

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit  
Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll

**Entwicklung eines photochemisch vernetzbaren, methacrylat- und isocyanathaltigen  
Knochenklebers mit degradierbaren keramischen Füllstoffen**

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

vorgelegt von

Anja Rücker  
aus Wertheim-Dertingen

Würzburg, März 2017



**Referent:** Prof. Dr. Uwe Gbureck

**Korreferent:** Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 9. Oktober 2017**

**Die Promovendin ist Zahnärztin**



Für meine Eltern

Aus Ergebnissen dieser Doktorarbeit wurde eine Publikation veröffentlicht:

L. Wistlich, A. Rücker, M. Schamel, A.C. Kübler, U. Gbureck und J. Groll. *A bone glue with sustained adhesion under wet conditions*. *Advanced Healthcare Materials*, **2017**, 6(3), p. 1600902.



# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung und Motivation</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kenntnisstand</b>	<b>5</b>
2.1	Aufbau des Knochens	5
2.2	Frakturheilung	7
2.3	Knochenadhäsive	8
2.3.1	Anforderungen	8
2.3.2	Testmethoden zur Klebefestigkeit	9
2.3.3	Bruchverhalten bei Klebungen	10
2.3.4	Überblick über bisher bekannte Materialien	11
2.3.4.1	Biologische Materialien	11
2.3.4.2	Synthetische Materialien	12
2.4	Keramische Füllstoffe	14
2.4.1	Calciumsulfat-Dihydrat	15
2.4.2	Newberyit	16
2.4.3	Struvit	17
2.5	Methacrylate	18
2.5.1	Radikalbildung durch energiereiche Strahlung	20
2.5.2	Poly(ethylenglykol)dimethacrylat (PEGDMA)	22
2.6	Isocyanate	24
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1	Material	29
3.1.1	Verwendete Chemikalien	29
3.1.2	Herstellung des verwendeten Struvit	29
3.1.3	Herstellung der Testansätze	30
3.1.3.1	Vorversuche: Füllstoff-Variationen	31
3.1.3.2	Calciumsulfat-Dihydrat	32
3.1.3.3	Newberyit	33
3.1.3.4	Struvit	34
3.2	Methoden	35
3.2.1	Herstellung der Prüfkörper	35
3.2.1.1	Proben zur Messung der Druck- und Biegefestigkeit	35

3.2.1.2	Knochen und Adhäsionsversuche	35
3.2.2	Bestimmung mechanischer Eigenschaften	38
3.2.2.1	Bestimmung der Druckfestigkeit	39
3.2.2.2	Bestimmung der Biegefestigkeit	40
3.2.2.3	Bestimmung der Klebefestigkeit im Abscherversuch	41
3.2.3	Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FT-IR)	42
3.2.4	Röntgendiffraktometrie (XRD)	44
3.2.5	Mikroskop	46
3.2.6	Rasterelektronenmikroskopie (REM) und Energiedispersive Röntgenspektrometrie (EDX)	47
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>49</b>
4.1	Vorversuche	49
4.2	Biegefestigkeit	50
4.2.1	Calciumsulfat-Dihydrat	50
4.2.2	Newberyit	51
4.2.3	Struvit	52
4.3	Klebefestigkeit im Abscherversuch	52
4.3.1	Calciumsulfat-Dihydrat	53
4.3.2	Newberyit	53
4.3.3	Struvit	54
4.4	Bruchflächenanalyse	54
4.4.1	Calciumsulfat-Dihydrat	55
4.4.2	Newberyit	58
4.4.3	Struvit	64
4.5	Röntgendiffraktometrie (XRD)	67
4.5.1	Calciumsulfat-Dihydrat	68
4.5.2	Newberyit	69
4.5.3	Struvit	70
4.6	Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)	70
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>75</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>
<b>Anhang</b>		<b>107</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
LC-DCP	limited contact dynamic compression plate
LISS-System	less invasive stabilising system
PEGDMA	Poly(ethylenglykol)dimethacrylat
EDX	Energiedispersive Röntgenspektrometrie
HA	Hydroxylapatit
FDA	Food and Drug Administration
DOPA	3,4-Dihydrophenylalanin
PMMA	Polymethylmethacrylat
Bis-GMA	Bisphenol- $\alpha$ -glycidylmethacrylat
TEGDMA	Triethylenglykoldimethacrylat
IPDI	Isophorondiisocyanat
$\beta$ -TCP	$\beta$ -Tricalciumphosphat
CS	Calciumsulfat-Dihydrat
MMA	Methylmethacrylat
CQ	Kampherchinon
TEMED	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
CTC	Charge-Transfer-Komplex
PEG	Polyethylenglykol
PEO	Polyethylenoxid
NCO	Isocyanat
PPO	Polypropylenoxid
PLR	Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis
PBS	Phosphat gepufferte Salzlösung
FT-IR	Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie
ATR	attenuated total reflection
XRD	Röntgendiffraktometrie
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction
REM	Rasterelektronenmikroskop

## Symbolverzeichnis

$R\cdot$	Radikal
$h$	Planck'sches Wirkungsquantum
$\nu$	Frequenz/Valenzschwingung
$F_N$	Normalkraft
$F_q$	Schubkraft
$\sigma$	Normalspannung
$\tau$	Schubspannung
$A$	Fläche
$\epsilon$	Dehnung
$\Delta L$	Längenänderung
$L_0$	Ausgangslänge
$E$	Elastizitätsmodul
$L$	Abstand der Auflagerrollen
$b$	Breite
$d$	Dicke
$\delta$	Durchbiegung
$G$	Schubmodul
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
$\lambda$	Wellenlänge
$\Theta$	Einfallswinkel
$\Delta s$	Phasenverschiebung

# 1 Einleitung und Motivation

---

Bereits seit Ende des 18. und Beginn des 19. Jahrhunderts werden Versuche unternommen, frakturierte Knochen operativ wieder zusammenzufügen. 1775 wurde eine interne Fixierung mittels Drahtligaturen erstmals erwähnt [1]. Etwa 100 Jahre später entwickelte Hansmann ein Osteosynthese-System beruhend auf Platten und Schrauben [2]. Auch die intramedulläre Verankerung wurde um diese Zeit entwickelt. Ein erster Durchbruch auf diesem Gebiet gelang jedoch erst in den 1930er Jahren durch die Gebrüder Rush [3] und den Deutschen Gerhard Küntscher [4], die unabhängig voneinander eine Fixierung mittels intramedullärer Nägel testeten. Diese anfänglichen Versuche der Osteosynthese waren durch eine hohe Misserfolgsrate gekennzeichnet. Infektionen, Instabilität [5-7] und Beeinträchtigung der Blutversorgung mit verspätetem Eintreten der Knochenheilung [8, 9] waren nicht selten zu beobachten. Die erste stabile Osteosynthese gelang Danis im Jahre 1938 [10]. Er nutzte Kompressionsplatten für eine rigide Stabilisierung und beobachtete die primäre Knochenheilung ohne Bildung eines Kallus. Durch die Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) wurde diese Behandlungsmethode populär [11], dennoch zeigte sie auch einige Nachteile, wie z. B. den enormen Platzbedarf, den diese großen Platten benötigen. Dadurch waren relativ lange Inzisionen nötig und Schäden an angrenzenden Geweben und Periost konnten oft nicht vermieden werden [12]. Da die primäre Knochenheilung zudem eher langsam abläuft und auch die Blutversorgung durch das immense Platten- und Schraubenvolumen in Mitleidenschaft gezogen wurde, war die Heilung oft verzögert und es kam nicht selten zu erneuten Frakturen nach erfolgter Metallentfernung [13]. Das gab Anlass zur Entwicklung neuerer Osteosyntheseverfahren. Eine Verbesserung der Kompressionsplatten-Technik erfolgte beispielsweise durch eine Kompressionsplatte mit nur begrenztem Kontakt zum Knochen oberhalb und unterhalb des Frakturspaltes, die „limited contact dynamic compression plate“ (LC-DCP) [14]. Die Entwicklung des

LISS-Systems (engl.: less invasive stabilising system), welches als erstes minimalinvasives, winkelstabiles Plattensystem erhältlich war, stellte eine bedeutende Neuerung dar und legte den Grundstein für minimalinvasive Osteosynthesematerialien und Techniken [15]. In ästhetisch anspruchsvollen Bereichen wie der Gesichtschirurgie sind minimalinvasive Techniken und Osteosyntheseverfahren unabdingbar. Hier kommen heutzutage sehr kleine Mikro- und Miniplatten zum Einsatz. Durch sie kann im Mittelgesichtsbereich eine rigide, funktionsstabile Osteosynthese erreicht werden. Die übungsstabile Osteosynthese ist bereits durch Anwendung einer Miniplatte im Bereich großer Zugbelastung, z. B. bei Kieferwinkelbrüchen möglich, da eine ausreichende Kompression durch Muskelzug erreicht wird [16]. Doch trotz vieler Neuerungen und Verbesserungen stößt auf Platten und Schrauben beruhendes Osteosynthesematerial an seine Grenzen. Gerade Brüchen mit Beteiligung der Gelenkflächen oder Trümmerbrüchen mit sehr kleinen Fragmenten lassen den Wunsch nach einem im feuchten Milieu des Körpers ausreichend stabilen „Knochenkleber“ aufkommen. Zudem würde bei Verwendung eines solchen Klebers die Implantat-Entfernung entfallen. Einzelne Fragmente könnten *ex situ* geklebt werden und so der Arbeitsprozess des Chirurgen beschleunigt werden. Brüchenden wären in einfacher und schneller Weise wieder zusammengefügt [17].

Gegenstand dieser Arbeit war es, den Einfluss sternförmiger, mit Isocyanaten funktionalisierter Poly(ethylenglykol)-Moleküle (NCO-sP(EO-*stat*-PO)) auf die Klebefestigkeit und Alterungsbeständigkeit einer photopolymerisierbaren Poly(ethylenglykol)dimethacrylat-Basis (PEGDMA) zu untersuchen. Die Polymerisation mittels energiereicher Strahlung erlaubt hohe Reaktionsraten bei Körpertemperatur sowie zeitliche und örtliche Kontrolle über die Polymerisationsreaktion [18]. Durch den Zusatz degradierbarer, keramischer Füllstoffe auf Calciumsulfat- und Magnesiumphosphat-Basis in die Matrix sollten durch Lösungsprozesse Poren geschaffen werden. Diese könnten das Einwachsen neuer Knochensubstanz in das ausgehärtete Material ermöglichen [19]. Die Veränderungen der kristallinen Strukturen wurden mittels Röntgendiffraktometrie beobachtet. Zudem wurden die Proben infrarotspektroskopisch und mikroskopisch untersucht. Die Klebefestigkeit auf

kortikalem Rinderknochen im Abscherversuch ebenso wie die Biegefestigkeit vor und nach Lagerung in feuchter Umgebung wurde unter Variation des NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Gehaltes ermittelt. Anschließend sollten die mikroskopische Analyse und energiedispersive Röntgenspektrometrie (EDX) Aufschluss über das Bruchverhalten des Materials beim Klebeversuch geben.



## 2 Kenntnisstand

---

### 2.1 Aufbau des Knochens

Der Knochen ist aufgrund seiner mineralischen Zusammensetzung und seines speziellen Aufbaus eines der härtesten Gewebe des menschlichen Körpers. Durch seine Bauweise kann er sehr große Kräfte aufnehmen und hat eine hohe Zug-, Druck-, Biege- und Torsionsfestigkeit [20]. Makroskopisch sind menschliche Knochen entsprechend ihrer Form in lange Röhrenknochen (z.B. Femur), kurze Röhrenknochen (z.B. Ossa metacarpalia), platte Knochen (z.B. Neurokranium), luftgefüllte Knochen (z.B. Viszerokranium) und irreguläre Knochen (z.B. Mandibula) zu unterscheiden [21]. Röhrenknochen werden weiterhin in drei verschiedene Abschnitte gegliedert. Der lange röhrenhafte Schaft wird als Diaphyse, und der sich der Diaphyse anschließende Teil als Metaphyse bezeichnet. Hier findet während der Wachstumsphase das Längenwachstum des Röhrenknochens statt. Der gelenknahe Teil wird als Epiphyse bezeichnet [22]. Peripher ist der Knochen durch sehr dichtes Material aufgebaut, die Substantia compacta oder auch Kortikalis. Sie hat eine sehr geringe Porosität von 10 Vol.-% [23]. Nach Innen ist der Knochen spongiös strukturiert. Das Knochengewebe ist in Trabekeln angeordnet und enthält in seinen Hohlräumen das Knochenmark [20, 22]. Die Knochenstruktur weist hier eine viel höhere Porosität von 50-90 Vol.-% auf [23].

Das Knochengewebe besteht aus Knochenzellen, den Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten, und mineralisierter extrazellulärer Knochenmatrix. Die Knochenmatrix wird von den Osteoblasten gebildet. Durch Abscheiden der Matrix umgeben sie sich selbst mit Knochenmaterial und können zu Osteozyten werden. Diese dienen der Erhaltung des Knochens und als mechanische Sensoren sind sie Teil des regulatorischen Systems zum Knochenumbau. Der Knochenabbau wird durch Osteoklasten vorgenommen, die in der Kompakta Kanäle, auch Bohrkanäle genannt, in

das bestehende Knochengewebe „fressen“ können. Diese werden später durch von Osteoblasten gebildete Osteone wieder aufgefüllt. In der Spongiosa erfolgt der Abbau lakunenförmig, es entstehen sogenannte Howship-Lakunen [24]. Massenanteilig setzt sich das Stützgewebe Knochen zu 45 % aus mineralischen Substanzen, 30 % aus Materialien organischen Ursprungs und zu 25 % aus Wasser zusammen [24]. Mineralische Komponenten sind vor allem Hydroxylapatit, aber auch Fluorapatit und Carbonatapatit [25]. Hydroxylapatit (HA) ist ein kristallines Calcium-Phosphat mit der Summenformel  $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ . Die Apatit-Kristalle lagern sich in longitudinaler Richtung in und an die Kollagenfibrillen des Knochens [24]. Kollagen Typ I macht den Hauptanteil der organischen Substanzen der Knochenmatrix aus. Die Fibrillen sind im Lamellenknochen in Lagen oder Lamellen gleicher Fibrillen-Ausrichtung orientiert. Zwischen den Lagen befindet sich eine Schicht aus Osteozyten. Die Verlaufsrichtung der Fibrillen wechselt von Lage zu Lage. Der Knochen ist in Osteone (Abb. 1) organisiert, in denen die Lamellen um ein versorgendes Blutgefäß angeordnet sind, das Havers- Gefäß [20].

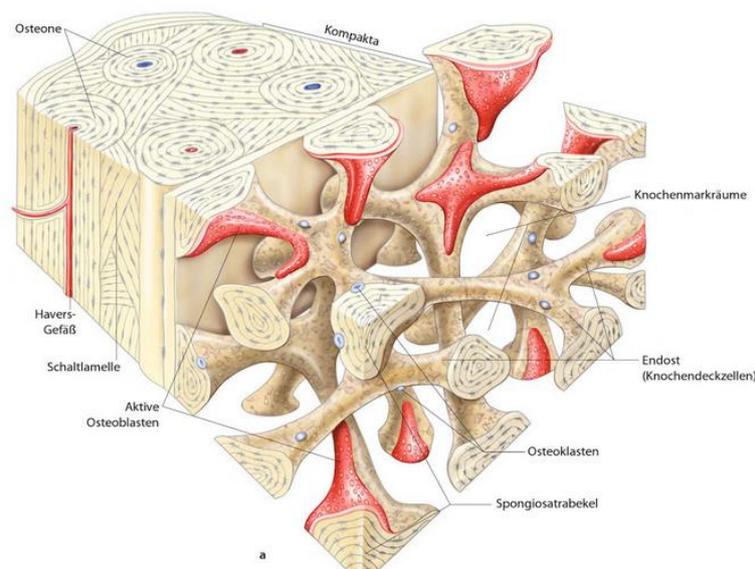


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Knochens (Entnommen aus Quelle [21] mit Erlaubnis des Springer-Verlages)

Im Geflechtknochen ist die Fibrillen-Ausrichtung unstrukturierter. Die Kollagene liegen in Bündeln verwoben vor [24]. Geflechtknochen findet sich hauptsächlich bei der

Ossifikation des fetalen Skeletts und der Frakturheilung. Er wird in späteren Umbauvorgängen in den stabileren Lamellenknochen umgewandelt [22].

## 2.2 Frakturheilung

Es können zwei Arten der Frakturheilung stattfinden. Die direkte oder primäre Frakturheilung erfolgt nur bei stabiler Osteosynthese, wie sie beispielsweise durch Titankompressionsplatten erfolgen kann. Sie verläuft ohne Kallusbildung. Bei der sekundären oder indirekten Frakturheilung führt der Heilungsverlauf über die Bildung eines Kallus zur Stabilisierung der Fraktarenden. Das Kallusgewebe wird über Umbauvorgänge in Knochensubstanz umgewandelt. Die indirekte Frakturheilung setzt jedoch auch ein gewisses Maß an Stabilität voraus, z.B. durch einen Gipsschienenverband oder die Zuggurtung mittels Miniplatten [26].

Bei einer absoluten Ruhigstellung der Fraktarenden durch eine rigide Osteosynthese tritt je nach Abstand der Fraktarenden eine Kontaktheilung oder eine Spaltheilung auf. Die Kontaktheilung kann nur bei direktem Kontakt oder Kompression stattfinden [26]. Das nekrotische Gewebe im Frakturbereich wird nicht abgebaut, Osteone durchwachsen diesen direkt. Die Fraktur wird durch Lamellenknochen geschlossen [27]. Verbleibt ein geringer Spalt von weniger als 1 mm zwischen den Fraktarenden, tritt die Spaltheilung ein. Der Spalt wird zunächst mit mesenchymalen Zellen und Blutgefäßen durchsetzt [26]. Es wird Geflechtknochen gebildet, der später durch Umbauvorgänge in Lamellenknochen umgewandelt wird [28].

Schneller als die direkte Heilung verläuft die Heilung über Kallusbildung. Die Heilungsdauer beträgt ca. 8 bis 16 Wochen [28], während sie bei der direkten Frakturheilung bis zu 1,5 Jahre dauern kann [27]. Die sekundäre bzw. indirekte Heilung verläuft in fünf Phasen. Nach Frakturierung des Knochens folgt zunächst eine Entzündungsreaktion. Diese *1. Phase* dauert etwa eine Woche [29]. Durch die, wenn auch geringe, Beweglichkeit kommt es zu einer Gewebsnekrose mit folgender aseptischer Entzündung. Das entstandene Hämatom wird durch phagozytäre Aktivität in Granulationsgewebe umgewandelt und Kapillaren sprossen ein [30]. Während der *2. Phase* wird das Granulationsgewebe zunehmend durch Binde- und Knorpelgewebe

ersetzt. Es wachsen vermehrt Gefäße ein [29]. Diese Vorgänge sind etwa sechs bis zwölf Tage nach der Fraktur zu beobachten [30]. Während der zweiten bis dritten Woche nach dem traumatischen Ereignis entsteht ein sogenannter weicher Kallus. Er ist kennzeichnend für die 3. Phase der Frakturheilung. Vermehrte Zellproliferation und Mineralisation des knorpeligen Kallusgewebes beginnen. Während der 4. Phase schreitet die enchondrale Ossifikation weiter voran, der Kallus wird härter, bis nach drei bis vier Monaten das gesamte Frakturareal mit Geflechtknochen durchsetzt ist. In der 5. Phase kommt es anschließend zur Remodellierung. Der Geflechtknochen wird innerhalb eines Jahres in den stabileren Lamellenknochen umgebaut [29].

## 2.3 Knochenadhäsive

### 2.3.1 Anforderungen

Um als Knochenadhäsiv im menschlichen Körper zum Einsatz zu kommen, muss das Material zahlreiche Anforderungen erfüllen, die im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden. Zudem gibt es einige Kriterien, die zwar wünschenswert für ein solches Adhäsiv erscheinen, jedoch nicht als zwingend notwendig erachtet werden [31, 32].

Um Knochen über die Dauer der Frakturheilung stabil zu fixieren, bis der „neue Knochen“ die Last aus eigener Kraft tragen kann, sollte das verwendete Material eine zumindest für diesen Zeitraum (ca. drei Monate) ausreichenden adhäsiven Verbund der Fragmente herstellen. Dieser Verbund sollte auch in Anwesenheit von Feuchtigkeit sowie Fetten und Proteinen stabil bleiben und ausreichende mechanische Stabilität unter Belastung zeigen. Weber und Chapman legten den Mindestwert für eine Knochenklebeverbindung bei  $> 0,2$  MPa fest [17], unterhalb dieser Grenze gilt die Klebung als unzulänglich [33]. Für den Chirurgen ist es außerdem wichtig, dass das Material leicht anzumischen ist, da Fehler hierbei mitunter zu gravierenden Beeinträchtigungen der mechanischen Eigenschaften führen können. Außerdem sollte der Werkstoff eine ausreichende Verarbeitungszeit aufweisen und schnell, d.h. innerhalb von 10 min abbinden. Um eine Heilung zu ermöglichen, darf der verwendete

Kleber keine Abstoßungsreaktion auslösen und sollte samt seiner Abbauprodukte biokompatibel sein. Außerdem sind Materialien mit stark exothermer Abbindereaktion als kontraindiziert einzustufen, da es bereits bei Temperaturen ab 50°C [34] zur thermischen Nekrose mit irreparablen Schäden des Knochengewebes kommen kann. Das Adhäsiv sollte in angemessener Zeit degradieren, um das Einwachsen gesunden Knochengewebes zu ermöglichen. Weiterhin wichtig sind die Sterilisierbarkeit, Kosteneffektivität sowie die Lagerungsstabilität des Materials. Wünschenswerte Eigenschaften eines solchen Klebers wären zudem die Klebefähigkeit auf chirurgisch verwendeten Metalllegierungen, einfache Lagerungsbedingungen und die Möglichkeit zur Medikamentenfreisetzung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es laut Literatur kein Material, das all diese Anforderungen erfüllt und zur routinemäßigen, klinischen Anwendung freigegeben ist [31].

### 2.3.2 Testmethoden zur Klebefestigkeit

Um die Adhäsionsfähigkeit und Reaktion des Organismus auf das Material sowie andere wichtige Kenngrößen untersuchen zu können, wird die Testsubstanz üblicherweise zunächst *in vitro* getestet, meist unter Zuhilfenahme von tierischem Knochen. Erweisen sich die mechanischen Eigenschaften als geeignet, werden *in vivo* Tests durchgeführt, um Aufschluss über das Verhalten des Klebers im Gewebe zu erhalten. Die Interpretation der Ergebnisse aus verschiedenen Studien ist hierbei jedoch oftmals schwierig, da es keine standardisierten Testverfahren zur Bestimmung der Adhäsionsfestigkeit gibt und oft die Aufbereitung der Knochenproben stark differiert. Meist werden zur Testungen der adhäsiven Eigenschaften Zugversuche am bovinen [35] oder porcinen [36] Knochenmodell vorgenommen, die jedoch häufig aus unterschiedlichen skelettalen Regionen entnommen und aus kortikalem [35] oder spongiossem [17] Knochen stammen können. Außerdem sind zahlreiche unterschiedliche Versuchsaufbauten bekannt. Beispielsweise wurde mit Druck ein Knochenzylinder durch eine zylindrische Aussparung im Knochen mit eingebrachtem Klebematerial an den Grenzflächen gedrückt oder das Klebematerial in Zylinderform in ein in den Knochen gebohrtes Loch geklebt und umgekehrt. Auch der 4-Punkt-

Biegeversuch sowie Scherversuche in einer Knochen-Klebmaterial-Sandwichkonstellation wurden bereits durchgeführt [37]. Einen bedeutenden Faktor für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse spielt auch die Probenaufbereitung. Vor allem die Oberflächenbeschaffenheit des zu klebenden Materials spielt hier eine Rolle, z. B. ob die Oberfläche glatt [35, 38], rau [36] oder geätzt [39, 40] ist, ob sie vor der Versuchsdurchführung getrocknet wurde [35] oder feucht [40] ist. Weitere veränderliche Parameter wie Lagerungszeit und -art, Temperatur, Prüfgeschwindigkeit und vieles mehr können eine Vergleichbarkeit zusätzlich erschweren.

### 2.3.3 Bruchverhalten bei Klebungen

Beim Versagen einer Klebeverbindung sollten im engeren Sinne zwei mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden. Hierbei sind der Adhäsionsbruch und der Kohäsionsbruch abzugrenzen. Ersterer trifft zu, wenn ein Versagen der Verbindung zwischen Klebmaterial und Fügeteil eintritt. Es sind weder Kleberreste auf dem Fügeteil noch Materialreste des Fügeteils auf der Klebschicht zu erkennen. Das Versagen findet direkt in der Grenzschicht zwischen beiden Materialien statt und ist auf einen ungenügenden adhäsiven Verbund zurückzuführen. Im Falle eines Kohäsionsbruches liegt die Versagensursache innerhalb der Klebeschicht selbst [41]. Der Bruch kann durch äußere Spannungen oder Eigenspannungen, wie sie z. B. bei Alterungsprozessen durch Wasseraufnahme entstehen können, verursacht werden. Auch der Vernetzungszustand und die Beschaffenheit der Polymere spielen eine Rolle [42]. Die DIN EN ISO 10 365 definiert verschiedene Bruchbildarten zur Beschreibung der Versagensursache. Sie beinhaltet auch detailliertere Beschreibungen und Untergruppen der beiden Brucharten, wie z.B. den speziellen fügeteilnahen Kohäsionsbruch oder einen Kombinationsbruch/Mischbruch aus Adhäsions- und Kohäsionsbruch. In den 1960er Jahren propagierte Bikerman [43] das Vorhandensein eines „weak boundary layer“, also einer schwachen Grenzschicht. Diese Vorstellung schließt die Existenz eines reinen Adhäsionsbruches aus. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass im Grenzschichtbereich eine dünne Zone existiert, in der ein kohäsives Versagen stattfindet. Diese Zone kann durch Umwelteinflüsse wie Luft oder

Flüssigkeiten entstehen oder sie stammt aus dem Fügepart oder Klebstoff selbst [44]. Das Bestehen eines „weak-boundary-layer“ wurde 1984 von Kötting [42] bestätigt. Abb. 2 zeigt den strukturellen Aufbau einer Klebefuge.

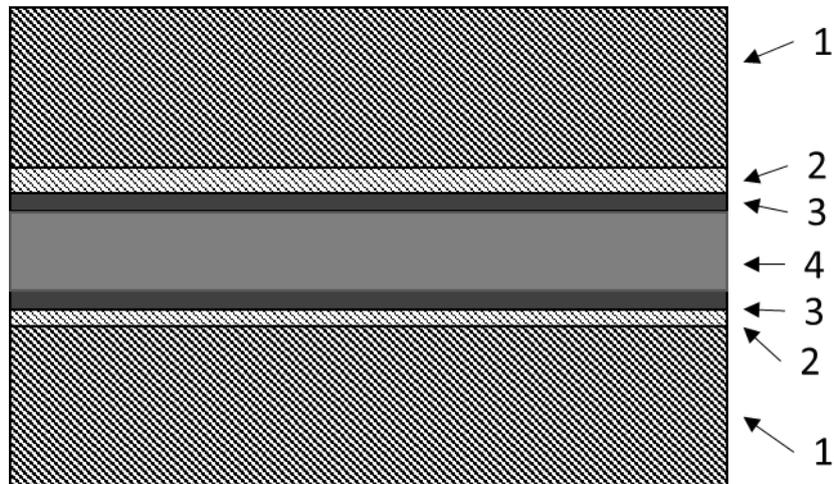


Abb. 2: Struktureller Aufbau einer Klebefuge: 1: Fügepart, 2: Fügepart-Oberflächenschicht, 3: grenzschichtnahe Klebeschicht und 4: Klebeschicht [42].

### 2.3.4 Überblick über bisher bekannte Materialien

Bisher bekannte Knochenklebematerialien lassen sich in synthetische und biologische bzw. biologisch-inspirierte Materialien unterteilen. Oft sind bei synthetischen Materialien bessere Klebeeigenschaften zu verzeichnen als bei biologischen [31]. Biologische Materialien zeigen hingegen eine bessere Biokompatibilität [45] und Degradierbarkeit [31].

#### 2.3.4.1 Biologische Materialien

*Fibrin-Kleber* sind etablierte Produkte, die im klinischen Alltag Anwendung als Weichgewebekleber und zur Hämostase finden [46]. Das Zwei-Komponenten-Material aus Fibrinogen und Thrombin wird bei der Applikation gemischt [46]. Das Enzym Thrombin spaltet das inaktive Fibrinogen und führt zur Bildung eines Fibrinkoagels. Es existieren mehrere kommerziell erhältliche Produkte (z. B. Tisseel, Evicel) [47]. Bereits 1972 wurde der erste Fibrin-Kleber für den deutschen Markt freigegeben, 1998 folgte die Freigabe durch die Food and Drug Administration (FDA) [46]. Giebel und Rimpler testeten Fibrin-Kleber an kortikalem Knochen, konnten jedoch nur eine geringe

Verbundfestigkeit ermitteln. Im Folgenden empfehlen sie eine Anwendung nur im nicht lasttragenden Bereich [32].

Einen vielversprechenden Ansatz bieten auch von *Miesmuschel-Proteinen inspirierte Kleber*. Die Miesmuschel (*Mytilus edulis*) hat die Eigenschaft sich mittels langer, klebriger Proteinfäden an nassen Oberflächen anhaften zu können [48]. Vermutlich sind die adhäsiven Eigenschaften dieser Proteine auf die Aminosäure 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) zurückzuführen, die in ungewöhnlich hohen Mengen enthalten ist [49]. Ein für die Weichgewebe-Klebung entwickeltes Produkt auf Hydrogelbasis zeigt vielfach höhere Klebekraft als Fibrinkleber [50].

Der sogenannte „*Sandcastle glue*“ ist ein weiterer durch Meereslebewesen inspirierter Kleber. Der Meereswurm *Phragmatopoma californica* lebt in einem röhrenhaften Gebilde aus Sand und Muschelstücken, die er mithilfe eines in spezialisierten Drüsen gebildeten Proteins verklebt [51]. Dieses Protein ist dem der Miesmuschel ähnlich und zeigt ebenfalls einen hohen DOPA-Anteil in seiner Struktur [52]. Vor einigen Jahren gelang es, ein mimetisches Protein herzustellen [52]. Dieses wurde bereits in *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen als Knochenkleber getestet. Das Material hat gute Klebeeigenschaften auch in feuchter Umgebung und scheint biokompatibel und bioabbaubar zu sein [53].

Ein weiterer aus dem Tierreich inspirierter Kleber ist der „*frog glue*“. Er orientiert sich an einem von dem australischen Frosch *Notaden bennetti* sezernierten Protein, der dieses zur Abwehr gegen seine natürlichen Feinde verwendet [54]. Die Haftkraft des Klebers ist auch in feuchter Umgebung höher als die von Fibrinkleber [55]. In *in vitro* Studien scheint der Kleber vielversprechende Klebeeigenschaften, eine gute Biokompatibilität und Resorbierbarkeit aufzuweisen [56, 57].

#### 2.3.4.2 Synthetische Materialien

Das wohl bekannteste synthetische Material ist *Polymethylmethacrylat* (PMMA). Es findet regelmäßige Anwendung in der Orthopädie zur Verankerung von Hüft- und Knieendoprothesen [58]. PMMA ist nicht bioabbaubar und weist nur eine relativ geringe Klebekraft auf. Vielmehr kommt es durch die chemische Härtung der zuvor

teigigen Mischung zu einer mechanischen Verzahnung zwischen Prothese und Knochen [59]. Dies erklärt auch, warum Weber und Chapmann [17] bei Versuchen mit porenreichem spongiösem Knochen höhere Festigkeitswerte erzielen konnten als beispielsweise Vainio et al. [35] bei Versuchen mit kompaktem Knochen. Die Klebeeigenschaften konnten jedoch verbessert werden. Als wirksam erweist sich ein System, wie es in ähnlicher Weise in der Zahnmedizin zum Einsatz kommt. Zunächst wird der Knochen geätzt, um Verschmutzungen zu entfernen. Anschließend werden die durch das Ätzen freigelegten Kollagenfasern mit einem Gemisch aus hydrophilen Monomeren behandelt, danach folgt die Benetzung mit hydrophoben Monomeren, was nach Polymerisation zur Ausbildung einer Kollagen-Kleber-Hybridschicht führt [31, 60]. Ein weiterer Ansatz mit durch 4-Methacryloyloxyethyl Trimellitsäureanhydrid chemisch modifiziertem PMMA-Zement führt ebenfalls zur Verbesserung der Klebefähigkeit [61]. Durch Zusatz von Hydroxylapatit-Füllern konnte diese noch weiter gesteigert werden [62]. Die Zemente zeigen auch bei *in vivo* Versuchen gute Ergebnisse [63, 64]. Außerdem konnte hierdurch die Biokompatibilität gesteigert werden [65]. Um die Bioabbaubarkeit von PMMA zu verbessern, wurden Laktid-Gruppen als Blockpolymere synthetisiert [66].

Auch Acrylate auf Bisphenol- $\alpha$ -glycidylmethacrylat- (Bis-GMA) oder Triethylenglykoldimethacrylat (TEGDMA)- Basis zeigen Adhäsionsfähigkeit zu Knochen. Diese Monomere sind häufig in Dentaladhäsiven zu finden. Maurer et al. testeten Clearfil™ New Bond und seine Verbundfestigkeit zu Knochen im *in vitro* Versuch. Es konnten Festigkeitswerte bis zu 8 MPa festgestellt werden [67]. Auch andere Adhäsivsysteme aus dem dentalen Anwendungsbereich wurde auf ihre Klebefestigkeit zu Knochen getestet [68-70].

Obwohl kommerziell erhältliche *Cyanoacrylate* (z. B. Dermabond® und Liquiband®) bereits standardmäßig zum Verschluss von Weichgewebewunden eingesetzt werden und bereits eine Vielzahl an Studien zur Klebung an Knochen durchgeführt wurden [36, 40, 71-73], konnte das Material sich für diesen Anwendungsbereich nicht durchsetzen. Gründe hierfür sind beispielsweise, dass die Cyanoacrylate zwar anfänglich hohe Klebefestigkeiten aufwiesen, diese jedoch bei Lagerung in feuchter Umgebung stark

abnahmen [40]. Außerdem konnten in manchen Fällen zytotoxische Reaktionen festgestellt werden [74, 75].

Bereits in den 1950er Jahren wurden *Polyurethane* als Knochenklebematerial in klinischen Versuchen getestet. Die Anwendung scheiterte bei 37 von 42 behandelten Patienten, zudem war eine hohe Infektionsrate zu verzeichnen [76]. Mittlerweile werden Polyurethan-Kleber bereits in der Viszeralchirurgie [77, 78] und Endokrinologie [79] getestet. Kryptonite™, ein auf der Basis von Rizinusöl und Isophorondiisocyanat (IPDI) hergestelltes Klebematerial, wird bereits erfolgreich zum Verschluss von Sternotomien [80, 81] und zur Rekonstruktion kranialer Defekte verwendet [82]. Kryptonite™ wurde vor einigen Jahren von der FDA zum klinischen Einsatz freigegeben [82].

Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zur mineralisierten Knochenmatrix sind *Calcium- und Magnesiumphosphat-Zemente* beliebte Knochenersatzmaterialien [83, 84]. Vor allem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP), welches im Sauren zu Brushit abbindet, zeigt hohe Adhäsionsfähigkeit auf unterschiedlichen Oberflächen und wurde bereits am Schafknochen getestet [85]. Noch vielversprechender scheinen die Zemente auf Magnesiumphosphatbasis. In mehreren Studien wurden diese auf ihre Klebefähigkeit auf Knochen untersucht [86-88].

## 2.4 Keramische Füllstoffe

Laut Definition handelt es sich bei Füllstoffen um eine „aus Teilchen bestehende, im Anwendungsmedium praktisch unlösliche Substanz, die zur Vergrößerung des Volumens, zur Erzielung oder Verbesserung technischer Eigenschaften und/oder zur Beeinflussung optischer Eigenschaften verwendet wird“ [89]. Keramiken sind „nicht-metallische[r] und anorganische[r] Werkstoffe, bei denen der elektrische Widerstand (im Gegensatz zu Metallen) mit steigender Temperatur abnimmt“ [90]. Sie weisen eine hohe Druckfestigkeit sowie chemische und Temperaturbeständigkeit auf [90, 91]. Ihre atomare Struktur kann als geordnete Gitterstruktur in kristallinen Keramiken vorliegen oder amorph mit ungeordneter Struktur, wie z.B. bei Glas [90, 92].

### 2.4.1 Calciumsulfat-Dihydrat

Das im engeren Sinne als Gips bezeichnete Calciumsulfat-Dihydrat ( $\text{CaSO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ) ist ein meist weißes oder farbloses Mineral [93] und gemeinhin bekannt als „plaster of Paris“ [94-96]. Calciumsulfat-Dihydrat (CS) weist eine monoklin-prismatische Gitterstruktur [97] auf und bildet kleine nadelförmige Kristalle [98]. Calciumsulfat kann jedoch auch in anderen Hydratationsstufen, z.B. als Halbhydrat ( $\text{CaSO}_4 \times 0,5 \text{H}_2\text{O}$ ) oder Anhydrit ( $\text{CaSO}_4$ ) vorliegen, die durch Energiezufuhr (Dehydratation) bzw. Wasserzufuhr (Rehydratation) ineinander übergehen können [97, 99]. Gips ist vielseitig einsetzbar, z.B. als Baumaterial und Bindemittel in Industrie und Handwerk, aber auch als Knochenersatzwerkstoff [94, 96, 100, 101] oder Trägerstoff pharmazeutisch wirksamer Substanzen [102-104] in der Medizin. Um Gips für diese Zwecke einsetzen zu können, wird durch Brennen aus Calciumsulfat-Dihydrat abbindefähiges Halbhydrat oder Anhydrit hergestellt. Die Dehydrationsreaktion erfolgt in zwei Schritten [93]. Unterschiedliche Hydratationsstufen und Modifikationsformen ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -Halbhydrat) führen zu Unterschieden der physikalischen Eigenschaften [93, 105]. Auch die Löslichkeit in Wasser differiert je nach Hydratationsstufe und Modifikationsform. Während Dihydrat und Anhydrit mit 2,05 g/l (Dihydrat) und 2,7 g/l (Anhydrit) eine eher geringe Löslichkeit (alle Angaben sind bezogen auf reines  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $20^\circ\text{C}$ ) aufweisen, ist das Halbhydrat (6,7 g/l  $\alpha$ -Halbhydrat und 8,8 g/l  $\beta$ -Halbhydrat) wesentlich leichter löslich [97].

Eine gute Biokompatibilität, osteokonduktive Eigenschaften, die vollständige Degradation *in situ* mit Möglichkeit zu Medikamentenfreisetzung und eine Festigkeit vergleichbar mit der spongiösen Knochens zeichnen Calciumsulfat als häufig eingesetztes Biomaterial aus [100-102, 104-106]. Bereits 1892 setzte Dreesmann Calciumsulfat als Knochenersatzmaterial ein [106, 107], es folgten zahlreiche Studien und *in vivo* Untersuchungen [94-96, 108, 109]. Peltier veröffentlichte in den 1950er und 60er Jahren mehrere Publikationen am Hundemodell [95, 110, 111], die jedoch aufgrund von Qualitätsunterschieden des verwendeten Calciumsulfates abweichende Ergebnisse lieferten [108]. In den 70er Jahren folgten weitere Veröffentlichungen über das Knochenersatzmaterial [109, 112].

Wegen seiner schnellen Degradation von vier bis acht Wochen [105] im menschlichen Gewebe, die hauptsächlich auf Lösungsprozesse zurückzuführen ist [101], erlangen Calciumsulfate jedoch keine größere klinische Bedeutung [113]. Die Forschungen entwickeln sich mehr in Richtung der Calciumphosphate, die höhere Festigkeiten, eine langsamere Degradation und eine chemisch dem Knochen ähnliche Zusammensetzung besitzen [113-116]. Jedoch belegen einige Studien, dass Calciumsulfat auch in der heutigen Zeit noch von medizinischem Interesse ist [103-105]. So testen beispielsweise Nilsson et al. [100] Calciumsulfat-Dihydrat 2001 als porenbildenden Zusatz in Calciumphosphat-Zementen um eine schnellere Knochenregeneration zu ermöglichen.

#### 2.4.2 Newberyit

Magnesiumhydrogenphosphat-Trihydrat ( $\text{MgHPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$ ) ist ein weißes, geruchloses Mineralpulver mit orthorhombisch-bipyramidaler Kristallstruktur [117]. In der Natur kommt es in Form von Newberyit vor [118], welches auch in Ablagerungen aus Fledermauskot (Höhlenguano) nachzuweisen ist [119]. Häufig ist es in Verbindung mit Struvit zu finden [120] und kann zudem durch Zersetzung aus diesem gebildet werden [121]. Während Newberyit vor allem im sauren Milieu entsteht, wird Struvit eher unter alkalischen Bedingungen gebildet [122]. Der Rohstoff Newberyit wird in der Keramikindustrie eingesetzt [123], außerdem findet er Anwendung in Abfuhrmitteln [123] und Antikorrosionsmitteln [124]. Im menschlichen Körper kann Newberyit als Präzipitat in Urolithen nachgewiesen werden [121, 125]. Es ist mit 0,25 g/l (bei 20°C) nur gering löslich in Wasser und chemisch stabil [19]. Eingesetzt als Knochenersatzmaterial zeigt Newberyit jedoch eine schnelle Degradation, die einerseits durch Lösungsprozesse und andererseits durch osteoklastären Abbau bedingt ist [126]. Durch diese beschleunigte Degradation im Vergleich zu den gebräuchlichen HA-Zementen, die unter physiologischen Bedingungen sehr stabil sind [127], sowie durch eine gute Biokompatibilität [128] und ausreichende mechanische Stabilität [127] sind Newberyit und andere Magnesiumphosphate Gegenstand aktueller Forschungen.

### 2.4.3 Struvit

Magnesiumammoniumphosphat-Hexahydrat ( $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) wurde erstmals 1845 von Georg Ludwig Ulex beschrieben [129], der dem Mineral, zu Ehren des russischen Diplomaten H.C.G. von Struve, den Namen „Struvit“ gab [130]. Struvit ist ein farbloses bis bräunlich-gelbes Mineral [131]. Es kristallisiert im orthorhombischen System und zeigt bei schnellem Kristallwachstum eine dendritische, bei langsamem Wachstum eine eher flache oder prismatische Morphologie [132, 133]. Struvit-Ablagerungen finden sich in Abscheidungen von Seevögeln [134] sowie bei der Abwasseraufbereitung [135]. Medizinisch relevant ist Struvit als Bestandteil in Harnkonkrementen [130]. So handelt es sich bei etwa 10% aller Nierensteine um Struvit-Steine [136], die bei aufsteigenden Harnwegsinfekten durch Urease bildende Bakterien auftreten können. Die enzymatische Spaltung von Harnstoff führt zur vermehrten Bildung von Ammonium [130], der pH-Wert des Urins wird alkalisch, was zu einer verminderten Löslichkeit von Magnesium- und Calcium-Ionen führt. Als Folge kommt es zur Formation von Struvit- und Calciumphosphat-Steinen [130, 137, 138]. Struvit ist mit einer Löslichkeit von etwa 170 mg/l (bei einer Temperatur von 25°C) relativ schlecht löslich in Wasser [139], bei niedrigen pH-Werten jedoch ist das Mineral sehr leicht löslich [131]. Auch *in situ* soll Struvit durch Lösungsprozesse und durch Osteoklasten bedingten Abbau, ähnlich wie Bruschit, innerhalb von drei bis sechs Monaten [140] degradieren [126]. Zementformulierungen mit Struvit als Abbindeprodukt gemäß folgender Reaktionsgleichungen finden Anwendung als Knochenersatzmaterialien [141, 142]:



Außer einer für die Versorgung von Knochendefekten geeigneten Degradation zeigen diese Zemente eine hohe initiale Druckfestigkeit [143] und ein schnelles Abbindevermögen bei physiologischem pH-Wert [140].

## 2.5 Methacrylate

Methacrylate sind die Esterverbindungen der Methacrylsäure. Durch Polymerisationsreaktion können bi- oder multifunktionelle Methacrylat-Monomere in hochmolekulare Polymere überführt werden [144]. Das wohl am weitesten verbreitete Polymer ist das Polymethylmethacrylat (PMMA), das durch Polymerisation des monomeren Methylmethacrylats (MMA, Methacrylsäuremethylester) erstmals in den 1930er Jahren von dem deutschen Unternehmer Otto Röhm synthetisiert wurde. Später wurde das Material unter dem Namen Plexiglas bekannt [144]. Seither findet PMMA nicht nur Anwendung in der Industrie, sondern auch als Kunststoff zur Herstellung dentaler Prothesen sowie als Knochenzement zur Verankerung orthopädischer Endoprothesen [58]. Hierbei hat sich eine Verankerung vor allem bei Hüft- und Knieendoprothesen bewährt. Jedoch stellen aseptische Prothesenlockerung durch eine zementinduzierte Osteolyse oder Versagen des Prothesen-Zement-Verbundes [145] sowie Hitzenekrosen durch die exotherm ablaufende Polymerisationsreaktion [146] nicht zu vernachlässigende Probleme dar.

Die Polyreaktionen zu Herstellung von linearen oder verzweigten Makromolekülen aus Monomeren oder Oligomeren können als Kettenwachstumsreaktion oder Stufenwachstumsreaktion ablaufen. Letztere erfolgt durch Verknüpfung zweier unterschiedlicher funktioneller Gruppen; diese können entweder von unterschiedlichen Monomeren stammen oder von nur einem Monomer mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen. Beispiele hierfür sind die Polyaddition und die Polykondensation [147]. Charakteristisch für die Polykondensation ist eine Verknüpfung zweier Moleküle unter Abspaltung eines dritten Moleküls, z.B. Wasser. Die Polyaddition hingegen führt zu einer bloßen Verknüpfung oder Addition zweier Moleküle ohne Abspaltung eines dritten Moleküls [144]. Die Verknüpfung von Methacrylaten erfolgt mittels Kettenwachstumsreaktion bzw. Polymerisation. Voraussetzung für diese Art der Polymerbildung ist das Vorhandensein von Monomeren mit einer Doppelbindung oder Ringstruktur sowie das eines Initiators. Es können Radikale, Kationen, Anionen oder Komplexbildner als Initiator fungieren. Dementsprechend unterscheidet man eine radikalische, eine anionische, eine

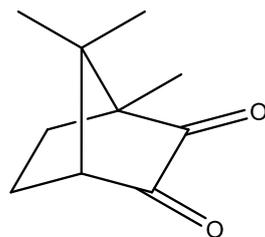


bifunktionelles Molekül ist und die Reaktion somit an beiden Enden stattfinden kann, bildet sich ein vernetztes Makromolekül aus.

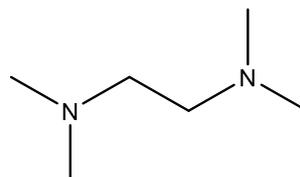
Der Abbruch der Kettenreaktion kann einerseits durch Rekombination erfolgen, d.h. zwei Radikale reagieren miteinander (Abb. 3 C). Andererseits kann er auch aufgrund fehlender Reaktionspartner erfolgen, wenn also alle Monomere verbraucht sind oder die Konzentration der verbleibenden Monomere zu gering ist. Die übrigen Monomere verbleiben als Restmonomer im Kunststoff. Auch durch Reaktion mit Sauerstoff kann es zur Inhibition der Polymerisationsreaktion kommen, es entsteht eine sogenannte Sauerstoffinhibitionsschicht, vor allem auf der Oberfläche [144].

### 2.5.1 Radikalbildung durch energiereiche Strahlung

Zur Polymerisation des verwendeten Poly(ethylenglykol)dimethacrylat wurden Kampherchinon (CQ) als Radikalbildner sowie N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED), ein aliphatisches tertiäres Amin, als Polymerisationskatalysator (Co-Initiator) eingesetzt (Abb. 4).



Kampherchinon (CQ)



N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED)

Abb. 4: Strukturformeln des Initiatorsystems Kampherchinon (CQ, Radikalbildner) und N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED, Polymerisationskatalysator).

Der Initiator CQ absorbiert Licht einer Wellenlänge von 440-480 nm, mit einem Optimum bei 468 nm [150]. Durch die Absorption von Licht dieser Wellenlänge kann ein Elektron in einer der beiden Carbonylgruppen in einen angeregten Zustand übergehen, es bildet sich ein sogenanntes CQ-Triplet (Abb. 5 A).

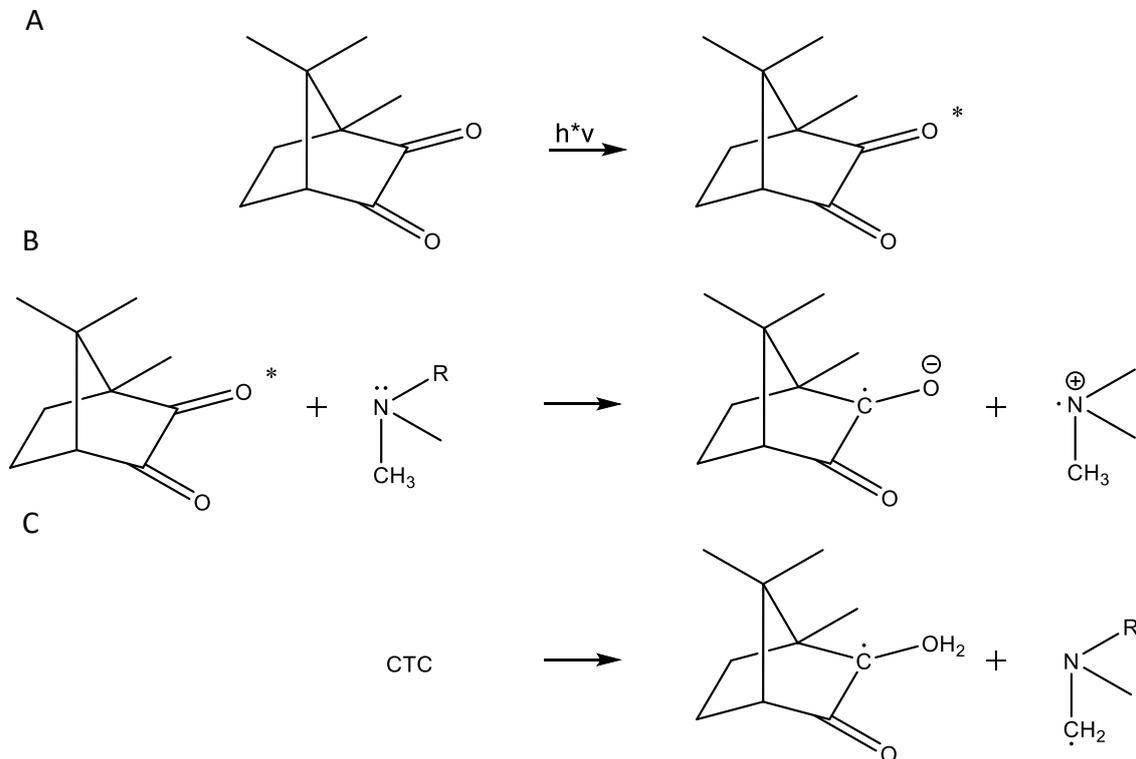


Abb. 5: A: Bildung des CQ-Triplet (\*= angeregter Zustand) durch energiereiche Strahlung. B: Bildung des CTC zwischen CQ und TEMED (vereinfachte Darstellung mit Rest R). C: Bildung zweier Radikal-Spezies aus dem CTC durch Elektronen- und Protonenübertragung von TEMED (vereinfachte Darstellung mit Rest R) auf CQ. Links: CQ-Radikal. Rechts: Aminoalkyl-Radikal [151]

Da der Triplet-Zustand mit einer Halbwertszeit von ca. 0,05 ms nur ein sehr kurzer Übergangszustand ist [151], wäre eine Polymerisation mit reinem CQ ineffizient [152]. Trifft CQ in seinem angeregten Zustand jedoch auf ein tertiäres Amin wie z.B. TEMED, kommt es zu einem photoinduzierten Elektronentransfer (PET, engl.: photoinduced electron transfer) unter Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes (CTC, engl.: charge transfer complex) [152]. Die beschriebenen Vorgänge sind in Abb. 5 B dargestellt.

Zunächst erfolgt die Übertragung eines Elektrons des tertiärenamins auf CQ. Anschließend wird ein Proton übertragen und es entstehen zwei Radikal-Spezies, ein CQ-Radikal und ein Aminoalkyl-Radikal (Abb. 5 C). Das entstandene Aminoalkyl-Radikal kann durch Addition an die C=C-Doppelbindung der Monomere die

Polymerisationsreaktion starten. Das CQ-Radikal wirkt aus sterischen Gründen nicht als Polymerisationsstarter [152], sondern behindert diese eher durch Rekombination an terminalen Gruppen der wachsenden Polymerkette [151].

## 2.5.2 Poly(ethylenglykol)dimethacrylat (PEGDMA)

Poly(ethylenglykol)dimethacrylat kann durch eine Kondensationsreaktion von Poly(ethylenglykol) (PEG) mit Methacrylsäureanhydrid in einem molaren Mischungsverhältnis von 1:2 synthetisiert werden [153]. Ziel ist es, das PEG durch Anbinden funktioneller Gruppen photochemisch vernetzbar zu machen. Die Bezeichnung PEG bezieht sich in wissenschaftlichen Arbeiten üblicherweise auf Polyole mit einem Molekulargewicht < 20000 kDa, während Polyole eines Molekulargewichtes > 20000 kDa als Poly(ethylenoxid) (PEO) bezeichnet werden [154]. PEG ist ein in der Medizin häufig eingesetztes Polymer. Es findet Anwendung in zahlreichen medizinischen Teilgebieten, wie z.B. im Tissue Engineering, als Gewebeersatzmaterial [155] oder in der Pharmazie zur Veränderung pharmakologischer Eigenschaften von Medikamenten [156]. PEG ist ein hydrophiles Polymer, es gilt als physiologisch nicht abbaubar, da es nicht durch hydrolytische Prozesse gespalten werden kann [157]. Die Elimination aus dem Körper erfolgt nur in geringem Maße. Während sie für Moleküle kleiner 30 kDa hauptsächlich über glomeruläre Filtration stattfindet, überwiegt bei größerem Molekulargewicht die Ausscheidung über die Leber [156]. PEG ist gut löslich in Wasser und vielen organischen Lösungsmitteln wie z.B. Ethanol und Aceton. Die Löslichkeit sinkt jedoch mit steigendem Molekulargewicht [158]. *In vivo* zeigt PEG eine geringe Proteinadsorption und dementsprechend geringe immunologische und thrombogene Wirkung [159], es ist zudem nicht toxisch [154]. Durch die Funktionalisierung mittels Methacrylatgruppen kann durch energiereiche Strahlung eine vernetzte PEG-Struktur geschaffen werden. Jedes PEGDMA-Monomer kann bis zu 4 Bindungen mit anderen PEGDMA-Monomeren eingehen [160].

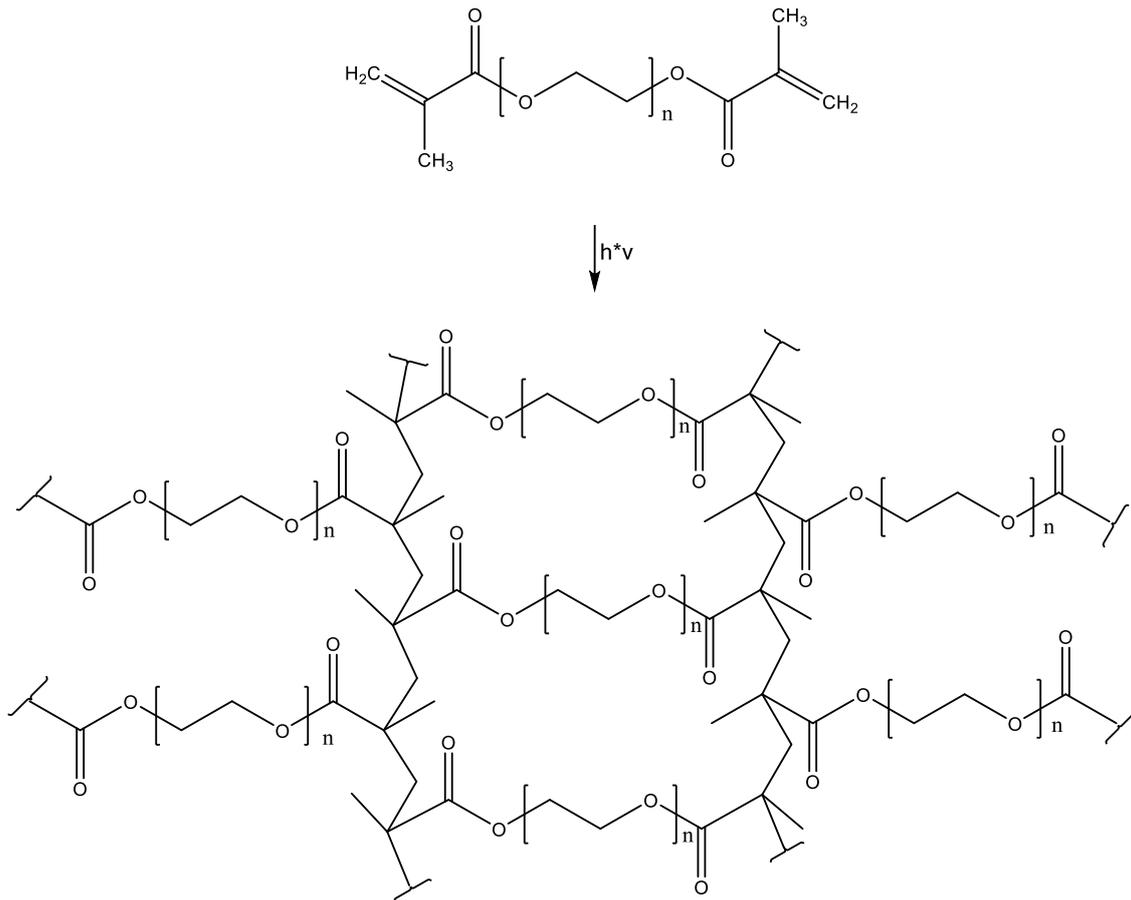


Abb. 6: PEGDMA-Monomer und vernetzte PEGDMA-Struktur, nach Polymerisation mit energiereicher Strahlung bei Vorhandensein eines Photoinitiators.

Das vernetzte dreidimensionale Polymer hat aufgrund seiner Hydrophilie die Eigenschaft große Mengen an Wasser aufzunehmen. Dank seiner Vernetzung ist das Polymer jedoch in wässrigen Lösungen stabil und löst sich nicht auf. Es handelt sich um ein sogenanntes Hydrogel [161]. Diese zeichnen sich durch eine gute Permeabilität für wasserlösliche Metabolite, Nährstoffe und Sauerstoff aus, was sie für die Anwendung im menschlichen Körper geeignet macht [153, 162]. Durch die Quellung in wässrigem Medium zeigen sie jedoch schlechte mechanische Eigenschaften [161]. Killion et al. [163] beobachteten, dass PEGDMA-Hydrogele eine höhere Vernetzung zeigen, wenn die Monomere ein geringeres Molekulargewicht aufweisen und wenn die Rezeptur weniger Wasser enthält. Sie führten dies auf eine höhere intermolekulare Distanz durch erhöhten Wasseranteil zurück. Es konnte jedoch auch bei hohem Wasseranteil und geringem Molekulargewicht ein Gelanteil von > 85 % erzielt werden. Außerdem stellten sie fest, dass entsprechende Xerogele (getrocknete Gele) eine höhere

Flüssigkeitsaufnahme erfahren und somit auch eine geringere Festigkeit und E-Modul aufweisen als Gele, deren Ausgangsmonomere ein höheres Molekulargewicht und weniger Wasser vor dem Trocknen enthalten.

## 2.6 Isocyanate

Als Isocyanate (NCO) bezeichnet man die Ester und Salze der Isocyan Säure. Isocyanate werden vor allem als Ausgangsstoffe zur Herstellung von Polyurethan [164] verwendet. Sie finden Anwendung in der Klebstoff-, Schaumstoff- und Lackindustrie [165]. Eine Polymerbildung der Isocyan Säure-Ester kann durch Polymerisation oder Polyaddition erfolgen [166]. Die häufigsten Reaktionen sind Additionsreaktionen an Hydroxyl-, Amino- und Carbonsäuregruppen. Abb. 7 A-C zeigt eine schematische Darstellung dieser Reaktionen. Es sind jedoch eine Vielzahl weiterer Reaktionspartner denkbar.

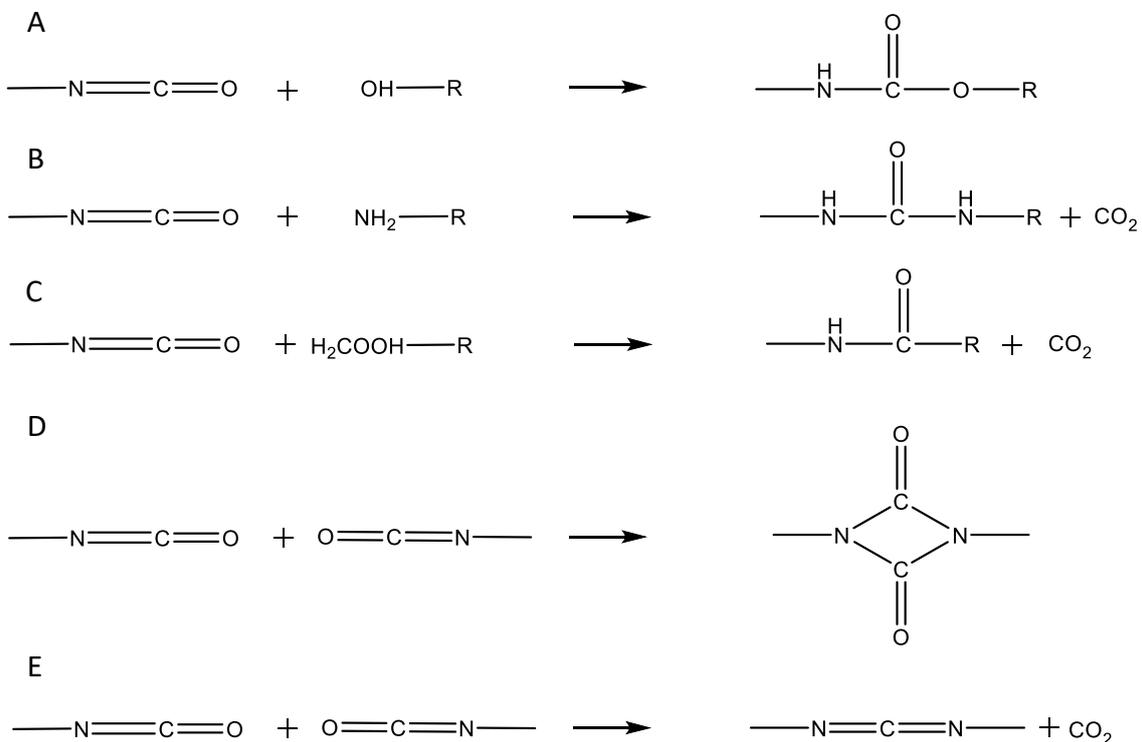


Abb. 7: Schematische Darstellung der häufigsten Reaktionen von Isocyanat mit einer A: Hydroxylgruppe zu Urethan, B: Aminogruppe zu Harnstoff unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> und C: Carbonsäuregruppe zu Amid unter Abspaltung von CO<sub>2</sub>. Reaktion zweier Isocyanatgruppen untereinander bei Vorhandensein eines Katalysators zu D: Uretidion, E: Carbodiimid unter Bildung von CO<sub>2</sub> [164].

Liu Qing konnte zeigen, dass in flüssiger Phase vorliegende Isocyanatgruppen auch Bindungen mit an der Oberfläche von Festkörpern gelegenen Hydroxylgruppen

eingehen können [167]. Er demonstrierte dies anhand von HA-Partikeln und fand heraus, dass die Additionsreaktion abhängig ist von der Struktur und Konzentration der verwendeten Isocyanate sowie von der Reaktionstemperatur.

Des Weiteren können Isocyanatgruppen bei Vorhandensein eines Katalysators auch miteinander reagieren. Hierbei können zwei verschiedene Produkte entstehen, ein Uretidion oder ein Carbodiimid (Abb. 7 D, E).

Liegen die Isocyanate jedoch in wässriger Lösung vor oder findet die Reaktion bei hoher Luftfeuchtigkeit statt, kommt es zu einer Vernetzung der NCO-Gruppen unter Harnstoffbrückenbildung. Zunächst bildet sich durch die Reaktion mit Wasser Carbaminsäure, die jedoch instabil ist und sofort weiterreagiert unter Bildung eines Amins. Dieses kann in einem zweiten Reaktionsschritt mit einer weiteren NCO-Gruppe eine Harnstoffbrückenbindung eingehen [168]. Da die Hydrolyse-Reaktion (1. Reaktionsschritt) langsamer stattfindet als die Additions-Reaktion mit einem Amin (2. Reaktionsschritt), erfolgt die Harnstoffbrückenbildung nur solange, bis die Reaktionswahrscheinlichkeit durch sterische Hindernisse sinkt [169].

Vor einer Reaktion mit anderen funktionellen Gruppen sind Isocyanate als stark gesundheitsgefährdend einzustufen. Sie wirken in hohen Konzentrationen reizend auf Haut und Schleimhäute und besitzen auch sensibilisierende Wirkung. Oft führen sie zu Atemwegsbeschwerden und stellen einen der häufigsten Gründe für berufsbedingtes Asthma dar [165].

Eines der in der Polyurethanindustrie am häufigsten verwendeten Diisocyanate ist das 5-Isocyanatomethyl-3,3,5-trimethyl-1-cyclohexylisocyanat oder Isophorondiisocyanat (IPDI). Hierbei handelt es sich um eine cycloaliphatische Verbindung. Sie enthält zwei Isocyanatgruppen, eine primär aliphatische und eine sekundäre, cycloaliphatische Gruppe [170]. Beide Gruppen zeigen eine unterschiedliche Reaktivität, die abhängig ist vom verwendeten Katalysator, der Reaktionstemperatur und dem Reaktionspartner. Während bei Reaktionen ohne Katalysator oder Verwendung einer Lewis-Säure die primäre NCO-Gruppe reaktiver ist, verschiebt sich die Reaktivität zur primären Gruppe,

wenn die Lewis-Base als Katalysator eingesetzt ist sowie bei steigenden Temperaturen und bei zunehmender sterischer Behinderung durch den Reaktionspartner [171]. Kommerziell erhältliches Isophorondiisocyanat liegt üblicherweise in einem *cis-trans*-Gemisch im Verhältnis 3:1 vor. Bei der Reaktion mit Alkohol sind also vier verschiedene Monourethane und zwei verschiedene Diurethane möglich [170]. Im Gegensatz zu aromatischen Isocyanaten, die bessere mechanische Eigenschaften aufweisen, sind cycloaliphatische Diisocyanate, wie IPDI, biodegradierbar [172] und weniger reaktiv. Dies hat ein längeres Verarbeitungsfenster zur Folge [173].

#### *NCO-sP(EO-stat-PO)*

Das Grundgerüst der sternförmigen Moleküle besteht aus einem statistischen Copolymer von Polyethylenoxid (PEO) und Polypropylenoxid (PPO) im Verhältnis von 4:1. Durch die Copolymerisation von PPO wird eine nicht-kristalline Struktur geschaffen [174]. Jeweils sechs dieser Moleküle mit einem Molekulargewicht von je 2 kDa sind an Sorbitol gebunden. Durch diese Anordnung entsteht ein sternförmiges Molekül mit sechs Armen. Die terminalen OH-Gruppen der sechs Arme werden mit dem Diisocyanat 5-Isocyanatomethyl-3,3,5-trimethyl-1-cyclohexylisocyanat funktionalisiert [175]. Da die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt wird, reagiert vor allem die sekundäre Isocyanatgruppe (> 80%) unter Bildung einer sekundären Urethan-Bindung (Abb. 8). Die primäre, aliphatische NCO-Gruppe verbleibt als funktioneller Rest am Ende [169].

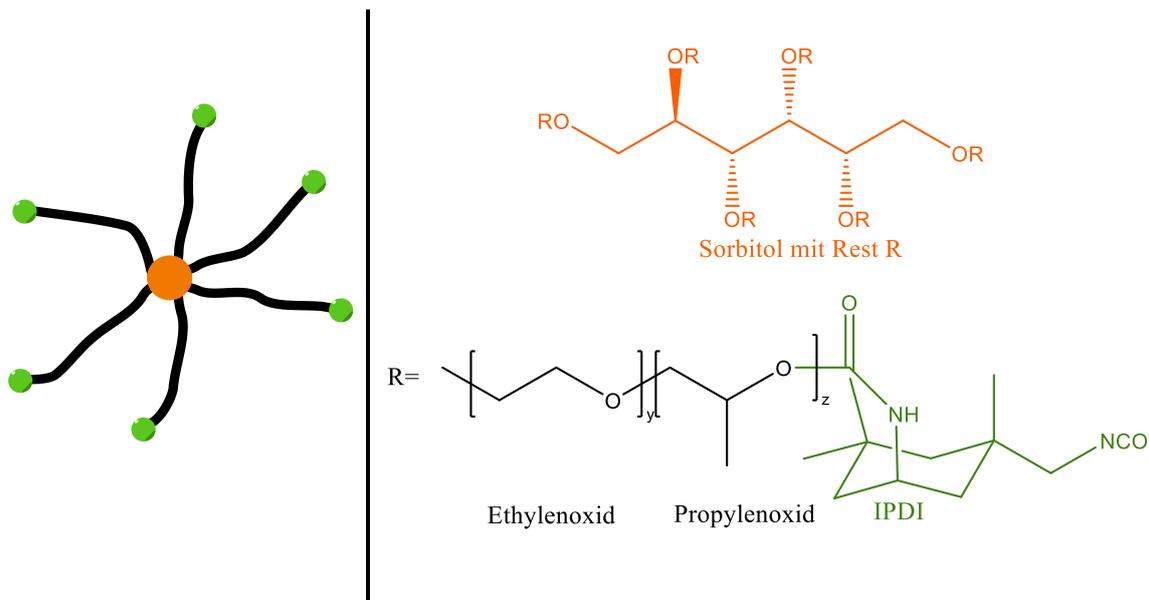


Abb. 8: Schematische Darstellung von NCO-sP(EO-stat-PO) (links) und der einzelnen Bausteine (rechts). Y und Z sind zufällig verteilt und liegen im Verhältnis 4:1 vor [174, 176].

Dieser NCO-Rest kann anschließend, je nach Verwendung, mit weiteren Molekülen funktionalisiert werden. Die vielfältigen Anbindungsmöglichkeiten [164] sowie ihr Grundgerüst aus PEO, welches zu einer ausgezeichneten Biokompatibilität [171] der sternförmigen Moleküle führt, macht NCO-sP(EO-stat-PO) interessant für einen medizinischen Einsatz. Beispielsweise konnten NCO-sP(EO-stat-PO)-Oberflächenbeschichtungen durch Adsorption oder kovalente Bindung an reaktiven Oberflächen-Endgruppen erzeugt werden. Sie zeigen aufgrund des geringen Molekulargewichtes der sternförmigen Moleküle eine dichte Oberflächenstruktur mit ausgezeichneten proteinabweisenden Eigenschaften [169] und können durch freie NCO-Gruppen noch weiter funktionalisiert werden [175, 177]. Durch diese Funktionalisierung können beispielsweise spezifische Zellinteraktionen geschaffen werden [178] oder Proteine und andere bioaktive Moleküle auf einer Oberfläche immobilisiert werden [179]. Auch als System zur kontrollierten Freisetzung von Medikamenten wurde ein NCO-sP(EO-stat-PO)-Hydrogel mit mehrlagigem Aufbau getestet [180, 181]. Ebenso werden sie im Tissue Engineering als Gerüstmaterialien für synthetisch hergestellte Gewebe verwendet, z.B. um Hyaluronsäure zu vernetzen und Hydrogele mit ähnlichen Eigenschaften wie die des Weichgewebes zu erzeugen [182]. Die mechanischen Eigenschaften der sternförmigen Moleküle lassen sich je nach Anforderung durch Änderung des Molekulargewichtes und der Anzahl der Arme

anpassen [179]. Da der Hauptanteil der Arme aus hydrophilem PEG besteht und die Funktionalisierung durch IPDI einen hydrophoben Charakter aufweist, wird durch die Änderung des Molekulargewichtes die Wasserlöslichkeit beeinflusst. So zeigen NCO-sP(EO-*stat*-PO) mit 3 kDa Molekulargewicht eine schlechtere Wasserlöslichkeit und neigen eher zur Bildung von Agglomeraten als NCO-sP(EO-*stat*-PO) mit einem Molekulargewicht von 12 kDa. Diese bilden homogene Hydrogele mit geringerer Wasseraufnahme als höher molekulare NCO-sP(EO-*stat*-PO), was zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften führt [174].

## 3 Material und Methoden

---

### 3.1 Material

#### 3.1.1 Verwendete Chemikalien

Das verwendete Polymer Poly(ethylenglycol)dimethacrylat (PEGDMA, average  $M_n$  550, Lot# MKBR8265V) sowie N,N,N',N'- Tetramethylethylenediamin (TEMED 99%, Lot# STBC1158V) wurden von der Firma Aldrich (Fa. SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) bezogen. DL-Kampherchinon (for synthesis, Lot# S24335809) und Isophorondiisocyanat (IPDI,  $\geq 99,0\%$ , Lot# S6538986429) stammen von der Firma Merck (Fa. Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland). Die keramischen Füllstoffe Calciumsulfat-Dihydrat (Gips, 99,0%-101,0%, Lot# SZBD0700V) und Magnesiumhydrogenphosphat-Trihydrat (Newberyit,  $\geq 98\%$ , Lot# E1210) wurden ebenfalls bei der Firma Sigma Aldrich erworben. Magnesiumhydroxid (95,0-100,5%, Lot# 14K030040) stammt von der Firma VWR (Fa. VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland) und Diammoniumhydrogenphosphat ( $\geq 99,0\%$ , Lot# A0731407437) von der Firma Merck (Fa. Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland). Das NCO-funktionalisierte PEG (NCO-sP(EO-*stat*-PO), 12kDa, Charge CHTSS1) wurden von DWI (DWI-Leibniz-Institut für Interaktive Materialien, Aachen, Deutschland) geliefert.

#### 3.1.2 Herstellung des verwendeten Struvit

Um das für die Herstellung von Struvit ( $MgNH_4PO_4 \times 6H_2O$ ) benötigte Magnesiumphosphat ( $Mg_3(PO_4)_2$ ) herzustellen, wurde Newberyit ( $MgHPO_4 \times 3H_2O$ ) in zwei Schritten auf Korngrößen  $<125 \mu m$  gesiebt. Mit der Waage Sartorius Universal U 4600 P (Fa. Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) wurden viermal 107,0 g Newberyit sowie viermal 17,9 g Magnesiumhydroxid ( $Mg(OH)_2$ ) in je vier Achatbecher eingewogen. Für die Mahlung wurden vier Achatkugeln eines Durchmessers von

30 mm in jeden Becher hinzugegeben. Es erfolgte eine einstündige Mahlung in zwei Richtungen in der Planetenkugelmühle PM400 (Fa. Retsch GmbH, Haan, Deutschland). Anschließend wurden vier Sintertiegel mit dem Inhalt von je vier Bechern befüllt und 5 Stunden bei 1050°C im Sinterofen (Fa. Oyten Thermotechnik GmbH, Oyten, Deutschland) gesintert. Der nach der Sinterung entstandene Sinterkuchen wurde gemörsert und auf Korngrößen <355 µm gesiebt.

Das durch Mahlung und Sinterung entstandene Magnesiumphosphat wurde anschließend in einer Fällungsreaktion mit Diammoniumhydrogenphosphat (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> zu Struvit gefällt. Hierfür wurden 26,39 g Magnesiumphosphat und 19,89 g Diammoniumhydrogenphosphat mit der Waage Sartorius Universal U 4600 P in ein Becherglas eingewogen. Das Becherglas wurde mit 500 ml Reinstwasser aufgefüllt und für 48 h auf dem Magnetrührer IKA C-MAG HS7 (Fa. IKA-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland) gerührt. Es erfolgt eine Umwandlung der Edukte gemäß folgender Reaktionsgleichung:



Im Anschluss wurde das Fällungsprodukt im Trockenofen SLE 500 (Fa. Memmert GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland) bei 60°C über mehrere Stunden getrocknet. Die Umsetzung wurde mittels Röntgendiffraktometrie verifiziert. Anhang I zeigt das entsprechende Diffraktogramm, das neben Struvit weitere Phasen enthält. Es wurden geringe Mengen des Ausgangsstoffes Farringtonit nachgewiesen, sowie Newberyit, welches als Nebenprodukt der Fällungsreaktion entsteht. Einige weitere kleine Peaks waren keiner Substanz eindeutig zuzuordnen.

### 3.1.3 Herstellung der Testansätze

Die in der GS Inertglas Glovebox (Fa. GS Glovebox Systemtechnik GmbH, Malsch, Deutschland) bei Stickstoffatmosphäre gelagerten NCO-sP(EO-*stat*-PO) wurden auf der Analysenwaage ABT 320-4M (Fa. Kern & Sohn GmbH, Balingen-Frommern, Deutschland) mit Hilfe einer Spritze in ein Rollrandglas eingewogen. Dieses wurde anschließend dicht verschlossen, über die Vakuumkammer ausgeschleust und bis zur

Weiterverarbeitung zusätzlich mit Parafilm abgedichtet. Mit einer Pasteur-Pipette wurde die erforderliche Menge PEGDMA auf der Analysewaage Ohaus Explorer (Fa. Ohaus Europe GmbH, Nänikon, Schweiz) zu den NCO-sP(EO-*stat*-PO) hinzupipettiert. Die Mischung wurde auf dem Magnetrührer IKA C-MAG HS7 (Fa. IKA-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Deutschland) gerührt, bis die NCO-sP(EO-*stat*-PO) vollständig gelöst waren. Anschließend konnte die auf der Analysewaage Ohaus Explorer abgewogene Menge Kampherchinon hinzugefügt werden und mit dem Vortex Mixer MaxiMix II (Fa. Thermo Fisher Scientific Germany BV & Co KG, Braunschweig, Deutschland) vermenget werden. Das hinzugefügte Kampherchinon war nach 10 min vollständig gelöst. Mit einer Pipette wurde TEMED hinzugefügt und erneut auf dem MaxiMix II vermenget. Das Einwiegen des keramischen Füllstoffes erfolgte mit der Waage Sartorius CP323S-OCE (Fa. Sartorius AG, Göttingen, Deutschland). Feste und flüssige Phase wurden in einem Pulver-Flüssigkeits-Verhältnis (PLR) von 1,1:1 verwendet. Die Testansätze wurden mit einem Spatel zu einer homogenen Masse verrührt.

Es wurden jeweils Testansätze unterschiedlicher Rezepturen hergestellt, bei denen sowohl die Art des keramischen Füllstoffes als auch die Menge der Isocyanate variiert. Allgemein setzt sich die flüssige Phase wie folgt zusammen.

98,0	Gew.-%	Flüssiger Anteil (PEGDMA/NCO-sP(EO- <i>stat</i> -PO))
1,0	Gew.-%	Kampherchinon
1,0	Gew.-%	TEMED

Die genauen Rezepturen der flüssigen Phasen sind in entsprechenden Tabellen der folgenden Kapitel dargestellt. Alle Prozentangaben sind als Gewichtsprozent (Gew.-%) zu verstehen.

### 3.1.3.1 Vorversuche: Füllstoff-Variationen

Zunächst wurden Versuche ohne NCO-sP(EO-*stat*-PO) durchgeführt, bei denen die flüssige Phase in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen mit verschiedenen keramischen Füllstoffen versetzt wurde. Es wurden die Druck- und Biegefestigkeit

sowie die Klebefestigkeit auf Metall und Knochen bestimmt. Ziel war es, ein PLR mit geeigneten mechanischen Eigenschaften für die folgenden Versuche mit NCO-sP(EO-stat-PO) zu finden.

Zur Herstellung der flüssigen Phase wurde 1 Gew.-% Kampherchinon in 98 Gew.-% PEGDMA gelöst und anschließend 1 Gew.-% TEMED hinzupipettiert. Die Mischungsverhältnisse und verwendeten keramischen Füllstoffe sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Mischungsverhältnisse der flüssigen Phase mit verschiedenen keramischen Füllstoffen

<b>Füllstoff</b>	<b>Mischungsverhältnis (flüssige Phase : Füllstoff)</b>
<b>CaSO<sub>4</sub> x 2H<sub>2</sub>O</b> (Calciumsulfat-Dihydrat)	1,1:1 / 1,2:1 / 1,3:1 / 1,4:1 / 1,5:1 / 1,8:1
<b>MgHPO<sub>4</sub> x 3H<sub>2</sub>O</b> (Newberyit)	1,1:1 / 1,2:1 / 1,3:1 / 1,4:1 / 1,5:1
<b>MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub> x 6H<sub>2</sub>O</b> (Struvit)	0,8:1 / 1,1:1 / 1,2:1 / 1,3:1 / 1,4:1 / 1,5:1

Die mechanische Testung erfolgte am Tag nach der Probenherstellung und Aushärtung durch energiereiche Strahlung. Die Proben wurden trocken und bei Umgebungstemperatur gelagert.

### 3.1.3.2 Calciumsulfat-Dihydrat

Es wurden je sechs Biegeprüfkörper sowie fünf Prüfkörper zum Abscherversuch der Klebungen auf Knochen hergestellt. Die Festigkeit wurde direkt nach Aushärtung durch energiereiche Strahlung sowie nach Lagerung in PBS (Phosphat gepufferte Salzlösung, engl.: phosphate buffered saline) für 24 Stunden und 7 Tagen ermittelt. Getestet wurden Proben ohne Isocyanat-Zusatz sowie Proben mit je 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO). Die Rezepturen der Testansätze sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Calciumsulfat-Dihydrat, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit CaSO<sub>4</sub> x 2H<sub>2</sub>O (7,15 g). Alle Angaben in Gew.-%.

<b>Isocyanat-Anteil</b>	<b>Rezeptur</b>
<b>0% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	98% (6,37 g) PEGDMA, 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 µl) TEMED
<b>20% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	78% (5,07 g) PEGDMA, 20% (1,3 g) NCO-sP(EO-stat-PO), 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 µl) TEMED

### 3.1.3.3 Newberyit

Wie bei den Proben mit dem Füllstoff CS wurden je sechs Biegeprüfkörper sowie fünf Klebungen auf Knochen hergestellt. Die Festigkeiten wurden ebenfalls direkt nach Aushärtung durch energiereiche Strahlung sowie nach Lagerung in PBS für 24 Stunden und 7 Tagen ermittelt. Außerdem wurde der NCO-sP(EO-stat-PO)-Gehalt zwischen 20 Gew.-% und 40 Gew.-% variiert. In einer vierten Probenreihe wurden 40 Gew.-% eines Isocyanat-Gemisches aus NCO-sP(EO-stat-PO) und IPDI im Mischungsverhältnis 1:1 eingesetzt. Hierbei wurde zunächst NCO-sP(EO-stat-PO) mit PEGDMA wie beschrieben gerührt und anschließend die entsprechende Menge IPDI hinzupipettiert. Zu den Mengenangaben der flüssigen Phase in Gew.-% siehe auch Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Newberyit, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit  $MgHPO_4 \times 3 H_2O$ . Alle Angaben in Gew.-%.

<b>Isocyanat-Anteil</b>	<b>Rezeptur</b>
<b>0% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	98% (6,37 g) PEGDMA, 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED
<b>20% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	78% (5,07 g) PEGDMA, 20% (1,3 g) NCO-sP(EO-stat-PO), 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED
<b>20% NCO-sP(EO-stat-PO) 20% IPDI</b>	58% (3,77 g) PEGDMA, 20% (1,3 g) NCO-sP(EO-stat-PO), 20% (1226,4 $\mu$ l) IPDI, 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED
<b>40% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	58% (3,77 g) PEGDMA, 40% (2,6 g) NCO-sP(EO-stat-PO), 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED

#### 3.1.3.4 Struvit

Es wurden je sechs Biegeprüfkörper sowie fünf Klebungen auf Knochen hergestellt. Die Festigkeiten wurden wie oben direkt nach Aushärtung durch energiereiche Strahlung, und nach Lagerung in PBS für 24 Stunden sowie 7 Tagen ermittelt. Getestet wurden Proben ohne Isocyanat-Zusatz sowie Proben mit je 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-EO), wie dies aus Tabelle 4 ersichtlich wird.

**Tabelle 4:** Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Struvit, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit  $MgNH_4PO_4 \times 6 H_2O$ . Alle Angaben in Gew.-%.

<b>Isocyanat-Anteil</b>	<b>Rezeptur</b>
<b>0% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	98% (6,37 g) PEGDMA, 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED
<b>20% NCO-sP(EO-stat-PO)</b>	78% (5,07 g) PEGDMA, 20% (1,3 g) NCO-sP(EO-stat-PO), 1% (65 mg) Kampherchinon, 1% (83,87 $\mu$ l) TEMED

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Herstellung der Prüfkörper

#### 3.2.1.1 Proben zur Messung der Druck- und Biegefestigkeit

Zur Herstellung der Prüfkörper für die Bestimmung der Druck- und Biegefestigkeit wurden Silikonformen verwendet. Die quaderförmigen Druckprüfkörper wurden in Formen mit den geometrischen Abmessungen 12 mm x 6 mm x 6 mm hergestellt. Die Formen der stäbchenförmigen Biegeprüflinge hatten die Maße 25 mm x 4 mm x 3 mm. Die Testansätze wurden mit einem kleinen Spatel in die Silikonformen gefüllt, anschließend glatt gestrichen und überschüssiges Material entfernt. Danach wurde das Material mit dem LED-Polymerisationsgerät bluephase100-240V Promo (Fa. ivoclar vivadent GmbH, Ellwangen, Deutschland) im Modus „High“ gehärtet. Hierbei wurde eine konstant hohe Lichtintensität von 1200 mW/cm<sup>2</sup> appliziert. Die Lampe arbeitet mit einem Breitbandspektrum von 385-515 nm. Zunächst wurden die Prüfkörper von oben dreimal für je 30 s belichtet. Im Anschluss wurden die noch nicht vollständig ausgehärteten Quader bzw. Stäbchen vorsichtig aus der Form entnommen und nochmals dreimal 30 s von unten belichtet, um eine annähernd gleichmäßige Polymerisation zu gewährleisten.

Die vollständig gehärteten Prüfkörper wurden anschließend mit einem SiC-Nassschleifpapier WS 18 C der Körnung P800 geschliffen, um Grate und Unebenheiten weitgehend zu entfernen.

#### 3.2.1.2 Knochen und Adhäsionsversuche

##### *A) Herstellung der Knochenplättchen*

Für die Klebeversuche auf Knochen wurde Rinderknochen aus dem Femur verwendet. Der Knochen wurde frisch vom Fleischer bezogen und bereits vor Ort entbeint und die Diaphyse mit der Knochensäge in 2,5 cm dicke Scheiben gesägt (Abb. 9 A). Anschließend erfolgte die Entfernung des Knochenmarks und der Transport in

PBS-Puffer zum Labor. Dort wurde das restliche Weichgewebe und Periost mit einem Skalpell Feather Disposal mit Klinge Nr. 10 und einer chirurgischen Pinzette entfernt.

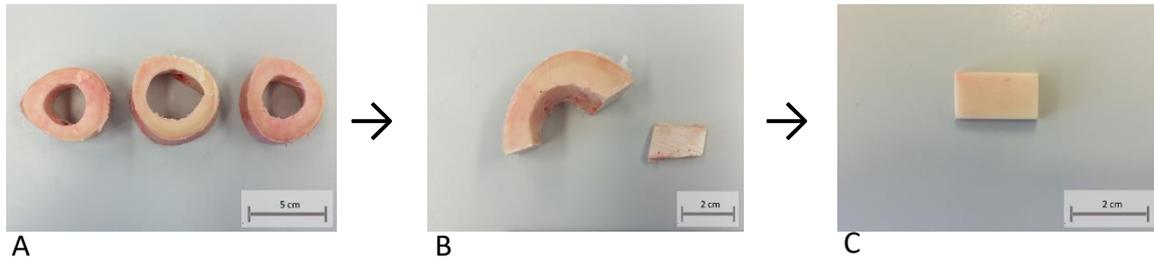


Abb. 9: Herstellung der Knochenplättchen. A: Sägen der Diaphyse in Scheiben und Entfernen des Knochenmarks. B: Sägen der ringförmigen Knochenscheiben in 0,5 bis 1 cm dicke Plättchen. C: Schleifen der Plättchen mit SiC-Nassschleifpapier der Körnung P80 in die gewünschte Größe von ca. 1 cm x 2 cm x 0,5 cm.

Mit der Bandsäge Bizerba FK 22 (Fa. Bizerba GmbH & Co. KG, Balingen, Deutschland) wurde der Knochen in ca. 0,5 bis 1,0 cm dicke Stücke gesägt (Abb. 9 B). Die entstandenen Knochenstücke einer Breite von ca. 1 cm, je nach Dicke der Kortikalis, einer Länge von 2,5 cm und einer Dicke von ca. 0,5 bis 1 cm wurden in PBS Puffer zwischengelagert, um ein Austrocknen zu verhindern.

Im Anschluss wurden die Stücke an der Handschleifmaschine MetaServ 3000 Variable Speed Grinder-Polisher (Fa. Buehler, ITW Test & Measurement GmbH, Düsseldorf, Deutschland) nachbearbeitet. Hierzu wurde ein SiC-Nassschleifpapier WS Flex 18 C der Körnung P 80 (Fa. Schmitz Metallographie GmbH, Herzogenrath, Deutschland) verwendet. Unter Wasserkühlung wurden die Knochenstücke bei einer Drehzahl von 300-500 Drehungen pro Minute manuell so auf den Schleifteller gehalten, dass gegenüberliegende Flächen annähernd parallel geschliffen werden konnten (Abb. 9 C). Durch die Schleifmaßnahmen entstanden Knochenplättchen der Maße 1 cm x 2 cm x 0,5 cm.

Die fertigen Knochenplättchen wurden bis zum Gebrauch in PBS-Puffer im Kühlschrank Labex-468 (Fa. Phillip Kirsch GmbH, Offenburg, Deutschland) bei 5°C bis zu maximal fünf Tage gelagert.

*B) Herstellung der Prüfkörper zur Messung der Klebefestigkeit im Abscherversuch*

Bei den Prüfkörpern handelt es sich um zylinderförmige Materialproben, die mittig auf Edelstahl- bzw. Knochenplättchen geklebt wurden.

Um die Prüfkörper herzustellen, wurden die vorher gefertigten Knochenplättchen bzw. Edelstahlplättchen etwa der gleichen Maße benötigt. Das Sägen und Schleifen der Knochenplättchen aus kortikalem Rinderknochen wurde bereits oben beschrieben. Zur Klebung auf Metall wurden vom Haustechniker vorgefertigte Edelstahlplättchen der Abmessung 1 cm x 2 cm x 0,1 cm verwendet.

Zunächst erfolgte das Sandstrahlen der Edelstahlplättchen am Sandstrahlgerät Basic quattro (Fa. Renfert GmbH, Hilzingen, Deutschland) mit Korrox der Korngröße 110 µm bei 3,8 bar. Die einzelnen Plättchen wurden jeweils in Längs- und in Querrichtung aus einem Abstand von ca. 1 cm gestrahlt und sofort weiter verwendet. Eine vom Haustechniker hergestellte Vorrichtung erleichterte das Anbringen des Klebepunktes, der im anschließenden Versuch abgeschert werden soll. Das zu präparierende Metallplättchen wurde hierzu in eine 1 mm große Vertiefung der Maße 12 mm x 22 mm in einem Kunststoffblock platziert (Abb. 10 A). Beidseits der Vertiefung sind Schraubgewinde eingearbeitet. Eine Metallscheibe wurde über dem Metallplättchen mit zwei Schrauben in den im Kunststoff eingelassenen Gewinden fixiert. Die Metallscheibe soll einerseits das Verrutschen des Metallplättchens verhindern und andererseits durch eine mittig angelegte 5 mm breite Bohrung als Form für den Klebepunkt dienen (vergl. Abb. 10 B). In die durch die Bohrung entstandene Vertiefung konnte das jeweilige zu testende Material eingebracht werden. Anschließend wurde dieses für je viermal 30 s mit dem LED-Polymerisationsgerät bluphase100-240V Promo ausgehärtet. Nach der Härtung wurde der hergestellte Prüfkörper vorsichtig entfernt (vergl. Abb. 10 C). Der Abscherversuch auf Edelstahlplättchen wurde nur in Vorversuchen verwendet.

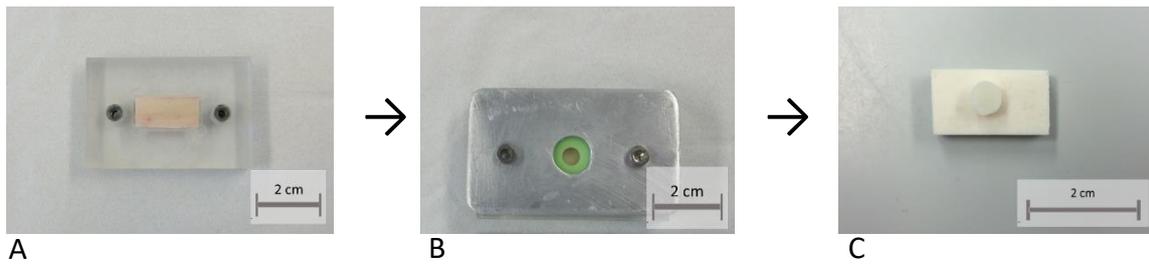


Abb. 10: Arbeitsschritte zur Herstellung der Prüfkörper für den Abscherversuch auf Knochenplättchen. A: Platzieren des Knochenplättchens in der Vorrichtung. B: Fixieren mit Metallscheibe. C: Prüfkörper.

Für den Abscherversuch auf Knochen erfolgte der Aufbau zur Herstellung der Prüfkörper analog wie oben beschrieben (Abb. 10 A). Der Knochen wurde nach Entnahme aus der Pufferlösung leicht abgetupft. Anschließend wurde ein Plättchen wie oben beschrieben auf dem Kunststoffblock platziert und das Silikonförmchen so darauf gelegt, dass das 5 mm große Loch mittig auf dem Knochen zu liegen kam (Abb. 10 B). Zur Fixierung wurde eine Metallscheibe darauf geschraubt. Das anschließend in die Form eingebrachte Material wurde ebenfalls viermal 30 s mit dem LED-Polymerisationsgerät bluphase100-240V Promo ausgehärtet.

Danach wurden Metallscheibe und Silikonförmchen entfernt und die Prüfkörper (Abb. 10 C) bis zum Abscherversuch in PBS gelagert.

### 3.2.2 Bestimmung mechanischer Eigenschaften

Um materialtechnische Kenngrößen wie Druck- und Biegefestigkeit zu bestimmen, wurde die Materialprüfmaschine Zwick/Roell Z010 (Fa. Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) verwendet. Eine durch die Messsoftware TestXpert II gesteuerte Traverse fährt hierzu mit definierter Geschwindigkeit auf die entsprechend des Versuchsaufbaus eingelegte Probe. Durch einen Kraftaufnehmer kann die zurückgelegte Wegstrecke und so die Verformung des Prüfkörpers bis zum Versagen per Computer ermittelt werden. Aus den erhobenen Daten errechnet die Software automatisch die gewünschten Größen wie Festigkeit, Dehnbarkeit oder Elastizitätsmodul.

Feststoffe setzen einer von außen angreifenden mechanischen Kraft einen inneren Widerstand entgegen, der diesen vor Verformung schützt. Je nach Richtung der

angreifenden Kraft unterscheidet man die Normalkraft  $F_N$ , wie sie bei Belastungen orthogonal zur Längsachse des Körpers vorkommt, und die Schubkraft  $F_q$  bei tangentialer Belastung. Die Kraft, die auf eine Flächeneinheit wirkt, bezeichnet man als Spannung [183]. Für sie gilt:

$$\text{Normalspannung} \quad \sigma [Pa] = \frac{F_N [N]}{A [mm^2]} \quad (1)$$

$$\text{Schubspannung} \quad \tau [Pa] = \frac{F_q [N]}{A [mm^2]} \quad (2)$$

Im elastischen Bereich verhält sich die Spannung direkt proportional zur Formänderung (Dehnung)  $\epsilon$  des Körpers, die sich wie folgt berechnet:

$$\text{Dehnung} \quad \epsilon = \frac{\Delta l [mm]}{l_0 [mm]} \quad (3)$$

Es gilt das Hooke'sche Gesetz:

$$\sigma [Pa] = \frac{\Delta l [mm]}{l_0 [mm]} * E \left[ \frac{N}{mm^2} \right] \quad (4)$$

Die oben genannten Beziehungen lassen sich in einem sogenannten Spannungs-Dehnungs-Diagramm graphisch darstellen.

### 3.2.2.1 Bestimmung der Druckfestigkeit

Der Begriff Druckfestigkeit bezeichnet diejenige Druckspannung, die einem Körper widerfährt, ohne ihn zu zerstören. Bei der Druckspannung handelt es sich um eine Normalspannung, der Probenkörper wird entlang seiner Längsachse gestaucht (Abb. 11)[183].

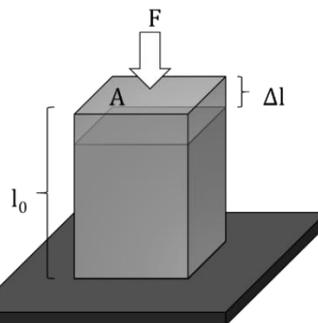


Abb. 11: Schematische Darstellung des Druckversuches. Die Kraft  $F$  wirkt orthogonal zur Querschnittsfläche  $A$ . Der Quader der Ausgangslänge  $l_0$  wird um den Betrag  $\Delta l$  gestaucht.

Für die Versuchsdurchführung wurden die zuvor hergestellten und geschliffenen Prüfkörper mit der digitalen Schieblehre Absolute Digimatic (Mitutoyo Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) vermessen. Es wurde jeweils der Mittelwert der Probenbreite und -dicke aus drei Messwerten ermittelt und in die Messsoftware eingegeben. Zur Bestimmung der Druckfestigkeit wurde eine 10 kN-Messdose verwendet. Die Vorkraft wurde auf 1 N und die Geschwindigkeit der Vorkraft sowie die Prüfgeschwindigkeit auf 5 mm/min festgelegt. Der Druckversuch wurde bei den in dieser Arbeit dargestellten Ergebnissen nur bei Vorversuchen angewendet.

### 3.2.2.2 Bestimmung der Biegefestigkeit

Beim Biegeversuch treten sowohl Druck- als auch Zugbeanspruchungen, also Normalspannungen auf. Der Probenstab liegt an zwei Auflagepunkten mit dem Abstand  $L$  auf und wird von oben mit einer Kraft  $F$  belastet. Es wird also eine Druckbeanspruchung an der Probenoberseite herbeigeführt, die analog zu Zugbeanspruchungen an der Probenunterseite führt.

Die Biegefestigkeit wird wie folgt berechnet:

$$\sigma [Pa] = \frac{3 * F [N] * L [mm]}{2 * b [mm] * d^2 [mm]} \quad (5)$$

Zur graphischen Darstellung wird die wirkende Kraft als Funktion der Durchbiegung  $\delta$  aufgetragen [184].

$$\delta [mm] = \frac{L^3 [mm] * F [N]}{4 * b [mm] * d^3 [mm] * E [\frac{N}{mm^2}]} \quad (6)$$

Die stabförmigen Prüfkörper wurden vor ihrer Testung, wie bereits die Druckquader, vermessen, indem Probenbreite und -dicke über drei Messwerte gemittelt wurden. Die Ermittlung der Biegefestigkeit erfolgte im 3-Punkt-Biegeversuch. Der Aufbau der Testvorrichtung ist in Abb. 12 dargestellt.

Die Einstellungen der Messsoftware TestXpert II entsprachen denjenigen des Druckversuches.

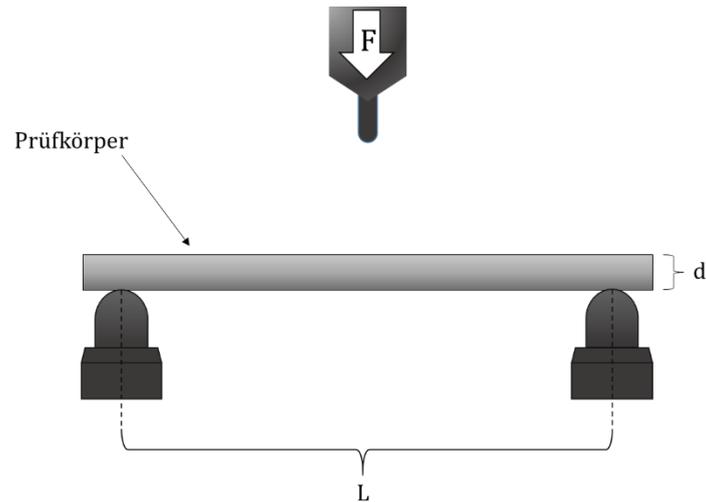


Abb. 12: Aufbau des 3-Punkt-Biegeversuchs

### 3.2.2.3 Bestimmung der Klebefestigkeit im Abscherversuch

Wirken zwei gegenüberliegende Kräfte senkrecht zur Stabachse, also parallel zur Schnittfläche  $A$  und liegen ihre Wirkungslinien nah beieinander, tritt Schubbeanspruchung  $\tau$  auf [185].

Die Kraft  $F$  erzeugt eine parallele Verschiebung der Schnittufer um den Winkel  $\gamma$ . Für kleine Winkel  $\gamma$  gilt der Abstand  $l_0$ , der Schnittufer bleibt näherungsweise gleich. In diesem Fall gilt die Näherung, der Tangens von  $\gamma$  ist gleich dem Winkel  $\gamma$  im Bogenmaß.

$$\tan \gamma \approx \gamma = \frac{\Delta l \text{ [mm]}}{l_0 \text{ [mm]}} \quad (7)$$

Im elastischen Bereich existiert eine Proportionalitätskonstante ähnlich dem Elastizitätsmodul, das Schubmodul  $G$ . Er drückt das Verhältnis der Schubspannung  $\tau$  zur Schiebung  $\gamma$  aus [183].

Es gilt:

$$G \left[ \frac{N}{\text{mm}^2} \right] = \frac{\tau \left[ \frac{N}{\text{mm}^2} \right]}{\gamma} = \frac{l_0 \text{ [mm]}}{\Delta l \text{ [mm]}} * \tau \left[ \frac{N}{\text{mm}^2} \right] \quad (8)$$

Diese Beziehung lässt sich im Schubspannungs-Schiebungs-Diagramm graphisch darstellen. Hierbei wird die Schiebung in Prozent angegeben [185].

Der Versuchsaufbau für den Abscherversuch an Metall- und Knochenplättchen wurde durch Mitarbeiter der technischen Abteilung des Instituts in Eigenregie entwickelt und ist in Abb. 13 in schematischer Darstellung gezeigt.

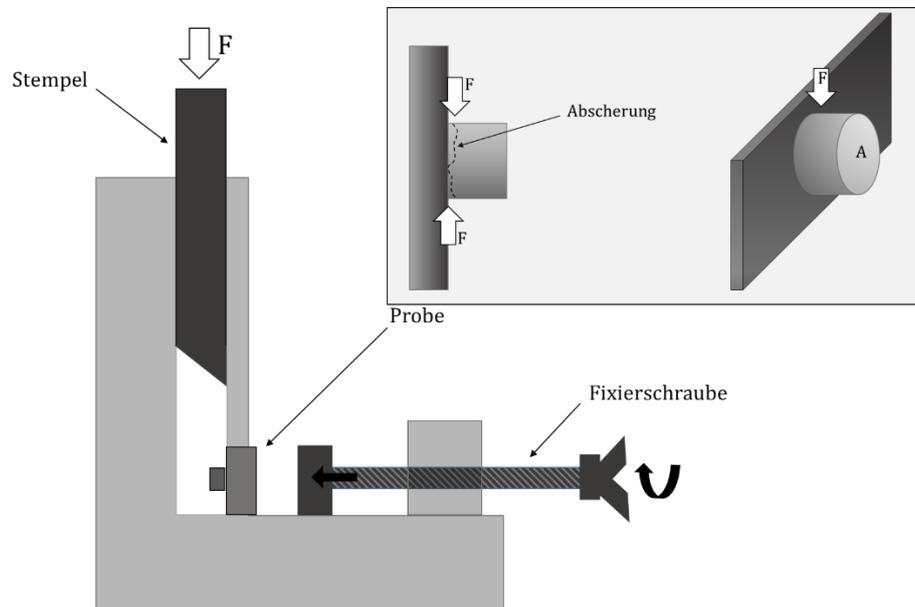


Abb. 13: Schematischer Aufbau des Abscherversuches. Die eingezeichnete Versagenslinie entspricht kohäsivem Bruchverhalten.

Die entsprechende Probe wird in die Versuchsvorrichtung eingelegt und mit der Fixierschraube in Position gehalten. Der Stempel kann von oben in den passgenauen Kanal eingeführt werden und kommt auf dem abzuscherenden Klebepunkt zum Liegen. Im Druckversuch wird Kraft auf den Stempel appliziert, bis die Schubspannung so groß ist, dass die Klebprobe sich vom Knochen oder Metall löst.

Die Messungen wurde mit einer 2,5 kN-Messdose durchgeführt. Die Einstellungen betragen 1 mm/min für die Prüfgeschwindigkeit. Eine Vorkraft wurde nicht verwendet.

### 3.2.3 Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (FT-IR)

Bei der IR-Spektroskopie wird die zu analysierende Probe mit Infrarot-Strahlung belichtet, die elektromagnetische Welle tritt in Wechselwirkung mit dem Molekül und versetzt dieses in Schwingung. Der Frequenzbereich, der zur Anregung einer bestimmten Bindungsart erforderlich ist, ist charakteristisch für diese und vor allem abhängig von der Bindungsstärke und der Atommasse. Es entsteht ein

Absorptionsspektrum, in welchem die Bereiche geringerer Intensität durch Messung des Transmissionsgrades als sogenannte IR-Banden abgebildet werden. Im Spektrum werden die Banden auf der x-Achse als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  angegeben, die dem Kehrwert der Wellenlänge  $\lambda$  entspricht. Die Einheit der Wellenzahl ist  $\text{cm}^{-1}$ .

Es gilt:

$$\tilde{\nu} = \frac{1}{\lambda} \quad (9)$$

Durch die Infrarot-Strahlung entstehen vor allem die Schwingungen kovalenter Bindungen, die bei einigen funktionellen Gruppen zu immer gleichen Banden führen, den charakteristischen Banden. Die vorherrschende Schwingungsart der charakteristischen Banden ist die Valenzschwingung  $\nu$ . Hierbei bewegen sich die Atome entlang ihrer Bindungsachse [186].

Bei dem verwendeten Gerät Nicolet iS10 FT-IR Spektrometer (Fa. Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA USA) handelt es sich um ein ATR-Spektrometer. Die durch eine Lichtquelle erzeugte energiereiche Strahlung wird durch den im Vergleich zur Probe optisch dichteren speziellen ATR-Kristall geleitet und an der Grenzfläche total reflektiert. Voraussetzung ist ein inniger Kontakt zwischen Kristall und Probe. Durch Überlagerungsprozesse aufgrund einfallender und reflektierter Strahlung entstehende Wellen, die eine sehr geringe Eindringtiefe in das Probenmaterial besitzen, werden dort abgeschwächt. Daraus resultiert eine für das Material charakteristische unvollständige Reflexion, die „attenuated total reflection“ (ATR) [187]. Die so veränderte elektromagnetische Strahlung wird mit einem Referenzspektrum abgeglichen und mit Hilfe der Fourier-Transformation, einem mathematischen Algorithmus, das IR-Spektrum der Probe berechnet. Die verwendete Software OMNIC Spectra stellt das registrierte Spektrum dar.

Im Versuch wurden die Proben einer quantitativen Analyse unterzogen. Es sollte ermittelt werden, wie viele der in der Probe enthaltenen C=C-Doppelbindungen bei der Polymerisationsreaktion umgesetzt werden. Hierfür wurde jeweils die noch nicht mittels Licht behandelte Probe und die bereits ausgehärtete Probe analysiert. Zur Bestimmung des Umsetzungsgrades kann die unverändert bleibende

Carbonyl-Schwingung als Referenz herangezogen werden. Ihr Schwingungsbereich liegt bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  [188]. Die Schwingung der methacrylischen Doppelbindung ist bei  $1635\text{ cm}^{-1}$  zu finden [189]. Die Peak-Fläche  $A$  wird durch Integration gebildet und mittels

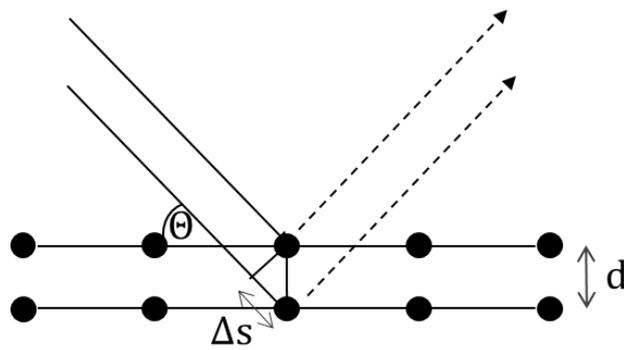
$$\text{Umsetzungsgrad [\%]} = \left(1 - \frac{A^{\text{Produkt C=C}}}{A^{\text{Produkt Referenz}}} * \frac{A^{\text{Edukt Referenz}}}{A^{\text{Edukt C=C}}}\right) * 100 \quad (10)$$

der Umsetzungsgrad errechnet [189].

Des Weiteren wurde eine qualitative Analyse der Isocyanat-Peaks durchgeführt. Es sollte beobachtet werden, wie sich die Bande im Versuchsverlauf verändern. Die charakteristische Bande der NCO-Schwingung ist im Bereich von  $2200\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$  zu finden [186].

### 3.2.4 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Die Röntgendiffraktometrie (engl.: x-ray diffractometry, XRD) ist ein Analyseverfahren für mineralische Substanzen, bei der man sich deren geordnete Kristallgitterstruktur zunutze macht [190]. Durch die sich periodisch wiederholende zweidimensionale Gitterstruktur, die sogenannte Netzebene, entsteht eine Schar mit konstantem Abstand  $d$ . Wird die Kristallstruktur mit monochromatischen Röntgenstrahlen beschossen, kommt es zur Interferenz. Bei bestimmten Einfallswinkeln  $\theta$  entstehen Beugungsmaxima und zwar genau dann, wenn die Phasenverschiebung  $\Delta s$  ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge  $\lambda$  beträgt. Die Bragg'sche Bedingung muss also erfüllt sein (siehe Abb. 14).



$$n \lambda = 2 d * \sin \theta$$

Abb. 14: Schematische Darstellung des Strahlenganges und Bragg'sche Bedingung [191]

Durch das Detektieren der Beugungsmaxima für alle möglichen Winkel  $\theta$  entsteht ein probentypisches Diffraktogramm, das durch Vergleich mit einer Datenbank Rückschlüsse auf die relative Atomposition und somit auf Art, Reinheit und Phasenzusammensetzung des Probenmaterials erlaubt [190].

Zur Analyse wurden zylinderförmige Probenkörper mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 3 mm hergestellt. Die für 24 h bzw. 7 d in PBS gelagerten Proben wurden für 2 h im Trockenschrank bei 37°C getrocknet. Zusätzlich erfolgte eine Vermessung der Rohpulver im Diffraktometer. Für die Festkörperproben wurde ein Probenhalter mit Knetmasse verwendet. Die Probe wurde auf die erhöhte Knetmasse gelegt und mit einer Glasplatte in den Probenhalter gedrückt, um eine richtige Positionierung der Probe zu gewährleisten. Für die Pulverproben wurde die standardmäßig verwendete Probenform genutzt. Die Pulver wurden mit einer Glasplatte komprimiert und glatt gestrichen und anschließend in die Haltevorrichtung des Röntgendiffraktometers Siemens D5005 X-Ray Diffractometer (Fa. Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Deutschland) eingelegt. Die Röntgenröhre ist mit einer Kupfer-Anode ausgestattet, deren Wellenlänge bei  $\lambda(\text{Cu}_{K\alpha}) = 1,5406 \text{ \AA}$  liegt. Der Röntgenstrahl wird mit einer 2 mm Blende gebündelt. Zusätzlich wurde ein nachgeschalteter Blendensatz von 2 mm und 0,2 mm sowie ein Nickel-Kantenabsorber verwendet. Mit Hilfe der Steuer- und Messsoftware XRD Commander wurde die Beschleunigungsspannung auf 40 kV und der Heizstrom auf 40 mA eingestellt. Die Proben wurden im locked coupled Modus in einem Winkelbereich 2 Theta von 10° bis

80° gemessen. Die Messung erfolgte bei einer Scangeschwindigkeit von 1 sec/step und einer Schrittgröße von 0,02°.

Das von XRD Commander erstellte Diffraktogramm konnte anschließend mit der Software EVA ausgewertet werden. Zur qualitativen Analyse wurde die Datenbank des *Joint Committee on Powder Diffraction* (JCPDS) herangezogen [192]. Die Diffraktogramme wurden mit folgenden Referenzspektren verglichen.

Calciumsulfat Dihydrat	PDF Nr.: 33 0311
Bruschit	PDF Nr.: 11 0293
NaCl	PDF Nr.: 01 0994
Oktacalcium Hydrogenphosphat Hydrat	PDF Nr.: 26 1056
Newberyit	PDF Nr.: 35 0780
Struvit	PDF Nr.: 15 0762
Farringtonit	PDF Nr.: 33 0876

### 3.2.5 Mikroskop

Zur Darstellung, Vergrößerung und Vergleich der Klebereste auf den Knochenpräparaten wurden die verschiedenen Proben nach Abscherung mikroskopisch untersucht. Bei der mikroskopischen Analyse können sehr kleine Strukturen mit Hilfe eines Systems verschiedener Sammellinsen vergrößert dargestellt werden. Es entsteht ein vergrößertes, virtuelles Bild. Um die gesamte Klebefläche erfassen zu können, wurde die Linse PlanApo 0,63x FWD 81 mm des Stereomikroskops SteREO Discovery.V20 (Fa. Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland) bei einem Zoom-Faktor von 8,5 verwendet. Die Morphologie der Materialreste wurde bei mittlerer Lichtintensität und Ausleuchtung eines Viertels des Sichtfeldes dargestellt. Die Belichtungszeit betrug 90s. Mit der Software ZEN konnten fotografische Aufnahmen direkt am Mikroskop erstellt und gespeichert werden.

### 3.2.6 Rasterelektronenmikroskopie (REM) und Energiedispersive Röntgenspektrometrie (EDX)

Die Rasterelektronenmikroskopie ist ein hochauflösendes, bildgebendes Verfahren zur morphologischen und topographischen Analyse von Festkörperoberflächen. Ein mithilfe einer Röntgenröhre generierter Elektronenstrahl wird in einem bestimmten Muster über die Probe geführt und diese so abgerastert. Durch elastische Streuung und unelastische Wechselwirkungen mit dem Probenmaterial entstehen vor allem Röntgenfluoreszenz, rückgestreute, sekundäre und Auger-Elektronen. Der erzeugte Elektronenstrahl dringt bis zu 1,5 µm in die Probe ein und wird in unterschiedlichen Tiefen gestreut. Zur Bildgebung in der Rasterelektronenmikroskopie sind vorwiegend die sekundären und rückgestreuten Elektronen von Bedeutung [193]. Durch einen Szintillationskristall kann die Intensität der gestreuten Elektronen detektiert werden. Das empfangene Signal wird mit Hilfe eines Photomultipliers verstärkt und an eine Bildröhre weitergeleitet [194].

Die energiedispersive Röntgenspektrometrie (EDS; engl.: Energy Dispersive X-ray Spectrometer, EDX) ist ein Analyseverfahren zur Bestimmung der Elementzusammensetzung einer Probe. Es können extrem kleine Substanzmengen von weniger als 0,1 Pikogramm nachgewiesen werden. Das EDX nutzt die durch das REM erzeugten charakteristischen Röntgenstrahlen, die nach Wechselwirkung mit der Materie emittiert werden [195]. Die Energiedifferenz wird in Form eines Photons mit für das jeweilige Material charakteristischer Wellenlänge emittiert. Die charakteristischen Peaks des Spektrogramms können zur qualitativen Analyse herangezogen werden [196]. Des Weiteren lässt sich die Elementverteilung auf der untersuchten Probe topographisch im Elektronenbild darstellen. Hierbei werden die  $K\alpha_1$ -Spektrallinien herangezogen. Diese Spektrallinie entsteht, wenn ein herausgeschlagenes Elektron aus der K-Schale durch ein Elektron aus der nächsthöheren L-Schale besetzt wird. Die Energiedifferenz wird in Form eines Photons abgestrahlt und detektiert.

Es wurden Knochenklebproben mit Isocyanat-Zusatz nach 7-tägiger Lagerung und darauf folgendem Abscherversuch untersucht, um Aussagen über die Art des

Versagens der Klebung treffen zu können. Hierfür wurde das Areal der Klebung betrachtet und auf Materialrückstände sowie knochenspezifische (Calcium oder Phosphat) bzw. klebematerialspezifische (Magnesium oder Schwefel) Elementverteilungen untersucht, um so Rückschlüsse auf ein mögliches adhäsives oder kohäsives Versagen der Klebung ziehen zu können. Es wurden topographische Elementverteilungsbilder der einzelnen Elemente angefertigt sowie Verteilungsspektren, die die Elementverteilung, rein auf den Klebepunkt bezogen, in Massen-% angeben.

## 4 Ergebnisse

---

### 4.1 Vorversuche

In Vorversuchen wurden Proben mit verschiedenen PLR auf Druck-, Biege- und Klebefestigkeit getestet. Ziel war es, ein Pulver-Flüssigkeits-Gemisch mit guter Verarbeitbarkeit zu finden, um die mechanischen Eigenschaften für die folgenden Versuche mit NCO-sP(EO-*stat*-PO) besser abschätzen zu können. Alle Materialprüfungen fanden am Tag nach der Probenherstellung statt. Die Proben wurden trocken bei Umgebungstemperatur gelagert.

In Druckfestigkeitsversuchen konnten die mechanischen Eigenschaften durch das Hinzufügen keramischer Füllstoffe in die flüssige Phase bei fast allen Mischungsverhältnissen gesteigert werden. Struvit und Newberyit enthaltende Proben einer PLR von 1,1:1 zeigten die höchsten Druckfestigkeiten. Sie lagen zwischen 10 und 12 MPa. In Gips-Proben war bei einem Mischungsverhältnis von 1,2:1 die höchste Festigkeit zu messen. Die Prüfung der 3-Punkt-Biegefestigkeit ergab kaum Veränderungen bei Hinzufügen der keramischen Füller und Änderung der PLR, im Gegensatz zur reinen flüssigen Phase. In Klebeversuchen auf Metall und Knochen konnten keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden. Die Klebefestigkeiten im Abscherversuch lagen bei allen verwendeten Füllstoffen unter 0,5 MPa für Klebungen auf Metall und bei Knochen unter 0,2 MPa.

Da Füllstoffe jedoch lediglich mit dem Ziel einer Porenbildung durch Lösung der Füller aus der organische Matrix beigefügt wurden, war eine gute Handhabung der Testsubstanzen ausschlaggebend für die Wahl der für weitere Versuche herangezogenen PLR.

Aufgrund der guten Verarbeitbarkeit bei einem Mischungsverhältnis von 1,1:1 bei allen verwendeten Füllstoffen wurde dieses für anschließende Versuche mit NCO-sP(EO-*stat*-PO) ausgewählt. Die Newberyit-Proben erwiesen sich bei diesem

Mischungsverhältnis als gut verarbeitbar. Sie zeigten eine teigartige Konsistenz mit gutem Fließverhalten und waren leicht zu applizieren bzw. in die Form zu füllen. Die hergestellten Testansätze mit dem Füllstoff CS waren bei dieser PLR von flüssiger Konsistenz. Einerseits ließen sich die Probenkörper dadurch sehr einfach und blasenfrei herstellen, andererseits floss das Material auch sehr leicht von der Applikationsstelle. Struvit-Proben waren eher von trockener Konsistenz und wenig fließfähig.

## 4.2 Biegefestigkeit

Zunächst werden die Ergebnisse der Biegefestigkeiten und deren Änderung durch Lagerung in PBS über mehrere Tage aufgezeigt. Ziel war es, die mechanischen Eigenschaften der Testsubstanzen mit unterschiedlichen keramischen Füllstoffen (konstantes Mischungsverhältnis von 1,1:1 des keramischen Füllstoffes zur flüssigen Phase) zu untersuchen sowie den Einfluss der NCO-sP(EO-stat-PO) auf die Festigkeit zu analysieren. Während der einwöchigen Auslagerung in PBS wurde die Veränderung der Festigkeit durch Lagerung aufgezeichnet.

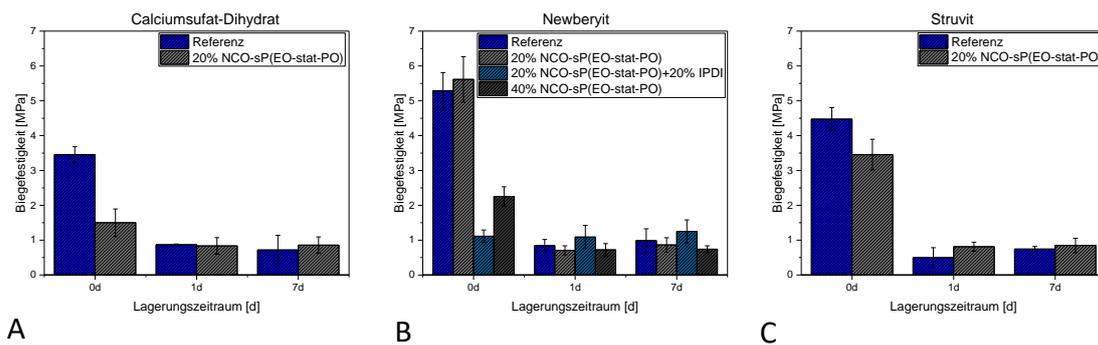


Abb. 15: Biegefestigkeiten der Proben mit den Füllstoffen A: Calciumsulfat-Dihydrat, B: Newberyit und C: Struvit. Die Bestimmung der Biegefestigkeit erfolgte initial sowie nach Lagerung in PBS nach 1d und 7d.

### 4.2.1 Calciumsulfat-Dihydrat

Entsprechende Festigkeitswerte der Proben mit CS als Füllstoff sind in Abb. 15 A zusammenfassend dargestellt. CS wurde im Mischungsverhältnis 1,1:1 in die Grundmatrix (flüssige Phase) beigefügt. Wie aus Abb. 15 A ersichtlich, zeigte die Referenzprobe ohne NCO-sP(EO-stat-PO) initial eine deutlich höhere Biegefestigkeit

von  $3,45 \pm 0,23$  MPa im Vergleich zu Werten der Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO), die Biegefestigkeiten von  $1,5 \pm 0,4$  MPa aufwiesen. Allerdings relativierte sich diese Differenz bereits nach 24h Lagerung in PBS. Zwar sank die Biegefestigkeit auf  $0,87 \pm 0,07$  MPa (Referenz) bzw.  $0,84 \pm 0,24$  MPa (20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO)), jedoch war der Festigkeitsverlust von 75 % der Referenzproben im Gegensatz zu 44 % Festigkeitsverlust der NCO-sP(EO-*stat*-PO) enthaltenden Proben signifikant größer. Die Festigkeit der Referenzprüflinge sank nach 7d weiter auf  $0,72 \pm 0,42$  MPa, die Biegefestigkeit der Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) blieb jedoch relativ konstant bei  $0,86 \pm 0,24$  MPa. Es kam also sogar zu einer leichten Festigkeitssteigerung bei NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltigen Proben.

#### 4.2.2 Newberyit

Bei Proben mit Newberyit als Füllstoff, wurden Biegefestigkeiten bei unterschiedlichen Isocyanat-Konzentrationen ermittelt. Getestet wurden Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO), 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) und 20 Gew.-% IPDI sowie Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO). Zusätzlich wurde die Biegefestigkeit ohne Isocyanat-Zusatz geprüft. Abb. 15 B zeigt die ermittelten Festigkeiten dieser Proben. Auffällig ist die hohe initiale Festigkeit der Prüflinge mit einem Anteil von 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) im Gegensatz zu den Proben, die Calciumsulfat-Dihydrat als keramischen Füllstoff enthielten. Allgemein wiesen die Prüfkörper mit dem Füllstoff Newberyit, abhängig vom Isocyanat-Anteil, höhere Biegefestigkeiten auf als die Prüfkörper mit Calciumsulfat-Dihydrat. Dies war bereits nach Auswertung der Ergebnisse der Vorversuche ohne Isocyanat-Zusatz zu erwarten. Während der Auslagerungsstudie wurden in Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) initial mittlere Festigkeiten bis zu  $5,61 \pm 0,65$  MPa erreicht. Diese Proben zeigten jedoch nach Lagerung geringere Festigkeiten als die Referenzproben. Die Proben mit höherem Isocyanat-Anteil (20%/20% und 40%) wiesen geringere initiale Festigkeiten auf als die Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO). Während die Biegefestigkeit der Prüfkörper mit einem Zusatz von 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) und 20 Gew.-% IPDI über den gesamten Lagerungszeitraum von 7 Tagen mit etwa 1,1 MPa relativ konstant

blieb, sank die Biegefestigkeit der Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) von initialen  $2,25 \pm 0,28$  MPa nach 24 h auf  $0,72 \pm 0,18$  MPa, blieb dann aber ebenfalls relativ konstant mit  $0,74 \pm 0,1$  MPa nach 7 Tagen. Auch bei Proben mit dem Füllstoff Newberyit war eine leichte Verbesserung der Biegefestigkeiten nach 7 Tagen zu erkennen.

#### 4.2.3 Struvit

Wie auch in der Serie mit CS wurde die Biegefestigkeit für Referenzproben sowie 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) enthaltende Proben über 7 Tage erhoben. Es wurde jedoch Struvit als Füllstoff verwendet. Bei den hier durchgeführten Messungen waren die initial gemessenen Biegefestigkeiten ebenfalls deutlich höher als die Festigkeiten nach Lagerung (Abb. 15 C). Mit  $4,47 \pm 0,33$  MPa der Referenzproben und  $3,46 \pm 0,44$  MPa der 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) enthaltenden Proben waren höhere initiale Biegefestigkeiten zu verzeichnen als bei Proben, die den Füllstoff Calciumsulfat-Dihydrat enthielten. Insgesamt lagen die Festigkeiten jedoch unter den gemessenen Werten der Proben, bei denen Newberyit als Füller eingesetzt wurde. Nach Lagerung wurden ähnlich geringe Biegefestigkeiten wie bereits in den Serien mit Calciumsulfat-Dihydrat und Newberyit gemessen, wobei die NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltigen Proben minimal geringere Festigkeiten aufwiesen.

### 4.3 Klebefestigkeit im Abscherversuch

In weiteren Versuchen wurde die Klebefestigkeit auf Knochen im Abscherversuch getestet. Die Messwerte wurden direkt nach Probenherstellung sowie nach Lagerung in PBS bei 37°C nach 1 Tag und 7 Tagen ermittelt.

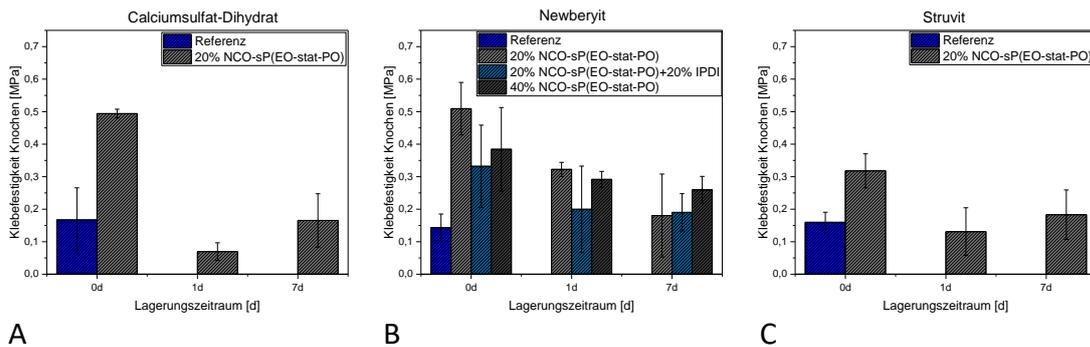


Abb. 16: Klebefestigkeiten im Abscherversuch der Proben mit A: Calciumsulfat-Dihydrat, B: Newberyit und C: Struvit. Die Klebefestigkeit im Abscherversuch wurde jeweils initial sowie nach Lagerung in PBS nach 1d und 7d bestimmt.

### 4.3.1 Calciumsulfat-Dihydrat

Wie aus Abb. 16 A ersichtlich, konnte die Klebefestigkeit der Referenzprobe durch den Zusatz von 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) fast um das Dreifache gesteigert werden. Während die Referenzproben bereits nach 24-stündiger Lagerung im wässrigen Medium ihre Adhäsionskraft an den Knochen verloren, blieb diese bei den NCO-sP(EO-stat-PO)-haltigen Proben, wenn auch deutlich geringer als initial gemessen, erhalten. Die Klebefestigkeit sank durch die Lagerung von  $0,49 \pm 0,01$  MPa auf  $0,07 \pm 0,03$  MPa. Sie betrug also nur noch 1/7 des Ausgangswertes. Nach einer Woche wurden Klebefestigkeiten von 0,17 MPa ermittelt, sie zeigten allerdings eine relativ hohe Standardabweichung von  $\pm 0,082$  MPa.

### 4.3.2 Newberyit

Auch in Proben mit dem Füllstoff Newberyit konnte die Klebefestigkeit durch Isocyanat-Zusatz in die Grundmatrix des Klebematerials gesteigert werden (Abb. 16 B). Initial belief sich die Klebefestigkeit der Referenzprobe mit  $0,14 \pm 0,04$  MPa auf ähnliche Werte wie in Proben mit Calciumsulfat-Dihydrat (A, B) und verlor bereits nach 24-stündiger Lagerung in PBS die Adhäsionskraft zum Knochen. Die initiale Klebefestigkeit bei einem Anteil von 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) lag ebenfalls im Bereich um 0,5 MPa. Auch die Prüflinge mit höherem Isocyanat-Anteil zeigten im Mittel Klebefestigkeiten von  $0,33 \pm 0,13$  MPa (20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/IPDI) und  $0,38 \pm 0,13$  MPa (40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)), jedoch mit hohen

Standardabweichungen (Abb. 16 B). Bei allen Proben trat nach Lagerung in PBS ein Festigkeitsverlust auf. Dennoch konnten bei einem NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Anteil von 40 Gew.-% auch nach 7 Tagen noch Klebefestigkeiten von  $0,26 \pm 0,04$  MPa gemessen werden. Die initial hohen Festigkeiten der 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO)-enthaltenden Proben sanken im Verlauf der Lagerung von  $0,32 \pm 0,02$  MPa nach 24-stündiger Lagerung auf  $0,18 \pm 0,13$  MPa nach 7-tägiger Lagerung. Bei IPDI-Zusatz wiesen die entsprechenden Proben über die gesamte Lagerungsdauer eine relativ konstante Klebefestigkeit von etwa 0,2 MPa auf, jedoch zeigte sich nach 7 Tagen eine sehr hohe Standardabweichung.

### 4.3.3 Struvit

Bei Testung der Proben mit Struvit zeigte die Referenz, wie auch schon mit CS- und Newberyit-Füllern beobachtet werden konnte, eine initiale Klebefestigkeit von etwa 0,15 MPa und verlor die Klebefähigkeit bei Lagerung in PBS komplett (Abb. 16 C). Wie aus Abb. 16 C ersichtlich, konnte die gemessene Klebefestigkeit durch Isocyanat-Zusatz zwar verdoppelt, jedoch nicht wie in den anderen Proben mit CS oder Newberyit annähernd verdreifacht werden. Nach 24-stündiger Lagerung war eine Klebefestigkeit von  $0,13 \pm 0,074$  MPa zu messen. Nach 7d erhöhte sie sich auf  $0,18 \pm 0,076$  MPa. Beide Werte wiesen jedoch eine hohe Standardabweichung auf.

## 4.4 Bruchflächenanalyse

In Verbindung mit den in Kapitel 4.3 dargelegten Ergebnissen der Untersuchung zur Klebefestigkeit im Abscherversuch sollte eine genauere Betrachtung der Bruchflächen durchgeführt werden und weiteren Aufschluss über die Art des Klebeversagens liefern. Alle Proben wurden zunächst einer makroskopischen und mikroskopischen Analyse unterzogen. Im Anschluss wurden exemplarische, isocyanathaltige Proben aller drei Serien rasterelektronenmikroskopisch und röntgenspektroskopisch untersucht. Zusätzlich wurde eine Referenzprobe mit Newberyit analysiert. Alle mit REM und EDX untersuchten Proben wurden 7 Tage in PBS gelagert.

#### 4.4.1 Calciumsulfat-Dihydrat

##### *Makroskopische Betrachtung*

Proben der Serie mit CS als Füllstoff zeigten nur wenige Klebereste auf dem Knochen. Makroskopisch war bei sehr genauer Betrachtung ein schmierschichtähnlicher, spiegelnder Film zu erkennen. Die Schliiffacetten des Knochens waren unter der Schicht noch gut zu sehen. Bei allen CS-haltigen Proben war nach Alterung im physiologischen Medium ein ringförmiger weißer Niederschlag erkennbar. Dieser war vor allem bei Referenzproben und längerer Lagerungsdauer zu sehen (Abb. 17 C, D).

##### *Mikroskopische Betrachtung*

Mikroskopisch konnten teils lückenhafte kristalline Rückstände erkannt werden (Abb. 17). Die Referenzproben zeigten hierbei eher geringe kristalline Rückstände im Klebeareal (Abb. 17 A, C). Diese waren gleichmäßig über die gesamte Klebefläche verteilt und abnehmend bei längerer Lagerungsdauer. Bei NCO-sP(EO-stat-PO)-haltigen Proben war initial eine flächige, ebene, eher dünne Schicht kristalliner Reste zu sehen (Abb. 17 B). Nach Alterung zeigten sich im Randbereich zunehmend Lücken.

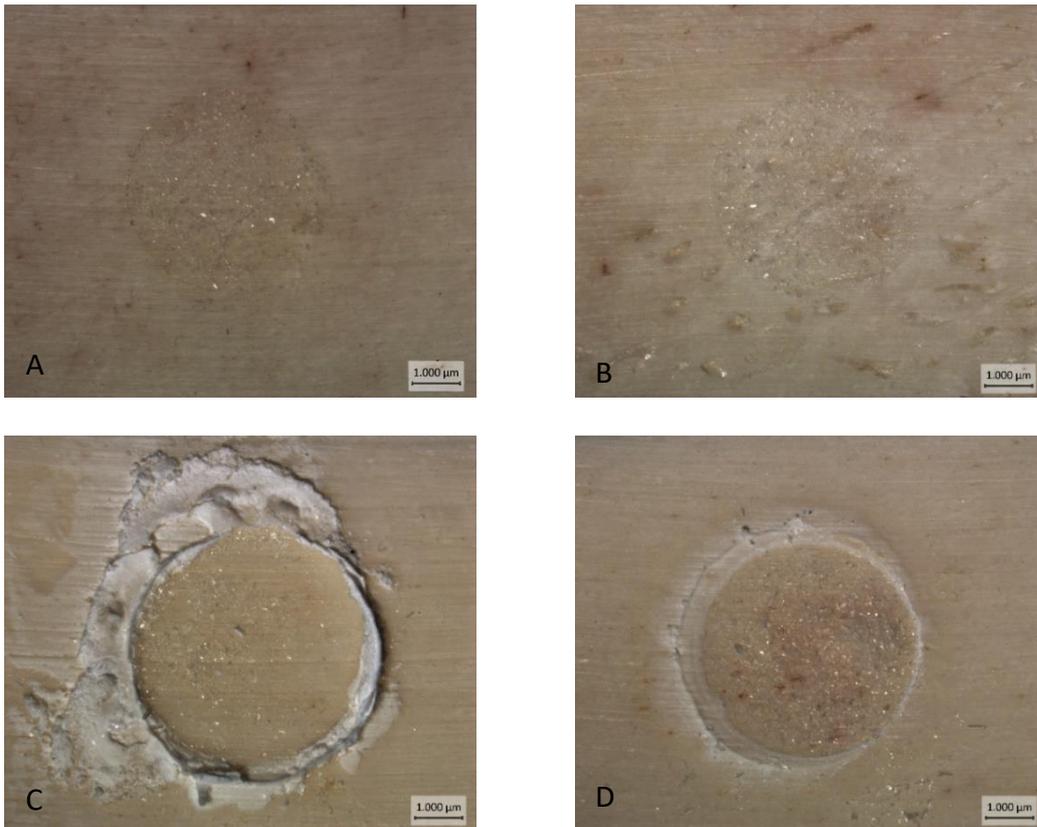


Abb. 17: Mikroskopische Aufnahmen von Proben mit Calciumsulfat-Dihydrat Füllern nach dem Abscherversuch. A: Referenz, Lagerungszeitraum 0d. B: Probe enthält 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 0d. C: Referenz, Lagerungszeitraum 7d. D: Probe enthält 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 7d.

Des Weiteren war ein weißes Präzipitat als ringförmige Ablagerung um die runde Klebprobe (Abb. 17 C, D) zuerkennen. Das Präzipitat war bei allen in PBS gelagerten Proben mit dem Füllstoff CS zu sehen und vor allem bei Referenzproben und zunehmender Lagerungszeit ausgeprägt vorhanden.

#### *REM und EDX*

Zur Analyse der calciumsulfathaltigen Klebproben wurde als knochenspezifisches Element Phosphat und als materialspezifisches Element Schwefel herangezogen.

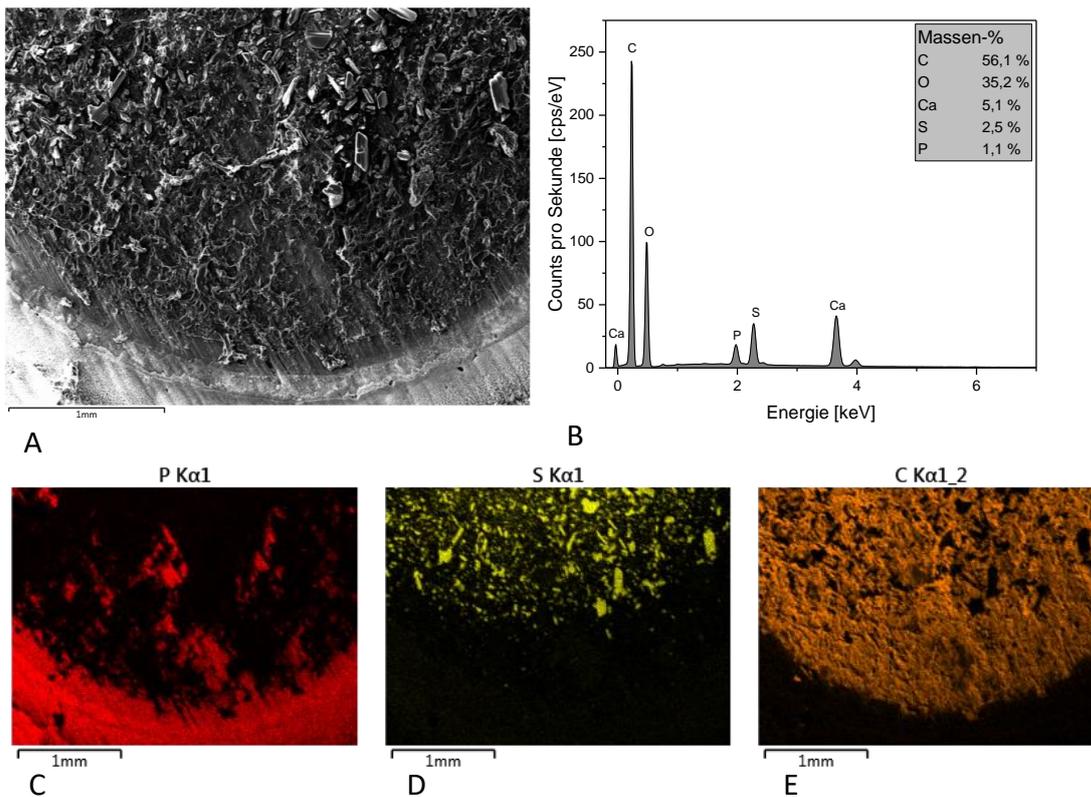


Abb. 18: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Calciumsulfat-Dihydrat, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Phosphor, D: Schwefel und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung stellt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente dar.

Die Elementverteilungsanalyse bestätigte die in der Probe erwarteten Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff, Calcium, Phosphat und Schwefel. Geringe Mengen Natrium stammen vermutlich aus Rückständen des PBS auf der Probenoberfläche und kommen auch natürlicherweise im Knochen vor.

Die Proben zeigten eindeutige Kleberreste im Bereich der abgeschorenen Klebepunkte. Das Klebematerial ist gut vom Knochen abgrenzbar (Abb. 18 A). Im Elementverteilungsbild (Abb. 18 C) ist, vor allem im Randbereich des Klebepunktes, Phosphor zu sehen. Abb. 18 E zeigt an den betreffenden Stellen im Klebeareal, an denen Phosphor detektiert wurde sowie im gesamten restlichen Klebeareal eine hohe Kohlenstoffkonzentration an. Diese hebt sich deutlich vom umliegenden, hauptsächlich aus anorganischem HA bestehenden Knochen ab. Schwefelhaltige Verbindungen konnten nur im Klebeareal nachgewiesen werden (Abb. 18 D) und stammen aus als

Füllstoff eingesetztem Calciumsulfat-Dihydrat. Es sind Kristallite unterschiedlicher Größen zu erkennen. Die Verteilungsdichte von Sulfat ist im Randbereich geringer als in der Mitte des Klebepunktes. In der Verteilungsanalyse (Abb. 18 B) der in der Probe enthaltenen Elemente zeigt Kohlenstoff den massenmäßig größten Anteil. Im verwendeten Füllstoff  $\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  liegen die Elemente Calcium und Schwefel im Verhältnis 1:1 vor. Bezogen auf ihre molare Masse ist das Verhältnis von Ca : S = 1,25. In der Massenverteilungsanalyse liegen die Elemente jedoch im Verhältnis Ca : S = 2,04 vor. Der Calciumanteil ist also erhöht. Des Weiteren konnte im Klebeareal das Element Phosphor in der Massenverteilungsanalyse detektiert werden.

#### 4.4.2 Newberyit

##### *Makroskopische Betrachtung*

Wie bei Referenzproben mit dem Füllstoff CS waren auf Referenzproben mit Newberyit makroskopisch keine Rückstände von Klebematerial erkennbar (Abb. 19 A). Auch die Proben, die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) (Abb. 19 B) und 20 Gew.-% IPDI (Abb. 19 C) enthielten, wiesen makroskopisch keine Kleberreste auf. Bei Prüfkörpern mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) war eine lückenhafte Bedeckung der Oberfläche zu sehen. Im Gegensatz dazu zeigten sich auf 40 Gew.-%-igen Proben lückenlose, gleichmäßige Kleberschichten auf der Knochenoberfläche. Beim Betrachten dieser Prüflinge waren Materialreste im gesamten Klebeareal zu erkennen (Abb. 19 D). In vier von fünf Proben war keine Rissbildung zu beobachten, die zum vollständigen Abtrennen des Klebepunktes vom Knochen führte. Die Testsoftware TestXpert beendete die Messung automatisch, sobald die Rissbildung einsetzte, was dazu führte, dass der Klebepunkt im unteren Teil der Probe noch am Knochen haftete.

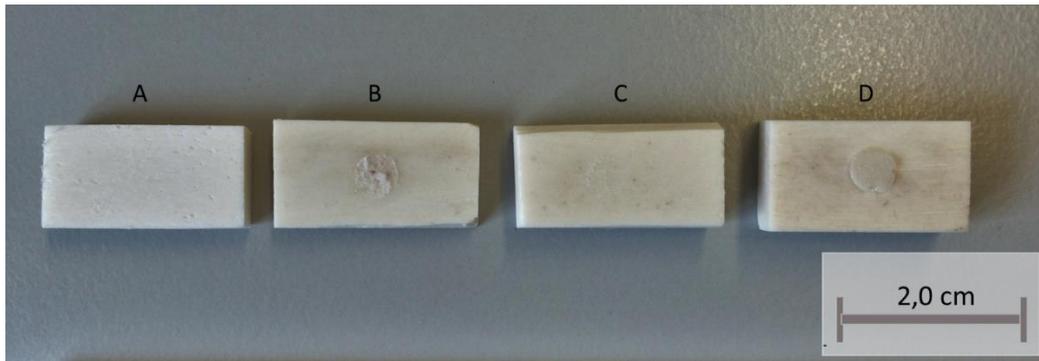


Abb. 19: Prüfkörper mit Newberyit als Füllstoff nach erfolgtem Abscherversuch bei 7-tägiger Lagerung in PBS. Die Aufnahme zeigt eine Referenzprobe (A), eine Probe mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) (B), eine Probe mit je 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/IPDI (C) und eine Probe mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) (D).

### *Mikroskopische Betrachtung*

Mikroskopisch zeigte sich auf den Referenzproben, ähnlich wie zuvor, mit zunehmender Lagerungsdauer eine lückenhafte, kristalline Schicht. Ein vergleichbares mikroskopisches Bild war bei IPDI-haltigen Proben zu beobachten (siehe Abb. 20). Proben, die 20 Gew.-% bzw. 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) enthielten, zeigten deutlich mehr Kleberückstände nach erfolgtem Abscherversuch. Es waren dickere Schichten erkennbar und die Schliiffacetten der Knochenplättchen waren im Klebeareal nicht mehr zu erkennen. Die Klebefuge war mikroskopisch sowie makroskopisch unversehrt und eher als flächenhaft zu beschreiben, die Versagensgrenze lag allseits im Klebematerial selbst. Um Aufnahmen der Bruchflächen erstellen zu können, musste der Klebepunkt entfernt werden, da dieser, wie bereits bei der makroskopischen Analyse beschrieben noch teilweise am Knochen klebte. Die Rissbildung führte nicht zum vollständigen Abtrennen des Klebepunktes und verlief nicht durchgängig bis zur Probenunterseite.

Im Übergangsbereich der Klebung zum Knochen war bei 20 und 40 Gew.-% Proben ausgeflossenes Klebematerial der flüssigen Phase zu erkennen. In geringem Maße war dies auch bei Referenzproben und IPDI-haltigen Proben zu beobachten.

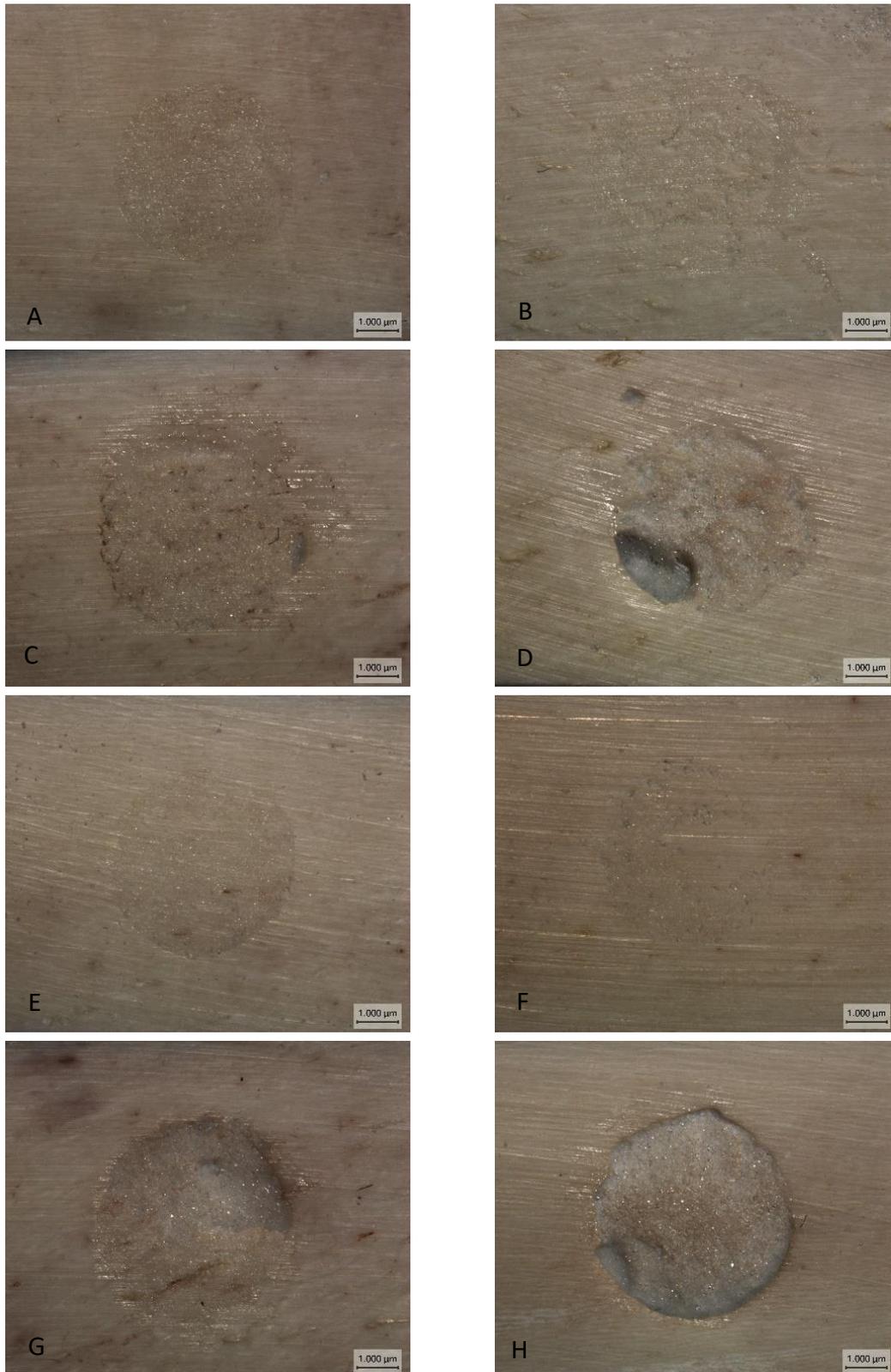


Abb. 20: Beispiele mikroskopischer Aufnahmen von Proben mit Newberyit Füllern. Referenz mit A: Lagerungszeitraum 0d und B: Lagerungszeitraum 7d; 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) mit C: Lagerungszeitraum 0d und D: Lagerungszeitraum 7d; 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/20 Gew.-% IPDI mit E: Lagerungszeitraum 0d und F: Lagerungszeitraum 7d; 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) mit G: Lagerungszeitraum 0d und H: Lagerungszeitraum 7d.

### *REM und EDX*

Um die Proben der Serie mit Newberyit als Füllstoff bezüglich der Art ihres Klebeversagens beurteilen zu können, wurde als knochenspezifisches Element Calcium und als materialspezifisches Element Magnesium herangezogen. Newberyit enthält Magnesium, welches im Knochen nicht nachzuweisen ist. Calcium wiederum ist bei den analysierten Proben dieser Serie nur im Knochen vorkommend und im verwendeten Klebematerial nicht zu finden. Es wurden exemplarische Proben mit unterschiedlichen Isocyanat-Konzentrationen sowie die Referenz getestet, um mögliche Unterschiede darstellen zu können. Die Analyse mittels energiedispersiver Röntgenspektrometrie zeigt ein Vorhandensein der Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff, Magnesium, Phosphor und Calcium. Auch auf Proben mit dem Füllstoff Newberyit waren Spuren von Natrium nachzuweisen.

Wie in Abb. 21 D zu sehen, zeigt die Referenzprobe nur geringe Mengen des in der Klebesubstanz enthaltenen, magnesiumhaltigen Newberyit (Abb. 21 D) auf der Knochenoberfläche. An vielen Stellen konnte Calcium aus dem darunterliegenden Knochen detektiert werden (Abb. 21 C). Allerdings war auch hier eine kohlenstoffhaltige Schicht (Abb. 21 E) auf dem Knochen zurückgeblieben, obwohl die Klebepunkte der Referenzproben sich durch Lagerung in PBS von allein vollständig abgelöst hatten. Im unteren Bildausschnitt sind sowohl im Elektronenbild (Abb. 21 A) als auch in den Elementverteilungsbildern für Calcium (Abb. 21 C) und Kohlenstoff (Abb. 21 E) runde Areale erkennbar, in denen kein Klebematerial kenntlich gemacht werden konnte.

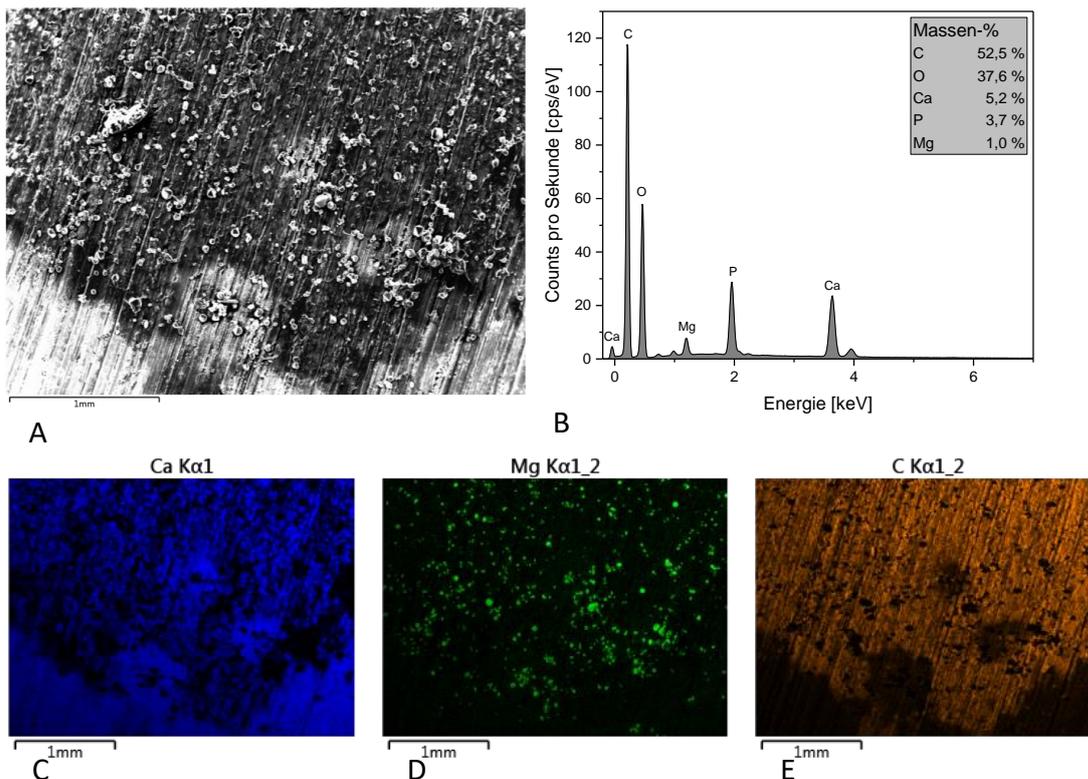


Abb. 21: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer Referenzprobe mit dem Füllstoff Newberyit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente.

Die Massenverteilung der Elemente (Abb. 21 B) ergibt für die Proben ohne NCO-sP(EO-stat-PO)-Zusatz einen um etwa dreifach erhöhten Phosphoranteil in Bezug auf das Massenverhältnis von Magnesium in Newberyit. Auch der Calciummassenanteil beträgt 5,2 Massen-%.

Bei Proben mit IPDI liegt im Vergleich zur Referenz der Calciumanteil bei 9,8 Massen-%. Der Phosphoranteil (Abb. 22) ist ebenfalls um das beinahe Vierfache erhöht, als dies im Vergleich zu rein vorkommendem Newberyit zu erwarten gewesen wäre.

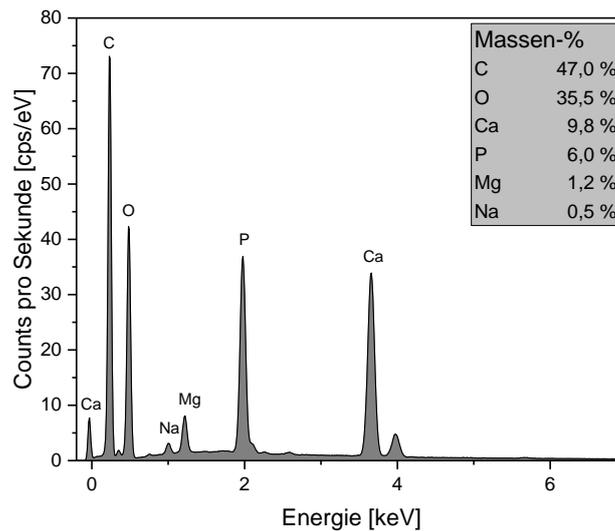


Abb. 22: Verteilungsanalyse der Elemente der Serie mit Füllstoff Newberyit im Klebeareal. Getestet wurde eine Probe mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/20 Gew.-%IPDI.

In der Elementverteilungsanalyse der Proben, die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) enthielten, sind zwar größere Füllstoffmengen nachzuweisen, die jedoch wie in den analysierten Proben mit dem Füllstoff CS nicht die komplette Klebefläche bedeckten. Das Elementverteilungsbild für Kohlenstoff stellt sich analog zu Proben mit CS dar.

Getestete Prüflinge, die 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) enthielten, zeigten auch in der REM- und EDX-Analyse dichte Klebereste. Das Klebeareal ist vollständig von Klebematerial bedeckt, welches sich morphologisch scharf vom Knochen abgrenzen lässt. Im Elektronenbild (Abb. 23 A) sind Kristallite mit enger Größenverteilung zu erkennen, sie bedecken das gesamte Klebeareal in einer relativ ebenmäßigen Schicht.

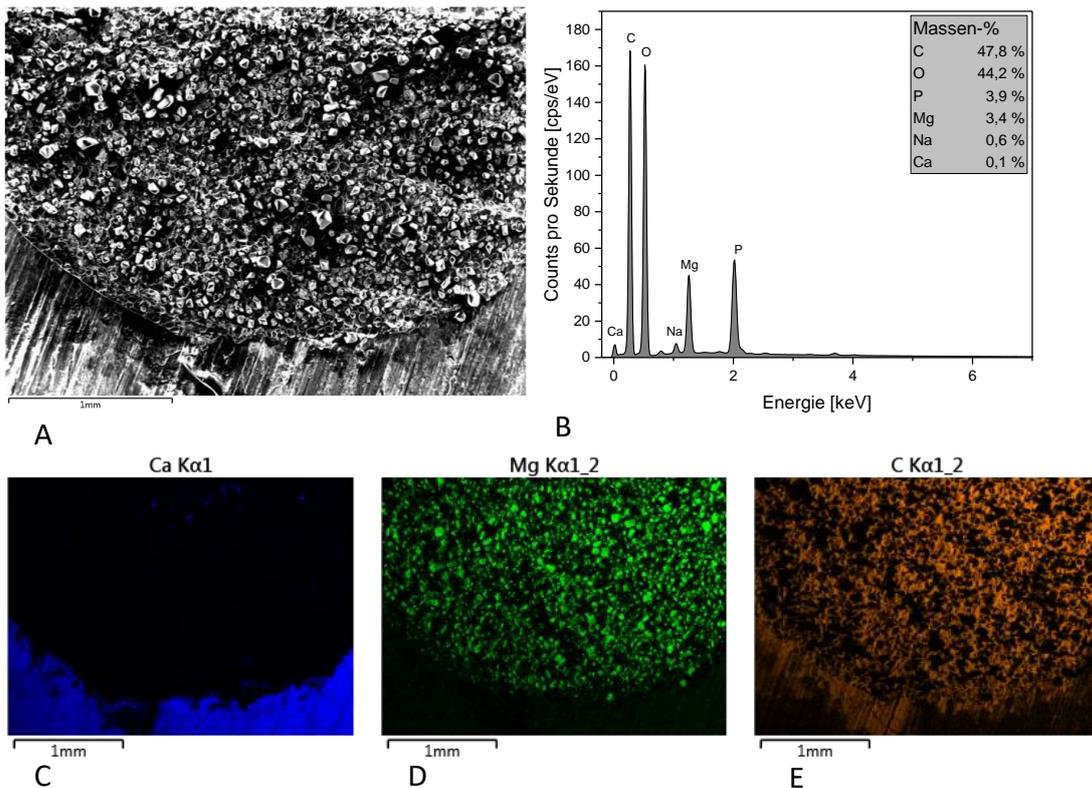


Abb. 23: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Newberyit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilungsbilder von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente.

Die EDX-Bilder (Abb. 23 C-E) zeigen große Mengen Magnesium aus dem verwendeten Füllstoff Newberyit im Bereich der Klebung (Abb. 23 D). Sehr wenige Spuren von Calcium (Abb. 23 C) konnten im den Knochen bedeckenden Material nachgewiesen werden. Die Massenverteilung (Abb. 23 B) zeigt einen vernachlässigbar kleinen Calciumanteil von 0,1 %. Auch das Massenverhältnis von Magnesium und Phosphor entspricht annähernd einem 1:1 Verhältnis wie in reinem Newberyit und ist eher zu Gunsten von Magnesium verschoben.

#### 4.4.3 Struvit

##### *Makroskopische Betrachtung*

Ähnlich der Serie mit Newberyit-Füllern waren bei Proben mit dem Füllstoff Struvit und NCO-sP(EO-stat-PO)-Anteil mehr Kleberückstände zu erkennen als bei Referenzproben

(Abb. 24). Nach Lagerung und Abscherversuch waren die Klebereste eher in der Probenmitte lokalisiert.

#### *Mikroskopische Betrachtung*

Mikroskopisch war bei Proben die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) enthielten zunächst eine eher homogene, kristalline Strukturen enthaltende Schicht zusehen (Abb. 24 C). Im Vergleich zu Prüfkörpern ohne NCO-sP(EO-stat-PO) waren jedoch mehr Klebereste erkennbar. In Referenzproben waren zudem auch Lücken in der den Knochen bedeckenden Schicht zusehen (Abb. 24 A).

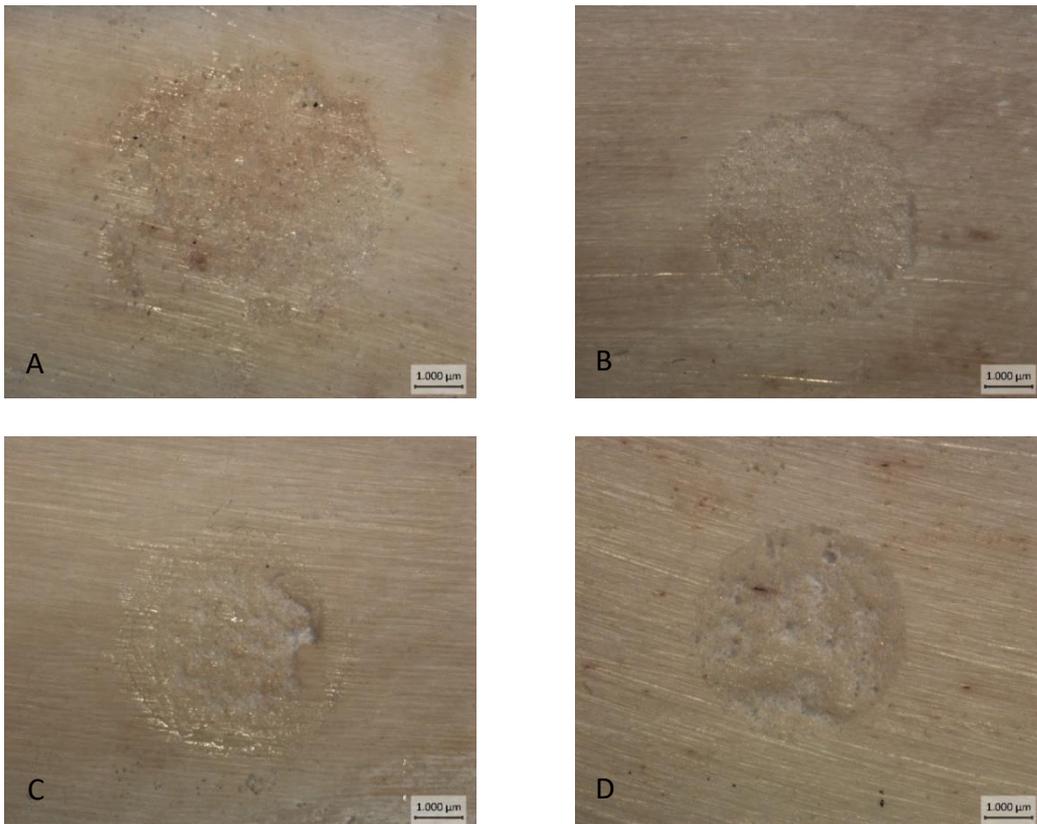


Abb. 24: Mikroskopische Aufnahmen von Proben der Serie mit Struvit Füllern nach dem Abscherversuch. A: Referenz, Lagerungszeitraum 0d. B: 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 0d. C: Referenz, Lagerungszeitraum 7d. D: 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 7d.

Nach Lagerung zeigen die Proben mit NCO-Anteil eher umschriebene, erhabene Klebereste, die vor allem im mittleren Bereich des Klebeareals auftreten (Abb. 24 D). Aus der Form ausgeflossenes Klebematerial der flüssigen Phase war in diesen Proben

kaum zu beobachten, da das struvithaltige Material in seiner Konsistenz auch eher wenig Flüssigkeit enthielt.

### REM und EDX

Zur Beurteilung der Proben mit Struvit werden, wie auch zuvor mit Newberyit, die Elemente Calcium, Magnesium und Kohlenstoff herangezogen. Es wurde eine exemplarisch ausgewählte Probe nach 7-tägiger Lagerung und darauf folgendem Abscherversuch untersucht.

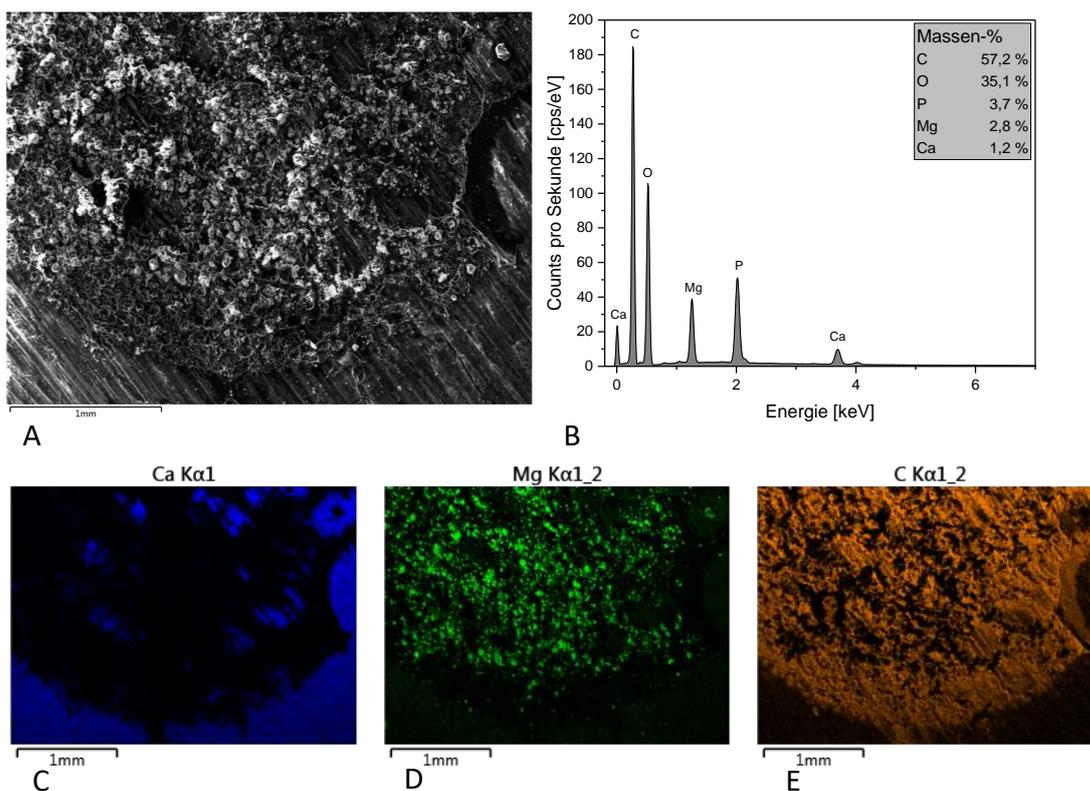


Abb. 25: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Struvit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente.

Wie bei untersuchten Materialien der Serien mit CS und Newberyit, die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) enthalten, konnten im Elementverteilungsbild für Calcium (Abb. 25 C) im Klebebereich Knochen unter dem Kleber sichtbar gemacht werden. Im Verteilungsbild für Kohlenstoff (Abb. 25 E) sind betreffende Stellen jedoch von organischem Material bedeckt. Im Elektronenbild (Abb. 25 A) ist im Randbereich rechts

ein halbmondförmiger Fleck erkennbar, in dem keine Kleberückstände nachzuweisen sind (Abb. 25 C-E). Aufgrund der Morphologie des Fleckes kann von einem Luft einschluss im Klebematerial ausgegangen werden, der durch die schlechten Fließeigenschaften der Testansätze mit dem Füllstoff Struvit verursacht wurde. Die Struvitkristalle im Klebematerial weisen eine unregelmäßige, zerklüftete Gestalt auf. Im Randbereich des Klebepunktes konnten deutlich weniger Kristalle detektiert werden. Ebenso erscheint die gesamte Klebefläche, vor allem im mittleren Bereich des Klebeareals, uneben. In der Massenverteilungsanalyse (Abb. 25 B) der Probe mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) kommen Phosphor und Magnesium bezogen auf ihre Masse etwa im 1:1 Verhältnis auf. In diesem Verhältnis liegen die beiden Elemente auch im eingesetzten Füllstoff Struvit vor. Der Calciumanteil ist leicht erhöht. Dies war in ähnlicher Weise bei Proben mit anderem Füllstoff aber dem gleichen NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Gehalt zu beobachten.

## 4.5 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Mittels Röntgendiffraktometrie soll beobachtet werden, ob es durch die Lagerung in PBS zu Veränderungen der Kristallgitterstruktur der keramischen Füllstoffe kommt. Die Testung erfolgte an Festkörperproben, bestehend aus flüssiger Phase im Mischungsverhältnis 1,1:1 mit dem jeweiligen Füllstoff und nach Aushärtung mit energiereicher Strahlung. Die so hergestellten Proben wurden vor und nach Lagerung in PBS bei 37°C analysiert. Außerdem wurden Diffraktogramme aller drei eingesetzten Rohpulver erstellt, die jedoch nur teilweise abgebildet sind.

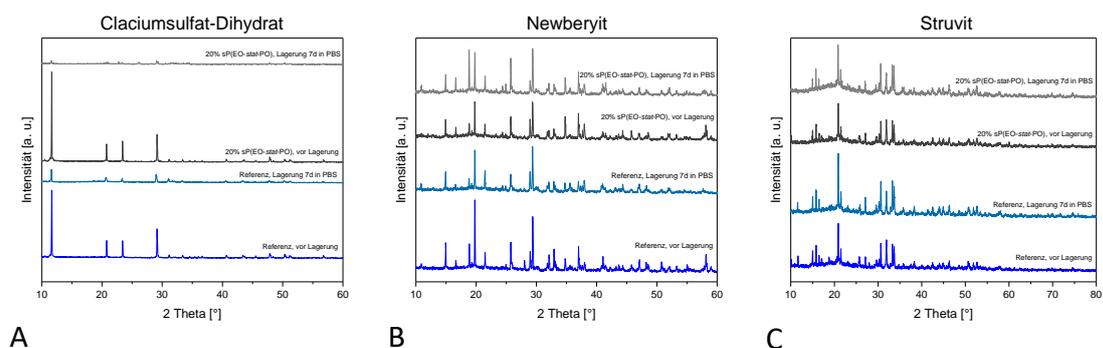


Abb.: 26: Röntgendiffraktogramme der Referenz sowie 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) vor und nach Lagerung in PBS. A: Calciumsulfat-Dihydrat (PDF-Nr.: 33-0311), B: Newberyit (PDF-Nr.: 35-0780), C: Struvit (PDF-Nr.: 15-0762).

### 4.5.1 Calciumsulfat-Dihydrat

Aufgenommene Beugungsmuster der Rohpulver und der kristallinen Strukturen in den Festkörperproben, die vor Lagerung erstellt wurden, zeigen unterschiedliche Intensitäten der einzelnen Peaks, sind jedoch eindeutig reinem Calciumsulfat-Dihydrat zuzuordnen.

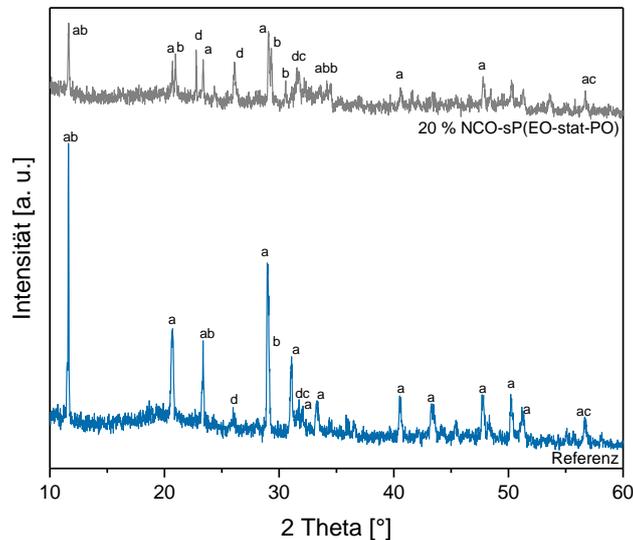


Abb. 27: Röntgendiffraktogramme mit Calciumsulfat-Dihydrat als Füllstoff nach 7-tägiger Lagerung in PBS. Die Hauptpeaks der enthaltenen Phasen sind a: Calciumsulfat Dihydrat (PDF-Nr.: 33-0311), b: Bruschit (PDF-Nr.: 11-0293 bzw. 09-0077), c: NaCl (PDF-Nr.: 01-0994) und d: Oktacalcium Hydrogenphosphat Hydrat (PDF-Nr.: 26-1056).

Alle Peaks weisen nach Lagerung deutlich geringere Intensitäten auf. Abb.: 26 A zeigt die nach einwöchiger Lagerung der Testsubstanzen mit CS aufgezeichneten Röntgendiffraktogramme vergrößert dargestellt. In beiden Diffraktogrammen können neben CS auch geringe Mengen neu gebildeter kristalliner Substanzen nachgewiesen werden. Es sind Natriumchlorid-Rückstände sowie die neu entstandenen Substanzen Bruschit und Oktacalciumhydrogenphosphat-Hydrat auf der Oberfläche vorhanden.

Das Verhältnis der Peakintensitäten der beiden neuen Phasen im Vergleich zum eingesetzten Calciumsulfat-Dihydrat unterscheidet sich in der Referenzprobe und in NCO-sP(EO-stat-PO)-haltigen Probe. Hier ist dieses deutlich mehr in Richtung der neu gebildeten Phasen verschoben als in der Referenzprobe. Des Weiteren kommt es nach der Lagerung zu einer Verbreiterung markanter Peaks mit Hebung der Basislinie, die vor allem bei  $2\theta$  Winkeln von  $10^\circ$  bis  $15^\circ$  und  $15^\circ$  bis  $25^\circ$  auftritt. Beide

Phasenänderungen treten in Peak-Bereichen von CS auf. Die neu gebildeten Phasen zeigen ebenfalls Änderungen der Peak-Breite, welche bei  $2\Theta$ -Winkeln von  $30^\circ$  bis  $35^\circ$  zu beobachten sind.

#### 4.5.2 Newberyit

Die aufgenommenen Diffraktogramme der Festkörperproben mit dem Füllstoff Newberyit zeigen bereits vor Lagerung im physiologischen Medium im Vergleich zum Rohpulver-Diffraktogramm Unterschiede der Intensitätsverhältnisse der einzelnen Peaks. Diese sind vor allem im  $2\Theta$ -Bereich von  $15^\circ$  bis  $22^\circ$  auftretend. Die Röntgendiffraktogramme nach 7-tägiger Lagerung in PBS (Abb.: 26 B) zeigen keine neu gebildeten Phasen. Nach Lagerung sind jedoch ebenfalls unterschiedlich starke Intensitätsveränderungen der Peaks zu beobachten. Veränderungen sind im Vergleich zum Diffraktogramm des reinen Rohpulvers als auch zu den Diffraktogrammen ohne Lagerung in PBS festzustellen (Abb.: 26 B, Abb. 28).

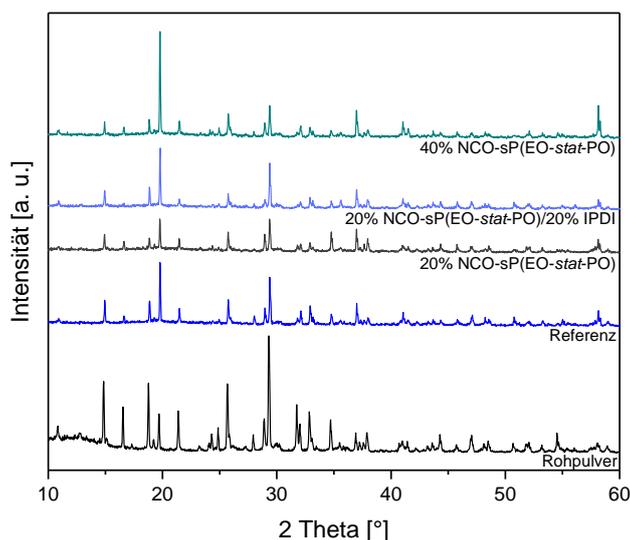


Abb. 28: Röntgendiffraktogramme mit Newberyit als Füllstoff, ohne Lagerung in PBS. Die Peaks sind Newberyit (PDF-Nr.: 35-0780) zuzuordnen.

Anders als bei den CS-haltigen Proben sind zwar Intensitätsveränderungen der einzelnen Peaks untereinander zu erkennen, jedoch keine signifikante Abnahme der Gesamtintensität wie dies bei CS-Proben nach Auslagerung zu beobachten ist. Außerdem können in den vorliegenden Diffraktogrammen ebenfalls Störungen der

Kristallstruktur durch Lösungsprozesse beobachtet werden, die hier jedoch nicht so ausgeprägt wie in Proben mit CS-Füllern zu sehen sind. Entsprechende Hebungen der Basislinie zeigen sich im  $2\theta$ -Bereich zwischen  $15^\circ$  und  $25^\circ$ .

### 4.5.3 Struvit

Bereits als Rohpulver liegt das verwendete Struvit nicht phasenrein vor. Geringe Mengen des im Herstellungsprozess eingesetzten Ausgangsstoffes Farringtonit ( $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ) und auch das als Nebenprodukt der Fällungsreaktion entstehende Newberyit sind nachzuweisen (Anhang I). Die Diffraktogramme (Abb.: 26 C), die nach 7-tägiger Lagerung in PBS aufgenommen wurden, zeigen ebenfalls geringe Mengen an Farringtonit und Newberyit, jedoch keine neu entstanden kristallinen Phasen wie dies bei CS-Proben der Fall war. Über den Lagerungszeitraum von 7 Tagen kommt es, wie bereits zuvor beobachtet, zu einer Veränderung der Kristallstruktur, die sich als Amorphisierung in den aufgezeichneten Diagrammen darstellt. Vor allem im Diffraktogramm der Probe, die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) enthält (Abb.: 26 C), wird nach Lagerung ein deutlicher amorpher Untergrund im  $2\theta$ -Bereich zwischen  $15^\circ$  und  $25^\circ$  sichtbar.

## 4.6 Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Um die Vollständigkeit der Polymerisationsreaktion zu prüfen, wurden die Testsubstanzen jeweils in unausgehärtetem Zustand und nach Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge von 385-515 nm mittels IR-Spektroskopie vermessen. Der Umsetzungsgrad der methacrylischen Doppelbindung während der Photopolymerisation sollte, wie bereits in Kapitel 3.2.3 beschrieben, ermittelt werden. Hierfür wurde die Peakfläche der C=C Doppelbindung bei  $1635\text{ cm}^{-1}$  jeweils vor und nach Härtung der Proben auf die Peakfläche der Carbonylschwingung bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  als Referenzwert bezogen. Zur Veranschaulichung zeigt Abb. 29 eine Probe vor und nach Polymerisationsreaktion.

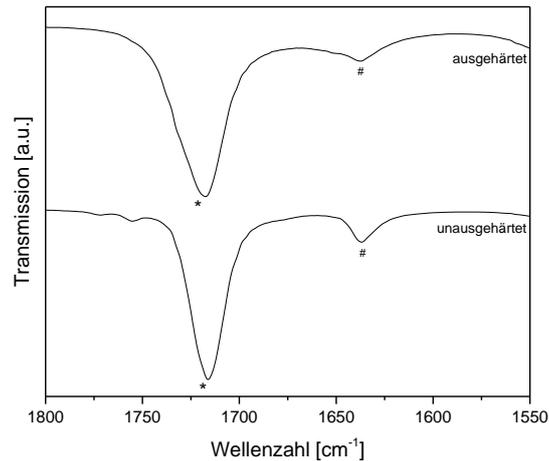


Abb. 29: IR-Spektrum einer Probe mit dem Füllstoff Newberyit und 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) vor und nach Aushärtung mittels energiereicher Strahlung. \* entspricht der Carbonyl-Schwingung, # entspricht der Schwingung der methacrylischen Doppelbindung.

Abb. 30 zeigt die Umsetzungsgrade der Methacrylatbindung der Proben in Bezug auf die Carbonyl-Schwingung.

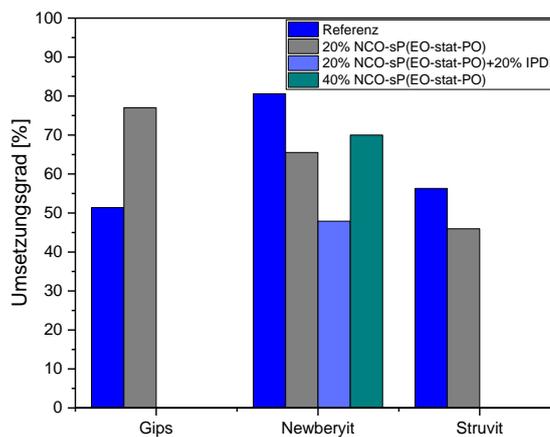


Abb. 30: Umsetzungsgrade der Methacrylatbindung von Proben mit den Füllstoffen Calciumsulfat-Dihydrat, Newberyit und Struvit.

Durch eine ausreichend lange Belichtungszeit konnten Umsetzungsgrade von 45-80% erreicht werden. Proben mit Struvit bei 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) wiesen laut der durchgeführten Untersuchungen den geringsten Umsetzungsgrad auf. Auch Proben mit je 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) und IPDI zeigten einen Umsetzungsgrad unter 50 %. Im Gegensatz dazu waren bei CS-haltigen Proben nach Zugabe von 20 Gew.-%

NCO-sP(EO-*stat*-PO) signifikant höhere Umsetzungsgrade zu verzeichnen. Selbst die 40 Gew.-%-igen Proben mit Newberyit zeigten einen Umsetzungsgrad von 70%.

Weiterhin wurde mittels IR-Analyse das Abreagieren der Isocyanat-Gruppen beobachtet. Da isocyanathaltige Stoffe laut Literatur als akut giftig und gesundheitsgefährdend [197] gelten, ist ein schnelles Abreagieren dieser Gruppen für einen möglichen Einsatz im menschlichen Organismus von essenzieller Bedeutung. Abb. 31 zeigt die Spektrogramme der NCO-Peaks bei einer Wellenzahl von  $2250\text{ cm}^{-1}$ . Diese sind auf den Carbonyl-Peak bei  $1720\text{ cm}^{-1}$  normiert. Bereits nach einer Stunde konnte mittels IR-Spektroskopie in 40 Gew.-%-igen Proben kein NCO-Peak mehr nachgewiesen werden. In Abb. 31 wird dies noch einmal verdeutlicht. Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) zeigen vergleichsweise signifikant geringere Intensitäten als IPDI-haltige Proben, die auch nach 7-tägiger Lagerung noch einen eindeutigen NCO-Peak aufweisen.

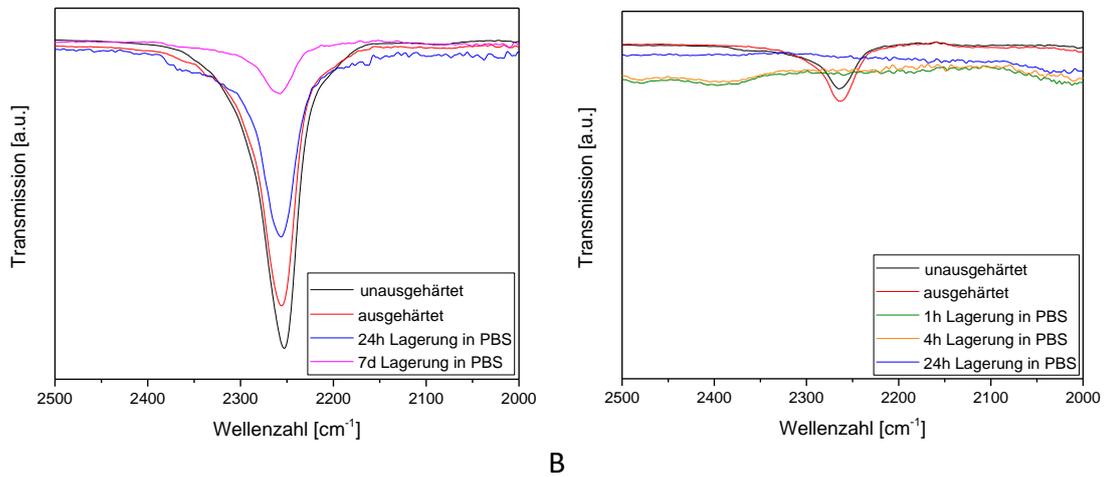


Abb. 31: IR-spektroskopische Veränderung des NCO-Peaks durch Lagerung in PBS. A: Veränderung des NCO-Peaks der Testsubstanzen mit dem Füllstoff Newberyit mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO)/20 Gew.-% IPDI über den Lagerungszeitraum von 7 Tagen. B: Veränderung des NCO-Peaks der Testsubstanzen mit dem Füllstoff Newberyit und 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) über den Lagerungszeitraum von 24 h.

Eine Analyse der Peakflächen der isocyanathaltigen Proben konnte dies bestätigen. Alle NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltigen Proben zeigten bereits nach 24 Stunden keine mittels FT-IR analysierbaren Banden mehr. Im Gegensatz dazu stehen die Proben mit IPDI-Zusatz, welche auch nach 7-tägiger Lagerung in PBS und anschließender IR-Analyse eine noch etwa genauso große Peakfläche wie NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltige

Proben an Tag 0 aufwiesen. Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) hatten eine doppelt so große Peakfläche wie Proben mit 20 Gew.-%. Newberyit- und CS-haltige Proben zeigten bei initialer Messung annähernd gleiche NCO- Peakflächen. Lediglich struvithaltige Proben wiesen eine deutlich geringere Peakfläche auf. Die Peakfläche der 40 %-igen Probe war zu Beginn der Messreihe etwa doppelt so groß wie die der 20 %-igen Probe. Dennoch konnten IR-spektroskopisch bereits nach 24 Stunden keine Isocyanatgruppen mehr detektiert werden. Proben der Serie mit Struvit wiesen eine geringere Peakfläche auf als Proben mit gleicher NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Konzentration mit den Füllstoffen CS und Newberyit. Die Peakflächenanalyse ist in dieser Arbeit nicht graphisch dargestellt.



## 5 Diskussion

---

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss des sechsbarmigen, sternförmigen Polymers NCO-sP(EO-*stat*-PO) als Additiv auf die Klebefestigkeit und Alterungsbeständigkeit einer photopolymerisierbaren Poly(ethylenglykol)-dimethacrylat-Basis zu untersuchen. Die NCO-sP(EO-*stat*-PO) besitzen durch ihre funktionellen Isocyanatgruppen eine Vielfalt an Bindungsmöglichkeiten. Zeitgleich zur Photopolymerisationsreaktion der PEGDMA-Grundmatrix reagieren die Isocyanate mit Wasser und bilden durch Crosslinking mit weiteren Isocyanatgruppen sogenannte Harnstoffbrücken. Zudem wird davon ausgegangen, dass die Adhäsion auf Knochen durch Reaktion mit an der Knochenoberfläche gelegenen Hydroxylapatit positiv beeinflusst wird [167]. Hinzukommend zu den mechanischen Tests zur Alterungsbeständigkeit in PBS bei 37°C im Klebeversuch und 3-Punkt-Biegeversuch wurde mittels FT-IR die Polymerisation der Methacrylatgruppen sowie Hydrolyse und Crosslinking der Isocyanatgruppen über einen Zeitraum von sieben Tagen untersucht. Laut Literatur wurden bereits verschiedene Materialien getestet, mit dem Ziel eine verbesserte Klebefähigkeit auf Knochen zu erreichen. Eine Großzahl der Studien mit positiven Testergebnissen weisen jedoch häufig keine ausreichenden Untersuchungen hinsichtlich der Alterungsbeständigkeit dieser Materialien auf. Oft wird diese nicht oder lediglich für bis zu 24h dargelegt [31], deshalb erfolgte im Laufe dieser Studie die Testung der Proben sowohl initial als auch nach Alterung der Proben in PBS bei Körpertemperatur nach jeweils 24 Stunden und sieben Tagen. Die Oberflächenanalyse der Versagensfläche nach erfolgtem Abscherversuch sollte weiteren Einblick auf die Ursache der Bruchbildung geben. Mögliche Phasenänderungen und Lösungsvorgänge der verschiedenen keramischen Füllstoffe nach Alterung wurden mittels XRD aufgezeichnet. Durch Lösung in PBS soll Porenbildung eine schnellere Degradation und das Einwachsen von knochenbildenden Zellen und Kapillargefäßen fördern.

### *Vorversuche*

Hierfür wurden zunächst Vorversuche mit den verschiedenen Füllstoffen Calciumsulfat-Dihydrat, Newberyit und Struvit ohne NCO-sP(EO-*stat*-PO) durchgeführt. Mittels Variation des PLR sollte die geeignetste Mischung im Hinblick auf die spätere Verarbeitbarkeit und die mechanischen Eigenschaften ermittelt werden. Durch Hinzufügen der Füller konnte die Druckfestigkeit gesteigert werden und war bei newberyit- und struvithaltigen Proben bei einem Mischungsverhältnis von 1,1:1 am höchsten. Bei gipshaltigen Proben war sie bei einem PLR von 1,2:1 am höchsten. Die Steigerung ist vermutlich auf die höhere Druckfestigkeit der keramischen Füller zurückzuführen, die zwar spröde sind, jedoch im Vergleich zu polymeren Werkstoffen hohe Druckfestigkeiten aufweisen [198]. Die Biegefestigkeit konnte durch die Füllerzugabe nicht relevant gesteigert werden, was vermutlich einerseits auf eine fehlende Verbindung zwischen Polymermatrix und Füller zurückzuführen ist [199] und andererseits durch die Sprödigkeit der Füller beeinflusst werden kann [198]. Die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften und die Veränderung der Fließeigenschaften, die durch das Hinzufügen der verschiedenen Füllstoffe entstehen, sind auf Variation der Füllstoffmenge, Partikelgröße und Morphologie der Partikel zurückzuführen [199-201]. Bei Klebeversuchen auf Edelstahlplättchen und Knochen, konnten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den verschiedenen PLR festgestellt werden. Grundsätzlich zeigten Klebungen auf Metall höhere Scherfestigkeiten als auf Knochen. Die geringeren Scherfestigkeiten sind durch das heterogene Material Knochen zu erklären, welches außer durch Feuchtigkeit, den Klebeverbund durch Fett- oder Proteinrückstände auf der Oberfläche beeinflussen kann [31].

Für alle weiteren Versuche mit NCO-sP(EO-*stat*-PO) wurde ein PLR von 1,1:1 für alle getesteten Füllstoffe herangezogen. Bei dieser PLR zeigten alle Testansätze akzeptable mechanische Eigenschaften. Bei der Probenherstellung waren, abhängig vom Füllstoff, unterschiedliche Fließeigenschaften zu beobachten. CS-haltige Testansätze waren eher flüssig, was zwar zu einer guten Benetzbarkeit führte, jedoch bei der späteren Anwendung als Knochenkleber zu Problemen führen könnte, da es leicht von der Applikationsstelle fließen kann. Struvithaltige Ansätze zeigten eine trockene

Konsistenz, die wenig flüssig war und eher schlecht zu applizieren. Ansätze mit Newberyit waren leicht zu handhaben und zeigten die für das spätere Einsatzgebiet am besten geeigneten Fließeigenschaften. Durch den anschließenden Zusatz von NCO-sP(EO-*stat*-PO) wurde die Viskosität aller Testsubstanzen leicht erhöht. Die Mischungen hatten eine zähflüssigere Konsistenz. Folgende Untersuchungen mit NCO-sP(EO-*stat*-PO) wurden direkt nach Probenherstellung sowie nach Alterung im physiologischen Medium nach jeweils 24 h und 7 d durchgeführt.

### *Biegefestigkeit*

Zur Testung der mechanischen Eigenschaften wurde die 3-Punkt-Biegefestigkeit untersucht. In allen drei Serien sind hohe Festigkeitsverluste durch die Lagerung im wässrigen Medium zu beobachten. Diese lassen sich durch die Aufnahme von Wasser in die dreidimensionale Struktur erklären, die durch die Polymerisation des PEGDMA [18] und die Quervernetzung des NCO-sP(EO-*stat*-PO) entsteht [180]. Beide Moleküle können nach erfolgter Vernetzung Hydrogele bilden [153, 174] und führen zu starker Wasserretention mit vermehrt viskoelastischem Verhalten [161]. Dies war auch an der Quellung aller Prüfkörper nach Lagerung im wässrigen Medium zu erkennen. Die Quellung der Hydrogele führt zu einer Reduktion der mechanischen Eigenschaften [202]. Andererseits kann der Verlust der Festigkeit durch Lagerung auch mit dem Herauslösen des keramischen Füllstoffes einhergehen, da Knochenersatzmaterialien wie z.B. auf Calciumsulfat-Dihydrat-Basis eine Degradation bereits innerhalb weniger Wochen zeigen [94, 96, 113, 203]. Alle NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltigen Proben wiesen im Vergleich nach 7-tägiger Lagerung gering höhere Festigkeiten auf als bei Messungen an Tag 1. Dies könnte auf ein vollständiges Quervernetzen der sternförmigen NCO-sP(EO-*stat*-PO) im Probeninneren zurückzuführen sein [202]. Hierfür spricht auch, dass die Proben mit sehr hohen Isocyanat-Konzentrationen, wie sie durch IPDI-Zugabe erreicht wurden, eine höhere Festigkeit von beinahe 15 % zeigten, während bei geringerem Isocyanat-Anteil lediglich Steigerungen von höchstens 2,78 % (40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO)) zu verzeichnen waren. Allerdings werden die mechanischen Eigenschaften der Hydrogele nicht allein durch die volumenbezogene Dichte

beeinflusst. Sie ist von vielen weiteren Faktoren abhängig, wie der Art der Quervernetzung, der Art des Polymers und der Porengröße [181, 202]. Dagegen spricht allerdings, dass die Referenzproben der Serien mit Newberyit und Struvit ebenfalls eine geringe Festigkeitssteigerung nach 7 Tagen Lagerungszeit erfuhren, obwohl sie kein NCO-sP(EO-stat-PO) enthielten, welches sich vernetzen konnte. Andererseits kann eine Festigkeitssteigerung durch Lagerung auch mit dem Herauslösen des keramischen Füllstoffes einhergehen. Durch die in die Polymerstruktur eingebetteten Kristalle könnten die mechanischen Eigenschaften der Polymermatrix beeinflusst werden [199, 204]. Allerdings kam es nur zu geringfügigen Änderungen der Biegefestigkeit zwischen Tag 1 und 7, obwohl weiterhin Lösungsprozesse stattfanden. Im Vergleich zeigten die Proben mit dem Füllstoff Newberyit sowohl vor als auch nach Lagerung die höchsten Biegefestigkeiten.

#### *Klebefestigkeit im Abscherversuch*

Bei der durchgeführten Untersuchung erfolgte eine Alterung der Proben bei Körpertemperatur in physiologischem Medium für bis zu 7d. Direkt nach Probenherstellung gemessen, konnte in allen Serien die Klebefestigkeit durch Zusatz von NCO-sP(EO-stat-PO) signifikant gesteigert werden, im Fall von Newberyit (20% NCO-sP(EO-stat-PO) sogar um das 3,5-fache. Noch auffälliger jedoch ist die verbesserte Lagerungsstabilität im physiologischen Medium durch Isocyanat-Zusatz. Während alle Referenzproben bereits nach 24-stündiger Lagerung, selbst ohne Kraftanwendung, ihre Klebefähigkeit zum Knochen verloren, zeigten NCO-sP(EO-stat-PO)-haltige Proben auch nach 7-tägiger Lagerung noch einen adhäsiven Verbund zum Knochen. Dieser entsteht vermutlich durch Reaktion freier NCO-Gruppen mit Hydroxylgruppen aus der mineralischen Knochensubstanz, genauer durch Additionsreaktion zwischen funktionellen NCO-Gruppen der NCO-sP(EO-stat-PO) mit im Knochen enthaltenem Hydroxylapatit [167]. Das Produkt ist eine Urethanbindung (siehe Abb. 7 A). Durch die zusätzliche Harnstoffbrückenbildung der sternförmigen Moleküle untereinander und mit Wasser [178], welches z.B. aus der Umgebungsluft und den keramischen Füllern, dem Knochen oder dem Lagerungsmedium stammen kann, entsteht ein

interpenetrierendes Netzwerk [205] zwischen der lighthärtenden PEGDMA-Matrix und den NCO-sP(EO-*stat*-PO) mit chemischer Verbindung zum Knochen. Die untersuchten Proben mit NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Zusatz zeigten auch nach 7-tägiger Alterung im physiologischen Medium noch Klebefestigkeiten zwischen 0,17 MPa bei CS-haltigen Proben und 0,26 MPa bei newberyithaltigen Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO). Proben mit Struvit wiesen nach einer Woche noch Scherfestigkeiten von 0,18 MPa auf. Initial konnte die Festigkeit durch Hinzufügen der sternförmigen Moleküle zwar verdoppelt, jedoch nicht mindestens verdreifacht werden, wie dies bei CS und Newberyit der Fall war. Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) wiesen nach 7d hohe Standardabweichungen auf. Diese lässt sich durch eine unzureichend alterungsbeständige Klebung erklären. Hohe Standardabweichungen können jedoch auch auf das heterogene Material Knochen zurückzuführen sein. Die Klebung wird demnach nicht nur durch die Klebesubstanz selbst beeinflusst, sondern auch vom Vorhandensein von Kapillargefäßen, der Knochenstruktur [23], dem Trocknungszustand des Knochens sowie dem Zustand der Schnitt- bzw. Schlifffläche, auf der geklebt wird. Im Falle von Struvit war bereits nach 24 h eine hohe Standardabweichung zu messen. Dieser Sachverhalt lässt sich vermutlich auf die schlechtere Benetzbarkeit des Knochens mit struvithaltigen Proben zurückführen, deren Viskosität durch NCO-sP(EO-*stat*-PO) noch weiter erhöht wurde. Das resultierte bei der Probenherstellung zu Blasenbildung am Rand und so zu einer Beeinträchtigung der Festigkeit in Proben mit Blasenbildung. Proben mit Isocyanat-Anteil > 20 Gew.-% zeigten auch nach 7d deutlich geringere Standardabweichungen. Die von Weber und Chapman geforderte Mindestklebefestigkeit von > 0,2 MPa [17] wurde bei Proben mit hohem Isocyanat-Anteil (40 Gew.-%) selbst nach 7-tägiger Alterung im physiologischen Medium noch erreicht. Positive Ergebnisse im Hinblick auf die Stabilität konnten beispielsweise Mehta, Shah und Bhatt mit Cyanoacrylatkleber [73] erzielen. In einer Pilotstudie testeten sie ihr Material an Unterkieferfrakturen in zehn menschlichen Versuchspersonen. Die Testung nach sechs Monaten erfolgte manuell mit moderater Kraft und ergab bei neun von zehn Versuchspersonen eine gute Stabilität. Bei weiteren Untersuchungen mit Ethyl und Isobutyl-Cyanoacrylat

konnten Brauer et al. [40] auch nach einmonatiger Alterung noch Klebefestigkeiten von 4,7 MPa erreichen. Die in dieser Studien verwendeten Materialien auf Cyanoacrylat-Basis erwiesen sich jedoch durch toxische Reaktionen als nicht geeignet im medizinischen Anwendungsbereich [74]. In Studien von Marx et al. und Erli et al. [60, 206] konnte mit Hilfe eines Haftvermittlers die Klebefähigkeit um etwa das Zweifache gesteigert werden. Hierbei wird der Knochen ähnlich wie bei Dentinhaftvermittlern zunächst geätzt um die Kollagenfasern freizulegen und den Knochen zu demineralisieren. Anschließend verwendeten sie hydrophile und hydrophobe Monomere wie z.B. HEMA und PEGDMA zur Bildung einer Hybridschicht zwischen Kollagenfasern und Kleber. Biologische Materialien wie Fibrinkleber zeigten nur geringe Klebefähigkeit. Sie wiesen nach einer Stunde in feuchter Umgebung Festigkeiten von ca. 0,011 MPa auf [36]. Neuere Ansätze mit biologischen Materialien wie z.B. das adhäsive Sekret des Meereswurmes *Phragmatopoma californica* [52] erscheinen vielversprechend. Der Kleber besteht aus verschiedenen Proteinen, die größtenteils aus den drei Aminosäuren Glycin, Lysin und Thyrosin aufgebaut sind sowie  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Mg}^{2+}$ - Ionen. Zu *L-Dopa* hydroxyliertes Thyrosin scheint eine wichtige Rolle in Bezug auf die adhäsiven Eigenschaften des Materials zu spielen [207]. Shao et al. führten Klebungen an bovinem Knochen mit synthetisch hergestelltem „Sandcastle glue“ durch. Nach Alterung über 24 Stunden in Feuchte Gaze gewickelt, wiesen die Proben noch Scherfestigkeiten von ca. 0,1 MPa auf. Obwohl der Sandcastle glue auch in feuchter Umgebung sehr gut aushärtet, liegt die Klebefestigkeit deutlich unter dem von Weber und Chapmann geforderten Wert von 0,2 MPa.

### *Bruchflächenanalyse*

Da Referenzproben und NCO-sP(EO-*stat*-PO)-haltige Proben stark unterschiedliche Klebeeigenschaften aufwiesen, sollte eine Analyse der Klebefläche nach erfolgtem Abscherversuch weiteren Aufschluss über die Art des Versagens liefern. Aufgrund der Tatsache, dass Referenzproben nach Alterung im physiologischen Medium ihre Adhäsionskraft ohne äußere Kraftaufwendung verlieren, wäre von einem reinen Adhäsionsbruch auszugehen. Per Definition findet hierbei eine Trennung der beiden

Fügeteile genau zwischen den aufeinandertreffenden Molekülschichten statt, sodass weder Klebereste auf der Knochenoberfläche noch Knochenpartikel auf der abgetrennten Klebeschicht nachzuweisen sind [42]. Diese Vermutung konnte bei genauerer Betrachtung der Versagensfläche jedoch nicht bestätigt werden. Bereits makroskopisch war eine Art spiegelnde Schmierschicht im Klebeareal zu erkennen. Diese Schicht war auch nach Alterung in PBS zu sehen, nachdem sich die Klebproben bereits ohne äußere Einwirkung von der Knochenoberfläche gelöst hatten. Unter dem Mikroskop waren einige wenige kristalline Rückstände der Füller zu beobachten. Es kann sich also nicht um ein rein adhäsives Versagen handeln. Ein sogenannter „weak-boundary“-Bruch [43] wäre naheliegend. Demnach geht Bikerman [43] davon aus, dass ein reiner Adhäsionsbruch nicht existiert. Seine Theorie umfasst das Vorhandensein einer grenzschichtnahen, dünnen Schicht, in der keine vollständige Polymerbildung stattfinden kann und so die Festigkeitseigenschaften der Klebeverbindung verringert werden. Durch weitere REM und EDX Untersuchungen konnte diese Annahme bestätigt werden. Durch EDX lassen sich sowohl knochenspezifische als auch kleberspezifische Elemente sichtbar machen. Diese Methode zur Evaluation adhäsiven oder kohäsiven Versagens wurde bereits in ähnlicher Weise von Hashimoto et al. an Versagensflächen bei Dentinhaftvermittlern angewandt [208]. Die elektronenmikroskopischen Bilder zur Elementverteilung zeigten wie erwartet geringe Mengen an Magnesium (Abb. 21 C), das auf Newberytkristalle zurückzuführen ist und eine das gesamte Klebeareal bedeckende, kohlenstoffreiche Schicht (Abb. 21 D), die nur aus auf der Knochenoberfläche zurückgebliebenem organischem Material wie PEGDMA und NCO-*sP*(EO-*stat*-PO) stammen kann, da der umliegende, überwiegend aus anorganischem HA bestehende Knochen als kohlenstoffarm gezeigt wird. Die Massenverteilungsanalyse (Abb. 21 B) der entsprechenden Referenzprobe ergab einen dreifach erhöhten Phosphoranteil, im Vergleich zum in Newberyit vorkommenden Massenverhältnis zu Magnesium. Zudem konnte im Bereich der Klebung Calcium detektiert werden, das nur aus dem unter den Kleberesten gelegenen Knochen stammen kann. Es lässt sich also davon auszugehen, dass die Schicht sehr dünn ist und Lücken aufweist. Im Gegensatz zu den Referenzproben konnten auf Proben, die

20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) enthielten, auch makroskopisch deutlich mehr Kleberrückstände auf dem Knochen gefunden werden. Kristalline Strukturen waren bereits makroskopisch sichtbar. Morphologisch betrachtet waren sie bei CS-Proben gleichmäßig, eher flächig und dünn. Nach Alterung waren am Rand vergleichsweise eher weniger Kristalle unter dem Mikroskop zu erkennen. Die Reste auf Newberyit-Proben waren etwas dicker und nach Alterung nicht mehr flächenhaft, sondern von unebener Struktur mit teilweise mehr Kleberrückständen. Ähnlich wie bei Newberyit war dies auch bei Struvit zu beobachten, wobei die Klebereste hauptsächlich in der Mitte des Klebebereichs auftraten. Dies könnte ein weiterer Anhaltspunkt für fehlende oder geringe Benetzung durch das Klebematerial im Randbereich sein. Die teilweise vermehrten Klebereste legen die Vermutung nahe, dass kein rein adhäsiver bzw. „weak-boundary“- Bruch stattgefunden hat, sondern dass das Versagen der Klebeverbindung zumindest teilweise auch kohäsiver Natur ist. Dies bedeutet, dass ein Versagen nicht allein in den Klebeeigenschaft des Materials begründet ist, sondern dass auch die innere Festigkeit [42] des Materials als limitierender Faktor in Betracht kommt. Beim reinen Kohäsionsbruch liegen die Versagensflächen ausschließlich im Klebematerial selbst [42]. In den Elementverteilungsbildern ist bei allen untersuchten Proben wie auch bei der Referenz eine kohlenstoffreiche Schicht zu erkennen, die durch Polymerrückstände entstanden ist. Zusätzlich sind jedoch deutlich mehr anorganische Klebereste zu finden. Diese sind zur Probenmitte hin vermehrt vorhanden und in Struvit- und Newberyit-Proben ungleichmäßig verteilt. In den Randbereichen der Proben wurden Phosphat (bei CS) und Calcium (bei Newberyit und Struvit) detektiert. Diese Elemente waren nicht in den jeweiligen Testmaterialien enthalten und stammen daher vom Knochen. Die Massenverteilung bestätigt dies. Bei CS- haltigen Proben beispielsweise sind auch die Massenverhältnisse der Elemente Ca : S nicht wie durch die CS-Füller zu erwarten im Verhältnis Ca : S= 1,25 vorhanden, sondern leicht erhöht bei Ca : S= 2,04. Zusätzlich detektiertes Calcium kann auch hier nur vom Knochen stammen. Diese Verschiebung der Verhältnisse im Vergleich zum Füllstoff fallen bei Newberyit und Struvit jedoch weniger ausgeprägt aus. Dennoch kann hier von einem Mischbruch ausgegangen

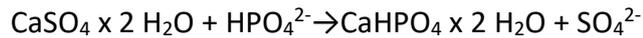
werden, da Lücken im auf der Oberfläche zurückgebliebenen Klebematerial bestehen. Es liegt also ein teilweise kohäsives und teilweise adhäsives Versagen vor, wobei adhäsives Versagen vor allem im Randbereich stattgefunden hat. Prüflinge, die 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) und 20 Gew.-% IPDI enthielten, wiesen entgegen der Erwartungen kaum Kleberreste nach erfolgtem Abscherversuch auf. Mikroskopisch war eine lückenhafte Schicht kristalliner Rückstände zu erkennen. Im Elementverteilungsbild war wie in der Referenzprobe sehr wenig, aus den Newberyit-Füllern stammendes Magnesium zu sehen. Selbst die kohlenstoffreiche Schicht weist hier große Lücken auf. Der Phosphoranteil war in Bezug auf Newberyit um fast das Vierfache erhöht und auch der Calcium-Massenanteil lag in der Verteilungsanalyse bei 9,8 Massen-% im Klebeareal. Zumal der hier verwendete Kleber kein Calcium enthielt, ist auch in diesem Fall davon auszugehen, dass das detektierte Calcium vom unter den verbliebenen Kleberesten gelegenen Knochen stammt. Da die Klebefestigkeit im Abscherversuch bei diesen Proben ähnlich der Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) war, jedoch eine geringere Standardabweichung aufwies, lässt sich also davon ausgehen, dass durch Erhöhung der funktionellen Gruppen eine leichte Verbesserung der kohäsiven Eigenschaften möglich ist. Durch Steigerung der funktionellen Gruppen allein konnte der adhäsive Verbund des Klebers allerdings nicht verbessert werden. Anders stellt sich dieser Sachverhalt bei Erhöhung des Anteils der sternförmigen NCO-sP(EO-*stat*-PO) dar. Hier war bereits makroskopisch eine dicke Klebeschicht auf dem Knochen zurückgeblieben, die keine erkennbaren Lücken aufwies. Aufgrund dieser Beobachtung lässt sich von einem rein kohäsiven Versagensmuster ausgehen. Auch bei mikroskopischer Betrachtung war eine flächige, scharf begrenzte, ca. 0,5-1 mm dicke Klebeschicht zu sehen. Bei der weiteren Analyse mit dem REM waren im Klebeareal Kristalle gemäß der Füllstoffe, eingebettet in einer amorphen Polymermatrix, zu erkennen. Im EDX lassen sich vereinzelte winzige calciumhaltige Punkte detektieren, die aufgrund der Zusammensetzung des verwendeten Klebers aus dem Knochen stammen müssen. Laut Verteilungsanalyse liegt der Calciumanteil bei vernachlässigbaren 0,1 Massen-%. Im Vergleich zur Referenzprobe fällt hier außerdem ein deutlich erhöhter Magnesiumanteil auf. Dieser

liegt bei der analysierten Probe bei 3,4 Massen-% im Gegensatz zu 1,0 Massen-% in der Referenzprobe. Auch der Kohlenstoffanteil ist in der 40 %-igen Probe deutlich verringert bei 47,8 Massen-%. Diese Verteilung spiegelt eine eher gleichmäßige Verteilung der Kleberkomponenten wider. Deshalb kann man hier, anders als bei 20 %-igen Proben, von einem rein kohäsiven Versagen ausgehen. Durch die Erhöhung der NCO-sP(EO-*stat*-PO) konnte also eine deutliche Steigerung des adhäsiven Verbundes geschaffen werden, der in der vorliegenden Probe, auch nach 7-tägiger Alterung im physiologischen Medium, noch so stabil ist, dass er nicht als Versagensgrund angesehen werden kann.

#### *Röntgendiffraktometrie*

Durch das Beifügen keramischer Füllstoffe mit osteokonduktiven Eigenschaften [106, 128, 209], also der Eigenschaft als Leitstruktur für die Bildung neuen Knochens zu dienen [210], sollen die verwendeten Füllstoffe durch passive Lösungsprozesse mit Porenbildung die Voraussetzung für das Einwachsen von Kapillaren und knochenbildenden Zellen schaffen. Die stattgefundenen Lösungsprozesse und damit verbundenen Änderungen der Kristallgitterstruktur lassen sich durch Röntgendiffraktometrie nachweisen. In allen getesteten Proben, vor allem aber bei newberyit- und struvithaltigen Proben, fand nach Alterung in PBS eine Amorphisierung statt. Diese lässt sich an einer Hebung der Basislinie und Verbreiterung der für die Kristalle typischen Peaks erkennen. Hier wurde durch Lösung der Kristalle die im XRD erkennbare Gitterstruktur gestört. In Proben mit dem Füllstoff CS tritt die Amorphisierung bei  $2\theta$ -Winkeln von  $10^\circ$  bis  $15^\circ$  und  $15^\circ$  bis  $25^\circ$  auf. In newberyit- und struvithaltigen Proben ist der amorphe Untergrund ausgeprägter, jedoch nur bei  $2\theta$ -Winkeln von  $15^\circ$  bis  $25^\circ$  zu beobachten, hier haben die beiden Füllstoffe ihre markantesten Peaks. Des Weiteren wurden in CS-haltigen Proben nach Alterung in PBS NaCl aus der Pufferlösung sowie die neugebildeten Substanzen Bruschit und Octacalciumhydrogenphosphat-Hydrat gefunden. Hierbei handelt es sich um Präzipitate aus in Lösung gegangenen Calcium- und Phosphat-Ionen mit Ionen aus der Pufferlösung, die selbst kein Calcium enthält. Naheliegend wäre eine Bildung der beiden Substanzen nach folgenden Reaktionsgleichungen:

Bruschit:



Octacalciumhydrogenphosphat-Hydrat



In Proben, die andere keramische Füllstoffe enthielten, konnte keine Präzipitation beobachtet werden. Die neuen Substanzen Bruschit und Octacalciumhydrogenphosphat-Hydrat besitzen ebenfalls einen amorphen Anteil, der in 2 $\theta$  Bereichen von 30° bis 35° auftritt. In diesem Bereich befinden sich viele kleiner Peaks die CS und den Präzipitaten zugeordnet sind und sich teilweise auch überlagern, sodass keine genaue Abgrenzung möglich ist.

Auch die Peak-Intensitäten ändern sich nach Alterung im physiologischen Medium. Die Änderung lässt Rückschlüsse auf die Quantität der keramischen Füllstoffe zu [191]. Besonders auffällig ist die Abnahme der Peak-Intensität in CS-haltigen Proben nach Alterung. Dies lässt sich wie auch die Bildung der Präzipitate auf die hohe Löslichkeit von CS zurückführen [98]. In newberyithaltigen Proben ist zwar kaum eine Änderung der Peak-Intensität durch Alterung zu erkennen, auffällig sind jedoch die Intensitätsänderungen nach Verarbeitung des Rohpulvers, die stark von denen der mittels Photopolymerisation hergestellten Proben abweichen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Polymermatrix die Ausrichtung der Kristallite im Probengefüge beeinflusst, da die Peak-Intensitäten aller gemessenen newberyithaltigen Klebproben ähnliche Peak-Intensitätsverhältnisse aufweisen. Dieses Phänomen tritt häufig bei plättchen- oder nadelförmigen Kristalliten auf [191].

Alle getesteten keramischen Füllstoffe sind aufgrund der durchgeführten Untersuchungen als durch Lösungsprozesse degradierbar einzuschätzen, wobei CS, mit einer Degradation innerhalb von vier bis acht Wochen, deutlich schneller abgebaut wird als die beiden anderen Füllstoffe. In Verbindung mit ihren osteokonduktiven Eigenschaften erscheinen alle drei keramischen Füller vielversprechend im Hinblick auf eine Heilung der Fraktur ohne Barrierebildung. Durch die Lösungsprozesse kann die Möglichkeit geschaffen werden neu einwachsenden Knochenstrukturen den nötigen

Platz zu bieten in die Polymermatrix einzuwachsen. Dies stellt eine der wichtigsten Voraussetzungen für die *in vivo* Einsatzfähigkeit eines Knochenklebers dar [31]. So konnten Klammert et al. in einer *in vivo* Studie zur Degradation verschiedener Calcium- und Magnesiumphosphat-Zemente bestätigen, dass in Newberyit- und Struvit-Proben eine interne Resorption auch ohne Makroporen stattfinden kann [126]. Dies könnte ein Ausgangspunkt sein, die Festigkeit der getesteten Knochenkleber durch Zusatz eines reaktiven Zementsystems mit Newberyit oder Struvit als Abbindeprodukt zu steigern.

#### *Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie*

Mittels FT-IR wurden Untersuchungen zum Umsetzungsgrad durchgeführt, sowie das Abreagieren der funktionellen Isocyanatgruppen beobachtet. Zur Ermittlung des Umsetzungsgrades wurde die Methacrylatbindung in Bezug auf die Carbonyl-Schwingung vor und nach Härtung der Proben mit Licht einer Wellenlänge von 385-515 nm verglichen. Die Höhe des Umsetzungsgrades beeinflusst maßgeblich die mechanischen Eigenschaften und kann bei zu geringer Konversionsrate der Doppelbindungen durch austretendes Monomer die Gewebeverträglichkeit negativ beeinflussen [211]. Weiterhin sollte abgeklärt werden, ob das Hinzufügen der NCO-sP(EO-*stat*-PO) die Höhe des Umsetzungsgrades beeinträchtigt. Nach Auswertung bei unterschiedlichen NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Anteilen ließ sich keine feste Korrelation zwischen NCO-sP(EO-*stat*-PO) und dem Umsetzungsgrad ermitteln. Zwar zeigen Newberyit- und Struvit-Referenzproben einen höheren Umsetzungsgrad als Proben mit NCO-sP(EO-*stat*-PO), bei CS-haltigen Proben verhielt es sich jedoch genau umgekehrt. Des Weiteren zeigten die Untersuchungen auch, dass bei einem NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Gehalt von 40 Gew.-% der Umsetzungsgrad sogar wieder leicht anstieg. Es ließ sich nicht eindeutig feststellen durch was der Umsetzungsgrad beeinflusst wird. Daher ist es denkbar, dass für die Änderungen mehrere Einflüsse verantwortlich sind. Die Art des keramischen Füllers, die Kristallitgröße sowie Einflüsse durch die Verarbeitung können in Betracht gezogen werden. Dennoch lässt sich davon ausgehen, dass selbst bei größerem NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Anteil ein hoher Umsetzungsgrad erreicht werden

kann. Im dentalen Bereich finden photopolymerisierende Materialien auf Methacrylat-Basis ein breites Anwendungsgebiet. Hier werden Umsetzungsgrade von 55-75% erreicht [212].

Da Isocyanate als gesundheitsgefährdend gelten [197], wurde in einem weiteren Schritt das Abreagieren dieser funktionellen Gruppen beobachtet. In der Polyurethan-Industrie sind Isocyanate der Auslöser für berufsbedingtes Asthma bekannt. Bei ca. 20% der exponierten Personen kann eine Hypersensibilität oder berufsbedingtes Asthma diagnostiziert werden [213]. Es wirkt immunotoxisch auf menschliche Lymphozyten [214] und das in der kommerziellen Herstellung von Polyurethanen häufig verwendete Methylisocyanat kann mutagene und genotoxische Veränderungen des Erbgutes auslösen [215]. Durch Infrarotspektroskopie wurde das Abreagieren der Isocyanatgruppen beobachtet um feststellen zu können, über welchen Zeitraum der menschliche Organismus den Isocyanaten ausgesetzt sein könnte.

Im Vergleich der Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO)/20 Gew.-% IPDI und 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) fiel zunächst auf, dass der NCO-Peak bei einer Wellenzahl von  $2250\text{ cm}^{-1}$  in den Proben mit 20 Gew.-% IPDI deutlich ausgeprägter war. In entsprechenden Proben war auch nach 7-tägiger Lagerung im wässrigen Medium noch ein prägnanter NCO-Peak zu entdecken, obwohl NCO in Gegenwart von Wasser üblicherweise schnell weiterreagiert [168]. In Proben mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) war bereits nach einer Stunde kein Peak mehr zu erkennen, da NCO-sP(EO-*stat*-PO) im Gegensatz zu IPDI eine wesentlich geringere Dichte an funktionellen Gruppen aufweist. Diese sind an ein großes sternförmiges Grundgerüst aus einem statistischen Copolymer von PEO und PPO gekoppelt [169]. Ist das Verhältnis zwischen NCO zu Wasser zu gering, kann NCO nicht vollständig abreagieren [216]. Auch bei der Peakflächenanalyse wurde deutlich, dass alle Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) annähernd gleiche Peakflächen der NCO-Bande an Tag 0 aufwiesen, 40 %-ige Proben verhielten sich proportional dazu. Proben mit dem Füllstoff Struvit wiesen eine geringere Peakfläche auf. Dies könnte auf die eher trockene Konsistenz dieser Testansätze zurückzuführen sein. Durch die vergrößerte

Oberfläche können die funktionellen Gruppen vermehrt mit Wasser aus der Umgebung reagieren. Aufgrund des schnellen crosslinkings unter Harnstoffbrückenbildung bei NCO-sP(EO-*stat*-PO) ist bereits nach kürzester Zeit kein gefährliches NCO mehr nachzuweisen [182]. Die NCO-sP(EO-*stat*-PO) gelten auch laut Literatur als biokompatibel [177, 217]. Neuerburg et al. [218] konnten in einer *in vivo* Studie zeigen, dass Hydrogele auf NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Basis nur geringe inflammatorische Reaktionen im umliegenden Gewebe auslösen. In Milz, Niere und Leber konnten laut histologischer Untersuchung keine toxischen Effekte durch die eingebrachten Fremdmaterialien beobachtet werden. Zudem konnte durch Funktionalisierung der NCO-sP(EO-*stat*-PO) mit Bone Morphogenetic Protein 4 und RGD-Peptiden im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Knochenneubildung bei Femurimplantation erzielt werden.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

---

Eine photopolymerisierbare Matrix aus PEGDMA, Kampherchinon, TEMED und unterschiedlichen keramischen Füllstoffen wurde mit durch Isocyanatgruppen funktionalisierten, sternförmigen NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Molekülen versetzt. Die Isocyanatgruppen sollen durch Bindung an OH-Gruppen des im Knochen enthaltenen Hydroxylapatit einen Verbund zum Knochen herstellen. In drei verschiedenen Ansätzen wurde je einer der drei Füllstoffe Calciumsulfat-Dihydrat, Newberyit und Struvit verwendet. Mit Newberyit wurden aufgrund der günstigen Verarbeitungseigenschaften unterschiedliche NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Variationen zwischen 20 und 40 Gew.-% sowie Referenzproben ohne NCO-sP(EO-*stat*-PO) untersucht. Mit CS und Struvit wurden Referenzproben und Proben mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) hergestellt. Alle Ansätze wurden auf ihre Klebefestigkeit zu kortikalem Rinderknochen und die Alterungsbeständigkeit bei 7-tägiger Lagerung in PBS bei 37°C untersucht und mit den Referenzproben der jeweiligen Serie verglichen. Hierfür wurde die Scherfestigkeit auf Rinderknochen und die 3-Punkt-Biegefestigkeit herangezogen, die jeweils direkt nach Probenherstellung sowie nach 24-stündiger Lagerung und 7-tägiger Lagerung erhoben wurden. Eine Bruchflächenanalyse erfolgte nach dem Abscherversuch durch mikroskopische und elektronenmikroskopische Bildgebung. Mittels XRD wurde die Veränderung der kristallinen Phase der Testsubstanzen über den Lagerungszeitraum hinweg beobachtet. Durch Degradation der keramischen Füllstoffe sollten Poren in der Klebematrix geschaffen werden, um das Einwachsen knochenbildender Zellen zu ermöglichen. Dies wurde durch die Analyse der Proben vor und nach Lagerung bestätigt. Es kam zu Lösungsprozessen, die sich an einer Amorphisierung der kristallinen Phase erkennen ließen. In der Serie mit dem Füllstoff CS war zudem nach Lagerung Octacalciumhydrogenphosphat-Hydrat als Präzipitat der gelösten Ionen mit Ionen aus der PBS-Lösung entstanden. Der Umsetzungsgrad der Methacrylatgruppen sowie die Reaktion der Isocyanat-Gruppen

wurden durch IR-Spektroskopie beobachtet. Hier waren in IPDI-haltigen Proben auch nach 7-tägiger Lagerung in PBS noch Isocyanatgruppen mittels IR-Spektroskopie nachweisbar. Die sternförmigen NCO-sP(EO-*stat*-PO) zeigten hingegen bereits nach einer Stunde keinen entsprechenden Peak mehr. Der ebenfalls durch IR-Analyse bestimmte Umsetzungsgrad der Methacrylatbindung lag bei allen Proben zwischen 45-80 %. NCO-sP(EO-*stat*-PO) scheint keinen Einfluss auf die Polymerisationsreaktion zu haben. Die 3-Punkt-Biegefestigkeit lag initial bei 3,5 bis 5,5 MPa. Durch die Lagerung in PBS sank die Festigkeit auf ~1 MPa. Die Zugabe von NCO-sP(EO-*stat*-PO) und die Art des eingesetzten Füllstoffes hatten kaum einen Einfluss auf diese. Die Klebefestigkeit auf Knochen hingegen konnte durch die Zugabe von 20 bis 40 Gew.-% NCO-sP(EO-*stat*-PO) zur Matrix von initial etwa 0,15 bis 0,2 MPa auf etwa 0,3 bis 0,5 MPa gesteigert werden. Während alle Referenzproben ihre Haftung an Knochen innerhalb von weniger als 24 Stunden verloren, zeigten Proben mit NCO-sP(EO-*stat*-PO) auch nach 7-tägiger Lagerung noch Festigkeiten von 0,18 bis 0,25 MPa. Die höchste Festigkeit nach 7 Tagen war bei Proben mit Newberyit und einem NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Anteil von 40 Gew.-% zu verzeichnen. Diese Proben wiesen auch in der mikroskopischen Analyse und im EDX eindeutig ein rein kohäsives Versagen auf. 20 %-ige Proben zeigten zumindest in geringem Maße auch adhäsives Versagen. Die reine Erhöhung der funktionellen NCO-Gruppen mittels IPDI konnte nicht zu einer Verbesserung der Haftfähigkeit beitragen.

Um die Klebefähigkeit des Materials noch weiter zu verbessern, sollten Strategien entwickelt werden, durch die die Kohäsion gesteigert werden kann. Es könnte beispielsweise statt reiner Füllstoffe ein reaktives Zementsystem, das *in situ* abbindet, zur Steigerung der Festigkeit getestet werden. Um das Material weiter bioabbaubar zu machen, sollte auch das Matrixmaterial in folgenden Untersuchungen dahingehend verändert werden, dass auch dieses durch körpereigene Prozesse abbaubar ist. Eine Möglichkeit hierfür wäre z. B. das Einfügen von Laktid-Spacern in die PEG-Struktur [219]. Solche modifizierten Polymere könnten durch Hydrolyse der Esterbindung in Bruchstücke aufgespalten werden, die über reguläre Stoffwechselwege ausgeschieden werden können. Um die Handhabung zu vereinfachen wäre auch eine veränderte

Funktionalisierung der sechsarmigen Sternmoleküle denkbar. Würden drei der sechs Arme mit Methacrylat-Endgruppen versehen und drei mit NCO-Gruppen, könnten die Klebeeigenschaft und die Eigenschaft zur photochemischen Vernetzbarkeit in einem Molekül kombiniert werden.

Die getesteten Knochenkleber auf NCO-sP(EO-*stat*-PO)-Basis erscheinen vielversprechend für den Einsatz als Knochenkleber in nicht lasttragenden Bereichen. Dennoch ist auf diesem Gebiet noch zahlreiche weitere Forschungsarbeit zu leisten. Es sind *in vitro* Tests nötig, um die biologischen Eigenschaften dieser Materialien auf zellulärer Ebene besser abschätzen zu können sowie weitere mechanische Tests um die Kohäsion der Testsubstanzen weiter zu verbessern. Zeigen diese Untersuchungen ebenfalls gute Ergebnisse, kann eine *in vivo* Studie in Betracht gezogen werden.



## 7 Literaturverzeichnis

---

1. P. Evans, *Cerclage fixation of a fractured humerus in 1775: fact or fiction?* Clinical orthopaedics and related research, **1983**, 174, p. 138.
2. C. Hansmann, *Eine neue Methode der Fixierung der Fragmente bei komplizierten Frakturen*. Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Für Chirurgie, **1886**, 15, p. 134.
3. L.V. Rush and H.L. Rush, *A reconstruction operation for comminuted fracture of the upper third of the ulna*. The American Journal of Surgery, **1937**, 38(2), p. 332.
4. G. Küntscher, *Die Marknagelung von Knochenbrüchen*. Klinische Wochenschrift, **1940**, 19, p. 6.
5. R. Labitzke, *Von der "Knochennaht" zu zeitgenössischen Osteosynthesen-eine Chronologie*. Chirurg, **1995**, 66(4), p. 452.
6. J. Lister, *An address on the treatment of fracture of the patella*. British medical journal, **1883**, 2(1192), p. 855.
7. F. Trendelenburg, *Die ersten 25 Jahre der deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. **2011**, SEVERUS Verlag, Hamburg.
8. J. Mast, R. Jakob and R. Ganz, *Planning and reduction technique in fracture surgery*. 1st ed. **1989**, Springer Science & Business Media, Berlin Heidelberg.
9. A. Sarmiento and L.L. Latta, *Closed functional treatment of fractures*. 1st ed. **1981**, Springer Science & Business Media, Berlin Heidelberg.
10. F. Povacz, *Geschichte der Unfallchirurgie*. **2000**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
11. M. Müller, M. Allgöwer, R. Schneider and H. Willenegger, *Manual der Osteosynthese. AO-Technik*. **1977**. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
12. R. Frigg and D. Ulrich, *Neue Implantate als Voraussetzung biologischer Osteosynthesen*. Therapeutische Umschau, **2003**, 60(12), p. 723.
13. R. Breederveld, P. Patka and J. Van Mourik, *Refractures of the femoral shaft*. The Netherlands journal of surgery, **1985**, 37(4), p. 114.
14. S. Perren, K. Mane, O. Pohler, M. Predieri, S. Steinemann and E. Gautier, *The limited contact dynamic compression plate (LC-DCP)*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, **1990**, 109(6), p. 304.
15. J.P. Stannard, A.H. Schmidt, P.J. Kregor, A. Wentzensen, F. Gebhard, P.A. Grützner, S. Ruchholtz and U. Stöckle, *Spezielle Unfallchirurgie*. **2011**, Thieme, Stuttgart.
16. N. Schwenzer and M. Ehrenfeld, *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. **2010**, Thieme, Stuttgart.

17. S.C. Weber and M.W. Chapman, *Adhesives in Orthopaedic Surgery: A Review of the Literature and In Vitro Bonding Strengths of Bone-bonding Agents*. *Clinical orthopaedics and related research*, **1984**, *191*, p. 249.
18. J.W. Hwang, S.M. Noh, B. Kim and H.W. Jung, *Gelation and crosslinking characteristics of photopolymerized poly(ethylene glycol) hydrogels*. *Journal of Applied Polymer Science*, **2015**, *132(22)*, p. n/a.
19. B.M. Holzapfel, J.C. Reichert, J.-T. Schantz, U. Gbureck, L. Rackwitz, U. Nöth, F. Jakob, M. Rudert, J. Groll and D.W. Hutmacher, *How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view*. *Advanced drug delivery reviews*, **2013**, *65(4)*, p. 581.
20. G. Aumüller, G. Aust, J. Engele, J. Kirsch, G. Maio, A. Mayerhofer, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spaniel-Borowski, G. Wennemuth, W. Wolff, L.J. Wurzinger and H.-G. Zilcher, *Duale Reihe Anatomie*. 3. ed. **2014**, Thieme, Stuttgart.
21. J. Grifka and M. Kuster, *Orthopädie und Unfallchirurgie: Für Praxis, Klinik und Facharztprüfung*. **2011**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
22. M. Schünke, *Funktionelle Anatomie - Topographie und Funktion des Bewegungssystems*. 2. ed. **2000**, Thieme, Stuttgart.
23. S. Bose, S. Vahabzadeh and A. Bandyopadhyay, *Bone tissue engineering using 3D printing*. *Materials Today*, **2013**, *16(12)*, p. 496.
24. R. Lüllmann-Rauch and F. Paulsen, *Taschenlehrbuch Histologie*. 4. ed. **2012**, Thieme, Stuttgart.
25. J. Koolman, K.H. Röhm and J. Wirth, *Taschenatlas der Biochemie*. 3. ed. **2003**, Thieme, Stuttgart.
26. K.D. Thomann, F. Schröter and V. Grosser, *Handbuch der orthopädisch-unfallchirurgischen Begutachtung*. 1. ed. **2009**, Elsevier, Urban & Fischer, München Jena.
27. H.P. Scharf, A. Rüter, T. Pohlemann, I. Marzi, D. Kohn and K.P. Günther, *Orthopädie und Unfallchirurgie: Facharztwissen nach der neuen Weiterbildungsordnung*. 2. ed. **2011**, Elsevier Health Sciences Germany, München.
28. A. Hirner and K. Weise, *Chirurgie: Schnitt für Schnitt*. 2. ed. **2008**, Thieme, Stuttgart.
29. C. Schönle, V. Güth, W.G. Kramme, F. Naeve and S. Rödiger, *Rehabilitation*. **2004**, Thieme, Stuttgart.
30. A. Ernst, M. Herzog and R.O. Seidl, *Traumatologie des Kopf-Hals-Bereichs*. **2004**, Thieme, Stuttgart.
31. D.F. Farrar, *Bone adhesives for trauma surgery: A review of challenges and developments*. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, **2012**, *33*, p. 89.
32. G. Giebel and M. Rimpler, *Klebungen am Skelettsystem: Klebstoffe, 50 Jahre Hilfsstoffe für den Chirurgen (Teil 1)-Skeletal System Gluing Adhesives, 50 Years of Surgical Aids. Part 1*. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, **1981**, *26(3)*, p. 35.

33. N.V. Shah and R. Meislin, *Current state and use of biological adhesives in orthopedic surgery*. Orthopedics, **2013**, 36(12), p. 945.
34. B. Mjöberg, H. Pettersson, R. Rosenqvist and A. Rydholm, *Bone cement, thermal injury and the radiolucent zone*. Acta Orthopaedica, **1984**, 55(6), p. 597.
35. J. Vainio, J. Kilpikari, P. Törmälä and P. Rokkanen, *Experimental fixation of bone cement and composite resins to bone*. Archives of orthopaedic and traumatic surgery, **1979**, 94(3), p. 191.
36. R. Chivers and R. Wolowacz, *The strength of adhesive-bonded tissue joints*. International Journal of Adhesion and Adhesives, **1997**, 17(2), p. 127.
37. P. Lucksanasombool, W. Higgs, R. Higgs and M. Swain, *Interfacial fracture toughness between bovine cortical bone and cements*. Biomaterials, **2003**, 24(7), p. 1159.
38. A. Bercier, S. Gonçalves, H. Autefage, F. Briand-Mesange, O. Lignon and J. Fitremann, *Calcium Phosphate Bone Cements Including Sugar Surfactants: Part Two—Injectability, Adhesive Properties and Biocompatibility*. Materials, **2010**, 3(12), p. 5111.
39. B. Van Meerbeek, J. De Munck, D. Mattar, K. Van Landuyt and P. Lambrechts, *Microtensile bond strengths of an etch&rinse and self-etch adhesive to enamel and dentin as a function of surface treatment*. Operative Dentistry, **2002**, 28(5), p. 647.
40. G. Brauer, J. Kumpula, D. Termini and K. Davidson, *Durability of the bond between bone and various 2-cyanoacrylates in an aqueous environment*. Journal of biomedical materials research, **1979**, 13(4), p. 593.
41. B. Malyshev and R. Salganik, *The strength of adhesive joints using the theory of cracks*. International Journal of Fracture Mechanics, **1965**, 1(2), p. 114.
42. G. Habenicht, *Kleben: Grundlagen, Technologien, Anwendungen*. 6. ed. **2009**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
43. J.J. Bikerman, *Causes of poor adhesion: weak boundary layers*. Industrial & Engineering Chemistry, **1967**, 59(9), p. 40.
44. J.J. Bikerman, *The science of adhesive joints*. 2. ed. **1968**, Academic Press, London.
45. R. Bitton, E. Josef, I. Shimshelashvili, K. Shapira, D. Seliktar and H. Bianco-Peled, *Phloroglucinol-based biomimetic adhesives for medical applications*. Acta biomaterialia, **2009**, 5(5), p. 1582.
46. W.D. Spotnitz, *Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review*. World journal of surgery, **2010**, 34(4), p. 632.
47. W.D. Spotnitz and S. Burks, *Hemostats, sealants, and adhesives: components of the surgical toolbox*. Transfusion, **2008**, 48(7), p. 1502.
48. J.H. Waite, *Adhesion in byssally attached bivalves*. Biological Reviews, **1983**, 58(2), p. 209.
49. J.H. Waite, *Adhesion a la moule*. Integrative and comparative biology, **2002**, 42(6), p. 1172.
50. S.A. Burke, M. Ritter-Jones, B.P. Lee and P.B. Messersmith, *Thermal gelation and tissue adhesion of biomimetic hydrogels*. Biomedical Materials, **2007**, 2(4), p. 203.

51. R.A. Jensen and D.E. Morse, *The bioadhesive of Phragmatopoma californica tubes: a silk-like cement containing L-DOPA*. Journal of Comparative Physiology B, **1988**, 158(3), p. 317.
52. H. Shao, K.N. Bachus and R.J. Stewart, *A Water-Borne Adhesive Modeled after the Sandcastle Glue of P. californica*. Macromolecular Bioscience, **2009**, 9(5), p. 464.
53. B.D. Winslow, H. Shao, R.J. Stewart and P.A. Tresco, *Biocompatibility of adhesive complex coacervates modeled after the sandcastle glue of Phragmatopoma californica for craniofacial reconstruction*. Biomaterials, **2010**, 31(36), p. 9373.
54. L.D. Graham, V. Glattauer, M.G. Huson, J.M. Maxwell, R.B. Knott, J.W. White, P.R. Vaughan, Y. Peng, M.J. Tyler and J.A. Werkmeister, *Characterization of a protein-based adhesive elastomer secreted by the Australian frog Notaden bennetti*. Biomacromolecules, **2005**, 6(6), p. 3300.
55. Z. Szomor, R. Appleyard, M. Tyler and G. Murrell. *Meniscal repair with a new biologic glue*. Orthopaedic Research Society. **2001**. San Francisco, CA.
56. L.D. Graham, S.J. Danon, G. Johnson, C. Braybrook, N.K. Hart, R.J. Varley, M.D. Evans, G.A. McFarland, M.J. Tyler and J.A. Werkmeister, *Biocompatibility and modification of the protein-based adhesive secreted by the Australian frog Notaden bennetti*. Journal of biomedical materials research, **2010**, 93(2), p. 429.
57. N.L. Millar, T.A. Bradley, N.A. Walsh, R.C. Appleyard, M.J. Tyler and G.A. Murrell, *Frog glue enhances rotator cuff repair in a laboratory cadaveric model*. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, **2009**, 18(4), p. 639.
58. S. Breusch and K.-D. Kühn, *Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat*. Der Orthopäde, **2003**, 32(1), p. 41.
59. D. Smith, *Medical and dental applications of cements*. Journal of biomedical materials research, **1971**, 5(2), p. 189.
60. H.J. Erli, R. Marx, O. Paar, F.U. Niethard, M. Weber and D.C. Wirtz, *Surface pretreatments for medical application of adhesion*. BioMedical Engineering OnLine, **2003**, 2(1), p. 15.
61. K. Ishihara and N. Nakabayashi, *Adhesive bone cement both to bone and metals: 4-META in MMA initiated with tri-n-butyl borane*. Journal of biomedical materials research, **1989**, 23(12), p. 1475.
62. K. Ishihara, J. Arai, N. Nakabayashi, S. Morita and K. Furuya, *Adhesive bone cement containing hydroxyapatite particle as bone compatible filler*. Journal of biomedical materials research, **1992**, 26(7), p. 937.
63. S. Morita, K. Furuya, K. Ishihara and N. Nakabayashi, *Performance of adhesive bone cement containing hydroxyapatite particles*. Biomaterials, **1998**, 19(17), p. 1601.
64. T. Sakai, S. Morita, K.i. Shinomiya, A. Watanabe, N. Nakabayashi and K. Ishihara, *In vivo evaluation of the bond strength of adhesive 4-META/MMA-TBB bone cement under weight-bearing conditions*. Journal of biomedical materials research, **2000**, 52(1), p. 128.

65. R.R. Lee, M. Ogiso, A. Watanabe and K. Ishihara, *Examination of hydroxyapatite filled 4-META/MMA-TBB adhesive bone cement in in vitro and in vivo environment*. Journal of biomedical materials research, **1997**, 38(1), p. 11.
66. S.-M. Ho and A.M. Young, *Synthesis, polymerisation and degradation of poly (lactide-co-propylene glycol) dimethacrylate adhesives*. European polymer journal, **2006**, 42(8), p. 1775.
67. P. Maurer, K. Bekes, C. Gernhardt, H.-G. Schaller and J. Schubert, *Comparison of the bond strength of selected adhesive dental systems to cortical bone under in vitro conditions*. International journal of oral and maxillofacial surgery, **2004**, 33(4), p. 377.
68. O.D. Schneider, A. Stepuk, D. Mohn, N.A. Luechinger, K. Feldman and W.J. Stark, *Light-curable polymer/calcium phosphate nanocomposite glue for bone defect treatment*. Acta biomaterialia, **2010**, 6(7), p. 2704.
69. M. Lapinsuo, J. Kilpikari, H. Päätiälä, P. Rokkanen, P. Törmälä and E. Lehtinen, *Experimental osteotomy fixed with composite resins*. Archives of orthopaedic and traumatic surgery, **1986**, 105(4), p. 193.
70. A.O. Ruiz, A. Vicente, F.C. Alonso and P.L. Jornet, *A new use for self-etching resin adhesives: Cementing bone fragments*. Journal of Dentistry, **2010**, 38(9), p. 750.
71. J. Kilpikari, M. Lapinsuo, P. Törmälä, H. Päätiälä and P. Rokkanen, *Bonding strength of alkyl-2-cyanoacrylates to bone in vitro*. Journal of biomedical materials research, **1986**, 20(8), p. 1095.
72. F.J. Papatheofanis, *Contribution of hydroxyapatite to the tensile strength of the isobutyl-2-cyanoacrylate-bone bond*. Biomaterials, **1989**, 10(3), p. 185.
73. M. Mehta, K. Shah and R. Bhatt, *Osteosynthesis of mandibular fractures with N-butyl cyanoacrylate: a pilot study*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, **1987**, 45(5), p. 393.
74. F.J. Papatheofanis, *Cytotoxicity of alkyl-2-cyanoacrylate adhesives*. Journal of biomedical materials research, **1989**, 23(6), p. 661.
75. J. Benthien, M. Russlies and P. Behrens, *Investigating the effects of bone cement, cyanoacrylate glue and marine mussel adhesive protein from Mytilus edulis on human osteoblasts and fibroblasts in vitro*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, **2004**, 186(5), p. 561.
76. I. Redler, *Polymer osteosynthesis*. The Journal of Bone & Joint Surgery, **1962**, 44(8), p. 1621.
77. P. Ferreira, R. Pereira, J. Coelho, A.F. Silva and M. Gil, *Modification of the biopolymer castor oil with free isocyanate groups to be applied as bioadhesive*. International journal of biological macromolecules, **2007**, 40(2), p. 144.
78. V. Zemskov, V. Biletskiĭ, S. Panchenko, V. Shchitov and V. Blagodarov, *Clinico-morphological characteristics of chronic pancreatitis in pancreatic duct occlusion using KL-3 glue*. Klinicheskaia khirurgiia, **1986**(11), p. 3.
79. I. Komissarenko, I. Kebuladze, A. Lysenko and T. Shumova, *Use of medical glues MK-6 and KL-3 in surgical endocrinology*. Klinicheskaia khirurgiia, **1984**(12), p. 19.

80. P.W.M. Fedak, E. Kolb, G. Borsato, D.E.C. Frohlich, A. Kasatkin, K. Narine, N. Akkarapaka and K.M. King, *Kryptonite Bone Cement Prevents Pathologic Sternal Displacement*. The Annals of Thoracic Surgery, **2010**, 90(3), p. 979.
81. P.W. Fedak and A. Kasatkin, *Enhancing Sternal Closure Using Kryptonite Bone Adhesive: Technical Report*. Surgical Innovation, **2011**, 18(4), p. NP8.
82. G. di Nuzzo, M. Luongo, C. Parlato and A. Moraci, *Cranial reconstruction using bioabsorbable calcified triglyceride bone cement*. Journal of Craniofacial Surgery, **2010**, 21(4), p. 1170.
83. M. Bohner, *Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements*. Injury, **2000**, 31(Supplement 4), p. D37.
84. F. Wu, J. Wei, H. Guo, F. Chen, H. Hong and C. Liu, *Self-setting bioactive calcium–magnesium phosphate cement with high strength and degradability for bone regeneration*. Acta biomaterialia, **2008**, 4(6), p. 1873.
85. L.M. Grover, U. Gbureck, D. Farrar and J. Barralet *Adhesion of a novel calcium phosphate cement to cortical bone and several common biomaterials*. Key Engineering Materials, **2006**. 309, p. 849.
86. C. Liu, *Inorganic bone adhesion agent and its use in human hard tissue repair* **2006**. Google Patents
87. L.V. Gulotta, D. Kovacevic, L. Ying, J.R. Ehteshami, S. Montgomery and S.A. Rodeo, *Augmentation of tendon-to-bone healing with a magnesium-based bone adhesive*. The American journal of sports medicine, **2008**, 36(7), p. 1290.
88. S. Thomopoulos, E. Zampiakos, R. Das, H.M. Kim, M.J. Silva, N. Havlioglu and R.H. Gelberman, *Use of a magnesium-based bone adhesive for flexor tendon-to-bone healing*. The Journal of hand surgery, **2009**, 34(6), p. 1066.
89. D. Gysau, *Füllstoffe: Grundlagen und Anwendungen*. 2. ed. **2006**, Vincentz Network, Hannover.
90. E. Hornbogen, G. Eggeler and E. Werner, *Werkstoffe: Aufbau und Eigenschaften von Keramik-, Metall-, Polymer- und Verbundwerkstoffen*. 10. ed. **2011**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
91. R. Danzer and T. Lube, *Werkstoffprüfung keramischer Werkstoffe—ein Überblick*. Proceeding Werkstoffprüfung, Werkstoff-Informationsgesellschaft mbH, **2004**, p. 245.
92. H. Salmang, R. Telle and H. Scholze, *Keramik*. 7. ed. **2006**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
93. M. Auras, *Der Werkstoff Gips*. ICOMOS–Hefte des Deutschen Nationalkomitees, **2015**, 50, p. 78.
94. N.E. Alderman, *Sterile plaster of paris as an implant in the infrabony environment: a preliminary study*. Journal of periodontology, **1969**, 40(1), p. 11.
95. L.F. Peltier, E.Y. Bickel, R. Lillo and M.S. Thein, *The use of plaster of Paris to fill defects in bone*. Annals of surgery, **1957**, 146(1), p. 61.
96. E. Edberg, *Some experiences of filling osseous cavities with plaster*. Acta chirurgica Scandinavica, **1930**, 67, p. 313.
97. *Gips-Datenbuch*. **2003**, Bundesverband der Gipsindustrie e. V., Darmstadt.
98. F. Wirsching, *Calcium sulfate*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Vol. 4. **2000**, Wiley- VCH, Weinheim.

99. G. Linck and H. Jung, *Über die Entwässerung und Wiederwässerung des Gipses*. Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, **1924**, 137(1), p. 407.
100. M. Nilsson, E. Fernandez, S. Sarda, L. Lidgren and J. Planell, *Characterization of a novel calcium phosphate/sulphate bone cement*. Journal of biomedical materials research, **2002**, 61(4), p. 600.
101. B.K. Tay, V.V. Patel and D.S. Bradford, *Calcium sulfate- and calcium phosphate- based bone substitutes: Mimicry of the mineral phase of bone*. Orthopedic Clinics of North America, **1999**, 30(4), p. 615.
102. D.A. Randolph, J.L. Negri, T.R. Devine and S. Gitelis, *Calcium sulfate controlled release matrix* **1998**. Google Patents
103. M.A. Rauschmann, T.A. Wichelhaus, V. Stirnal, E. Dingeldein, L. Zichner, R. Schnettler and V. Alt, *Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections*. Biomaterials, **2005**, 26(15), p. 2677.
104. K.C. Richelsoph, N.D. Webb and W.O. Haggard, *Elution behavior of daptomycin-loaded calcium sulfate pellets: a preliminary study*. Clinical orthopaedics and related research, **2007**, 461, p. 68.
105. M.V. Thomas and D.A. Puleo, *Calcium sulfate: Properties and clinical applications*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, **2009**, 88B(2), p. 597.
106. W.S. Pietrzak and R. Ronk, *Calcium sulfate bone void filler: A review and a look ahead*. Journal of Craniofacial Surgery, **2000**, 11(4), p. 327.
107. J.W. Frame, *Porous calcium sulphate dihydrate as a biodegradable implant in bone*. Journal of Dentistry, **1975**, 3(4), p. 177.
108. L.F. Peltier, *The use of plaster of Paris to fill defects in bone*. Clinical orthopaedics, **1960**, 21, p. 1.
109. L.F. Peltier and R. Jones, *Treatment of unicameral bone cysts by curettage and packing with plaster-of-Paris pellets*. The Journal of Bone & Joint Surgery, **1978**, 60(6), p. 820.
110. R. Lillo and L. Peltier, *The substitution of plaster of Paris rods for portions of the diaphysis of the radius in dogs*. Surgical forum, **1956**, 6, p. 556.
111. L. Peltier and D. Orn, *The effect of the addition of plaster of paris to autogenous and homogenous bone graft in dogs*. Surgical forum, **1956**, 8, p. 571.
112. C.D. Shaffer and G.R. App, *The use of plaster of Paris in treating infrabony periodontal defects in humans*. Journal of periodontology, **1971**, 42(11), p. 685.
113. S. Schnürer, U. Gopp, K.-D. Kühn and S. Breusch, *Knochenersatzwerkstoffe*. Der Orthopäde, **2003**, 32(1), p. 2.
114. M. Jarcho, *Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics*. Clinical orthopaedics and related research, **1981**, 157, p. 259.
115. M. Bohner, U. Gbureck and J. Barralet, *Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: A critical assessment*. Biomaterials, **2005**, 26(33), p. 6423.
116. U. Gbureck, J.E. Barralet, K. Spatz, L.M. Grover and R. Thull, *Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement*. Biomaterials, **2004**, 25(11), p. 2187.

117. R. Boistelle and F. Abbona, *Morphology, habit and growth of newberyite crystals (MgHPO<sub>4</sub> · 3 H<sub>2</sub>O)*. Journal of crystal growth, **1981**, 54(2), p. 275.
118. F. Bruchhausen, S. Ebel, E. Hackenthal and U. Holzgrabe, *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. 5 ed, W. Blaschek, F.v. Bruchhausen, S. Ebel, E. Hackenthal, R. Hänsel, H. U, K. Keller, J. Reichling, H. Rimpler, H. Schneemann, G. Schneider, and G. Wurm. Vol. 5. **2013**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
119. P. Bridge, *Archerite, (K,NH<sub>4</sub>) H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, a new mineral from Madura, Western Australia*. Mineralogical Magazine, **1977**, 41(3), p. 33.
120. D. Sutor, *The crystal and molecular structure of newberyite, MgHPO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O* Acta Crystallographica, **1967**, 23(3), p. 418.
121. D.J. Sutor, *Newberyite—its formation in human urinary calculi*. Nature, **1968**, 218(5138), p. 295.
122. E. Königsberger and L.C. Königsberger, *Biomineralization: medical aspects of solubility*. **2006**, John Wiley & Sons, Chichester.
123. C.M. Eulitz, S. Scheuermann and H.J. Thier, *Brockhaus ABC Chemie*. Vol. 2. **1965**, F.A. Brockhaus
124. T. Ishizaki, I. Shigematsu and N. Saito, *Anticorrosive magnesium phosphate coating on AZ31 magnesium alloy*. Surface and Coatings Technology, **2009**, 203(16), p. 2288.
125. E.L. Prien, *Composition and structure of urinary stone*. The American journal of medicine, **1968**, 45(5), p. 654.
126. U. Klammert, A. Ignatius, U. Wolfram, T. Reuther and U. Gbureck, *In vivo degradation of low temperature calcium and magnesium phosphate ceramics in a heterotopic model*. Acta biomaterialia, **2011**, 7(9), p. 3469.
127. U. Klammert, T. Reuther, M. Blank, I. Reske, J.E. Barralet, L.M. Grover, A.C. Kübler and U. Gbureck, *Phase composition, mechanical performance and in vitro biocompatibility of hydraulic setting calcium magnesium phosphate cement*. Acta biomaterialia, **2010**, 6(4), p. 1529.
128. F. Tamimi, D. Le Nihouannen, D.C. Bassett, S. Ibasco, U. Gbureck, J. Knowles, A. Wright, A. Flynn, S.V. Komarova and J.E. Barralet, *Biocompatibility of magnesium phosphate minerals and their stability under physiological conditions*. Acta biomaterialia, **2011**, 7(6), p. 2678.
129. G. Ulex, *CLXIII. On struvite, a new mineral*. Memoirs and Proceedings of the Chemical Society, **1845**, 3, p. 106.
130. D.P. Griffith, *Struvite stones*. Kidney International, **1978**, 13(5), p. 372.
131. C. Doelter, *Die Elemente und Verbindungen von: Ti, Zr, Sn, Th, Nb, Ta, N, P, As, Sb, Bi, V und H: Band III. Erste Abteilung*. 1 ed. Vol. 3. **2013**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
132. F. Abbona and R. Boistelle, *Growth morphology and crystal habit of struvite crystals (MgNH<sub>4</sub> PO<sub>4</sub> · 6 H<sub>2</sub>O)*. Journal of crystal growth, **1979**, 46(3), p. 339.
133. A.J. Dumanski, H. Hedelin, A. Edin-Liljegren, D. Beauchemin and R. McLean, *Unique ability of the Proteus mirabilis capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi*. Infection and immunity, **1994**, 62(7), p. 2998.
134. D.J. Cullen, *Mineralogy of nitrogenous guano on the Bounty Islands, SW Pacific Ocean*. Sedimentology, **1988**, 35(3), p. 421.

135. J.D. Doyle and S.A. Parsons, *Struvite formation, control and recovery*. Water Research, **2002**, *36(16)*, p. 3925.
136. F.L. Coe, A. Evan and E. Worcester, *Kidney stone disease*. Journal of Clinical Investigation, **2005**, *115(10)*, p. 2598.
137. J. Sökeland and I. Rübber, *Taschenlehrbuch Urologie*. 14 ed. **2007**, Thieme, Stuttgart.
138. R. McLean and J. Nickel, *Glycosaminoglycans and struvite calculi*. World journal of urology, **1994**, *12(1)*, p. 49.
139. M.I.H. Bhuiyan, D.S. Mavinic and R.D. Beckie, *A Solubility and thermodynamic study of struvite*. Environmental Technology, **2007**, *28(9)*, p. 1015.
140. E. Vorndran, A. Ewald, F.A. Müller, K. Zorn, A. Kufner and U. Gbureck, *Formation and properties of magnesium–ammonium–phosphate hexahydrate biocements in the Ca–Mg–PO<sub>4</sub> system*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, **2011**, *22(3)*, p. 429.
141. U. Klammert, E. Vorndran, T. Reuther, F.A. Müller, K. Zorn and U. Gbureck, *Low temperature fabrication of magnesium phosphate cement scaffolds by 3D powder printing*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, **2010**, *21(11)*, p. 2947.
142. D.A. Hall, R. Stevens and B.E. Jazairi, *Effect of water content on the structure and mechanical properties of magnesia-phosphate cement mortar*. Journal of the American Ceramic Society, **1998**, *81(6)*, p. 1550.
143. G. Mestres and M.-P. Ginebra, *Novel magnesium phosphate cements with high early strength and antibacterial properties*. Acta biomaterialia, **2011**, *7(4)*, p. 1853.
144. H.F. Kappert, K. Eichner, L. Borchers, K. Dermann, W. Finger, G. Gehre, J. Geis-Gerstorfer, H.W. Gundlach, R. Janda, T. Jung, K. Ludwig, P. Ohnamcht, M. Stümke, J. Viohl and D. Welker, *Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung*. 8 ed. Vol. 1. **2005**, Thieme, Stuttgart.
145. B. Baumann, C. Bertram, W. Braun, P. Drescher, J. Eulert, M.E. Fritzen, R. Fuhrmann, R.H.W. Funk, K. Heidel, C. Hendrich, A. Ince, B. Klosterhalfen, D.P. König, A.A. Kurth, F. Layher, J.F. Löhr, J.W.-P. Michael, T.K. Monsees, C. Niethard, H.-J. Pesch, K.M. Peters, C.P. Rader, S. Radke, A. Roth, K. Sander, N. Schütze, T. Sterner and R. Thull, *Fortbildung Osteologie*. Vol. 2. **2008**, Steinkopff-Verlag, Darmstadt.
146. R.Q. Frazer, R.T. Byron, P.B. Osborne and K.P. West, *PMMA: an essential material in medicine and dentistry*. Journal of long-term effects of medical implants, **2005**, *15(6)*.
147. B. Tiede, *Makromolekulare Chemie: Eine Einführung*. 3 ed. **2014**, Wiley VCH, Weinheim.
148. D. Lechner, K. Gehrke, E.H. Nordmeier, B.J. Schmitt, K.-H. Hahn, C. Lennartz, R. Heering, S. Jovanovic, K. Wittstock, S. Meyer, U. Schlotter and S. Cieplik, *Makromolekulare Chemie: Ein Lehrbuch für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler und Verfahrenstechniker*. 5 ed. **2014**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
149. H. Briehl, *Chemie der Werkstoffe*. 3 ed. **2014**, Springer Fachmedien, Wiesbaden.

150. M. Taira, H. Urabe, T. Hirose, K. Wakasa and M. Yamaki, *Analysis of photoinitiators in visible-light-cured dental composite resins*. Journal of Dental Research, **1988**, 67(1), p. 24.
151. J.W. Stansbury, *Curing dental resins and composites by photopolymerization*. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, **2000**, 12(6), p. 300.
152. J. Jakubiak, X. Allonas, J.P. Fouassier, A. Sionkowska, E. Andrzejewska, L.Å. Linden and J.F. Rabek, *Camphorquinone–amines photoinitiating systems for the initiation of free radical polymerization*. Polymer, **2003**, 44(18), p. 5219.
153. S. Lin-Gibson, S. Bencherif, J.A. Cooper, S.J. Wetzel, J.M. Antonucci, B.M. Vogel, F. Horkay and N.R. Washburn, *Synthesis and characterization of PEG dimethacrylates and their hydrogels*. Biomacromolecules, **2004**, 5(4), p. 1280.
154. J.M. Harris, *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*. **2013**, Springer Science and Business Media, New York.
155. J.K. Tessmar and A.M. Göpferich, *Customized PEG-derived copolymers for tissue-engineering applications*. Macromolecular Bioscience, **2007**, 7(1), p. 23.
156. F.M. Veronese and G. Pasut, *PEGylation, successful approach to drug delivery*. Drug Discovery Today, **2005**, 10(21), p. 1451.
157. P. Caliceti and F.M. Veronese, *Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly (ethylene glycol)–protein conjugates*. Advanced drug delivery reviews, **2003**, 55(10), p. 1261.
158. M. Sheth, R.A. Kumar, V. Davé, R.A. Gross and S.P. McCarthy, *Biodegradable polymer blends of poly (lactic acid) and poly (ethylene glycol)*. Journal of Applied Polymer Science, **1997**, 66(8), p. 1495.
159. M. Zhang, T. Desai and M. Ferrari, *Proteins and cells on PEG immobilized silicon surfaces*. Biomaterials, **1998**, 19(10), p. 953.
160. B. Sania, *Tailoring properties of biocompatible PEG-DMA hydrogels with UV light*. Material Sciences and Applications, **2012**, 3(6), p. 425.
161. K.S. Anseth, C.N. Bowman and L. Brannon-Peppas, *Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination*. Biomaterials, **1996**, 17(17), p. 1647.
162. K.T. Nguyen and J.L. West, *Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications*. Biomaterials, **2002**, 23(22), p. 4307.
163. J.A. Killion, L.M. Geever, D.M. Devine, J.E. Kennedy and C.L. Higginbotham, *Mechanical properties and thermal behaviour of PEGDMA hydrogels for potential bone regeneration application*. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, **2011**, 4(7), p. 1219.
164. U. Meier-Westhues, *Polyurethane: Lacke, Kleb- und Dichtstoffe*. **2007**, Vincentz Network, Hannover.
165. T. Schmitz-Günther, *Wenn wohnen krank macht: Schadstoffe erkennen, beseitigen, vermeiden*. **2009**, Südwest Verlag, München.
166. H.G. Elias, *Makromoleküle: Industrielle Polymere und Synthesen*. 6 ed. Vol. 3. **2009**, Wiley VCH, Weinheim.
167. Q. Liu, *Hydroxyapatite/polymer composites for bone replacement*. University of Twente. **1997**.

168. M. Ionescu, *Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes*. **2005**, *Rapra Technology*, Shrewsbury.
169. C.D. Heyes, J. Groll, M. Möller and G.U. Nienhaus, *Synthesis, patterning and applications of star-shaped poly (ethylene glycol) biofunctionalized surfaces*. *Molecular Biosystems*, **2007**, 3(6), p. 419.
170. R. Lomölder, F. Plogmann and P. Speier, *Selectivity of isophorone diisocyanate in the urethane reaction influence of temperature, catalysis, and reaction partners*. *Journal of Coatings Technology*, **1997**, 69(868), p. 51.
171. H. Götz, U. Beginn, C.F. Bartelink, H.J. Grünbauer and M. Möller, *Preparation of isophorone diisocyanate terminated star polyethers*. *Macromolecular Materials and Engineering*, **2002**, 287(4), p. 223.
172. N.M.K. Lamba, K.A. Woodhouse and S.L. Cooper, *Polyurethanes in Biomedical Applications*. **1997**, *CRC Press*, Boca Raton.
173. J.O. Hollinger, *An Introduction to Biomaterials*. 2 ed. **2011**, *CRC Press*, Boca Raton.
174. P.D. Dalton, C. Hostert, K. Albrecht, M. Moeller and J. Groll, *Structure and properties of urea-crosslinked star poly [(ethylene oxide)-ran-(propylene oxide)] hydrogels*. *Macromolecular Bioscience*, **2008**, 8(10), p. 923.
175. N.G. Walter, *Methods in Enzymology*. 1 ed. *Single Molecule Tools, Part A: Fluorescence Based Approaches: Fluorescence Based Approaches*. Vol. 472. **2010**, *Academic Press*, San Diego, Burlington, London.
176. M.V. Beer, C. Rech, S. Diederichs, K. Hahn, K. Bruellhoff, M. Möller, L. Elling and J. Groll, *A hydrogel-based versatile screening platform for specific biomolecular recognition in a well plate format*. *Analytical and bioanalytical chemistry*, **2012**, 403(2), p. 517.
177. C. Neuerburg, S. Recknagel, J. Groll, H. Reichel, M. Möller, A. Ignatius and R. Brenner, *RGD-Peptid augmentierte Hydrogelbeschichtung von Knochenimplantaten zur Reduktion der unspezifischen Zelladhäsion und Verbesserung der Implantatintegration*. *Chemistry*, 46(5), p. 200.
178. J. Groll, J. Fiedler, E. Engelhard, T. Ameringer, S. Tugulu, H.A. Klok, R.E. Brenner and M. Moeller, *A novel star PEG-derived surface coating for specific cell adhesion*. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **2005**, 74(4), p. 607.
179. P. Gasteier, A. Reska, P. Schulte, J. Salber, A. Offenhäusser, M. Moeller and J. Groll, *Surface grafting of PEO-based star-shaped molecules for bioanalytical and biomedical applications*. *Macromolecular Bioscience*, **2007**, 7(8), p. 1010.
180. A. Dhanasingh and J. Groll, *Polysaccharide based covalently linked multi-membrane hydrogels*. *Soft Matter*, **2012**, 8(5), p. 1643.
181. A. Dhanasingh, *sP (EO-stat-PO)-glycosaminoglycans (GAGs) hybrid-hydrogels for medical applications*. Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen. **2011**.
182. A. Dhanasingh, J. Salber, M. Moeller and J. Groll, *Tailored hyaluronic acid hydrogels through hydrophilic prepolymer cross-linkers*. *Soft Matter*, **2010**, 6(3), p. 618.
183. A. Böge, *Handbuch Maschinenbau: Grundlagen und Anwendungen der Maschinenbau-Technik*. 21 ed. **2012**, *Springer Fachmedien*, Wiesbaden.

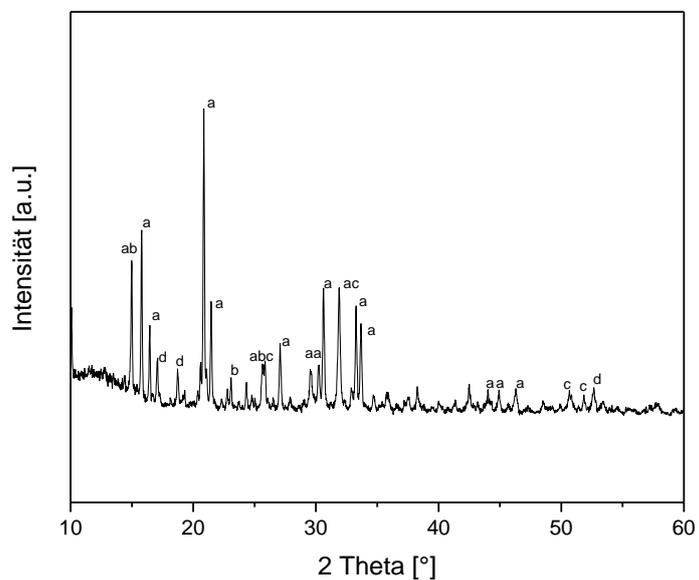
184. D. Askeland, *Materialwissenschaften*. 1 ed. **2010**, Spektrum Akademischer Verlag, Wiesbaden.
185. V. Läßle, *Einführung in die Festigkeitslehre: Lehr- und Übungsbuch*. 3 ed. **2012**, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden.
186. A. Dominik and D. Steinhilber, *Instrumentelle Analytik: Kurzlehrbuch und kommentierte Originalfragen für Pharmazeuten*. 2 ed. **2002**, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
187. E. Gallei, *Die innere Reflexions- oder ATR-Spektroskopie und ihre Anwendung in der Oberflächen-Chemie*. Chemie Ingenieur Technik, **1972**, 44(11), p. 722.
188. F.M. Collares, F.F. Portella, V.C.B. Leitune and S.M.W. Samuel, *Discrepancies in degree of conversion measurements by FTIR*. Brazilian oral research, **2014**, 28(1), p. 9.
189. J. Ferracane and E. Greener, *Fourier transform infrared analysis of degree of polymerization in unfilled resins—methods comparison*. Journal of Dental Research, **1984**, 63(8), p. 1093.
190. R. Petschick, *Röntgendiffraktometrie in der Sedimentologie*. Schriftenreihe der Deutschen Geologischen Gesellschaft, **2002**, 18, p. 99.
191. C. Beyer and J. Maasz, *Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie*. Pharmazie in unserer Zeit, **1987**, 16(1), p. 12.
192. P.D. File, *JCPDS International Center for Powder Diffraction Data*. Swarthmore, PA, **1989**.
193. D.A. Skoog and J.J. Leary, *Instrumentelle Analytik: Grundlagen - Geräte - Anwendungen*. Vol. 1. **2013**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
194. H. Worch, W. Pompe and W. Schatt, *Werkstoffwissenschaft*. 10 ed. **2011**, Wiley-VCH, Weinheim.
195. F. Eggert, *Standardfreie Elektronenstrahl-Mikroanalyse: mit dem EDX im Rasterelektronenmikroskop ; ein Handbuch für die Praxis*. **2005**, Books on Demand, Norderstedt.
196. H. Biermann and L. Krüger, *Moderne Methoden der Werkstoffprüfung*. **2014**, Wiley VCH, Weinheim.
197. C. Clarke and P. Aldons, *Isophorone diisocyanate induced respiratory disease (IPDI)*. Australian and New Zealand journal of medicine, **1981**, 11(3), p. 290.
198. C.I. Vallo, *Influence of filler content on static properties of glass-reinforced bone cement*. Journal of biomedical materials research, **2000**, 53(6), p. 717.
199. Z. Gao and A.H. Tsou, *Mechanical properties of polymers containing fillers*. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, **1999**, 37(2), p. 155.
200. B. Haworth, C.L. Raymond and I. Sutherland, *Polyethylene compounds containing mineral fillers modified by acid coatings. 2: Factors influencing mechanical properties*. Polymer Engineering & Science, **2001**, 41(8), p. 1345.
201. J.Z. Liang and R.K.Y. Li, *Mechanical properties and morphology of glass bead-filled polypropylene composites*. Polymer Composites, **1998**, 19(6), p. 698.
202. J.L. Drury and D.J. Mooney, *Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications*. Biomaterials, **2003**, 24(24), p. 4337.

203. Y. Khan, M.J. Yaszemski, A.G. Mikos and C.T. Laurencin, *Tissue engineering of bone: material and matrix considerations*. The Journal of Bone & Joint Surgery, **2008**, *90(Supplement 1)*, p. 36.
204. W. Habraken, J. Wolke and J. Jansen, *Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering*. Advanced drug delivery reviews, **2007**, *59(4)*, p. 234.
205. L.H. Sperling, *Interpenetrating polymer networks: an overview*, in *Advances in Chemistry*, D. Klemperer, L.H. Sperling, and L.A. Utracki. **1994**, ACS Publications, Washington D.C., p. 3.
206. R. Marx, H. Fischer, F. Niethard and D. Wirtz, *Bone coupling agent, layered adhesive system and method for making said coupling agent*. **2005**.
207. S.M. Kang, I. You, W.K. Cho, H.K. Shon, T.G. Lee, I.S. Choi, J.M. Karp and H. Lee, *One-step modification of superhydrophobic surfaces by a mussel-inspired polymer coating*. Angewandte Chemie International Edition, **2010**, *49(49)*, p. 9401.
208. M. Hashimoto, J. De Munck, S. Ito, H. Sano, M. Kaga, H. Oguchi, B. Van Meerbeek and D.H. Pashley, *In vitro effect of nanoleakage expression on resin-dentin bond strengths analyzed by microtensile bond test, SEM/EDX and TEM*. Biomaterials, **2004**, *25(25)*, p. 5565.
209. B. Kanter, *Osseointegration kalthärtender Knochenzemente im Schafmodell*. Ludwig-Maximilians-Universität München. **2014**.
210. R.Z. LeGeros, *Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates*. Clinical orthopaedics and related research, **2002**, *395*, p. 81.
211. I. Sideridou, V. Tserki and G. Papanastasiou, *Effect of chemical structure on degree of conversion in light-cured dimethacrylate-based dental resins*. Biomaterials, **2002**, *23(8)*, p. 1819.
212. G. Eliades, G. Vougiouklakis and A. Caputo, *Degree of double bond conversion in light-cured composites*. Dental Materials, **1987**, *3(1)*, p. 19.
213. A. Wisnewski, Q. Liu, J. Liu and C. Redlich, *Glutathione protects human airway proteins and epithelial cells from isocyanates*. Clinical & Experimental Allergy, **2005**, *35(3)*, p. 352.
214. P.K. Mishra, H. Panwar, A. Bhargava, V.R. Gorantla, S.K. Jain, S. Banerjee and K.K. Maudar, *Isocyanates induces DNA damage, apoptosis, oxidative stress, and inflammation in cultured human lymphocytes*. Journal of biochemical and molecular toxicology, **2008**, *22(6)*, p. 429.
215. H. Goswami, *Cytogenetic effects of methyl isocyanate exposure in Bhopal*. Human genetics, **1986**, *74(1)*, p. 81.
216. Y.-K. Jhon, I.-W. Cheong and J.-H. Kim, *Chain extension study of aqueous polyurethane dispersions*. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, **2001**, *179(1)*, p. 71.
217. G. Böhm, Y. Ushakova, H.P. Alizai, T. Braunschweig, C. Lente, K.H. Heffels, J. Groll, U.P. Neumann and K. Junge, *Biocompatibility of PLGA/sP(EO-stat-PO)-coated mesh surfaces under constant shearing stress*. European Surgical Research, **2011**, *47(3)*, p. 118.

218. C. Neuerburg, S. Recknagel, J. Fiedler, J. Groll, M. Moeller, K. Bruellhoff, H. Reichel, A. Ignatius and R.E. Brenner, *Ultrathin sP(EO-stat-PO) hydrogel coatings are biocompatible and preserve functionality of surface bound growth factors in vivo*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **2013**, *24(10)*, p. 2417.
219. A.T. Metters, K.S. Anseth and C.N. Bowman, *Fundamental studies of a novel, biodegradable PEG-b-PLA hydrogel*. *Polymer*, **2000**, *41(11)*, p. 3993.

# Anhang

---



Anhang I: Diffraktogramm des hergestellten Struvit-Rohpulvers. Enthalten sind die Phasen a: Struvit (PDF-Nr.: 15-0762), b: Farringtonit (PDF-Nr.: 33-0876), c: Newberyit (PDF-Nr.: 35-0780) und d: nicht eindeutig zu zuordnen.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematischer Aufbau des Knochens [21].	6
Abb. 2:	Struktureller Aufbau einer Klebefuge: 1: Fügeteil, 2: Fügeteil-Oberflächenschicht, 3: grenzschichtnahe Klebeschicht und 4: Klebeschicht [42].	11
Abb. 3:	Polymerbildung durch radikalische Polymerisation. A: Kettenstart durch Angriff des Radikals $R\cdot$ auf die $C=C$ -Doppelbindung des Monomers. B: Kettenwachstum durch Angreifen des in der Startreaktion gebildeten Radikals an einem weiteren Molekül. C: Kettenabbruch durch Rekombination. Entweder durch Rekombination zweier Radikale (oben) oder Inhibition durch Sauerstoff (unten). X entspricht dem Rest des PEGDMA-Moleküls.	19
Abb. 4:	Strukturformeln des Initiatorsystems Kampherchinon (CQ, Radikalbildner) und $N,N,N',N'$ -Tetramethylethylendiamin (TEMED, Polymerisationskatalysator).	20
Abb. 5:	A: Bildung des CQ-Triplet (*= angeregter Zustand) durch energiereiche Strahlung. B: Bildung des CTC zwischen CQ und TEMED (vereinfachte Darstellung mit Rest R). C: Bildung zweier Radikal-Spezies aus dem CTC durch Elektronen- und Protonenübertragung von TEMED (vereinfachte Darstellung mit Rest R) auf CQ. Links: CQ-Radikal. Rechts: Aminoalkyl-Radikal [151]	21
Abb. 6:	PEGDMA-Monomer und vernetzte PEGDMA-Struktur, nach Polymerisation mit energiereicher Strahlung bei Vorhandensein eines Photoinitiators.	23
Abb. 7:	Schematische Darstellung der häufigsten Reaktionen von Isocyanat mit einer A: Hydroxylgruppe zu Urethan, B: Aminogruppe zu Harnstoff unter Abspaltung von $CO_2$ und C: Carbonsäuregruppe zu Amid unter Abspaltung von $CO_2$ . Reaktion zweier Isocyanatgruppen untereinander bei Vorhandensein eines Katalysators zu D: Uretidion, E: Carbodiimid unter Bildung von $CO_2$ [164]	24
Abb. 8:	Schematische Darstellung von NCO-sP(EO-stat-PO) (links) und der einzelnen Bausteine (rechts). Y und Z sind zufällig verteilt und liegen im Verhältnis 4:1 vor [174, 176].	27
Abb. 9:	Herstellung der Knochenplättchen. A: Sägen der Diaphyse in Scheiben und Entfernen des Knochenmarks. B: Sägen der ringförmigen Knochenscheiben in 0,5 bis 1 cm dicke Plättchen. C: Schleifen der Plättchen mit SiC-Nassschleifpapier der Körnung P80 in die gewünschte Größe von ca. 1 cm x 2 cm x 0,5 cm.	36
Abb. 10:	Arbeitsschritte zur Herstellung der Prüfkörper für den Abscherversuch auf Knochenplättchen. A: Platzieren des Knochenplättchens in der Vorrichtung. B: Fixieren mit Metallscheibe. C: Prüfkörper.	38

Abb. 11:	Schematische Darstellung des Druckversuches. Die Kraft $F$ wirkt orthogonal zur Querschnittsfläche $A$ . Der Quader der Ausgangslänge $l_0$ wird um den Betrag $\Delta l$ gestaucht.....	39
Abb. 12:	Aufbau des 3-Punkt-Biegeversuchs. ....	41
Abb. 13:	Schematischer Aufbau des Abscherversuches. Die eingezeichnete Versagenslinie entspricht kohäsivem Bruchverhalten. ....	42
Abb. 14:	Schematische Darstellung des Strahlenganges und Bragg'sche Bedingung [191]. ....	45
Abb. 15:	Biegefestigkeiten der Proben mit den Füllstoffen A: Calciumsulfat-Dihydrat, B: Newberyit und C: Struvit. Die Bestimmung der Biegefestigkeit erfolgte initial sowie nach Lagerung in PBS nach 1d und 7d. ....	50
Abb. 16:	Klebefestigkeiten im Abscherversuch der Proben mit A: Calciumsulfat-Dihydrat, B: Newberyit und C: Struvit. Die Klebefestigkeit im Abscherversuch wurde jeweils initial sowie nach Lagerung in PBS nach 1d und 7d bestimmt. ....	53
Abb. 17:	Mikroskopische Aufnahmen von Proben mit Calciumsulfat-Dihydrat Füllern nach dem Abscherversuch. A: Referenz, Lagerungszeitraum 0d. B: Probe enthält 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 0d. C: Referenz, Lagerungszeitraum 7d. D: Probe enthält 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 7d. ....	56
Abb. 18:	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Element-verteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Calciumsulfat-Dihydrat, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Phosphor, D: Schwefel und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung stellt das topographische Auftreten von $K\alpha_1$ für die jeweiligen Elemente dar. ....	57
Abb. 19:	Prüfkörper mit Newberyit als Füllstoff nach erfolgtem Abscherversuch bei 7-tägiger Lagerung in PBS. Die Aufnahme zeigt eine Referenzprobe (A), eine Probe mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) (B), eine Probe mit je 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/IPDI (C) und eine Probe mit 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) (D). ....	59
Abb. 20:	Beispiele mikroskopischer Aufnahmen von Proben der Serie mit Newberyit Füllern. Referenz mit A:Lagerungszeitraum 0d und B: Lagerungszeitraum 7d; 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) mit C: Lagerungszeitraum 0d und D: Lagerungszeitraum 7d; 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/20 Gew.-% IPDI mit E: Lagerungszeitraum 0d und F: Lagerungszeitraum 7d; 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) mit G: Lagerungszeitraum 0d und H: Lagerungszeitraum 7d. ....	60
Abb. 21:	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Element-verteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer Referenzprobe mit	

- dem Füllstoff Newberyit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente. ....62
- Abb. 22: Verteilungsanalyse der Elemente der Serie mit Füllstoff Newberyit im Klebeareal. Getestet wurde eine Probe mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/20 Gew.-%IPDI. ....63
- Abb. 23: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Newberyit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilungsbilder von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente. ....64
- Abb. 24: Mikroskopische Aufnahmen von Proben der Serie mit Struvit Füllern nach dem Abscherversuch. A: Referenz, Lagerungszeitraum 0d. B: 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 0d. C: Referenz, Lagerungszeitraum 7d. D: 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO), Lagerungszeitraum 7d. ....65
- Abb. 25: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (A), Elementverteilung (C-E) und Elementverteilungsanalyse im Klebeareal (B) einer 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)-enthaltenden Probe mit dem Füllstoff Struvit, nach Lagerung für 7 Tage in PBS und anschließendem Abscherversuch. Elementverteilung von C: Calcium, D: Magnesium und E: Kohlenstoff im Elektronenbild (A). Die Elementverteilung zeigt das topographische Auftreten von  $K\alpha_1$  für die jeweiligen Elemente. ....66
- Abb.: 26: Röntgendiffraktogramme der Referenz sowie 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) vor und nach Lagerung in PBS. A: Calciumsulfat-Dihydrat (PDF-Nr.: 33-0311), B: Newberyit (PDF-Nr.: 35-0780), C: Struvit (PDF-Nr.: 15-0762). ....67
- Abb. 27: Röntgendiffraktogramme mit Calciumsulfat-Dihydrat als Füllstoff nach 7-tägiger Lagerung in PBS. Die Hauptpeaks der enthaltenen Phasen sind a: Calciumsulfat Dihydrat (PDF-Nr.: 33-0311), b: Bruschit (PDF-Nr.: 11-0293 bzw. 09-0077), c: NaCl (PDF-Nr.: 01-0994) und d: Oktacalcium Hydrogenphosphat Hydrat (PDF-Nr.: 26-1056). ....68
- Abb. 28: Röntgendiffraktogramme mit Newberyit als Füllstoff, ohne Lagerung in PBS. Die Peaks sind Newberyit (PDF-Nr.: 35-0780) zuzuordnen. ....69
- Abb. 29: IR-Spektrum einer Probe mit dem Füllstoff Newberyit und 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) vor und nach Aushärtung mittels energiereicher Strahlung. \* entspricht der Carbonyl-Schwingung, # entspricht der Schwingung der methacrylischen Doppelbindung. ....71

Abb. 30:	Umsetzungsgrade der Methacrylatbindung von Proben mit den Füllstoffen Calciumsulfat-Dihydrat, Newberyit und Struvit. ....	71
Abb. 31:	IR-spektroskopische Veränderung des NCO-Peaks durch Lagerung in PBS. A: Veränderung des NCO-Peaks der Testsubstanzen mit dem Füllstoff Newberyit mit 20 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO)/20 Gew.-% IPDI über den Lagerungszeitraum von 7 Tagen. B: Veränderung des NCO-Peaks der Testsubstanzen mit dem Füllstoff Newberyit und 40 Gew.-% NCO-sP(EO-stat-PO) über den Lagerungszeitraum von 24 h.....	72

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Mischungsverhältnisse der flüssigen Phase mit verschiedenen keramischen Füllstoffen.....	32
<b>Tabelle 2:</b> Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Calciumsulfat-Dihydrat, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit $\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (7,15 g). Alle Angaben in Gew.-%.....	33
<b>Tabelle 3:</b> Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Newberyit, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit $\text{MgHPO}_4 \times 3 \text{H}_2\text{O}$ . Alle Angaben in Gew.-%.....	34
<b>Tabelle 4:</b> Rezeptur der flüssigen Phasen für Proben mit dem Füllstoff Struivit, bei einem Ansatz von 6,5 g der flüssigen Phase. Mischungs-Verhältnis 1,1:1 mit $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ . Alle Angaben in Gew.-%.....	34

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Uwe Gbureck für die Überlassung meines Dissertationsthemas sowie Laura Wistlich. Vielen Dank für die nette Betreuung und die vorbildliche, fachkompetente Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Isabell Biermann für ihre Hilfe im Labor bedanken sowie bei allen Mitarbeitern des FMZ, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Vielen Dank auch an die Metzgerei Edwin Strauß für die Bereitstellung des in meiner Arbeit verwendeten Knochens und an Tanja Stutz für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Kübler als Korreferenten dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt hat. Vielen Dank an meine Eltern, Pateneltern sowie Heike, Johanna und Basti.

**Vielen Dank!**