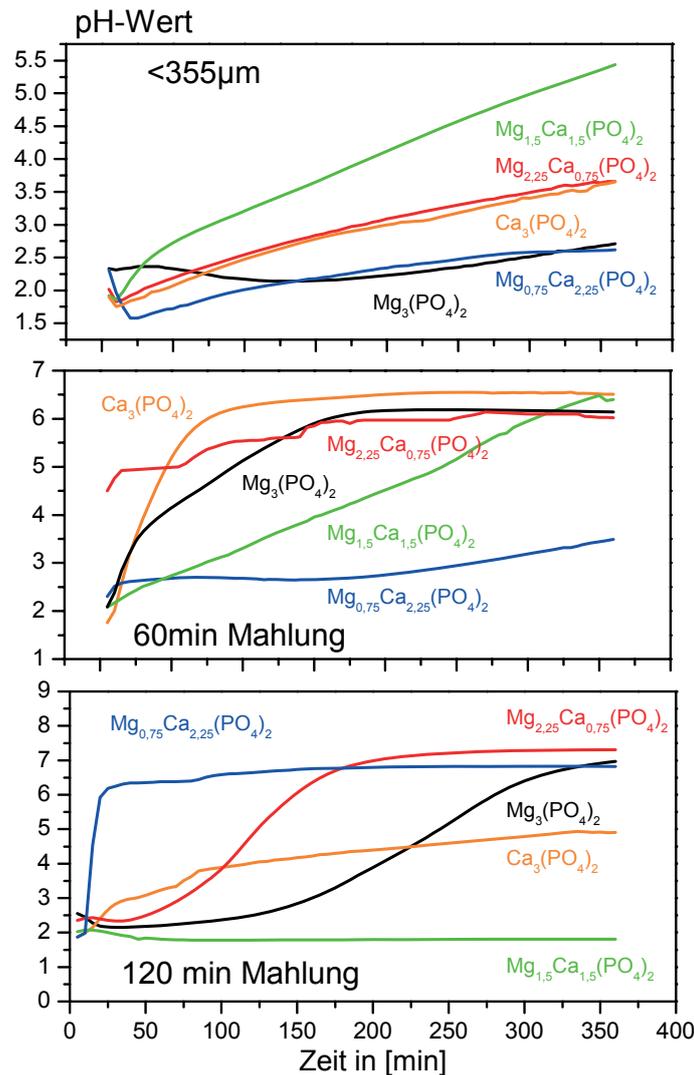


Abbildung 12: pH-Wert Verlauf von $Mg_xCa_{3-x}(PO_4)_2$ / MCPM Zementen mit unterschiedlichen Mahlzuständen (<355µm, 60min und 120min Mahlung) mit 0.5 molarer Citronensäure bei PLR 3.0 g/ml angemischt.

4.2.4 Phasenzusammensetzung nach Aushärtung

Abbildung 13 zeigt Röntgendiffraktogramme der 24h ausgehärteten Zementmatrixen. Während die Zemente aus reinen β -TCP aus nahezu phasenreinem Brushit bestehen, kann bei dem magnesiumsubstituierten Verbindungen neben Brushit eine weite kristalline Phase nachgewiesen werden, die als Newberyite ($MgHPO_4 \times 3H_2O$) identifiziert werden kann. Die mit zunehmendem Magnesiumanteil stärker werdenden Peaks dieser Phase deuten auf einen höheren Mengenanteil von Newberyite im abgebundenen Zement hin.

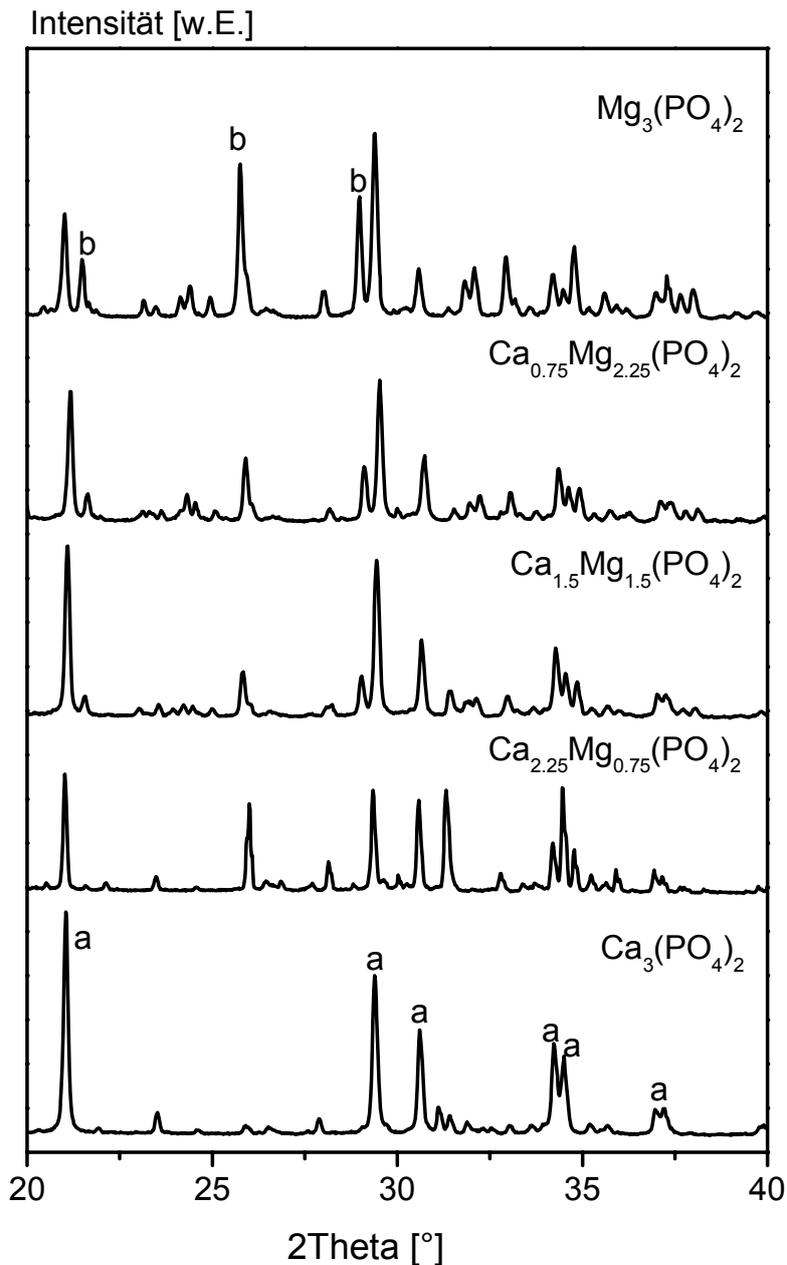


Abbildung 13: Röntgendiffraktogramme von 24h abgebundenen Ca-MgC, gemischt jeweils mit einer äquimolaren Menge an MCPM und 0.5mol/l Citronensäure als flüssiger Phase bei einem PLR von 3g/ml; a: Brushit, b: $\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$.

4.2.5 Mikrostruktur der abgebundenen Zemente

Abbildung 14 A) und B) zeigt das Gefüge, das durch die Reaktion von MCPM mit $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ unter Zugabe von Citronensäure entstanden ist. Die Vergrößerung zeigt einzelne plättchenartige, monokline Kristalle von gleichmäßiger Struktur zwischen 5 μm und 15 μm , die umgeben sind von einem Feinkornan-

teil, bestehend aus unregelmäßig geformten Einzelteilchen der Größe 1 μm bis 3 μm .

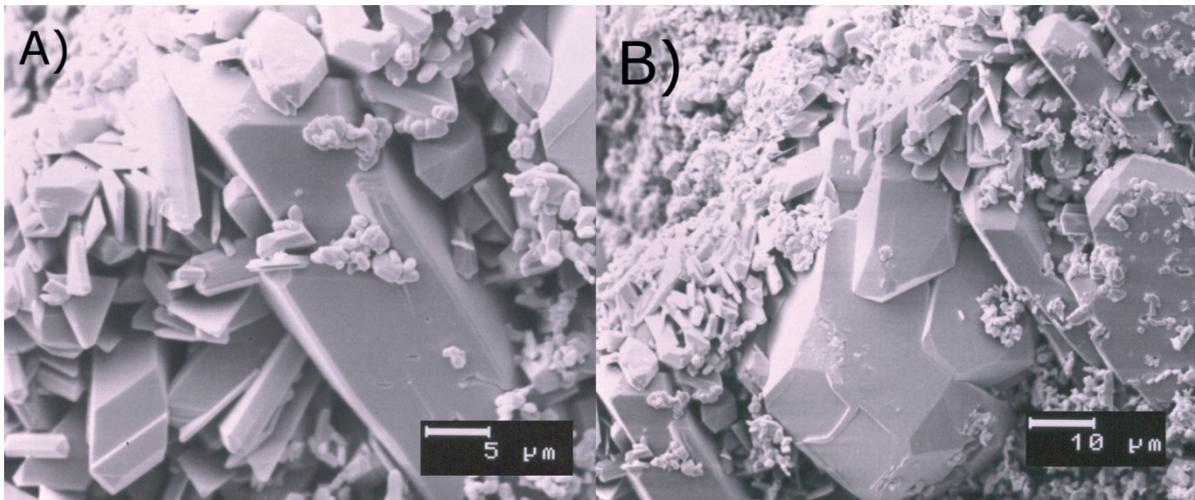


Abbildung 14: REM–Aufnahme einer Bruchfläche von $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ / MCPM Zement nach 24h Aushärtung mit 0.5 molarer Citronensäure.

Für abgebundene Zemente aus $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ / MCPM ergibt sich die in Abbildung 15 dargestellte schieferartige Struktur mit Plattengrößen von 2 μm \times 7 μm . Umgeben ist dieses Gebilde von einer filigranen, kristallinen Struktur aus einzelnen nadelförmigen, ca. 2 μm langen Kristalliten.

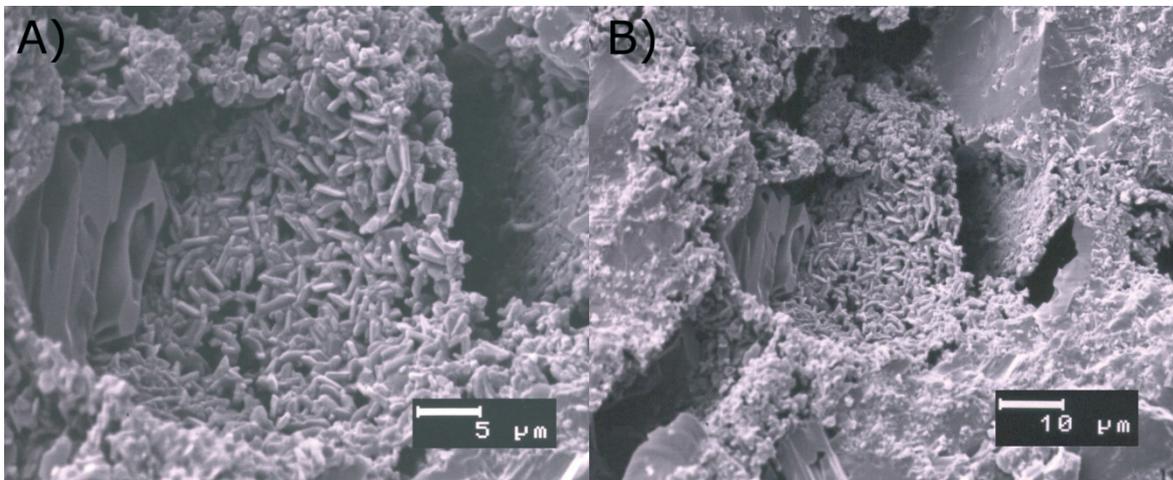


Abbildung 15: REM–Aufnahme einer Bruchfläche von $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ / MCPM nach 24h Aushärtung mit 0.5 molarer Citronensäure.

Abbildung 16 A) zeigt in der Vergrößerung oberflächlich eine Ansammlung von Agglomeraten in der Größenordnung von $\frac{1}{2}$ μm bis $1\frac{1}{2}$ μm , welche die im Hintergrund befindlichen nadelförmigen Kristallite der Länge 2 μm bis 3 μm überdecken. In Abbildung B) erkennt man eine sehr kompakte Oberflächenstruktur.

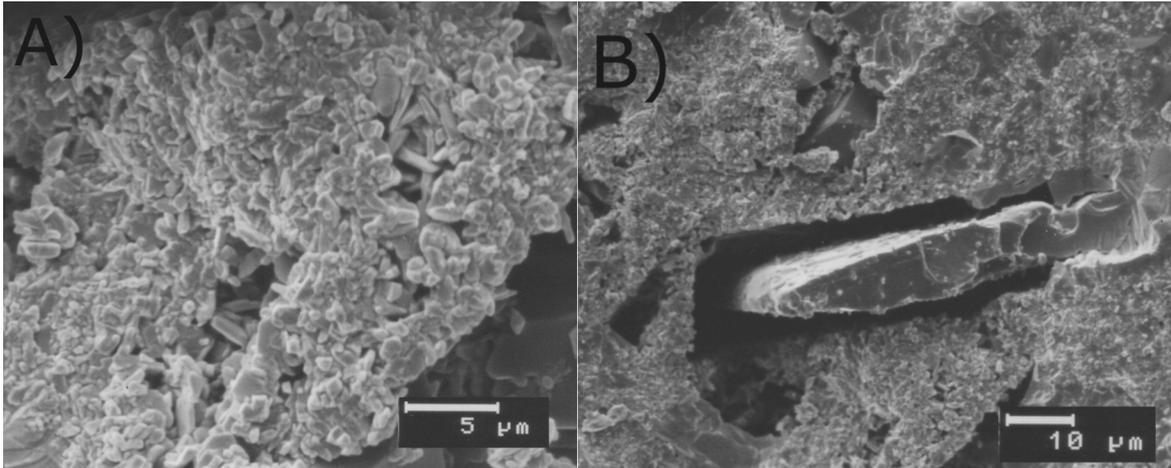


Abbildung 16: REM-Aufnahme von $\text{Mg}_{1.5}\text{Ca}_{1.5}(\text{PO}_4)_2$ / MCPM Zement, angemischt mit 0.5 molarer Citronensäure und 24 h ausgehärtet; gezeigt wird die Bruchfläche eines Zementprüfkörpers.

Aus der Vergrößerung in Abbildung 17 ist ersichtlich, dass ein Teil des gesinterten Materials nicht abgebunden hat, da noch kompakte Gebilde der Größenordnung $10 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m}$ im Gefüge vorliegen. Umgeben sind diese von nadelartigen Kristallen der Länge $4 \mu\text{m}$ bis $5 \mu\text{m}$.

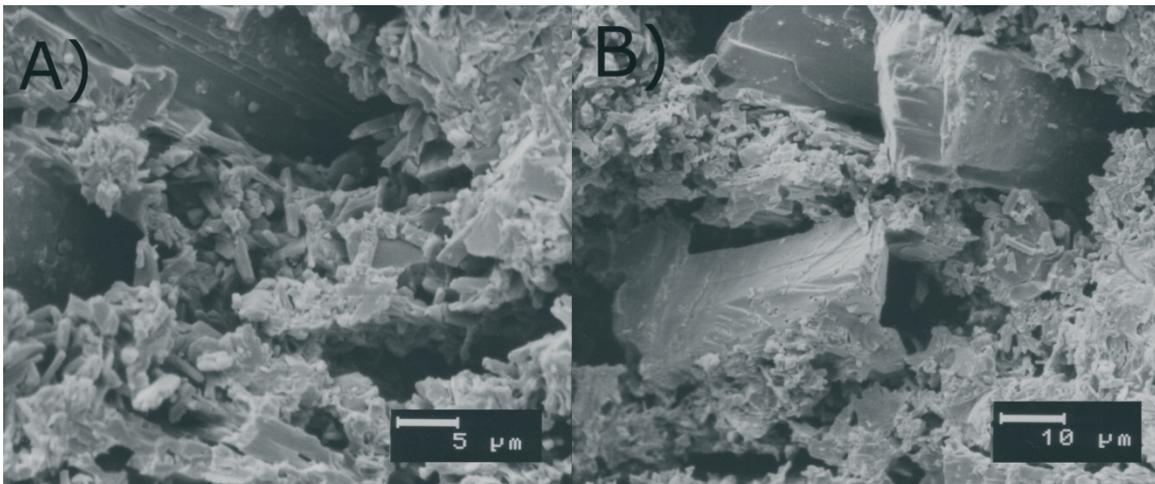


Abbildung 17: REM-Aufnahme von $\text{Mg}_{0.75}\text{Ca}_{2.25}(\text{PO}_4)_2$ mit jeweils einer Vergrößerung von $5 \mu\text{m}$ und $10 \mu\text{m}$. Der Zement wurde mit 0.5 molarer Citronensäure angemischt und 24 h ausgehärtet; gezeigt wird die Bruchfläche eines Zementprüfkörpers.

Abbildung 18 zeigt den Magnesium-freien Zement nach Aushärtung, man erkennt nadelförmige Kristallite von $1 \mu\text{m}$ bis $5 \mu\text{m}$ Länge. Weiterhin ist noch eine geringe Menge des gesinterten Ausgangsmaterials zu sehen, das nicht abgebunden hat.

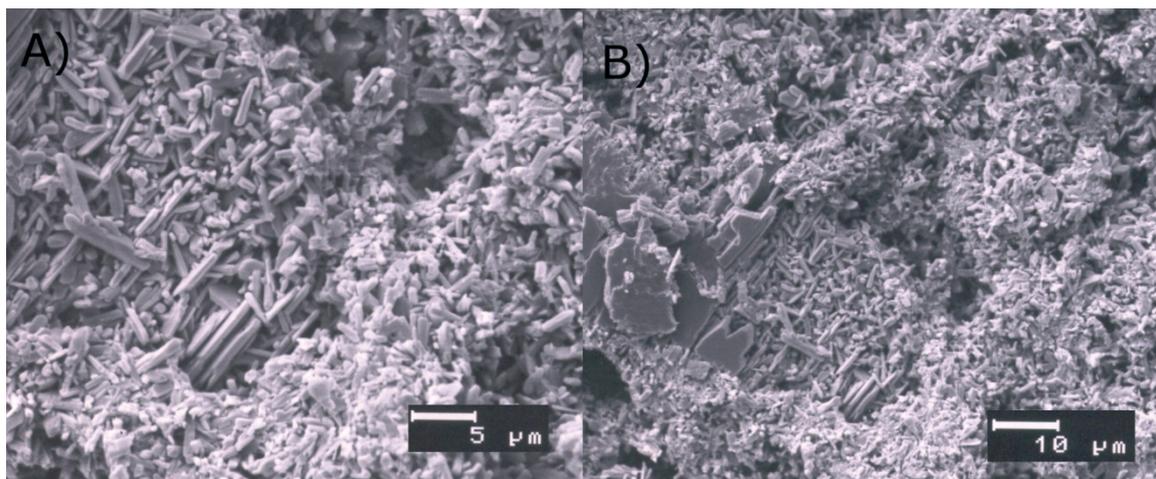


Abbildung 18: REM–Aufnahme der Bruchfläche von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ /MCPM Zement, mit 0.5 molarer Citronensäure angemischt und über 24 h ausgehärtet.

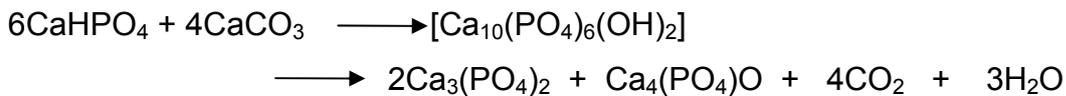
5. Diskussion

Gegenstand der Arbeit waren mineralische Knochenzemente aus Calcium- und Magnesiumphosphat, die nach Zusatz einer wässrigen Phase zu einem strukturell stabilen Implantat aushärten. Abhängig vom pH-Wert der Zementpaste binden solche Zemente entweder zu Hydroxylapatit (pH neutral bzw. alkalisch) oder zu Brushit (pH<4.2) ab ^[62,95]; beide Arten sind als Medizinprodukte der Klasse 2b in den vergangenen 10 Jahren in die klinische Anwendung eingeführt worden. Während Hydroxylapatit-Zemente nach Implantation nur langsam von der Oberfläche des Implantats durch säureproduzierende Zellen (Osteoklasten) degradiert werden, sind Brushit-Zemente auch chemisch löslich und werden innerhalb kurzer Zeiträume von wenigen Monaten nennenswert abgebaut und durch knöcherner Hartsubstanz ersetzt ^[15].

5.1. Zementherstellung

Die Bildung des Zementgefüges folgt bei Aushärtung jeweils durch einen Lösungs-/ Fällungsmechanismus; hierbei gehen nach Zusatz der flüssigen Phase die Zementedukte in Lösung und bilden eine gegenüber dem Endprodukt übersättigte wässrige Phase aus. Dieses kristallisiert aus der Lösung und die Zementpaste verfestigt sich durch dreidimensionale Verfilzung der Kristallite ^[104]. Die Reaktivität der Zementpasten ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig. Beispielsweise sind das Löslichkeitsprodukt und die kinetische Lösungsrate zwei bestimmende Faktoren; beide werden durch Mahlung der Zementpartikel beeinflusst, indem sowohl die Partikelgröße verringert wird als auch eine sogenannte "mechanische Aktivierung" des Mahlguts eintritt. Diese wird beschrieben durch eine mechanisch induzierte partielle Amorphisierung des Calciumphosphats, bedingt durch die Bildung von Versetzungen und Fehlstellen im Kristallgitter. Zemente auf Basis mechanisch aktivierter Calciumphosphate sind in der Vergangenheit mehrfach beschrieben worden, etwa aus α/β -Tricalciumphosphat ^[66,67,107,108], Tetracalciumphosphat ^[68,69] oder alkalisch substituierten Calciumphosphaten ^[65,109]. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Arbeit zur Herstellung eines neuen Hydroxylapatit-Zements verfolgt. Die Synthese erfolgte dabei in zwei Schritten: zuerst wurde eine Pulvermi-

schung aus 3 Teilen Calciumhydrogenphosphat und 2 Teilen Calciumcarbonat ($\text{Ca/P} = 1.67$), entsprechend der Zusammensetzung von stöchiometrischem HA, bei einer Temperatur von 1500°C gesintert. Hierbei entsteht im Temperaturbereich von $1000\text{-}1300^\circ\text{C}$ zunächst Hydroxylapatit, das sich bei höheren Temperaturen dann in die thermodynamisch unter diesen Bedingungen stabileren Verbindungen α -Tricalciumphosphat und Tetracalciumphosphat zersetzt (thermische Aktivierung von HA):

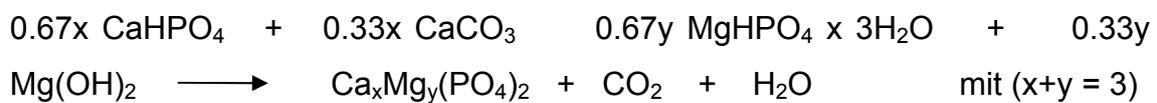


Das erzeugte Gemisch aus α -TCP und TTCP wurde anschließend durch längere Mahlung in der Kugelmühle zur Steigerung der Reaktivität vermahlen (mechanische Aktivierung). Das Endprodukt zeigte dann - im Gegensatz zum gesinterten Rohmaterial - eine gute Reaktivität bei Zusatz einer wässrigen Phase. Der Abbindevorgang führt hierbei zur Bildung von geringkristallinem Hydroxylapatit als Endprodukt der Reaktion:

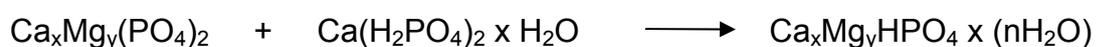


Ein zweiter geschwindigkeitsbestimmender Faktor bei der Abbindung von Calciumphosphat-Zementen ist die Kristallisationsrate des Abbindeprodukts. Diese ist bei Hydroxylapatit-Zementen nur gering mit einem literaturbekannten Wert von $2.7 \times 10^{-7} \text{ mol Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ [110]. Dieser Zementtyp kristallisiert deshalb oftmals nur sehr langsam aus, sodass in der Regel Abbindebeschleuniger - vorwiegend leicht lösliche Alkaliphosphate - zum Einsatz kommen. Dagegen ist die Kristallbildungsrate von Brushit ($3.32 \times 10^{-4} \text{ mol DCPD min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ [111]) nahezu drei Größenordnungen schneller als die von HA, was sich beispielsweise in einer Verfestigung der Paste im Sekundenbereich manifestiert und die Verwendung von Abbindeverzögerern (Pyrophosphate, Sulfate oder Citrate) notwendig macht [18, 73]. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird

auch durch Magnesiumionen herabgesetzt ^[112]; alternativ zur Verwendung eines löslichen Magnesiumsalzes in der flüssigen Zementphase, sollten in der vorliegenden Arbeit die Magnesiumionen in den Zementrohstoff β -Tricalciumphosphat als Feststoff eingearbeitet werden. Dies erfolgte - abweichend von früheren Arbeiten - nicht durch Fällung ^[113], sondern durch eine Festkörperreaktion von Stoffgemischen entsprechender Stöchiometrie bei Temperaturen von 1100°C. Hierdurch wurden verschiedene Verbindungen der allgemeinen Zusammensetzung $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ hergestellt:



Für $x=3 / y=0$ wurde hierdurch als Referenz phasenreines β -Tricalciumphosphat erhalten. Geringe Magnesium-Gehalte im Pulver führten vornehmlich zur Substitution von Calciumionen im TCP-Gitter, von dem bekannt ist, dass bis zu 15% durch Magnesium substituiert werden kann. Mit höheren Magnesiumgehalten ($\text{Mg}_{1.5}\text{Ca}_{1.5}(\text{PO}_4)_2$) kam es dann zur Ausbildung der gemischten Calciummagnesiumphosphat-Phase $\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_6$; bei $x=0 / y=3$ wurde reines Trimagnesiumphosphat (Farringtonit) erhalten. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem von Ando et al. publizierten Ca-Mg- PO_4 -Phasendiagramm ^[106]. Diese Verbindungen wurden nach kurzzeitiger Mahlung (bis 120min Mahldauer) mit einer äquimolaren Menge an primärem Calcium-bis-dihydrogenphosphat Hydrat (MCPM) vermischt und zur Reaktion gebracht:



Hierbei bildete sich in magnesiumfreien Zementen quantitativ Bruschit als Endprodukt, während nach Substitution neben Bruschit auch Newberyite ($\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) als weitere kristalline Phase nachweisbar war. Der Anteil dieser Phase erhöhte sich je nach Intensität der Beugungsreflexe im Röntgendiffraktogramm mit zunehmendem Magnesiumgehalt der Ausgangsverbindungen.

5.2 Abbindeverhalten der verschiedenen Zemente

Die Abbindezeit der Zemente wurde über den Gilmore-Nadeltest nach ASTM-Norm bestimmt ^[105]. Hierbei wird eine Nadel mit einem Durchmesser von 2.117 mm Durchmesser und einem Gewicht von 113.398 g auf die plan präparierte Zementpasteoberfläche abgesenkt und der entstehende Eindruck visuell bewertet. Ein Zement gilt dabei als abgebunden, wenn die Nadel keinen sichtbaren Abdruck mehr hinterläßt; die hierfür benötigte Zeit wird als initiale Abbindezeit bezeichnet und kennzeichnet den Verlust der Zementpaste an Plastizität. Die Durchführung der Messungen erfolgt dabei in einer auf 37 ± 1 °C temperierten Feuchtigkeitskammer bei einer Luftfeuchtigkeit von mehr als 90 %, um ein Verdampfen der flüssigen Phase des Zements während der Abbindereaktion zu vermeiden. Zur Vermeidung der Kondensation von Wasser an Gillmore-Nadel und Probenform werden diese auf Temperaturen von 37 ± 1 °C beheizt. Bei Verwendung einer Nadel mit geringerem Durchmesser (1.106 mm) und größerem Gewicht (453.592 g) kann die finale Abbindezeit bestimmt werden. Nach dieser Zeitspanne kann das Zementimplantat eine gewisse mechanische Belastung erfahren ohne zu desintegrieren. Klinisch relevant ist vor allem die initiale Abbindezeit, nach der ein Zement genügend Auswaschfestigkeit gegenüber Blut- und Gewebsflüssigkeit besitzt und ein Weichgewebsverschluß der Defektstelle durch den Operateur erfolgen kann. Zur Anwendung am Menschen sollte die initiale Abbindezeit eines CPC im Bereich 3-8min liegen ^[95].

Die Gilmore-Nadeltest Methode zur Bestimmung der Abbindezeit besticht durch eine einfache Durchführbarkeit und einen geringen apparativen Aufwand; größter Nachteil ist die - subjektive - Beurteilung des Eindrucks auf der Zementoberfläche. Hierdurch kann es zu Abweichungen der Ergebnisse bei verschiedenen Durchführungen kommen. Daneben existieren weitere zerstörungsfreie Methoden, um den Abbindevorgang von CPC zu untersuchen, etwa Pulsecho-Ultraschall Techniken ^[114], differentielle Kalorimetrie ^[115] oder Impedanz-Spektroskopie ^[116]. Allerdings sind alle diese Methoden mit einem hohen technischen Aufwand verbunden und die Ergebnisse sind zwar gut reproduzierbar,

eine Korrelation des so bestimmten Abbindeverhaltens mit klinischen Anforderungen ist aber oft schwierig.

Die in dieser Arbeit verwendeten Zemente aus thermomechanisch aktiviertem Hydroxylapatit hatten durchweg unabhängig von der Mahldauer eine initiale Abbindezeit von über 60 Minuten, sodass eine klinische Anwendung dieser Werkstoffe nicht möglich ist. Dagegen waren die Abbindezeiten der magnesiumsubstituierten Zemente zumeist wesentlich kürzer und genügen somit bei hinreichend langer Mahldauer den klinischen Anforderungen. Reines β -TCP zeigte in Mischung mit MCPM noch eine Abbindezeit von ca. 2min; der verzögernde Effekt der in den Ausgangswerkstoff eingebrachten Magnesiumionen konnte bestätigt werden und führte speziell für die Verbindung $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ zu Werkstoffen mit einer Abbindezeit von ca. 8-10min nach 120min Mahldauer, während für $\text{Mg}_{1.5}\text{Ca}_{1.5}(\text{PO}_4)_2$ und $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ noch Abbindezeiten von 25min bzw. 21min gemessen wurden. Den Erfahrungen aus Arbeiten zur mechanischen Aktivierung von CaP folgend ^[65,66,67,68], kann aber auch hier mit einer weiteren Reduktion der Abbindezeit nach Steigerung der Mahldauer und Mahlenergie gerechnet werden.

Interessanterweise zeigen Zemente aus der Verbindung $\text{Mg}_{0.75}\text{Ca}_{2.25}(\text{PO}_4)_2$ Abbindezeiten von deutlich mehr als 60min. Obwohl die Phasenanalyse durch XRD auch hier die quantitative Bildung von Brushit nachwies, war keine nennenswerte Verfestigung der Zementpaste auch nach Tagen zu beobachten. Wahrscheinlich ist bei dieser Zementformulierung das Kristallwachstum der Brushitphase während der Abbindereaktion durch die Magnesiumionen stark verzögert und die ausgefällten Kristallite zeigen nur eine schwache Verfilzung miteinander. Da bei dieser Verbindung die Magnesiumionen direkt in das β -TCP Gitter eingelagert sind, während die anderen magnesiumsubstituierten Werkstoffe aus $\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$ bzw. $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Phasen bestehen, liegt die Vermutung nahe, dass die Gitterstruktur des Ausgangsmaterials für die beobachteten Eigenschaften verantwortlich ist. So konnte kürzlich von Li et al. ^[117] gezeigt werden, dass die Substitution von Calcium durch Magnesiumionen in β -TCP zu

einer starken Abnahme des Löslichkeitsprodukts führt. Ein β -TCP mit 10.1 mol% Magnesiumanteil zeigte hierbei eine geringere Löslichkeit als Hydroxylapatit bei einem pH-Wert von 6.0. Diese geringere Löslichkeit verlangsamt dann stark die Abbindereaktion zu Brushit, während bei höheren Magnesiumgehalten die $\text{Ca}_3\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_4$ bzw. $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ Phasen wieder eine bessere Löslichkeit besitzen und damit schneller abbinden.

5.3 Druckfestigkeit der verschiedenen Zemente

Calciumphosphat-Zemente sind durch eine strukturelle Stabilität der Zementpaste (Festigkeit) nach der Abbindereaktion gekennzeichnet, wodurch sich CPC gegenüber den als Granulat oder Pulver eingesetzten β -Tricalciumphosphat-Keramiken abgrenzen, die keiner Abbindereaktion unterliegen und somit keinerlei strukturelle Festigkeit nach Einbringung in den Körper aufweisen. Die klinisch angewandte Mischung dieser Werkstoffe mit Eigenblut oder plättchenreichem Plasma (PRP) ^[118,119] führt nur primär zu einer geringen organischen Vernetzung durch Koagulation, um ein Auswaschen nach Implantation zu vermeiden, ohne dass eine nennenswerte mechanische Widerstandsfähigkeit erreicht wird. Die mechanische Stabilität von CPC nach Aushärtung ist notwendig aufgrund der Anwendung in exponierten Bereichen des Skelettsystems, beispielsweise der Schädelkalotte oder der Orbitaregion. Obwohl diese Anwendungsorte in nicht (funktionell) kraftbelasteten Bereichen des Skelettsystems liegen, muss bei externer, temporärer Kraftereinwirkung genügend Widerstandskraft zum Schutz des darunter liegenden Weichgewebes geboten werden. Zur Ermittlung der mechanischen Eigenschaften der Zementmatrices wurde die Messung der Druckfestigkeit herangezogen. Hierbei werden quaderförmige Prüfkörper mit einem Aspekt-Verhältnis von 2:1 (Länge : Durchmesser) nach Aushärtung im feuchten Zustand bis zum Bruch belastet. Die Herstellung der Prüfkörper erfolgte dabei "anwendungsnah" in Silikonformen ohne Kompression der Zementpaste, sodass die erhaltenen Werte die auch vom klinischen Anwender erreichbaren Festigkeiten widerspiegeln. Als maßgeblich festigkeitsbeeinflussende Parameter wurden in der Vergangenheit die Porosität der Zementpaste ^[74] sowie die Umsetzungsrate der Abbindereaktion erkannt ^[66]. Wäh-

rend erstere über einen exponentiellen Zusammenhang mit den mechanischen Eigenschaften verknüpft ist, geht die Umsetzungsrate linear in die Festigkeit mit ein.

Die verschiedenen modifizierten Calcium- und Magnesiumphosphatzemente erreichten je nach Mahldauer und damit je nach ihrer mechanischen Aktivierung unterschiedliche Druckfestigkeiten im Bereich 1-40MPa. Besonders herausragend waren die Zementmischungen $Mg_3(PO_4)_2$ mit 90 Minuten Mahldauer und einer Druckfestigkeit von 41.79 ± 5.44 MPa und dem Zement $Mg_{2.25}Ca_{0.75}(PO_4)_2$ mit einer Mahlung von 120 Minuten mit einer Druckbelastbarkeit von 40.26 ± 5.0 MPa. Dahinter zurück lagen die Mischungen mit $Mg_{1.5}Ca_{1.5}(PO_4)_2$ und der Mahlung 90 Minuten in Höhe von 36.41 ± 3.03 MPa und dem Zement aus reinem β - $Ca_3(PO_4)_2$ mit 60 Minuten Mahldauer und 29.06 ± 6 MPa. Der zum Vergleich untersuchte HA-Zement mit einer Mahlung von 240 Minuten lieferte die höchste Druckfestigkeit, nämlich 33.41 ± 4.54 MPa nach 120min Mahldauer.

Zu beobachten war, dass durch die Verlängerung des Mahlvorgangs und die damit verbundene mechanische Aktivierung die Druckfestigkeit der einzelnen Zemente zuerst zunahm und dann nach Erreichen eines Maximalwertes wieder nachließ. Bei jedem modifizierten Zement lag die für die Druckfestigkeit ideale Mahldauer bei einem anderen Wert. So entwickelte sich beispielsweise die Druckbelastbarkeit des Zements aus $Mg_3(PO_4)_2$ im ungemahlten und mechanisch nicht-aktivierten Zustand von 9.8 ± 2.3 MPa (Partikelgröße $< 355 \mu m$) über 8.0 ± 0.8 MPa (30 min), 15.5 ± 3.7 MPa (60 min) über 41.8 ± 5.4 MPa (90 min) bis zu 30.2 ± 4.8 MPa nach 120 min Mahldauer. Der mit $Mg_{2.25}Ca_{0.75}(PO_4)_2$ hergestellte Zement wurde über die Dauer von 120 Minuten hinaus auch 150 Minuten gemahlen, um zu untersuchen, inwieweit eine weitere mechanische Aktivierung dessen Druckfestigkeit beeinflusst. Für dieses Material wurden Druckfestigkeiten von 7.6 ± 1.0 MPa (ungemahlen), 12.1 ± 2.4 MPa (30min), 15.5 ± 2.7 MPa (60 min), 32.0 ± 5.0 MPa (90min), 40.3 ± 5.0 MPa (120 min) und 24.3 ± 13.9 MPa (150 min) gemessen. Eine weitere Mahlung über 120 Minuten hinaus verhält sich folglich bezüglich der Druckbelastbarkeit bei diesem

Zement kontraproduktiv. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Entwicklung der mechanischen Festigkeit von α -TCP Zementen ^[107], bei denen ebenfalls ein Maximum von ca. 83MPa nach 4h Trockenmahldauer gefunden wurde, während hier nach 24h Mahlung nur noch etwa 32MPa gemessen werden konnten. Der Grund für die unterschiedlichen Festigkeiten liegt dabei nicht in einer geringeren Porosität, da alle Materialien bei gleichem Pulver / Flüssigkeitsverhältnis gemischt wurden und die experimentell ermittelten Porositäten in einem engen Bereich verteilt waren, sondern wahrscheinlich in stetig ansteigender Reaktionsgeschwindigkeit. Diese führt zur Ausbildung zunehmend kleinerer Kristallite des Endprodukts; unterschreitet diese Größe ein gewisses Maß, dann nimmt offensichtlich der Grad der Verfilzung derselben ab und dies führt zu einer geringeren mechanischen Stabilität.

5.4 Der pH-Wert Verlauf während der Abbindereaktion

Ziel war es herauszufinden, welcher Zement neben einer im klinischen Anwendungsbereich liegenden Abbindezeit auch in einem günstigen pH-Verlauf abbindet. Des Weiteren dienen Messungen des pH-Wert Verlaufs von Zementpasten der Beschreibung der Abbindereaktion durch den Lösungs / Fällungsmechanismus. So liegt etwa bei Bruschit-bildendem Zement aufgrund der Anmischflüssigkeit Citronensäure und des sauren MCPM Anteils der AnfangspH-Wert bei ca. 2-3, und auch das Abbindeverhalten der Magnesium-modifizierten Zemente beginnt immer im sauren Bereich. Mit fortschreitender Reaktion wird dann die MCPM-Komponente sukzessive verbraucht und der pH-Wert der Paste steigt in Richtung des neutralen Bereichs. Zu prüfen war, wie schnell die einzelnen Zemente samt ihren verschiedenen Mahlungen einen für den menschlichen Körper akzeptablen pH-Wert erreichen. Es fiel hierbei auf, dass nicht alle Mahlungen pH-neutral abgebunden haben und es bei jedem einzelnen Zement auf die Mahldauer und damit auf die mechanische Aktivierung ankam. Einen besonders guten pH-Wert-Verlauf lieferte der Zement $Mg_{0.75}Ca_{2.25}(PO_4)_2$ mit der Mahlung 120 Minuten, der bereits nach 5 Minuten einen pH-Wert von über 6,0 erreichte und sich von da ab stetig dem pH-Wert von 6,82 annäherte, allerdings wie beschrieben keine nennenswerte mechani-

sche Stabilität erreichte. Von den aufgrund ihrer Druckfestigkeit ausgewählten modifizierten Zementen konnte am meisten der Zement $Mg_{2.25}Ca_{0.75}(PO_4)_2$ mit der Mahldauer von 120 Minuten überzeugen, blieb aber hinter den Werten des erstgenannten Zementes zurück. Die anderen wegen ihrer Druckfestigkeit besonders beachteten Zemente konnten in ihrem pH-Wert-Verlauf während des Abbindens nicht überzeugen. Der Zement mit $Mg_3(PO_4)_2$ und der Mahldauer von 90 Minuten bindet durchweg im sauren Milieu ab und nähert sich stetig einem pH-Wert von 2.86 an. Der $Mg_{1.5}Ca_{1.5}(PO_4)_2$ Zement mit der Mahlung von 90 Minuten nähert sich während des Abbindens stetig dem pH-Wert von 4.2 und bindet damit ebenfalls für eine spätere klinische Anwendung im menschlichen Körper zu sauer ab.

Die Abbindereaktion der HA-Zemente lief durchweg im basischen Bereich ab und konnte einen pH-Wert von 9.8 nicht unterschreiten. Diese Werkstoffe sind damit aufgrund des stark alkalischen Charakters nur für dentale Anwendungen geeignet, etwa als Wurzelkanalfüller oder basisches Unterfütterungsmaterial wie sie in der Vergangenheit für Zemente aus mechanisch aktiviertem Tetracalciumphosphat ^[68, 69] oder alkali-substituierten Calciumphosphaten ^[65] diskutiert wurden. Im Gegensatz zu diesen zeigen die Werkstoffe der vorliegenden Arbeit aber eine mehr als doppelt so große mechanische Stabilität.

5.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Calciumphosphat-Zemente sind als frei formbares Knochenersatzmaterial bei Knochengewebsdefekten im nicht- lasttragenden Bereich ein klinisch seit Mitte der 1990 er eingeführtes Material. Während in den ersten Jahren ausschließlich Hydroxylapatit-bildende Zemente zur Verfügung standen, wird seit 2004 auch ein Bruschit-Zement (ChronosInject, Fa. Mathys, Schweiz) angeboten ^[104]. Bruschit-bildende Calciumphosphatzemente besitzen gegenüber den herkömmlichen Hydroxylapatit-Zementen den Vorteil, dass sie im physiologischen Milieu nicht auf einen zellvermittelten Abbau durch Osteoklasten angewiesen sind. Das höhere Löslichkeitsprodukt von Bruschit macht zusätzlich eine chemisch ablaufende Resorption möglich. Demgegenüber sind Zemente, die aus Magnesiumphosphat-

Phasen aufgebaut sind, bisher nur wenig als Implantatmaterial untersucht. Dabei stellen Magnesiumionen ein wichtiges biologisches Spurenelement dar und metallisches Magnesium wird bereits erfolgreich als Material für degradierbare Gefäßstützen eingesetzt^[120]. Von dem ca. 25 g Magnesium im erwachsenen Menschen sind ca. 55–60 % an das Hydroxylapatit des Knochens adsorbiert. Etwa ein Drittel des in den Knochen vorhandenen Magnesiums ist oberflächlich gebunden und austauschbar^[121].

Vorläufige Untersuchungen zeigen für die Magnesiumphosphat-Zemente eine gute in vitro - Biokompatibilität gegenüber verschiedenen Zelltypen, etwa Myoblasten, Osteoblasten oder Osteoklasten^[122]. Magnesiumphosphat-Werkstoffe sollten daneben in vivo - ebenso wie reine Brushit-Zemente - gut degradierbar sein. Dies konnte kürzlich in einer Arbeit anhand der Messung der passiven (rein chemischen) wie auch der aktiven Resorption durch Osteoklasten gezeigt werden. Die hierbei untersuchte Magnesiumphosphat-Phase Struvit ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$) wurde ebenfalls durch eine Zementreaktion gebildet und zeigte gegenüber der Referenz Brushit eine um den Faktor 2 stärkere Resorption durch Osteoklasten sowie eine um den Faktor 8 stärkere chemische Löslichkeit. Da das Löslichkeitsprodukt von Struvit ($\text{LP} = 5.21 \times 10^{-15}$ ($\text{pK}(\text{Lp}) = 14.28$) bis $\text{LP} = 2.12 \times 10^{-13}$ ($\text{pK}(\text{Lp}) = 12.67$) im pH-Bereich 7.01 - 9.62^[123] vergleichbar der Newberyit Phase der Zemente aus dieser Arbeit ist^[124], kann geschlossen werden, dass mit den hier beschriebenen Zementmatrices ein ebenso gutes Resorptionsverhalten erreicht wird. Allerdings bedarf es hierbei vor einer klinischen Anwendung noch tierexperimenteller Studien, die neben dem Abbau des Implantats (etwa bei heterotoper Implantation im Muskel) auch den Aufbau neuer Hartsubstanz durch orthotope Implantation untersuchen. Hier muss gezeigt werden, dass Ab- und Aufbau miteinander synchron verlaufen und kein bindegewebiger Ersatz des degradierten Implantats stattfindet. Die bisher ermittelten Kennwerte der Zementmatrices, etwa aus $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$, mit Druckfestigkeiten von 40MPa und einer Abbindezeit von 8min sind auf jeden Fall ein guter Ausgangspunkt für eine spätere klinische Anwendung. Daneben müssten noch weitere materialwissenschaftliche Aspekte der Zementmatrices untersucht werden. Für Einsatzgebiete wie etwa der Vertebroplastie^[125,126,127], sollten die

Zemente injizierbar sein, um minimal-invasiv appliziert werden zu können. Wie bereits dargestellt, ist Citronensäure für Bruschit-bildende Zemente eine geeignete Flüssigkeit, um die Injizierbarkeit der Zemente durch elektrostatische Aufladung der Zementpartikel zu verbessern ^[99,100]. Allerdings müssten hier noch weitere Aspekte beachtet werden, um die rheologischen Eigenschaften der Zementpaste zu verbessern. Neben der Partikelladung ist auch deren Größenverteilung für geringviskose Pasten entscheidend. So muss für CPC in der Regel eine bimodale Größenverteilung mit einem Aspektverhältnis von etwa 10:1 eingestellt sein, um manuell injizierbare Pasten zu erhalten ^[128]. Dies könnte für die in dieser Arbeit entwickelten Zemente etwa durch Verwendung feinkörniger Füllstoffe aus Calciummagnesiumphosphat geschehen. Da der Füllstoff hierbei möglichst wenig reaktiv sein sollte, um die Abbindereaktion nicht zu sehr zu beschleunigen, bietet sich etwa die Verbindung $\text{Ca}_{2.25}\text{Mg}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ an, bei der nur eine sehr geringe Reaktivität beobachtet wurde.

6. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Herstellung und materialwissenschaftliche Untersuchung verschiedener Calciumphosphat-Zemente. Zwei unterschiedliche Zementtypen wurden dargestellt: eine Matrix bestand aus thermomechanisch aktiviertem Hydroxylapatit, die bei basischen pH-Werten zu nanokristallinem HA abbindet; eine zweite Matrix aus magnesiumsubstituierten β -Tricalciumphosphaten und saurem Calcium-*bis*-dihydrogenphosphat reagiert zu sekundärem Calcium- bzw. Magnesiumhydrogenphosphat als Endprodukt. Die Werkstoffe wurden hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit als abgebundener Zement, der Abbindezeit, des pH-Wert-Verlaufs während des Abbindens, mittels XRD-Analyse auf ihre Zusammensetzung, die durchschnittliche Partikelgröße der jeweiligen Mahlungen und auf ihre Dichte hin untersucht. Die Ergebnisse zeigten für den basischen HA-Zement Druckfestigkeiten von mehr als 20MPa und eine quantitative Abbindereaktion, allerdings verhindern die langen Abbindezeiten von mehr als 60min und der basische pH-Wert von ca. 10 eine klinische Anwendung als Knochenersatzwerkstoff. Dagegen zeigten Magnesium-substituierte β -Tricalciumphosphat Verbindungen der allgemeinen Zusammensetzung $\text{Ca}_x\text{Mg}_{(3-x)}(\text{PO}_4)_2$ im sauren Bereich eine Aushärtung innerhalb von 10min. Sie binden, je nach Magnesiumgehalt, zu einer Mischung aus Brushit ($\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) und Newberyit ($\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$) ab. Die besten Ergebnisse lieferte ein auf der Verbindung $\text{Mg}_{2.25}\text{Ca}_{0.75}(\text{PO}_4)_2$ basierender Zement mit 0.5mol/l Citronensäure als Anmischflüssigkeit. Hier ließen sich nach Mahlung von 120min Druckfestigkeiten von mehr als 40MPa realisieren, und es wurde ein Anstieg des pH-Werts der Zementpaste auf physiologische Werte innerhalb von 200min gefunden. Die bisher ermittelten Kennwerte der Zementmatrices sind auf jeden Fall ein guter Ausgangspunkt für eine spätere klinische Anwendung; die Zemente könnten bisher gebräuchliche Werkstoffe in ihrer Funktion als Knochenersatzpräparate sinnvoll ergänzen. Allerdings bedarf es hierbei vor einer klinischen Anwendung noch tierexperimenteller Studien, die neben dem Abbau des Implantats auch den Aufbau neuer Hartschubstanz durch orthotope Implantation untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

- ¹ C.B. Courville: Cranioplasty in prehistoric times, Los Angeles Neurological Society, 1959, 24: 1-8
- ² H.F. Sailer, F. E. Weber: Knochenersatzmaterialien, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, 2000, 4: 384-391
- ³ A. Barth: Über histologische Befunde nach Knochenimplantation, Archiv für *klinische Chirurgie*, 1893, 46: 409-417.
- ⁴ A. Barth: Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen, Beitr Pathol Anat Allg Pathol 1895, 17: 65-142.
- ⁵ H.F. Sailer, F. E. Weber: Knochenersatzmaterialien, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie 2000, 4: 384-391.
- ⁶ W. Linhart, D. Briem, A. Peters, W. Lehmann, Windolf J., Rueger J. M.: Resorbierbare Kalziumphosphatzemente, Trauma Berufskrankenhause 2004, 4: 277-284
- ⁷ J. Jerosch, A. Bader, G. Uhr: Knochen, Thieme Verlag, 2002
- ⁸ H. H. Horch, B. Stegmann: Erfahrungen mit dem resorbierbaren TCP-Keramikgranulat zur Füllung größerer Knochendefekte nach Zystektomie im Kieferbereich, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, 1985, 40: 672-677
- ⁹ G. Ghazal, J. Prein, W. Müller: Knochendefektfüllungen in den Kieferknochen mit Tricalciumphosphat, Swiss Dent 1992, 13: 15-18.
- ¹⁰ F. Soost: Validierung des Knochenumbaus von Knochenersatzmaterialien in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Habilitationsschrift, Universität Berlin 2001.
- ¹¹ B. V. Rejda, K. de Groot, J. G. Peelen. Sintered tricalciumphosphate as bioceramics, *Artific Organs* 1977, 128-128.
- ¹² J. W. Ferraro. Experimental evaluation of ceramic calcium phosphate as a substitute for bone grafts, *Plastic Reconstruc Surg*, 1979, 63: 634-640.
- ¹³ A. Uchida, S. Nade, E. McCartney, W. Ching. Bone ingrowth into three different porous ceramics implanted into the tibia of rats and rabbits, *J Orthop Res* 1985, 3: 65-77.
- ¹⁴ M. Bohner, H.P. Merkle, J. Lemaître. In vitro aging of calcium phosphate cement, *J Mat Sci: Mater Med* 2000, 11: 155-162.
- ¹⁵ K. Ohura, M. Bohner, P. Hardouin, J. Lemaître, G. Pasquier, B. Flautre. Resorption of, and bone formation from, new β -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study, *J Biomed Mat Res* 1996, 30: 193-200:
- ¹⁶ P. Frayssinet, L. Gineste, P. Conte, J. Fages, N. Rouquet. Short-term implantation effects of DCPD-based calcium phosphate cement, *Biomaterials* 1998, 19: 971-977.
- ¹⁷ L.M. Gover, J.C. Knowles, G.J.P. Fleming, J.E. Barralet. In vitro dissolution of brushite cements, *Biomaterials* 2003, 24: 4133-4141.
- ¹⁸ M. Bohner, J. Lemaître, T.A. Ring: Effect of a sulfate, pyrophosphate and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of beta-tricalcium phosphate- phosphoric acid-water mixtures; *J Am Ceram Soc*, 1996, 79: 1427-34.
- ¹⁹ D. Volkmer: Von Biomineralien zu biomimetrischen Materialien: Der Weg ist das Ziel. *Chemie in unserer Zeit* 1999, 33(1): 6-19.
- ²⁰ A. Peytcheva: Kolloidales Calciumphosphat mit polymeren Additiven: Struktur und Dynamik, Dissertation, Universität Potsdam, 2000.
- ²¹ L.L. Hench. Bioceramics-from concept to clinic, *J Am Ceram Soc* 1991; 74: 1487-1510.

-
- ²² M. Neumann: Synthese und Charakterisierung von Calciumcarbonat-Phasen und Calciumphosphat-basierter Knochenersatzmaterialien, Dissertation, Universität Krefeld, 2008.
- ²³ O. Grolms: Mechanische Aktivierung und Zementbildung von β -Tricalciumphosphat, Dissertation, Universität Würzburg, 2005.
- ²⁴ B.R. Constantz, I. Ison, M. Fulmer, R.D. Poser, S.T. Smith, M. Vanwagoner, J. Ross, S.A. Goldstein, J.B. Jupiter, D.I. Rosenthal. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone, *Science* 1995, 276: 1796-1799.
- ²⁵ J. Lemaitre, A. Mirtche, A. Mortier. Calcium phosphate cements for medical use: state of the art and perspectives of development, *Silicates Industrials* 1987, 9-10: 141-146.
- ²⁶ G. Lenárt, G. Bibl6, J. Pint6r. Some basic problems in the examination of the calcium hydrogen phosphates of bone, *Clin Orthop Rel Res* 1972, 83: 263-272.
- ²⁷ K. Muenzberg, M. Gebhardt. Brushite, octocalcium phosphate, and carbonate – containing apatite in bone, *Clin Orthop Rel Res* 1973; 90: 271-273.
- ²⁸ H.A. Merten, J. Wiltfang, J.F. H6nig, M. Funke, H. G. Luhr. Intraindividueller Vergleich von α - und β -TCP-Keramik im Tierexperiment, *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2000; 4: 509-515.
- ²⁹ G. K. H. Fallschlüssel: Kalzium-Phosphat-Keramiken in der Zahnmedizin, Quintessenzverlag GmbH Berlin, 1987.
- ³⁰ W. Suchanek, M. Yoshimura. Processing and properties of hydroxapatite- based biomaterials for use as hard tissue replacement implants, *J Mater Res* 1998, 13: 94-112.
- ³¹ L. L. Hench. Bioceramics, *J Am Ceram Soc* 1998, 81: 1705-1781.
- ³² M. Bohner. Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery, *Eur Spine J* 2001, 10: 114-121.
- ³³ K. Stark. Hydraulisch abbindende Magnesiumphosphat-Matrices f6r 3D-Pulverdruck-Anwendungen, Diplomarbeit, Universit6t W6rzburg, 2008.
- ³⁴ H. W6llmer. Untersuchung zum Pr6zisionsgie6en metallischer Mikroteile, Dissertation, Universit6t Freiburg, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe 2000.
- ³⁵ R. Marxkors, H. Meiners. Taschenbuch der zahn6rztlichen Werkstoffkunde, K6ln M6nchen, 2001.
- ³⁶ C.K. Keller, S.K. Geberth. Praxis der Nephrologie, Berlin Heidelberg, 2007.
- ³⁷ R.J.C. McLean, J. Downey, L. Clapham, J.C. Nickel. A simple technique for studying struvite crystal growth in vitro. *Urol Res* 1990, 18: 39-43.
- ³⁸ M. Grantham, B. Richmond. Unusual facet cyst containing struvite and hydroxyapatite, *Skeletal Radiol* 2001, 30: 57-59.
- ³⁹ S. von Wolffersdorff: Untersuchung zu Sortiertoiletten unter besonderer Ber6cksichtigung der Urinwerte, Diplomarbeit, Universit6t Rostock, 2004.
- ⁴⁰ A. Sugawara, M. Nishiyama, K. Kusama, I. Moro, S. Nishimura, I. Kudo, L.C. Chow, S. Takagi. Hystopathological reactions of calcium phosphate cement, *Dent Mater* 1992, 11: 11-16.
- ⁴¹ J.L. Weissman, C.H. Snyderman, B.F. Hirsch. Hydroxyapatite cement to repair skull base defects, radiologic appearance, *Am J Neuroradiol* 1996, 17: 1569-1574.
- ⁴² A. Mirtchi, J. Lemaître, E. Munting. Calcium phosphate cements. effect of fluorides on setting and hardening of β -tricalcium phosphate-dicalcium phosphate-calcite cements, *Biomaterials* 1991, 12, 506-510.
- ⁴³ K.A. Gross, C.C. Berndt. Biomedical application of apatites, Phosphates: Geochemical, Geobiological, and Materials Importance, *Rev Mineral Geochem* 2002; 48: 631- 672.

-
- ⁴⁴ S. Dembski: Adhäsive Bruschit bildende Calciumphosphat-Zemente, Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2004.
- ⁴⁵ S.M. Schnürer, U. Gopp, K.D. Kühn, S.J. Breusch. Knochenersatzwerkstoffe, Orthopädie 2003; 32: 2-10.
- ⁴⁶ F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, O. Bermudez, J.A. Planell. Formulation and setting time of some calcium orthophosphate cements: a pilot study, J Mater Sci: Mater Med 1993, 4: 503-508.
- ⁴⁷ L. C. Chow. Calcium-Phosphat-Zemente: Eigenschaften und Verwendungen, Biomaterialien 2001, 2: 11-18.
- ⁴⁸ T. Hölzel: Rapid-Prototyping von Calciumphosphat-Strukturen über eine Zement-Abbindereaktion, Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2005.
- ⁴⁹ Y. Fukase, E.D. Eanes, S. Takagi, L.C. Chow, W.E. Brown, Setting reactions and compressive strength of calcium phosphate cements, J Dent Res 1990; 69: 1852-56.
- ⁵⁰ C. Lui, W. Shen, Y. Gu, L. Hu. Mechanism of hardening process for a hydroxyapatite cement. J Biomed Mater Res 1997; 35: 75-80.
- ⁵¹ U. Posset, E. Löcklin, R. Thull, W. Kiefer. Vibrational spectroscopic study of tetracalcium phosphate in pure polycrystalline form and as a constituent of a self-setting bone cement, J Biomed Mater Res 1998; 40: 640-645.
- ⁵² M. Kouassi, P. Michalesco, A. Lacoste-Armynot, P. Boudeville. Antibacterial effect of a hydraulic calcium phosphate cement for dental applications. J Endodont 2003; 29: 100-103.
- ⁵³ H. El Briak, D. Durand, J. Nurit, S. Munier, B. Pauvert, P. Boudeville. Study of a hydraulic dicalcium phosphate dihydrate/calcium oxide-based cement for dental applications. J Biomed Mater Res 2002; 63 (4): 447-453.
- ⁵⁴ E.A.P. De Maeyer, R.M.H. Verbeeck, C.W.J. Verduyck. Conversion of octacalcium phosphate in calcium phosphate cements. J Biomed Mater Res 2000; 52 : 95-106.
- ⁵⁵ L.C. Chow, S. Takagi. Calcium phosphate hydroxyapatite precursors and methods for making and using the same, US-Patent, No. 30,709; 1996.
- ⁵⁶ P. Boudeville, S. Serraj, J.M. Leloup, J. Margerit, B. Pauvert, A. Terol. Physical properties and selfsetting mechanism of calcium phosphate cements from calcium bis-dihydrogenophosphate monohydrate and calcium oxide. J Mater Sci: Mater Med 1999; 10: 99-109.
- ⁵⁷ J. Lemaitre, E. Munting, A.A. Mirtichi. Setting, hardening and resorption of calcium phosphate hydraulic cements, Rev Stomatol Chir Maxillofac 1992; 93: 163-65.
- ⁵⁸ A.A. Mirtichi, J. Lemaitre: Munting E. Calcium phosphate cements: action of setting regulators on the properties of the beta-tricalcium phosphate – monocalcium phosphate cements, Biomaterials 1989; 10(9): 634-638.
- ⁵⁹ A.A. Mirtichi, J. Lemaitre, N. Terao. Calcium phosphate cements. study of the beta-tricalcium phosphate – monocalcium phosphate system, Biomaterials 1989 10: 475-480.
- ⁶⁰ B.R. Constantz, B.M. Barr, I.C. Ison, M.T. Fulmer, J. Baker, L. McKinney, S.B. Goodman, S. Gunasekaran, D.C. Delaney, J. Ross, R.D. Poser. Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites, J Biomed Mater Res 1998, 43: 451-461.
- ⁶¹ E. Charrière, S. Terrazzoni, C. Pittet, P. Mordasini, M. Dutoit, J. Lemaître, P. Zysset. Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements, Biomaterials 2001, 22: 2937-2945.
- ⁶² M. Bohner. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements, Injury, 2000, 31: 37-47.
- ⁶³ N. Sanin, S. Takagi, L.C. Chow, S. Matsuya. Particle size effects on pH and strength of calcium phosphate cement. IADR 1991, Abstract No. 2411.

-
- ⁶⁴ M. Otsuka, Y. Matsuda, Y. Suwa, J.L. Fox, 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: 25-32.
- ⁶⁵ U. Gbureck, R. Thull, J.E. Barralet. Alkali ion substituted calcium phosphate cement formation from mechanically activated reactants, *J Mater Sci: Mater Med* 2005, 16: 423-427.
- ⁶⁶ U. Gbureck, O. Grolms, J.E. Barralet, L.M. Grover, R. Thull: Mechanical Activation and Cement Formation of β -Tricalcium Phosphate, *Biomaterials* 2003; 24: 4123-4131.
- ⁶⁷ U. Gbureck, M. Hofmann, J.E. Barralet, L.M. Grover, R. Thull. Thermodynamic study of formation of amorphous β -tricalcium phosphate for calcium phosphate cements; *Key Engin Mater* 2004; 254-256: 249-252.
- ⁶⁸ U. Gbureck, J.E. Barralet, M. Hofmann, R. Thull. Mechanical activation of tetracalcium phosphate, *J Am Ceram Soc* 2004: 87: 311-13.
- ⁶⁹ U. Gbureck, J.E. Barralet, M. Hofmann, R. Thull: Nanocrystalline TTCP Cement, *J Dent Res* 2004; 83: 425-428.
- ⁷⁰ M.T. Fulmer, P.W. Brown. Effects of Na_2HPO_4 and NaH_2PO_4 on hydroxyapatite formation, *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 1095-1102.
- ⁷¹ K. Ishikawa, Y. Miyamoto, M. Takechi, Y. Ueyama, K. Suzuki, M. Nagayama, T. Matsumura. Effects of neutral sodium hydrogen phosphate on setting reaction and mechanical strength of hydroxyapatite putty, *J Biomed Mater Res* 1999; 44: 322-29.
- ⁷² L. C. Chow, M. Markovic, S. Takagi. Formation of hydroxyapatite in cement systems: Effects of phosphate, Phosphorous, Sulfur and Silicon and the related Elements 1999; 146: 29-132.
- ⁷³ M. Bohner, H.P. Merkle, P. Van Landuyt, G. Trophard, 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: 111-116.
- ⁷⁴ U. Gbureck, J.E. Barralet, L.M. Grover, M. Hofmann, R. Thull. Mechanische Eigenschaften und Porosität von Calciumphosphat-Zementen, *Biomaterialien* 2003; 4(4): 258-264.
- ⁷⁵ E. Fernandez, M.P. Ginebra, O. Bermudez, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, J.A. Planell. Dimensional and thermal behaviour of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements. *J Mater Sci Let* 1995, 14: 4-5.
- ⁷⁶ E. Charrière, S. Terrazzoni, C. Pittet, P. Mordasini, M. Dutoit, J. Lemaitre, P. Zysset. Mechanical characterization of brushite and hydroxyapatite cements, *Biomaterials* 2001, 22: 2937-2945.
- ⁷⁷ L.C. Chow: Calcium phosphate cements. In: L.C. Chow, E.D. Eanes. Octacalcium phosphate. Monographs in Oral Science, Vol 18. Karger, Basel.
- ⁷⁸ K. Ishikawa, S. Takagi, L.C. Chow, Y. Ishikawa, E. Eanes, K. Asaoka. Behavior of a calcium phosphate cement in simulated blood plasma in vitro. *Dent Mater* 1994, 10: 26-32.
- ⁷⁹ H. Andrianjatovo, F. Jose, J. Lemaitre. Effect of β -TCP granularity on setting time and strength of calcium phosphate hydraulic cements. *J Mater Sci: Mater Med* 1996, 7: 34-39.
- ⁸⁰ K. Peters, D. König: Fortbildung Osteologie 1, Steinkopff 2006.
- ⁸¹ E. Krüger, K. Krumholz. Knochenersatz bei Konturdefekten und Asymmetrien des Gesichtschädels durch Hydroxylapatit-Keramik, *Fortschr Kiefer-Gesichtschir* 1994, 39: 181-183.
- ⁸² H. Pistner, J. Reuther, E. Reinhart, N. Kübler, B. Priesnitz. Neuer Hydroxylapatitzement für die Kraniofaciale Chirurgie, *MKG* 1998, 2: 37-40.
- ⁸³ K. Bangert: Herstellung und Charakterisierung von Calciumorthophosphaten für die Anwendung als Knochenersatzwerkstoffe, Dissertation, Universität Würzburg, 2005.
- ⁸⁴ Y. Miyamoto, T. Toh, K. Jsikawa, T. Yuasa, M. Nagayama, K. Suzuki. Effect of added NaCHO_3 on the basic properties of apatit cement, *J Biomed Mater Res* 2001, 54: 311-319.

-
- ⁸⁵ K. Kurashina, A. Ogiso, A. Kotani, H. Takeuchi, M. Hirano. Histological microradiographic evaluation of hydrated and hardened α -tricalcium phosphate/calcium phosphate dibasic mixtures, *Biomaterials* 1994, 15(6): 429-432.
- ⁸⁶ D.P. Pioletti, H. Takei, T. Lin, P. Van Landuyt, Q.J. Ma, S. Y. Kwon, K.L.P. Sung. The effects of calcium phosphate cement particles on osteoblast functions, *Biomaterials* 2000, 21: 1103-1114.
- ⁸⁷ W. Xue, K. Dahlquist, A. Banerjee, A. Bandyopadhyay, S. Bose. Synthesis and characterization of tricalcium phosphate with Zn and Mg based dopants, *J Mater Sci* 2008, 19: 2669-2677.
- ⁸⁸ I.R. Gibson, W. Bonfield, Preparation und characterization of magnesium/carbonate co-substituted hydroxyapatites, *J Mater Sci: Mater Med* 2002, 13: 685-693.
- ⁸⁹ I.V. Fadeev, L.I. Shvorneva, S.M. Barinov, V.P. Orlovskii. Synthesis and structure of magnesium-substituted hydroxyapatites, *Inorg Mater* 2003, 39: 947-950.
- ⁹⁰ W. L uthkeherm lle, P. Behrens, S. Burch, M. Horst: Biomaterialien f ur die Knochenregeneration, *Medizintechnik – Life Science Engineering* 2008, 1365-1378.
- ⁹¹ R.E. Holmes, V. Mooney, R. Buchholz, A. Tencer. A coralline hydroxyapatite bone graft substitute, Preliminary report, *Clin Orthop* 1984, 188: 252-262.
- ⁹² M.P. Ginebra, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, O. Berm dez, E. Fern ndez, J.A. Planell: Preparation and properties of some magnesium-containing calcium phosphate cements, *J Mater Sci: Mater Med* 1994; 5: 103-107.
- ⁹³ F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, M.I. Zapatero, R.M.H. Verbeeck, W. Bonfield, O. Berm dez, E. Fern ndez, M.P. Ginebra: In vivo behavior of three calcium phosphate cements and a magnesium phosphate cement, *J Mater Sci: Mater Med* 1995, 6: 272-278.
- ⁹⁴ M. Bohner. Reactivity of calcium phosphate cements, *J Mater Chem* 2007, 38: 3980.
- ⁹⁵ S.V. Dorozhkin. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *J Mater Sci*, 2008, 43: 3028-3057.
- ⁹⁶ F.C.M. Driessens, J.A. Planell, M. Boltong, I. Khairoun, M.P. Ginebra. Osteotransductive bone cements. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: *J Engin Med* 1998, 212: 427-435.
- ⁹⁷ I. Khairoun, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, J.A. Planell: Limited compliance of some apatitic calcium phosphate bone cements with clinical requirements. *J Mater Sci: Mater Med* 1998, 9: 667-671.
- ⁹⁸ M.P. Ginebra, E. Fernandez, F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, J. Muntasell, J. Font, J.A. Planell. The effects of temperature on the behavior of an apatitic calcium phosphate cement. *J Mater Sci: Mater Med* 1995, 6: 857-860.
- ⁹⁹ U. Gbureck, J.E. Barralet, K. Spatz, L.M. Grover, R. Thull: Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement. *Biomaterials* 2004, 25: 2187-2195.
- ¹⁰⁰ J.E. Barralet, L.M. Grover, U. Gbureck: Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part II: Hypodermic injection and strength improvement of brushite cement, *Biomaterials* 2004, 25: 2197-2203.
- ¹⁰¹ S. Serraj, P. Michalesco, J. Margerit, B. Bernard, P. Boudeville. Study of a hydraulic calcium phosphate cement for dental applications. *J Mater Sci: Mater Med* 2002, 13: 125-131.
- ¹⁰² I. Khairoun, M.G. Boltong, F.C.M. Driessens, J.A. Planell: Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. *J Mater Sci: Mater Med* 1998, 9: 425-428.
- ¹⁰³ M. Bohner, G. Baroud. Injectability of calcium phosphate pastes, *Biomaterials*, 2005, 26: 1553-1563.

-
- ¹⁰⁴ U. Gbureck: Injizierbare Calciumphosphatzemente als Knochenersatzwerkstoffe in niedrig belasteten Bereichen des Skelettsystems, Habilitationsschrift, Universität Würzburg 2005.
- ¹⁰⁵ ASTM-Standard C266-99: Standard test method for time of setting of hydraulic cement paste by Gilmore needles, ASTM International 2002.
- ¹⁰⁶ J. Ando. Phase diagrams of $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - CaNaPO_4 Systems. Bull Chem Soc Jpn 1958; 31: 201-204.
- ¹⁰⁷ U. Gbureck, J. E. Barralet, L. Radu, H. G. Klinger, R. Thull. Amorphous α -tricalcium phosphate: preparation and aqueous setting reaction; J Am Ceram Soc 2004, 87: 1126-1132.
- ¹⁰⁸ C.L. Camire, U. Gbureck, W. Hirsiger, M. Bohner. Correlating crystallinity and reactivity in an α -tricalcium phosphate cement, Biomaterials, 2005; 26: 2787-2794.
- ¹⁰⁹ U. Gbureck, O. Knappe, L.M. Grover, J.E. Barralet. Antimicrobial properties of potassium and sodium substituted Calcium Phosphate Cements, Biomaterials 2005; 26: 6880-6886.
- ¹¹⁰ S.J. Zawacki, P.B. Koutsoukos, N.H. Salimi, G.H. Nancollas. The growth of calcium phosphates: in: Davis JA, Hayes KF (eds): Geochemical processes at mineral surfaces, Am Chem Soc Symp Series 1996; 323: 650-662.
- ¹¹¹ K.A.R. Hassan. The microelectrophoretic behaviour of sparingly soluble salts. MS thesis. Suny, Buffalo, 1984.
- ¹¹² S. Rousseau, J. Lemaitre, M. Bohner, C. Frei, in: *GRIBOI 2002*; 14–17 March, Shanghai, China, 2002.
- ¹¹³ K.J. Lilley, U. Gbureck, J.C. Knowles, D.F. Farrar, J.E. Barralet. Cement from Magnesium Substituted Hydroxyapatite, J Mater Sci: Mater Med, 2005; 16: 455-460.
- ¹¹⁴ M. Nilson, J. Carlson, E. Fernandez, J.A. Planell. Monitoring the setting of calcium based bone cements using pulse-echo ultrasound, J Mater Sci: Mater Med 2002; 13: 1135-1141.
- ¹¹⁵ M.P. Hofmann, S.N. Nazhat, U. Gbureck, J.E. Barralet: Real time monitoring of the setting reaction of brushite cement: Effect of citric acid, J Biomed Mater Res, 2006, 79B: 360-364.
- ¹¹⁶ C. Lui, Y. Huang, H. Zheng. Study of the hydration process of calcium phosphate cement by AC impedance spectroscopy, J Am Cer Soc 1999; 82: 1052-1057.
- ¹¹⁷ X. Li, A. Ito, Y. Sogo, X.P. Wang, R.Z. LeGeros. Solubility of Mg-containing beta-tricalcium phosphate at 25 degrees C, Acta Biomaterialia 2009; 5: 508-517.
- ¹¹⁸ J. Wiltfang, F.R. Kloss, P. Kessler, E. Nkenke, S. Schultze-Mosgau, R. Zimmermann, K.A. Schlegel. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects - An animal experiment, Clin Oral Implant Res 2004; 15 (2): 187-193.
- ¹¹⁹ K. Kovacs, N. Velich, T. Huszar, G. Szabo, G. Semjen, J. Reiczigel, Z. Suba. Comparative study of beta-tricalcium phosphate mixed with platelet-rich plasma versus beta-tricalcium phosphate, a bone substitute material in dentistry, Acta Veterinaria Hungarica 2003; 51 (4): 475-484.
- ¹²⁰ R. Erbel, C. Di Mario, J. Bartunek, J. Bonnier, B. de Bruyne, F.R. Eberli, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. Lancet. 2007;369(9576):1869–75.
- ¹²¹ S. Wallach. Availability of body magnesium during magnesium deficiency, Magnesium 1988; 7: 262–70.
- ¹²² C. Großardt. Untersuchung der Osteoklastendifferenzierung und deren Aktivität auf verschiedenen keramischen Knochenersatzwerkstoffen, Diplomarbeit für das Fach Biologie, Universität Würzburg, 2008.
- ¹²³ L.G. Sillen, A.E. Martell. Stability constants of metal-ion complexes, 1964, London The Chemical Society.

¹²⁴ R. Boistelle, F. Abbona, H.E. Lundager Madsen. On the transformation of struvite into newberyite in aqueous solutions, *Phys Chem Minerals* 1983; 9: 216-222.

¹²⁵ T.H. Lim, G.T. Brebach, S.M. Renner, W.J. Kim, J.G. Kim, R.E. Lee, G.B. Andersson, H.S. An. Biomechanical evaluation of an injectable Calcium phosphate cement for vertebroplasty, *Spine* 2002; 27: 1297-1302.

¹²⁶ J. Hillmeier, P.J. Meeder, G. Nöldge, H.J. Kock, K. Da Fonseca, H.C. Kasperk. Augmentation von Wirbelkörper-Frakturen mit einem neuen Calciumphosphat-Zement nach Ballon-Kyphoplastie, *Orthopäde* 2004; 33: 31-39.

¹²⁷ J.J. Verlaan, W.H. van Helden, F.C. Oner, A.J. Verbout, W.J.A. Dhert. Balloon vertebroplasty with calcium phosphate cement augmentation for direct restoration of traumatic thoracolumbar vertebral fractures, *Spine* 2002; 27: 543-548.

¹²⁸ U. Gbureck, K. Spatz, R. Thull, J.E. Barralet. Rheological enhancement of mechanically activated α -tricalcium phosphate cements, *J Biomed Mater Res B* 2005; 73: 1-6.

Danksagung

Herzlichen Dank an

- Priv.- Doz. Dr. U. Gbureck, der als Mentor dieser Doktorarbeit eine höchst kompetente, immer hilfsbereite und ständig professionelle Betreuung gewährleistet hat.
- Prof. Dr.med. Dr. med. dent. A. Kübler für die freundliche Übernahme des Koreferenten.
- Isabell Biermann für die kollegiale und hilfsbereite Unterstützung während meiner Doktorarbeit.
- die gesamte Funktionswerkstoffabteilung der Zahnklinik für ihre Hilfsbereitschaft
- meiner Familie für den Glauben an mich.
- meinem Bruder Christian für die große Unterstützung und Motivation.
- Felix Weckwerth für den Zusammenhalt während des Studiums und der Doktorarbeit.
- Kerstin Helmschrott für die „schönen Zeiten“ im Labor.
- meinem lieben Freund Stefan, für seine Unterstützung und Liebe.

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Melanie Blank

Nunnenbeckstr.44

90489 Nürnberg

Geburtsdatum und -ort: 08.09.78 in Bad Neustadt an der Saale

Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung:

1985 bis 1989 Kerschensteiner-Volksschule Schweinfurt

1989 bis 1990 Auen-Volksschule Schweinfurt

1990 bis 1998 Alexander-von-Humboldt-Gymnasium Schweinfurt

1998 bis 2000 Johann-Philipp-von Schönborn-Gymnasium Münnerstadt

Studium:

2000 bis 2001 Studium der Architektur an der Fachhochschule Würzburg

2001 bis 2007 Studium der Zahnmedizin an der Universität Würzburg

2007 bis 2008 Promotion in der Funktionswerkstoffabteilung der Zahnklinik Würzburg

Beruf:

November 2008 Angestellte Zahnärztin in der Praxis Dr. Eberhard in Eichstätt

Februar 2009 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Reinthaler in Greding

