

Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als  
Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und  
PEEK-Implantaten

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tycho Zimmermann  
aus Schorndorf

Datum der Promotion: 23.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abstract (Deutsch)</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>Abstract (Englisch)</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                      | <b>3</b>  |
| <b>1. Einleitung/Fragestellung</b> .....                                | <b>4</b>  |
| <b>2. Material und Methodik</b> .....                                   | <b>10</b> |
| <b>3. Ergebnisse</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>4. Diskussion</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>5. Literaturverzeichnis</b> .....                                    | <b>25</b> |
| <b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....                               | <b>29</b> |
| <b>Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation</b> ..... | <b>30</b> |
| <b>Auszug aus der Journal Summary List</b> .....                        | <b>31</b> |
| <b>Druckexemplar der ausgewählten Publikation</b> .....                 | <b>32</b> |
| <b>Lebenslauf</b> .....   | <b>41</b> |
| <b>Publikationsliste</b> .....  | <b>42</b> |
| <b>Danksagung</b> .....   | <b>43</b> |

## Abstract (Deutsch)

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Hypothese, dass bei direktem Kontakt eines neu entwickeltes Knochenersatzmaterial auf PLA/Mg-Basis in Form eines „Bone Rings“ mit dentalen Implantaten aus Titan im Vergleich zu elektrochemisch inerten Implantaten aus dem Hochleistungspolymer PEEK eine Erhöhung der Degradationsrate durch galvanische Kopplung, gemessen an Hand der Wasserstoffentwicklung des Magnesiumanteils, festgestellt werden kann. Ferner bestand das Ziel, die Degradationsweise der Probenkörper *in vitro* zu dokumentieren und zu evaluieren.

Die Probekörper in Form sog. Bone Rings wurden hergestellt, indem mit PLA umhüllte sphärischen Magnesiumpartikel zu zylindrischen Pellets gepresst wurden, in deren zentraler Bohrung jeweils ein Implantatkörper eingeschraubt wurde. Dabei wurden drei Bone Rings mit Titanimplantaten verbunden und drei weitere mit elektrochemisch inerten Implantaten aus PEEK. Die Probekörper wurden für 30 Tage bei physiologischer Temperatur in Zellkulturmedium inkubiert. Dabei wurde der bei der Magnesiumdegradation freiwerdende Wasserstoff mittels über den Proben stehender umgekehrter Büretten aufgefangen und dessen Volumen bestimmt, um Rückschlüsse über die Degradationsgeschwindigkeit zu ziehen. Nach Versuchsende wurden die Probekörper in PMMA eingebettet zur Hälfte beschliffen und deren Erscheinungsform mikrooptisch und elektronenmikroskopisch dokumentiert.

Im Rahmen der Limitationen der Versuchsanordnung kam es nicht zu einer galvanischen Verstärkung der Degradationsgeschwindigkeit der PLA/Mg-Probekörper durch den direkten Kontakt mit den Titanimplantaten im Vergleich zu elektrochemisch inerten Implantaten. Bezogen auf das Risiko einer unerwünschten galvanischen Kopplung besteht also keine Einschränkung in der eventuellen klinischen Verwendung des Verbundmaterials. Damit besteht ein klarer Vorteil im Vergleich zu reinem Magnesium und seinen Legierungen Nach den ersten drei Tagen ist die Degradation des Magnesiumanteils verlangsamt und gleichmäßig im Vergleich zu reinem Magnesium, was klinisch erwünscht ist. Zum Versuchsende zeigten die in PLA eingebetteten Magnesiumpartikel eine Stratifizierung. Ferner konnte die Bildung von konfluierenden Poren mikroskopisch dokumentiert werden. Die beobachtete Bildung von Porositäten ist möglicherweise von Vorteil für die Blutversorgung und Osteokonduktivität des Aufbaumaterials. Um die hier diskutierten, potentiell vorteilhaften Aspekte zu untermauern, sind weitere entsprechende Studien notwendig, insbesondere Zellkulturversuche und Beobachtungen über einen längeren Zeitraum.

## Abstract (English)

The aim of the present study was the evaluation of the hypothesis, that direct contact between a newly developed PLA/Mg bone augmentation material in the form of bone rings and titanium implants leads to an increase of degradation rate compared to an electrochemically inert implant made of the high-performance polymer PEEK through galvanic coupling, as measured by hydrogen evolution. Furthermore the *in vitro* degradation characteristics of the test specimens were to be documented and evaluated.

The test specimens were manufactured into so called bone rings by pressing PLA-coated spherical magnesium particles to cylindrical pellets and inserting one implant each into a centrally located borehole. Three of the bone rings were combined with titanium implants and another three were combined with PEEK implants. The test specimens were incubated for 30 days in cell medium at physiological temperature. The hydrogen released by the magnesium degradation was collected via inverted burettes placed above the specimens. The measured volume of evolved hydrogen served as an indicator of magnesium corrosion speed. After conclusion of the experiment the test specimens were invested in PMMA and ground to cross sections. The appearance was recorded using optical and scanning electron microscopy.

Within the limitations of the experimental design no difference in degradation speed due to galvanic coupling between titanium and PLA/Mg in direct contact could be determined as compared to the electrochemically inert control group upon conclusion of the experiment. Regarding the risk of an undesirable galvanic coupling there are consequently no restrictions to be observed in a clinical application. This constitutes a marked benefit compared to pure magnesium and its alloys.

After the first three days the degradation of the magnesium component slowed down and was more or less uniform compared to pure magnesium, which is desirable in a clinical setting. At the end of the experiment the magnesium particles embedded in the PLA matrix showed signs of stratification. Furthermore, the development of confluent pores could be documented microscopically. The observed porosities could be advantageous for the blood supply and osteoconductivity of the bone replacement material. To further support the potentially beneficial aspects discussed herein, further studies are necessary, particularly cell culture tests and tests over a longer period.

## Abkürzungsverzeichnis

ANOVA *Analysis of variance/Varianzanalyse*

HEPES *2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure*

Mg *Magnesium*

NaHCO<sub>3</sub> *Natriumhydrogencarbonat*

PBS *Phosphate Buffered Saline*

PEEK *Polyetheretherketon*

PLA *Polylactic acid/Polylactid*

PMMA *Polymethylmethacrylat*

POM *Polyoxymethylen*

REM *Rasterelektronenmikroskop*

SBF *Simulated Body Fluid/Simulierte Körperflüssigkeit*

SiC *Siliciumcarbid*

THF *Tetrahydrofuran*

## 1. Einleitung/Fragestellung

Die vorliegende Dissertationsschrift ist Teil einer Publikationspromotion und beruht auf folgender vorausgegangener Publikation des Autors:

Zimmermann T, Ferrandez-Montero A, Lieblich M, Ferrari B, González-Carrasco JL, Müller WD, et al. In vitro degradation of a biodegradable polylactic acid/magnesium composite as potential bone augmentation material in the presence of titanium and PEEK dental implants. *Dent Mater.* 2018;34(10):1492–500. doi: 10.1016/j.dental.2018.06.009.

Die Verwendung von Implantaten zum Ersatz von Zähnen bei Zahnverlust und zur Verankerung von herausnehmbarem Zahnersatz gehört mittlerweile zu den Standardverfahren in der Zahnmedizin und wird als integraler Bestandteil der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde bezeichnet (DGZMK, 2005).

Der Prozentsatz insbesondere der älteren Patienten mit vorhandenem implantatgetragenem Zahnersatz nimmt in Deutschland von Jahr zu Jahr zu. So wurde in der vierten deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) im Jahre 2005 bei 2,6% der untersuchten Senioren (Alter: 65-74 Jahre) implantatgetragener Zahnersatz vorgefunden, im Vergleich zu 0,7% acht Jahre zuvor (Micheelis et al., 2006). In der fünften deutschen Mundgesundheitsstudie im Jahre 2014 wurden bereits bei 8,1% der Senioren der Stichprobe implantatgetragener Zahnersatz vorgefunden (Jordan and Micheelis, 2016). Eine weitere Zunahme ist zu erwarten, da die Implantatversorgung gegenüber ihren herkömmlichen Alternativen große Vorteile aufweist. So können zum Beispiel Einzelzahnücken ohne Schädigung der Nachbarzähne geschlossen werden, da es bei der Verwendung von Implantatkronen anders als bei den herkömmlich verwendeten Brücken nicht zu einem traumatischem Hartschubstanzverlust durch die Präparation der Pfeilerzähne kommt. Bei zahnlosen Patienten kann eine hervorragende Retention, Funktionalität und eine Schonung der oralen Mukosa und des knöchernen Prothesenlagers erreicht werden, was zu einem verbesserten Tragekomfort führt. Im Falle einer verkürzten Zahnreihe wird durch die Verwendung von Implantaten eine festsitzende Versorgung überhaupt möglich, die konventionelle Versorgung dagegen besteht aus der Eingliederung einer herausnehmbaren, teilweise schleimhautgelagerten Modellgussprothese.

Einschränkend muss gesagt werden, dass der positive Einfluss verschiedener implantatprothetischer Versorgungen auf Indikatoren der Patientenzufriedenheit nicht zweifelsfrei

nachgewiesen werden konnten (AL-Omiri et al., 2005; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009).

Bei implantatgetragenen festsitzenden Versorgung bei zahnlosen Patienten wird in einem systematischen Review eine Überlebensrate von 98,42% nach 5 Jahren und von 96,86% nach 10 Jahren berichtet (Papaspyridakos et al., 2014). Eine Meta-Analyse der publizierten Überlebensraten und Komplikationsraten bei festsitzenden implantatgetragenen Versorgung jeder Art ergab eine geschätzte Überlebensrate von 95,6% nach 5 Jahren und 93,1% nach 10 Jahren. Dabei kam es jedoch bei 33,6% der Patienten im Laufe der ersten 5 Jahre zu biologischen oder technischen Komplikationen. Dabei spielten die Periimplantitis und Weichgewebekomplikationen mit 8,5% die zweitgrößte Rolle nach den Verblendfrakturen (Pjetursson et al., 2012). Trotz der genannten Erfolge und Vorzüge besteht also weiterhin Forschungs- und Entwicklungsbedarf, um die Überlebensrate von Implantaten und deren Suprastrukturen zu erhöhen, insbesondere was biologische Komplikationen betrifft.

Des Weiteren sind wissenschaftliche Bestrebungen im Gange, das Indikationsspektrum der Versorgung zu erweitern, so dass Patienten, denen bisher eine Implantatversorgung aus medizinischen Gründen versagt blieb, in den Genuss der höheren Lebensqualität kommen können, die implantatgetragener Zahnersatz mit sich bringt. Dies betrifft insbesondere Patienten mit bestimmten systemischen Vorerkrankungen wie Diabetes und solche mit fortgeschrittenem altersbedingtem Abbau des Kieferknochens, die nach aktuellem Stand eine relative Kontraindikation darstellen (Donos and Calciolari, 2014).

Im Bereich des Kieferknochens ist das zur Verfügung stehende Knochenvolumen, das als Implantatbett dienen kann, durch anatomische Strukturen begrenzt. Dies sind im Wesentlichen im Oberkiefer die Nasenhöhle und der Sinus maxillaris, im Unterkiefer der Nervus mandibularis. Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter oder bei lange zurückliegenden Zahnverlust baut sich der Alveolarkamm als Folge fehlender physiologischer und/oder unphysiologischer Belastung durch schleimhautgetragenen Zahnersatz nach und nach ab. Infolgedessen schwindet auch das für die Implantatinsertion zur Verfügung stehende Knochenvolumen, bis zu dem Punkt, in dem eine Implantation ohne Verletzung von Nachbarstrukturen ohne Weiteres nicht mehr möglich erscheint.

Bei der Knochenaugmentation wird das im Patientenmund verfügbare Knochenvolumen vor oder während der Implantation künstlich vergrößert (oder erweitert), um ein Implantat ausreichender Dimension aufnehmen zu können. Zur Verfügung stehen unterschiedliche Methoden (Horowitz et al., 2014).

Zum einen wird die Augmentation mit körpereigenem Knochenmaterial (autogen), das meist zeitgleich zur Implantation in einem anderen Operationsgebiet, etwas dem Beckenknochen gewonnen wird, vorgenommen. Zum anderen können Knochenersatzmaterialien zur Verwendung kommen. Diese können synthetisch hergestellt werden (alloplastisch), oder aber tierischen (xenogenen) oder menschlichen (allogenen) Ursprungs sein. Autogenes Knochenmaterial bietet den Vorteil ausgezeichneter Akzeptanz und Volumenstabilität. Gleichwohl ist zu dessen Gewinnung die Eröffnung eines zweiten Operationsgebiets notwendig und es steht nur in begrenzter Menge zur Verfügung. Unter den xenogenen Materialien haben sich Präparate porcinen oder bovinen Ursprungs in Form von Granulat etabliert. Diese haben den Vorteil, dass sie in praktisch unbegrenzter Menge zur Verfügung stehen. Nachteile betreffen den Tierschutz, die Immunakzeptanz, die Gefahr der Übertragung von Krankheiten sowie religiös-ethische Bedenken. Alloplastische Materialien lassen sich ebenfalls in unbegrenzter Menge produzieren. Ethische Erwägungen wie bei den xenogenen Materialien spielen dabei keine Rolle. Eine Übertragung von Krankheiten kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Komplikationsrate bei der Anwendung von Knochenaugmentationstechniken allerdings höher als beim Verzicht auf Augmentationsmaßnahmen (Esposito et al., 2009).

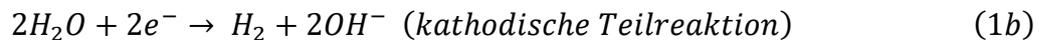
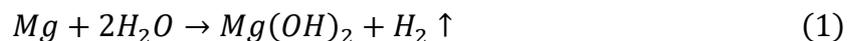
Mit Kenntnis der Vorteile und des Potentials alloplastischer Knochenersatzmaterialien ist es nicht verwunderlich, dass wissenschaftliche Bestrebungen im Gange sind, bessere Alternativen zu den derzeit verwendeten alloplastischen Knochenersatzmaterialien zu finden. Dies betrifft sowohl die Wahl des Materials selbst, als auch dessen Konsistenz, Form und Einbringmethode. Die alloplastischen Materialien  $\beta$ -Tricalciumphosphat, bioaktives Glas und Hydroxylapatit finden klinisch am häufigsten Verwendung (Draenert et al., 2014). Das ideale Knochenaufbaumaterial scheint allerdings noch nicht gefunden worden zu sein. Deshalb sind alloplastische Knochenersatzmaterialien aus den verschiedensten Materialien und Materialkombinationen Gegenstand aktueller Forschungen, darunter Knochenersatzmaterialien aus Magnesium und seinen Legierungen (Luthringer et al., 2014; Peron et al., 2017) sowie weiteren degradierbaren Metallen wie Zink (Sikora-Jasinska et al., 2017a) und Eisen (Sikora-Jasinska et al., 2017b), wie auch aus biologisch abbaubaren Polymeren (Sheikh et al., 2015), unter anderem auf der Basis von Polylactiden (PLA) (Narayanan et al., 2016).

Reines Magnesium als potentiell alloplastisches Knochenersatzmaterial bietet die Vorteile einer hervorragenden Biokompatibilität (Saris et al., 2000) und knochenähnlicher mechanischer Eigenschaften (Tabelle 1), die allerdings bei der Verwendung als Knochenersatzmaterial im Gegensatz zu orthopädischen Anwendungen eine untergeordnete Rolle spielen.

Tabelle 1 – Vergleich ausgewählter werkstoffkundlicher Eigenschaften von Knochen, Magnesium und Titanlegierung, nach (Peron et al., 2017), mit Genehmigung. Im Vergleich zum konventionell verwendeten Titan weist das Magnesium knochenähnlichere mechanische Eigenschaften auf.

| Eigenschaften                          | Knochen | Magnesium | Ti-Legierung |
|--|---------|-----------|--------------|
| Dichte (g/cm <sup>3</sup> )            | 1,7-2,0 | 1,74-2,0  | 4-4,5        |
| E-Modul (MPa)                          | 3-20    | 41-45     | 110-117      |
| Zugfestigkeit (MPa)                    | 80-150  | 170-270   | 930-1140     |
| Druckfestigkeit (MPa)                  | 130-180 | 65-100    | 758-1117     |
| Bruchdehnung (%)                       | 1-7     | 6-20      | 8-15         |
| Bruchzähigkeit (MPa m <sup>1/2</sup> ) | 3-6     | 15-40     | 55-115       |

Nachteile betreffen die Tendenz zu schneller, ungleichmäßiger Korrosion (besonders in der Anwesenheit von Chloriden in einer Konzentration über 30 mmol/L; physiologisch: 150 mmol/L (Witte et al., 2008)), die Alkalisierung des Elektrolyten und die reaktionsbedingte Produktion von großen Volumen an Wasserstoffgas entsprechend der Gleichung 1 (Atrens et al., 2011).



Dieser Wasserstoff kann sich in Form von Gasblasen im Knochen und unterhalb der (Schleim-) haut ansammeln und zumindest temporär die Einheilung des Implantats verzögern (Kraus et al., 2012; Kuhlmann et al., 2013). Die Geschwindigkeit der Wasserstoffentwicklung ist gemäß Gleichung 1 gleichbedeutend mit der Korrosionsgeschwindigkeit. Sie wird deshalb im Rahmen von *in vitro* Versuchen gemessen und als Maß für die Degradationsgeschwindigkeit verwendet. Sowohl die Korrosionsgeschwindigkeit als auch die damit einhergehende Wasserstoffbildung werden durch die gleichzeitige Anwesenheit eines edleren Metalles übermäßig gesteigert. Dies liegt an der Bildung eines galvanischen Elements, bei dem die bei der anodische Teilreaktion des Magnesiumabbaus freiwerdenden Elektronen durch eine katalytische Umsetzung an der Oberfläche des edleren Metalls in einer kathodischen Reaktion auf das Wassermolekül übertragen werden, wobei Wasserstoff und Hydroxydionen entstehen. Titan, das im Vergleich zu Magnesium das edlere Metall darstellt, kann auf diese Weise die Degradationsrate des Magnesiums stark erhöhen (Hou et al., 2017; Walter and Kannan, 2015). Bei der Koimplantation von Knochenersatzmaterialien aus Magnesium mit herkömmlichen Titanimplantaten ist daher die Gefahr gegeben, dass die durch zu schnelle Degradation, Gewebealkalisierung,

Spannungsrissskorrosion, Korrosionsermüdung (Peron et al., 2017) und Bildung von submukösen oder intramedullären Gasblasen (Dziuba et al., 2013; Kuhlmann et al., 2013) bedingten Komplikationen verstärkt auftreten. Insofern sind Lösungen gefragt, diese galvanische Kopplung zu reduzieren oder ganz zu verhindern, damit die Vorteile des Magnesiums beim Knochenaufbau sowie die Vorteile des Titans als Implantatmaterial kombiniert werden können.

PLA (polylactic acid), d.h. Polylactid oder umgangssprachlich Polymilchsäure, ist ein biologisch abbaubares Polymer, das auf Grund seiner werkstoffkundlich und physikalisch vorteilhaften Eigenschaften, wie ausreichende, anpassbare Festigkeit für lasttragende Anwendungen, gute Verarbeitbarkeit und Handhabbarkeit (Athanasiou et al., 1998; Farah et al., 2016; Nair and Laurencin, 2007; Narayanan et al., 2016) für den Einsatz als Knochenersatzmaterial gut geeignet ist. Darüber hinaus bietet die Verbindung den Vorzug, biologisch gut verträglich und abbaubar zu sein (Majola et al., 1991; Middleton and Tipton, 2000; Ramot et al., 2016), und ist somit eine für medizinische Zwecke sehr gut geeigneter Werkstoff (Nair and Laurencin, 2007). Allerdings ist die hydrolytische Degradation des PLA zu Milchsäure mit einer Ansäuerung, d.h. Verringerung des pH-Wertes der Umgebung verbunden (Athanasiou et al., 1998; Middleton and Tipton, 2000; Ramot et al., 2016), was den Heilungsprozess stören kann (Suganuma and Alexander, 1993). Zusätzlich führt die abbaubedingte Ansäuerung innerhalb des Implantats zu einer in der Regel unerwünschten katalytischen Erhöhung der Abbaugeschwindigkeit durch Esterspaltung (Middleton and Tipton, 2000). Eine zu hohe Degradationsgeschwindigkeit kann zu einer schnellen Akkumulation von Abbauprodukten führen, die die zellulären Kompensationsmechanismen überwältigen und somit die Biokompatibilität herabsetzen kann (Amini et al., 2011).

Die Kombination des PLA mit einem gleichermaßen degradierbaren Material, das aber im Gegensatz zu PLA eine Erhöhung des pH-Wertes bewirkt, könnte dazu genutzt werden, die in beiden Fällen auftretenden unphysiologischen Zustände zu kompensieren. Hier lag es nahe, eine Materialkombination aus PLA und Mg herzustellen. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist, Magnesiumpartikel ohne Oxidation in die PLA Matrix einzubringen, was unseren Koautoren am CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) in Madrid gelungen ist (Ferrandez et al., 2017). Dieses primär pulverförmige Verbundmaterial, besteht aus mikroskopisch kleinen, in PLA eingebetteten Magnesiumpartikeln, die die Säure, die bei der Degradation von PLA entsteht, abpuffern und damit die Biokompatibilität des PLA verbessern könnten. Abgesehen davon bietet die Herstellung eines Verbundmaterials den Vorteil, die mechanischen Eigenschaften besser an die jeweiligen Anwendungen anpassen zu können.

Dementsprechend wurde im Rahmen der vorliegenden Studie das gelieferte PLA/Mg-Pulver zu zylinderförmigen, mit einer zentralen Bohrung versehenen Körpern gepresst, die in dieser Form als Knochenaugmentationsmaterial in Verbindung mit der „Bone Ring“-Technik Verwendung finden könnten. Unter dieser innovativen Methode des Knochenaufbaus wird das Stabilisieren eines ringförmigen Blocks aus Knochenersatzmaterial durch die zeitgleiche Insertion des dentalen Implantats verstanden. Dies bietet den Vorteil eines einzeitigen Vorgehens, einer vereinfachten Handhabung und einer primären Stabilität des Augmentats. Das Verfahren wurde bereits mehrfach unter Anwendung von autogenem kortikalem Knochenmaterial beschrieben und mit vielversprechenden Resultaten untersucht (Fukuda et al., 2000; Giesenhagen et al., 2018; Giraddi and Saifi, 2017; Haga-Tsujimura et al., 2018; Jinno et al., 2018; Nakahara et al., 2017; Omara et al., 2016; Peñarrocha Diago et al., 2005).

PEEK (Polyetheretherketon) als Implantationsmaterial ist ein Hochleistungspolymer vergleichsweise geringer Dichte, der sich insbesondere dadurch auszeichnet, dass die Glasübergangstemperatur bei über 390°C liegt, was zum einen die Möglichkeit eröffnet, im Spritzgussverfahren verarbeitet werden zu können, gleichzeitig aber auch auf die sehr hohe Stabilität der Bindungen hinweist, was mit einer sehr hohen Widerstandsfähigkeit und Langlebigkeit verbunden ist. Vorzüge im Vergleich zu POM (Polyoxymethylen) sind die signifikant höhere Kriechfestigkeit sowie chemische Stabilität gegenüber auch aggressiven Lösungsmitteln, mit Ausnahme von konzentrierter Schwefelsäure. Außerdem kann die an sich schon relativ hohe Biegefestigkeit durch die Integration von Glas- bzw. Kohlefasern erhöht werden. Hier bietet sich die Möglichkeit, Bauteile mit Festigkeitseigenschaften herstellen zu können, die der jeweiligen Applikation angepasst sind (Schwitalla et al., 2017). PEEK ist bioinert und relativ hydrophob und muss, wenn es in die biologische Umgebung integriert werden soll, Oberflächenmodifiziert werden. Im Gegensatz zu Titan ist PEEK nicht elektrisch leitend und kann deshalb die Degradationsgeschwindigkeit von Magnesium nicht durch galvanische Kopplung erhöhen. Es eignet sich deshalb als Kontrolle für die vorliegende Fragestellung.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Untersuchung der Hypothese, ob bei direktem Kontakt eines neu entwickeltes Knochenersatzmaterial auf PLA/Mg-Basis in Form eines „Bone Rings“ mit dentalen Implantaten aus Titan im Vergleich zu elektrochemisch inerten Implantaten aus dem Hochleistungspolymer PEEK eine Erhöhung der Degradationsrate durch galvanische Kopplung, gemessen an Hand der Wasserstoffentwicklung des Magnesiumanteils, festgestellt werden kann. Ferner bestand das Ziel, die Degradationsweise der Probenkörper *in vitro* zu dokumentieren und zu evaluieren.

## 2. Material und Methodik

Als Ausgangsmaterial für die Herstellung der resorbierbaren Bone Ring Probekörper diente ein pulverförmiges Granulat, bestehend zu 30 Gewichtsprozent aus sphärischen Magnesium-Mikropartikeln, umhüllt von PLA (PLA 2003D, Nature-Works LLC, Minnetonka, USA) mit einem Gewichtsanteil von 70%. Das Pulver (im Folgenden: PLA/30Mg) wurde von unseren Coautoren am CSIC in Madrid hergestellt, indem die oberflächenmodifizierte Magnesiumpartikel mit in Tetrahydrofuran (THF) gelöstem PLA gemischt wurden und diese Mischung dann homogenisiert und getrocknet wurde. Die Herstellung wird in (Ferrandez et al., 2017) genauer beschrieben. Das Erscheinungsbild der PLA/30Mg-Partikel wurde mithilfe des Rasterelektronenmikroskops dokumentiert (SEM-FEG, Hitachi S-4800, Hitachi Corporation, Tokyo, Japan).

Sechs Portionen à 0,26 g des Magnesium-PLA-Pulvers wurden abgewogen und in einer Pelletpresse (Atlas Manual Hydraulic Press, Specac Limited, Kent, Großbritannien) mit einer Kraft von 10 Tonnen, d.h. einem Druck von 740 MPa, verpresst.

Die dabei durch Kaltverschweißung entstandenen sechs identischen PLA/30Mg Pellets hatten eine durchschnittliche Dicke von 1,51 mm und einen Durchmesser von 12,99 mm. Das Erscheinungsbild der Pelletoberfläche wurde mikroskopisch dokumentiert (Keyence VHX-5000, Keyence Corporation, Osaka, Japan).

In jede der sechs entstandenen PLA/30Mg-Scheiben wurde mit Hilfe einer Standbohrmaschine eine zentrale, durchgehende Bohrung mit einem Durchmesser von 3,6 mm gesetzt, um die Grundform eines Bone Rings herzustellen. In diese Bohrungen wurde jeweils ein Implantatkörper mit einem Durchmesser von 3,6 mm eingeschraubt, so dass Implantatschulter und Bone Ring bündig abschlossen. Es resultierte eine leichte Presspassung zwischen Implantatschulter und Bone Ring, so wie es bei der in vivo Anwendung der Bone Rings beschrieben ist. Drei der Bone Rings wurden auf diese Weise mit gefrästen Implantat-Sonderanfertigungen ( $\varnothing=3,6$ ; L=8mm) (Helmut Klingel GmbH, Pforzheim, Deutschland) aus Titan versehen, drei weitere mit Implantaten der gleichen Dimension aus reinem PEEK (VESTAKEEP®i4 R, Evonik Industries, Essen, Germany). Die so entstandenen Probekörper wurden gewogen (Sartorius BP221S, Sartorius AG, Göttingen) und unter dem Mikroskop bei niedriger Vergrößerung fotografiert (Keyence VHX-5000, Keyence Corporation, Osaka, Japan) (siehe Abb. 6**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die Oberfläche der Bone Rings wurde zusätzlich unter dem Rasterelektronenmikroskop (CamScan Maxim, CamScan Electron Optics, Cambridge, Großbritannien) analysiert. Die

Probenkörper, bestehend aus Implantat und Bone Ring wurden im Falle der Titanimplantate als Ti-1 bis Ti-3 und im Falle der PEEK-Implantate als PEEK-1 bis PEEK-3 bezeichnet und entsprechend markiert.

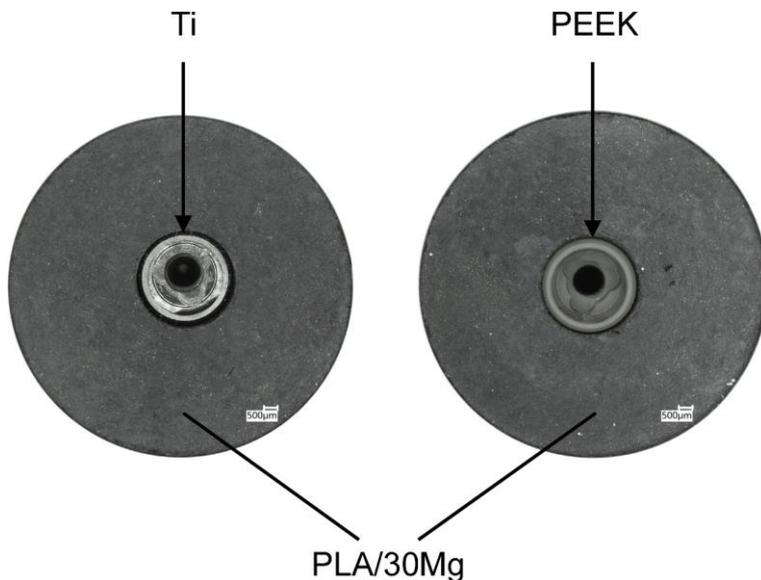


Abb. 1: Probekörper bestehend aus PLA/30Mg Bone Rings in Verbindung mit Implantaten aus Titan (links) und PEEK (rechts). (Zimmermann et al., 2018)

Als Elektrolyt wurde das Nährmedium McCoy's 5A modifiziertes Flüssigmedium (Biochrom GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Hauptbestandteile des Vollmediums sind in Tabelle 2 aufgeführt (Biochrom GmbH, 2018). Dem Medium wurde als zusätzlicher Puffer 6 g/l HEPES (2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure, Biochrom GmbH, Berlin, Deutschland) zugesetzt.

Tabelle 2 - Hauptbestandteile McCoy's 5A modifiziertes Flüssigmedium, Herstellerangaben

| Substanz   | Konzentration (mg / l) |
|--|------------------------|
| NaCl   | 6460                   |
| KCl  | 400                    |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O | 580                    |
| CaCl <sub>2</sub>                                  | 100                    |
| MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O               | 200                    |
| d-Glukose  | 3000                   |
| NaHCO <sub>3</sub>                                 | 2200                   |

Der Aufbau der Messzelle zur Erfassung des Volumens der Wasserstoffbildung wird in Abb. 2 und Abb. 3 gezeigt. Jeweils drei Probenkörper liegen dabei in drei benachbarten Wells zweier modifizierter 6-er Wellplatten. Pro Well ist jeweils ein weiteres benachbartes Well als Elektrolytreservoir verbunden. Die Probenkörper liegen direkt unterhalb der kopfüber stehenden skalierten Reagenzröhrchen mit einem Volumen von 15 ml. Dabei sind die Probenkörper bis auf einen kleinen Spalt von den umgedrehten Reagenzröhrchen umgeben. Die Wells wurden pro Probenkörper mit jeweils 30 ml des Elektrolyten befüllt. Die Reagenzröhrchen wurden mit Hilfe eines oben an der Spitze ansetzenden Schlauches mit Hilfe einer 20 ml Spritze evakuiert. Dabei steigt der Elektrolyt im Lumen des Reagenzröhrchens nach oben. Die Schläuche wurden nach dem Befüllen der Reagenzröhrchen mit einer Schlauchklemme verschlossen. Der in Bläschen aufsteigende Wasserstoff wurde so aufgefangen und dessen Volumen an der Skala abgelesen.

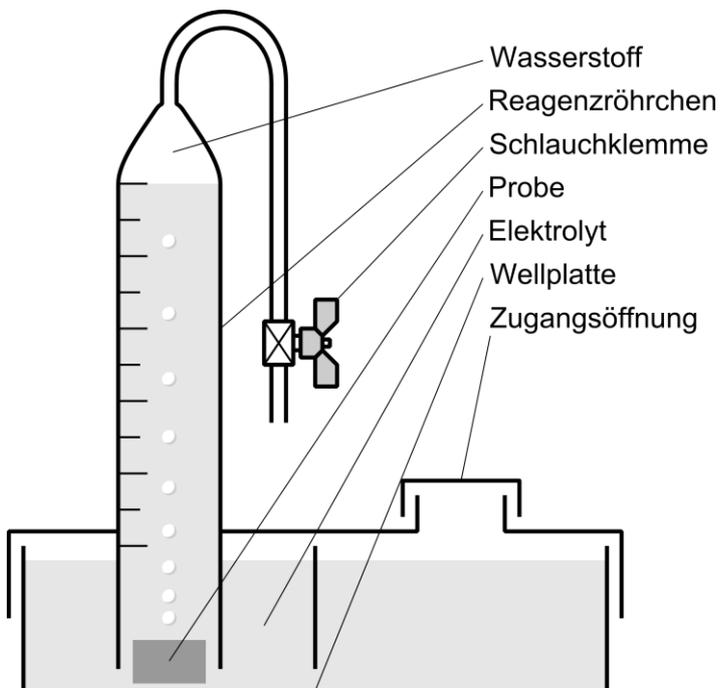


Abb. 2: Schema der Wasserstoffmesszelle für eine Probe im Querschnitt. Eine modifizierte Wellplatte dient als Elektrolytbehältnis. Ein umgedrehtes mit einem verschließbaren Schlauch versehenes Reagenzröhrchen ist oberhalb der Probe angebracht und dient zum Auffangen und Messen des Wasserstoffvolumens. Die Zugangsöffnung erlaubt das Auffüllen des Elektrolytes.

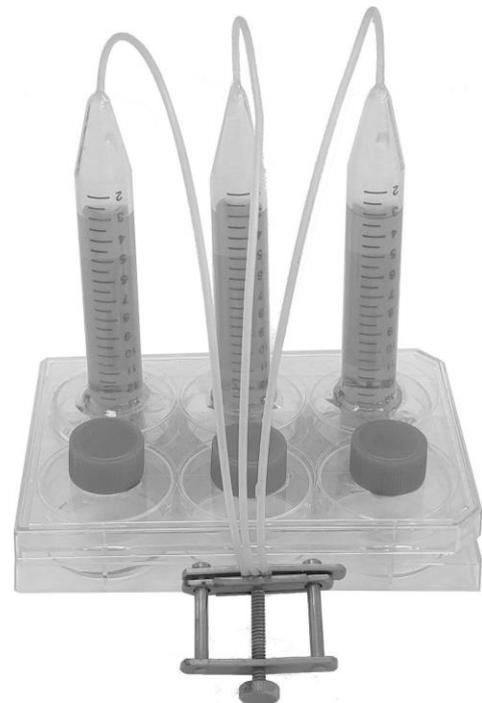


Abb. 3: Wasserstoffmesszelle für drei Proben. Ein Well für einen Probekörper ist jeweils mit einem benachbarten zum Reservoir verbunden. Die umgedrehten Reagenzröhrchen mit den verschließbaren Schläuchen wie auch die verschlossenen Zugangsöffnungen sind erkennbar.

Die Messzellen wurden für 30 Tage in einen Inkubator gestellt, der auf die physiologische Temperatur von 37°C eingestellt war. Das Wasserstoffvolumen wurde in regelmäßigen Abständen abgelesen. Falls sich das entwickelte Wasserstoffvolumen der Kapazität des Röhrchens näherte, wurde es wieder evakuiert, also mit dem Elektrolyten befüllt. Das absolute Volumen in Milliliter

[ml] des freigesetzten Wasserstoffs wurde auf 1 cm<sup>2</sup> der Probenoberfläche normiert, um eine Vergleichbarkeit mit ähnlichen, bereits publizierten Studien herzustellen (Cifuentes et al., 2016). Nach Ende des Versuchszeitraums wurden die Proben aus den Messzellen entfernt und für 24 Stunden in einen vakuumierten Exsikkator gelegt. Das Erscheinungsbild der korrodierten Proben wurde mit Hilfe eines optischen Mikroskops (Keyence VHX-5000, Keyence Corporation, Osaka, Japan) dokumentiert. Anschließend wurden die Proben in Blöcke des kaltpolymerisierenden Kunststoffes Polymethylmethacrylat (PMMA, Technovit 4004, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim) eingebettet. Die Blöcke wurden in Längsrichtung auf einer Schleifmaschine (Struers DAP-V, Struers GmbH, Willich, Deutschland) mit SiC-Schleifpapier (Hermes WS Flex 18 C, Hermes Schleifwerkzeuge GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) aufsteigender Körnung (P800 bis P4000) bis zur Hälfte beschliffen und poliert. Die so vorbereiteten Probenlängsschliffe wurden wiederum mikroskopisch (Keyence VHX-5000, Keyence Corporation, Osaka, Japan) und mit dem REM (SEM-FEG, Hitachi S-4800, Hitachi Corporation, Tokyo, Japan) untersucht. Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des Programms Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie Origin 8.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) erfasst sowie statistisch und grafisch ausgewertet.

### 3. Ergebnisse

Das Erscheinungsbild des PLA/30Mg Granulats im Rasterelektronenmikroskop ist Abb. 4 in 200- und 2500-facher Vergrößerung dargestellt. Es ist erkennbar, dass die Partikel sphärisch, von inhomogener Größe, und vollständig von PLA umhüllt sind.

Die angeschliffene Oberfläche der gepressten PLA/30Mg Pellets ist in Abb. 5 lichtmikroskopisch erkennbar. Die nicht korrodierten Magnesiumpartikel erscheinen als weiß glänzende Partikel. Die inhomogene Größenverteilung der Magnesiumpartikel und deren mengenmäßiges Verhältnis zur PLA-Matrix ist sichtbar.

Nach Beendigung des Versuchs zeigten die Probenkörper die in Abb. 6 dargestellte Erscheinungsform. Die Oberfläche der Probenkörper ist von einer instabilen, weißen, pulverförmigen Schicht überzogen. Die ursprüngliche Formkontur der Probekörper ist teilweise verändert, d.h. es ist zum Materialverlust gekommen. Dieser Materialverlust hat nicht bei allen Probekörpern das gleiche Ausmaß, wie aus der Abbildung ersichtlich ist. Dabei ist jedoch kein erkennbarer Unterschied zwischen den Probenkörpern mit PEEK und denen mit Titan feststellbar. Die Verbindung zwischen Bone Rings und Implantaten ist bei allen Proben intakt geblieben, d.h. es kam nicht zu Lockerungen der Implantate innerhalb der Bone Rings.

Die polierten Querschliffe der Proben nach Versuchsende sind in Abb. 7 – 10 mikroskopisch in verschiedenen Vergrößerungen abgebildet.

In Abb. 7 ist jeweils eine Gesamtaufnahme eines Querschliffs einer PEEK-PLA/30Mg-Probe und einer Ti-PLA/30Mg-Probe gegenübergestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Bone Rings vom Randbereich her aufgelöst haben, während die Verbindung zum Implantat aus PEEK bzw. Titan intakt und bündig ist.

In Abb. 8 ist ein Ausschnitt der Implantat-Bone Ring-Verbindung von PEEK und Titan zu sehen. Es sind in beiden Proben unkorrodierte Magnesiumpartikel als silbrig glänzende Flecken sichtbar. Des Weiteren sind die Korrosionsprodukte des Magnesiums sowie des PLA erkennbar, wie auch scheinbar konfluierende Porositäten.

In Abb. 9 ist die lichtmikroskopische Abbildung mit der elektronenmikroskopischen Abbildung des gleichen Gebiets eines Querschliffs gegenübergestellt. Aus dieser Gegenüberstellung werden die vier verschiedenen Phasen des korrodierten Probekörpers erkennbar: Noch unkorrodierte Magnesiumpartikel treten im lichtmikroskopischen Abbild silbrig glänzend in Erscheinung, im elektronenmikroskopischen Bild dagegen als hellweiße Flecken. Die PLA-Matrix ist im lichtmikroskopischen Bild auf Grund des mangelnden Kontrastes nicht vom korrodierten Anteil

der Magnesiumpartikel unterscheidbar, während im Rasterelektronenmikroskopischen Bild die PLA-Matrix an ihrer dunkelgrauen Färbung deutlich erkennbar ist. Die korrodierten Anteile der Magnesiumpartikel imponieren dagegen hellgrau. Die kleineren Magnesiumpartikel sind größtenteils vollständig korrodiert, während die größeren Partikel einen Kern aus unkorrodiertem Magnesium aufweisen, der von Magnesiumkorrosionsprodukten umhüllt ist. Die konfluierenden Porositäten sind auf beiden Abbildern deutlich als Hohlräume zu erkennen.

Abb. 10 zeigt die Oberfläche eines Querschliffes bei hoher Vergrößerung. Die unkorrodierten Magnesiumpartikel, die in Degradationsprodukten von Magnesium und PLA eingebettet sind, sind deutlich sichtbar. Besonders gut sind in diesem Bild die konfluierenden Porositäten sichtbar.

Die Wasserstoffentwicklung im Zeitverlauf ist in Abb. 11 grafisch dargestellt. Dort ist das kumulierte Volumen des entstandenen Wasserstoffs in ml normiert auf die Oberfläche von  $1 \text{ cm}^2$  über den Versuchszeitraum von 30 Tagen aufgetragen. Dabei sind die PLA/30Mg Bone Rings in Verbindung mit PEEK denen in Verbindung mit Titan gegenübergestellt. Sowohl die Proben mit PEEK als auch die mit Titan weisen die ersten zwei Tage eine starke Wasserstoffentwicklung auf (PEEK-PLA/30Mg:  $1,126 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$ ; Ti-PLA/30Mg:  $1,013 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$ ), die sich vom dritten bis zum sechsten Tag verringert, bis sie ab dem siebten Tag bei etwa  $3 \text{ ml/cm}^2$  stabilisiert und die restlichen Tage auf einem geringen, aber stetigen Niveau verharrt (PEEK-PLA/30Mg:  $0,022 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$ ; Ti-PLA/30Mg:  $0,018 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$ ). Bis zum Versuchsende haben die Bone Rings mit Titan ein Volumen von  $3,47 \pm 0,56 \text{ ml/cm}^2$  Wasserstoff gebildet, die mit PEEK ein Volumen von  $3,24 \pm 0,64 \text{ ml/cm}^2$ .

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

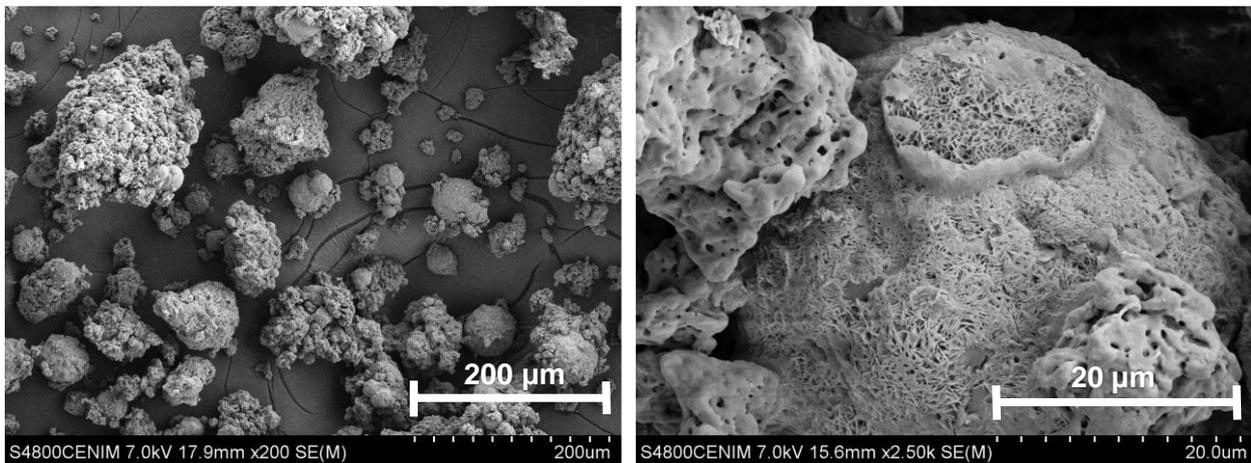


Abb. 4: Elektronenmikroskopische Aufnahmen des mit PLA umhüllten Mg-Granulats bei 200-facher (links) und 2500-facher (rechts) Vergrößerung. Es ist eine inhomogene Größenverteilung der Partikel zu erkennen. Jedes sphärische Magnesiumpartikel ist vollständig von PLA umhüllt (Zimmermann et al., 2018)



Abb. 5: Lichtmikroskopische Aufnahme der angeschliffenen Oberfläche eines gepressten PLA/30Mg-Pellets. Angeschliffene Magnesiumpartikel sind silbrig glänzend zu erkennen. Sie umgebende PLA-Matrix imponiert gräulich. Das Verhältnis zwischen Magnesium- und PLA-Anteil, wie auch die Form und Größenverteilung der Magnesiumpartikel ist gut abschätzbar. (Zimmermann et al., 2018)

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

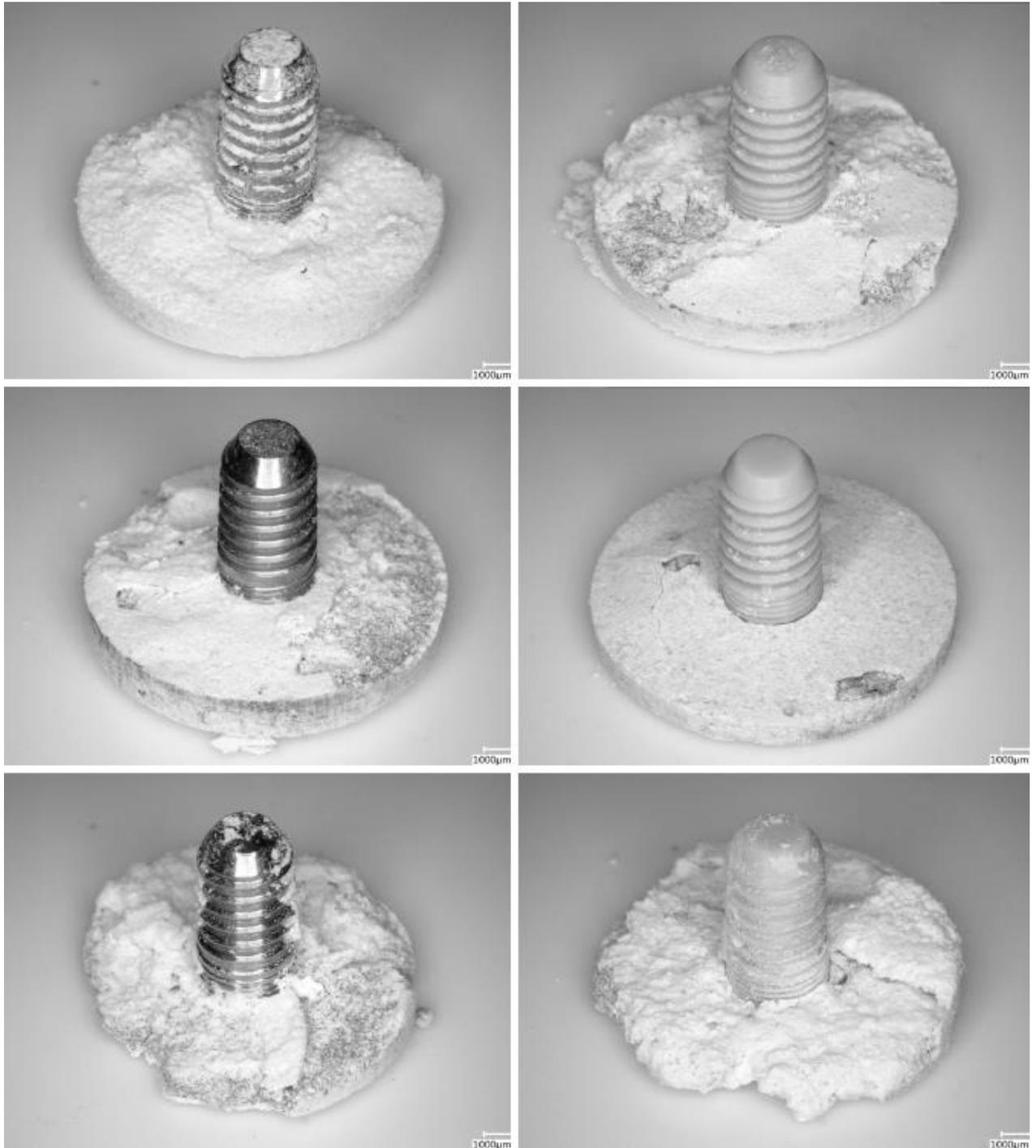


Abb. 6: Erscheinungsbild der Proben nach Versuchsende, PLA/30Mg Bone Rings in Kombination mit Titan (links) und PEEK (rechts). Weißes, pulvriges Degradationsprodukt ist erkennbar, teilweise ist es zum Konturverlust der Bone Rings gekommen. Die Implantatkörper sind allerdings weiterhin stabil in den Bone Rings verankert. (Zimmermann et al., 2018)

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

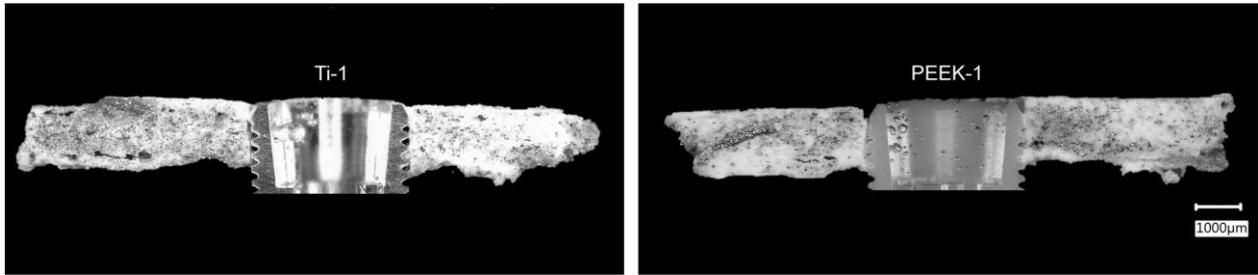


Abb. 7: Querschliffe der Titan-PLA/30Mg (links) und PEEK-PLA/30Mg (rechts) Proben nach Versuchsende. Die Bone Rings sind weitestgehend von außen nach innen degradiert, die Kerne der Probenkörper sind intakt geblieben (Zimmermann et al., 2018)

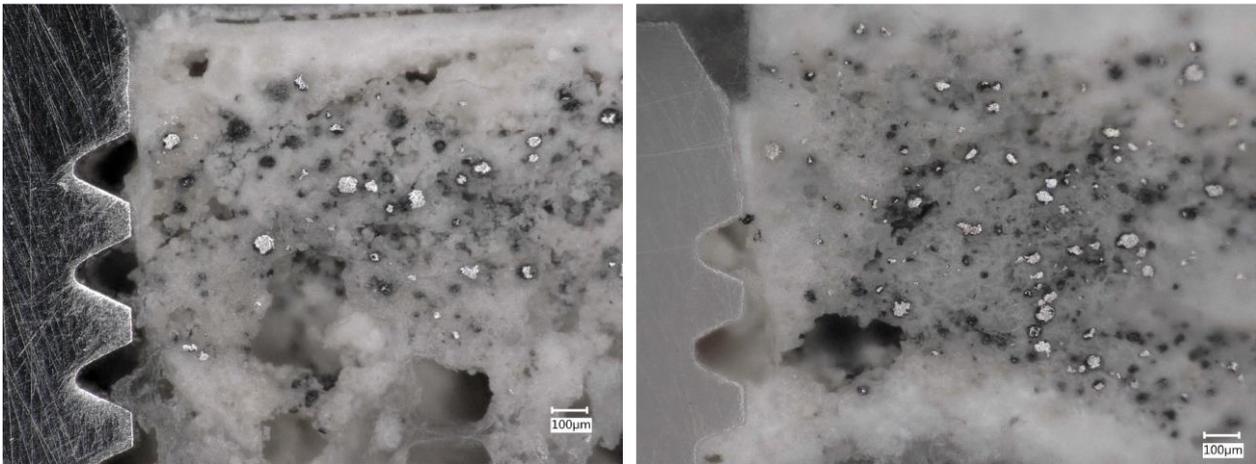


Abb. 8: Ausschnitte der polierten Probenquerschliffe des degradierten PEEK-PLA/30Mg (links) und Titan-PLA/30Mg (rechts) im Bereich des Implantatgewindes. Unkorrodierte Magnesiumpartikel (silbrig glänzend), Magnesiumoxide (dunkelgrau), degradiertes PLA (hellgrau). Der Kontakt zwischen Bone Ring und Implantatgewinde ist weitestgehend erhalten geblieben. (Zimmermann et al., 2018)

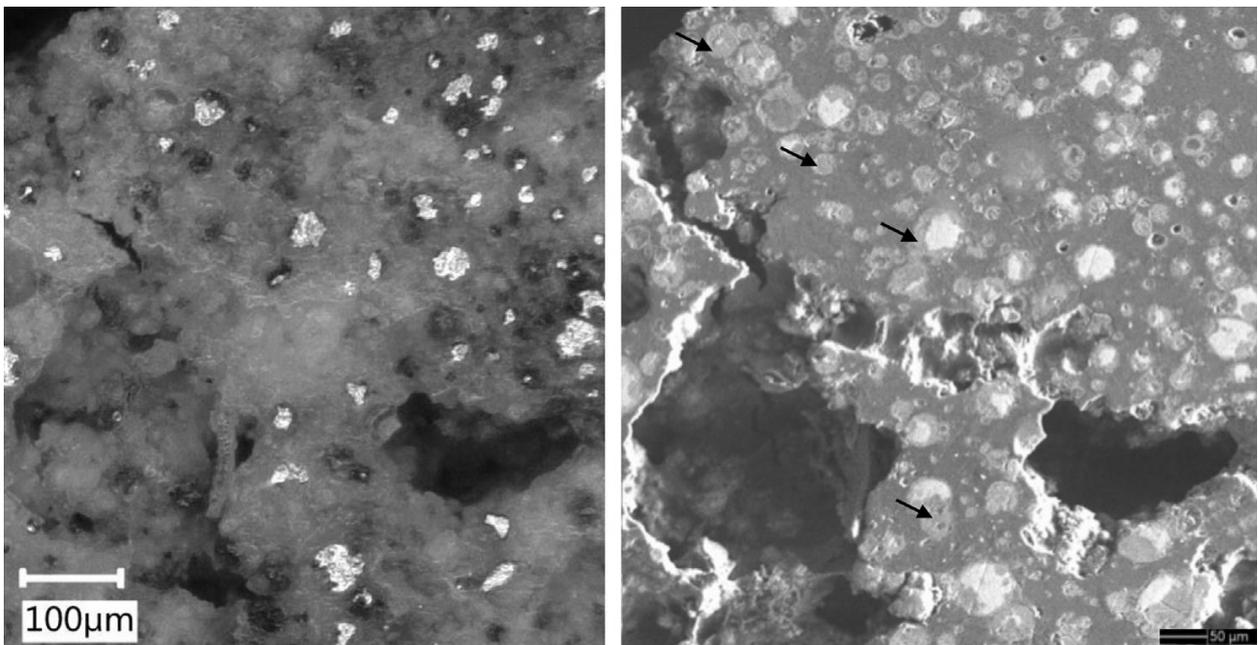


Abb. 9: Lichtmikroskopisches (links) und elektronenmikroskopisches Abbild (rechts) desselben Ausschnitts eines Querschliffs. Unkorrodierte Magnesiumpartikel (weiß), sie umgebende Magnesiumoxide mit Pfeilen markiert. Zwischen den Partikeln befindet sich PLA und seine Abbauprodukte. Es sind Hohlräume erkennbar. (Zimmermann et al., 2018)

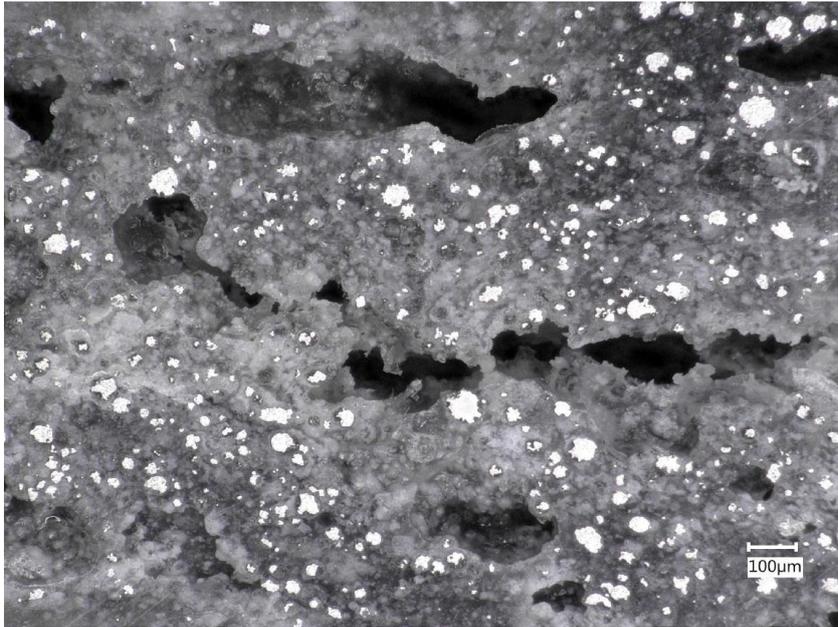


Abb.10: Lichtmikroskopischer Ausschnitt der polierten Oberfläche eines degradierten Bone Rings. Metallisch glänzende Flächen sind angeschnittene Magnesiumpartikel. Sie umgebend sind Abbauprodukte aus Magnesium und PLA. Die scheinbar konfluierenden Porositäten sind deutlich erkennbar. Vergleiche Abb. 5 vom Ausgangszustand bei gleicher Vergrößerung. (Zimmermann et al., 2018)

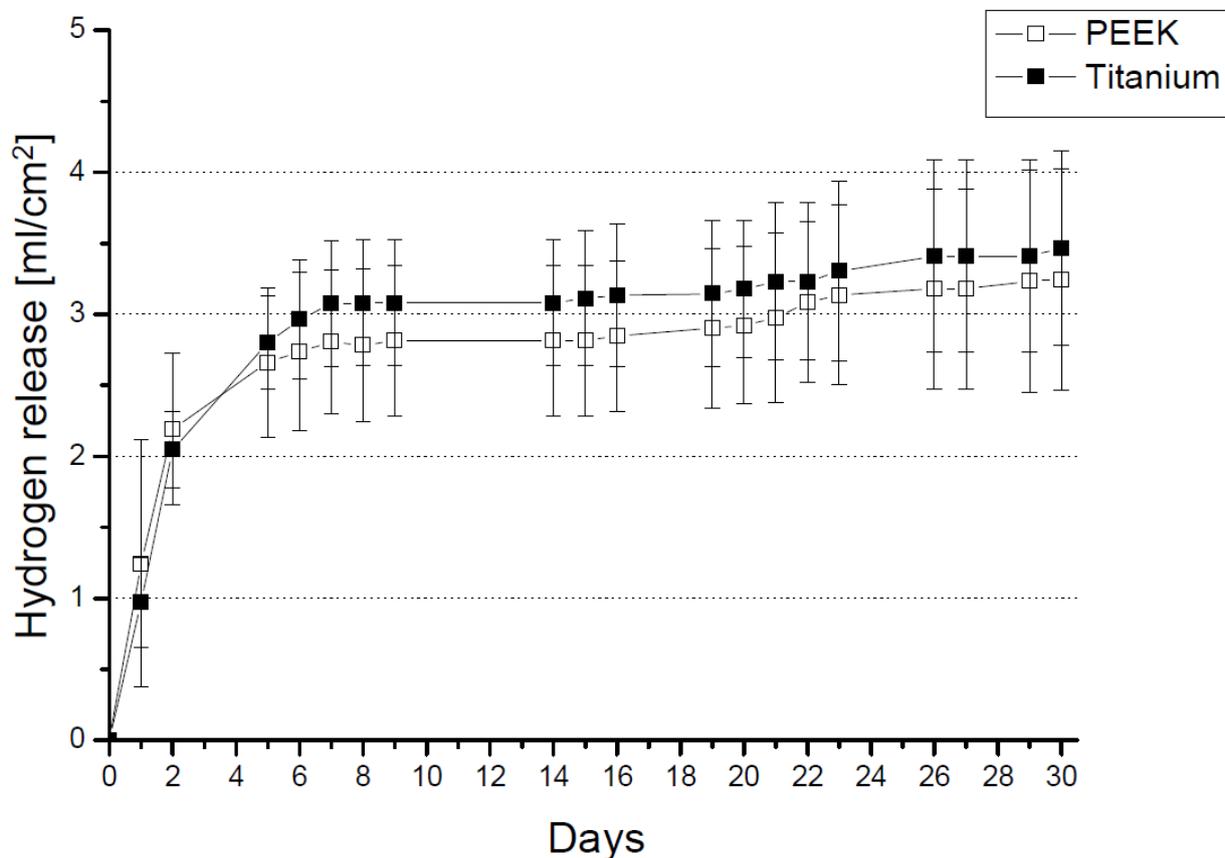


Abb. 11: Absolutes Volumen in ml an entwickeltem Wasserstoff normiert auf 1 cm<sup>2</sup> Probenoberfläche über den Versuchszeitraum im Vergleich PEEK-PLA/30Mg und Titan-PLA/30Mg. Balken zeigen maximale und minimale Messwerte an. Nach einer Periode der starken Wasserstoffentwicklung nimmt sie ab dem dritten Tag ab und erreicht ab dem siebten Tag ein stabiles, niedriges Niveau. (Zimmermann et al., 2018)

## 4. Diskussion

Über die ersten zwei Tage des Versuchszeitraums konnte bei allen Proben eine vergleichsweise starke Wasserstoffentwicklung von etwa  $1,1 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$  festgestellt werden. Die wahrscheinlichste Ursache für diese Phase ist die Degradation der direkt an der Probenkörperoberfläche gelegenen Magnesiumpartikel, die nur durch eine dünne Schicht PLA vom Elektrolyten getrennt sind. Es ist bekannt, dass Wasser vergleichsweise leicht durch dünne Schichten PLA diffundieren kann (Shogren, 1997). Dabei weisen die mit PEEK im Kontakt stehenden Proben im Vergleich zu denen mit Titan im Kontakt stehenden im Durchschnitt eine leicht erhöhte Wasserstoffentwicklung auf. Dieser Unterschied ist jedoch gering und nicht signifikant. Im Vergleich zu reinem Magnesium ist die Wasserstoffevolutionsrate deutlich geringer, so wurde in einer vergleichbaren Studie, allerdings unter Verwendung des Elektrolyten PBS, eine Wasserstoffentwicklung von  $1,8 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$  bei reinem Magnesium gemessen (Cifuentes et al., 2016). Witte et al. (Witte et al., 2005) konnten im Meerschweinchen zeigen, dass eine Wasserstoffmenge von  $0,068 \text{ ml/cm}^2/\text{d}$  toleriert wird und nicht zur Bildung von subkutanen Blasen über einen längeren Zeitraum als 2-3 Wochen führt. Ab dem dritten Tag ist eine Verringerung der Wasserstoffentwicklung bei beiden Gruppen unter diesen Wert zu verzeichnen, während bei reinem Magnesium eine kontinuierlich hohe Wasserstoffentwicklung in dieser Phase zu erwarten gewesen wäre. Die PLA-Matrix wirkt also verzögernd auf die Degradationsgeschwindigkeit der Magnesiumpartikel. Drei denkbare Ursachen kommen dafür in Frage:

1. Einerseits verlängert sich die Diffusionsstrecke des Elektrolyten durch die PLA Matrix; Nach einer initialen Auflösung der oberflächlich gelegenen Magnesiumpartikel (s.o.) sind die darunterliegenden Partikel dem Elektrolyten durch Diffusion weniger zugänglich, folglich sinkt auch deren Degradationsgeschwindigkeit.

2. Aus den Querschliffen der degradierten Proben wird ersichtlich, dass insbesondere die größeren Magnesiumpartikel zum Ende des Versuchszeitraums stratifiziert sind (Abb. 9): unkorrodierte Magnesiumpartikel sind von Degradationsprodukten des Magnesiums umhüllt. Je nach verwendetem Medium kann diese Deckschicht neben  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  und  $\text{MgCl}_2$  auch Magnesiumcarbonat ( $\text{MgCO}_3$ ) und -Phosphat ( $\text{Mg}(\text{PO}_4)_2$ ) sowie weitere Bestandteile aufweisen (Atrens et al., 2011; Willumeit et al., 2011). Bei reinem Magnesium verhindert diese Deckschicht nicht dessen weitere Degradation, da sie, insbesondere in Anwesenheit von Chloriden, porös und wasserlöslich ist (Shaw, 2003). Im vorliegenden Fall allerdings legen die Schliffbilder nahe, dass

die Deckschicht durch die PLA-Matrix stabilisiert wird und sie deshalb - nach ihrer Bildung - ihre degradationshemmende Eigenschaft besser entfalten kann (Abb. 12).

3. Für eine Erklärung des zweiphasigen Verlaufs der Wasserstoffentwicklung kommt ferner der pH-Wert des Elektrolyten im Versuchsverlauf in Frage. Dieser wird von drei Faktoren beeinflusst: Zum einen erhöht die Degradation der Magnesiumpartikel den pH-Wert, zum anderen wird er gleichzeitig durch die Hydrolyse der PLA Matrix zu Milchsäure erniedrigt. Umgekehrt beeinflusst der pH-Wert auch die jeweiligen Degradationsgeschwindigkeiten der Konstituenten: So ist zum Beispiel die passivierende Magnesiumdeckschicht  $Mg(OH)_2$  ab einem pH-Wert von 10,3 stabil (Atrens et al., 2013). Die Pufferkapazität des Elektrolyten wiederum wirkt mäßigend auf den pH-Wert-Verlauf während des Experiments. In Summe ist davon auszugehen, dass in der Anfangsphase des Experiments der pH-Wert bedingt durch die starke Wasserstoffentwicklung ansteigt und möglicherweise die Pufferkapazität des Elektrolyten übersteigt. Somit wird beim Erreichen eines pH-Wertes von 10,3 in unmittelbarer Nähe der Magnesiumpartikel die Magnesiumdegradation gehemmt, da die  $Mg(OH)_2$  Deckschicht stabilisiert wird (Abb. 12). Dieser Mechanismus erscheint auf den ersten Blick unwahrscheinlich, da in einer vergleichbaren Studie (Cifuentes et al., 2016) in einem ebenfalls gepufferten Elektrolyten der pH-Wert im Verlauf der Degradation eines anderen Mg/PLA-Komposits, bedingt durch die Wechselwirkung zwischen Magnesiumdegradation und PLA-Hydrolyse, zwischen 7,2 und 7,4 stabil war. Allerdings lässt die Kenntnis des pH-Wertes des Elektrolyten keinen Schluss über den pH-Wert in direkter Umgebung der Magnesiumpartikel zu. In der vorliegenden Studie wurde der pH-Wert-Verlauf des Elektrolyten bzw. der pH-Wert innerhalb der Probekörper nicht erfasst, es können dazu also keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

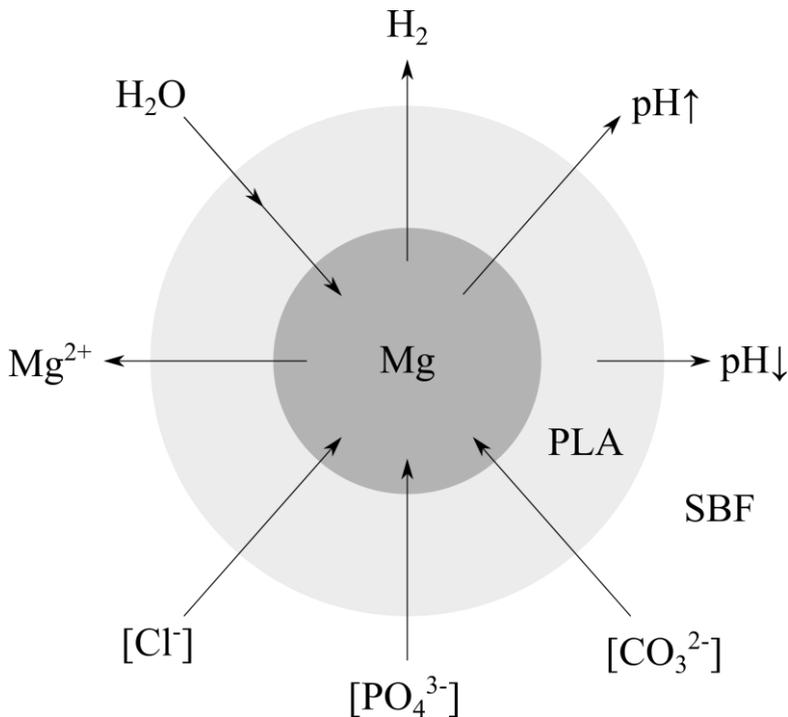


Abb. 12: Schema der Reaktionen an einem isolierten PLA/30Mg Partikel. Die Degradation wird durch das Eindringen von Wasser aus dem Elektrolyten in das PLA und Mg in Gang gesetzt. Das Zersetzungsprodukt von PLA erniedrigt den pH-Wert im Elektrolyten, aber auch innerhalb des Partikels. Das degradierende Magnesium setzt Magnesiumionen und Wasserstoffgas frei, gleichzeitig verringert sich der pH-Wert durch die Freisetzung von OH<sup>-</sup>-Ionen. Je nach Dicke und Permeabilität der PLA-Umhüllung gelangen Ionen (Cl<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) aus dem Elektrolyten an das Magnesiumpartikel und können eine Korrosionsschicht aufbauen. Die Stabilität und Löslichkeit dieser Korrosionsschicht ist abhängig vom pH-Wert der unmittelbaren Umgebung. Die Dicke der PLA-Schicht hat somit einen wesentlichen Einfluss auf die Degradationsgeschwindigkeit des Magnesiums.

In der Studie von Cifuentes et al. (Cifuentes et al., 2016) wurde eine Stabilisierung der Wasserstoffevolutionsrate auf ein niedriges Niveau erst ab 20 Tagen nach Versuchsbeginn festgestellt. Allerdings unterscheidet sich die Studie sowohl in der prozentualen Zusammensetzung und der Herstellungsweise des PLA/Mg-Komposits, als auch in der Wahl des Elektrolyten und seines Puffersystems.

Der Unterschied in der Degradationsgeschwindigkeit zwischen den mit PEEK kombinierten Proben und denen mit Titan ist auch in dieser zweiten Phase gering, wobei die durchschnittliche Wasserstoffevolutionsrate pro Tag der PEEK-PLA/30Mg Proben in dieser Phase allerdings geringfügig höher als die des Titan-PLA/30Mg ist. Die absolute Menge des entwickelten Wasserstoffs bei den Titan-PLA/30Mg Proben zum Ende des Experiments ist dagegen etwas höher, dabei ist dieser Unterschied nicht signifikant. Im Rahmen der Versuchsanordnung scheint es also nicht zu einer galvanischen Verstärkung der Degradationsgeschwindigkeit der PLA/30M-

Probenkörper durch den direkten Kontakt mit den Titanimplantaten gekommen zu sein. Offensichtlich verhindert die PLA-Umhüllung einen elektrisch leitenden Kontakt zwischen Magnesium und Titan. Bezogen auf das Risiko einer unerwünschten galvanischen Kopplung zwischen dem Magnesiumanteil des Verbundmaterials und benachbarten Titanimplantaten besteht im Rahmen der Aussagekraft dieser Studie keine Einschränkungen in der Verwendung. Damit besteht ein Vorteil im Vergleich zu reinen Magnesiumlegierungen, besonders bei direktem Kontakt zwischen Knochenaufbaumaterial und Titan. Nach den ersten drei Tagen ist die Degradation des Magnesiumanteils verlangsamt und gleichmäßig im Vergleich zu reinem Magnesium, was generell eine erwünschte Eigenschaft ist (Kirkland et al., 2010).

Anhand der makroskopischen Aufnahmen der Probekörper nach Versuchsende, sowie der Querschliffe wird deutlich, dass die Korrosionsmorphologie einige potentiell vorteilhafte Merkmale hat. Zum einen sind, anders als es zum Beispiel bei reinem Magnesium und der überwiegenden Anzahl der Magnesiumlegierungen der Fall ist (Kirkland et al., 2010), keine Anzeichen auf Lochfraßkorrosion zu erkennen. Stattdessen findet eine Korrosion von außen nach innen statt, die gleichwohl nicht gleichmäßig über den Prüfkörper verteilt ist. Dies liegt aller Wahrscheinlichkeit nach an herstellungsbedingten Inhomogenitäten bezüglich der Verteilung der Konstituenten. In einer vergleichbaren Studie, in der jedoch aufgeschmolzenes PLA/Mg als Matrix der Probekörper diente, zeigte die Oberfläche der Probekörper nach 28 Tagen keine Defekte (Cifuentes et al., 2016). Dies ist am wahrscheinlichsten auf die unterschiedliche Herstellungsweise zurück zu führen, die eine dichtere PLA-Matrix ergibt. Gleichwohl sind die Probekörper strukturell intakt, eine Stabilität während der Degradation ist gegeben. Die mechanische Integrität während der Degradation weist möglicherweise auf eine ausreichende Festigkeit für eine Verwendung als Knochenaufbaumaterial hin. Des Weiteren wird ist an Hand der Querschliffe (Abb. 8) ersichtlich, dass auch in unmittelbarem Kontakt der Bone Rings zu den Implantatkörpern aus PEEK und Titan keine verstärkte Degradation auftritt. Dies ist im Sinne einer gewünschten Stabilisierung der Bone Rings durch das Implantat sowie der Osteokonduktivität.

Die mikroskopisch dokumentierte Bildung von scheinbar konfluierenden Porositäten (Abb. 10) geht möglicherweise auf die bei der Magnesiumkorrosion gebildetes Wasserstoffgas zurück.

Das Vorhandensein von konfluierenden Porositäten ist ein wichtiger Faktor für die Angiogenese und Zellmigration, und damit für die Osteokonduktivität und den knöchernen Umbau eines Knochenaugmentats (Adams and Alitalo, 2007; Ryan et al., 2006; Santos and Reis, 2009). Allerdings ist ungeklärt, ob das in den Porositäten gebildete Wasserstoffgas möglicherweise eine Zellmigration verhindert.

In Summe zeigt das Verbundmaterial vielversprechende Eigenschaften, was das Degradationsverhalten betrifft. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um diese zu untermauern. So stellt sich die Frage, in wie weit das Degradationsverhalten durch die Mengenverhältnisse der Konstituenten, die Form der Partikel und die Herstellungsweise des Materials beeinflusst wird. Insbesondere der Einfluss einer Veränderung der Schichtdicke der PLA-Umhüllung der Magnesiumpartikel ist eine interessante Fragestellung. Des Weiteren wäre ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert, in dem auch der Verlauf des pH-Wertes miterfasst wird. Als Nachweis für die Biokompatibilität könnten Zellkulturversuche dienen. Langfristig müsste eine etwaige Osteokonduktivität durch in vivo Versuche nachgewiesen oder widerlegt werden. Die mechanische Stabilität des Ausgangsmaterials ist sicherlich in gewissen Grenzen durch die Verarbeitung steuerbar, die Stabilität im Laufe der Degradation müsste aber in weiteren Versuchen noch erhoben werden.

In der vorliegenden Studie konnte eine galvanische Kopplung zwischen den Titanimplantaten und dem Magnesiumanteil des Verbundwerkstoffs im Vergleich zum elektrochemisch inerten PEEK nicht nachgewiesen werden. Folglich stehe in dieser Hinsicht der Koimplantation der PLA/30Mg-Bone Rings mit Implantaten aus Titan und anderen Materialien wie PEEK und  $ZrO_2$  nichts entgegen. Die Degradationsgeschwindigkeit des Magnesiums wird durch die PLA-Umhüllung im Vergleich zu reinem Magnesium gehemmt. Die Degradationsmorphologie weist einige möglicherweise vorteilhaften Merkmale auf, wie zum Beispiel die konfluierenden Poren.

## 5. Literaturverzeichnis

- Adams, R.H., Alitalo, K., 2007. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 464.
- AL-Omiri, M., Hantash, R.A., AL-Wahadni, A., 2005. Satisfaction with Dental Implants: A Literature Review. *Implant Dent.* 14, 399–408. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000188494.35513.35>
- Amini, A.R., Wallace, J.S., Nukavarapu, S.P., 2011. Short-Term and Long-Term Effects of Orthopedic Biodegradable Implants. *J. Long. Term. Eff. Med. Implants* 21, 93–122. <https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.v21.i2.10>
- Athanasiou, K.A., Agrawal, C.M., Barber, F.A., Burkhart, S.S., 1998. Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. *Arthroscopy* 14, 726–737. [https://doi.org/10.1016/S0749-8063\(98\)70099-4](https://doi.org/10.1016/S0749-8063(98)70099-4)
- Atrens, A., Liu, M., Zainal Abidin, N.I., 2011. Corrosion mechanism applicable to biodegradable magnesium implants. *Mater. Sci. Eng. B* 176, 1609–1636. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2010.12.017>
- Atrens, A., Song, G.L., Cao, F., Shi, Z., Bowen, P.K., 2013. Advances in Mg corrosion and research suggestions. *J. Magnes. Alloy.* 1, 177–200. <https://doi.org/10.1016/j.jma.2013.09.003>
- Biochrom GmbH, 2018. Produktinformation McCoy's 5 A modifiziertes Flüssigmedium [WWW Document]. URL [http://www.biochrom.de/fileadmin/user\\_upload/service/produktinformation/deutsch/BC\\_Katalog\\_5\\_4\\_McCoys.pdf](http://www.biochrom.de/fileadmin/user_upload/service/produktinformation/deutsch/BC_Katalog_5_4_McCoys.pdf) (accessed 10.4.18).
- Cifuentes, S.C., Gavilán, R., Lieblich, M., Benavente, R., González-Carrasco, J.L., 2016. In vitro degradation of biodegradable polylactic acid/magnesium composites: Relevance of Mg particle shape. *Acta Biomater.* 32, 348–357. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.037>
- DGZMK, 2005. Implantologie in der Zahnheilkunde, Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK und DGI. *Dtsch. Zahnärztliche Zeitung* 915–9416.
- Donos, N., Calciolari, E., 2014. Dental implants in patients affected by systemic diseases. *Br. Dent. J.* 217, 425–430. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.911>
- Draenert, F.G., Huetzen, D., Neff, A., Mueller, W.E.G., 2014. Vertical bone augmentation procedures: Basics and techniques in dental implantology. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 102, 1605–1613. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34812>
- Dziuba, D., Meyer-Lindenberg, A., Seitz, J.M., Waizy, H., Angrisani, N., Reifenrath, J., 2013. Long-term in vivo degradation behaviour and biocompatibility of the magnesium alloy ZEK100 for use as a biodegradable bone implant. *Acta Biomater.* 9, 8548–8560. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.028>
- Esposito, M., Grusovin, M.G., Felice, P., Karatzopoulos, G., Worthington, H. V, Coulthard, P., 2009. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants - a Cochrane systematic review. *Eur. J. Oral Implantol.* 2, 167–184.
- Farah, S., Anderson, D.G., Langer, R., 2016. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 107, 367–

392. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>

- Ferrandez, A., Ferrari, B., Liebllich, M., Multigner, M., Gonzalez-carrasco, J.L., 2017. Fully biodegradable pla / mg composites obtained by colloidal techniques as feedstock for a variety of implant shapes, in: 9th Biometal Bertinoro. p. Met-36.
- Fukuda, M., Takahashi, T., Yamaguchi, T., 2000. Bone grafting technique to increase interdental alveolar bone height for placement of an implant. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 38, 16–18. <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0134>
- Giesenhagen, B., Martin, N., Donkiewicz, P., Perić Kačarević, Ž., Smeets, R., Jung, O., Schnettler, R., Barbeck, M., 2018. Vertical bone augmentation in a single-tooth gap with an allogenic bone ring: Clinical considerations. *J. Esthet. Restor. Dent.* 1–4. <https://doi.org/10.1111/jerd.12392>
- Giraddi, G.B., Saifi, A.M., 2017. Bone Ring Augmentation Around Immediate Implants: A Clinical and Radiographic Study. *Ann. Maxillofac. Surg.* [https://doi.org/10.4103/ams.ams\\_58\\_17](https://doi.org/10.4103/ams.ams_58_17)
- Haga-Tsujimura, M., Nakahara, K., Kobayashi, E., Igarashi, K., Schaller, B., Saulacic, N., 2018. Single-staged implant placement using bone ring technique with and without membrane placement: An experimental study in the Beagle dog. *Clin. Oral Implants Res.* 29, 263–276. <https://doi.org/10.1111/clr.13111>
- Horowitz, R.A., Leventis, M.D., Rohrer, M.D., Prasad, H.S., 2014. Bone grafting: history, rationale, and selection of materials and techniques. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 35, 1–6;quiz7.
- Hou, P., Han, P., Zhao, C., Wu, H., Ni, J., Zhang, S., Liu, J., Zhang, Y., Xu, H., Cheng, P., Liu, S., Zheng, Y., Zhang, X., Chai, Y., 2017. Accelerating Corrosion of Pure Magnesium Co-implanted with Titanium in Vivo. *Sci. Rep.* 7, 41924. <https://doi.org/10.1038/srep41924>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009. Abschlussbericht N05-01: Implantatgetragene Suprakonstruktionen bei prothetischem Zahnersatz für verkürzte Zahnreihen - Abschlussbericht.
- Jinno, Y., Jimbo, R., Lindström, M., Sawase, T., Lilin, T., Becktor, J., 2018. Vertical Bone Augmentation Using Ring Technique with Three Different Materials in the Sheep Mandible Bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 33, 1057–1063. <https://doi.org/10.11607/jomi.6278>
- Jordan, R.A., Micheelis, W., 2016. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Institut der Deutschen Zahnärzte. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-161>
- Kirkland, N.T., Lespagnol, J., Birbilis, N., Staiger, M.P., 2010. A survey of bio-corrosion rates of magnesium alloys. *Corros. Sci.* 52, 287–291. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.09.033>
- Kraus, T., Fischerauer, S.F., Hänzi, A.C., Uggowitz, P.J., Löffler, J.F., Weinberg, A.M., 2012. Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: In vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta Biomater.* 8, 1230–1238. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.008>
- Kuhlmann, J., Bartsch, I., Willbold, E., Schuchardt, S., Holz, O., Hort, N., Höche, D., Heineman, W.R., Witte, F., 2013. Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. *Acta Biomater.* 9, 8714–8721. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.008>
- Luthringer, B.J.C., Feyerabend, F., Römer, R.W., 2014. Magnesium-Based Implants: A Mini-Review. *Magnes. Res.* 27, 142–154. <https://doi.org/10.1684/mrh.2015.0375>

- Majola, A., Vainionpaa, S., Vihtonen, K., Mero, M., Vasenius, J., Tormala, P., Rokkanen, P., 1991. Absorption, biocompatibility, and fixation properties of polylactic acid in bone tissue: an experimental study in rats. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 260–269.
- Micheelis, W., Schiffner, U., Hoffmann, T., Reis, U., Schroeder, E., 2006. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV), Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag.
- Middleton, J.C., Tipton, A.J., 2000. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials* 21, 2335–2346. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00101-0](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00101-0)
- Nair, L.S., Laurencin, C.T., 2007. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.* 32, 762–798. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>
- Nakahara, K., Haga-Tsujimura, M., Sawada, K., Kobayashi, E., Schaller, B., Saulacic, N., 2017. Single-staged vs. two-staged implant placement in vertically deficient alveolar ridges using bone ring technique - Part 2: implant osseointegration. *Clin. Oral Implants Res.* 28, e31–e38. <https://doi.org/10.1111/clr.12851>
- Narayanan, G., Vernekar, V.N., Kuyinu, E.L., Laurencin, C.T., 2016. Poly (lactic acid)-based biomaterials for orthopaedic regenerative engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 107, 247–276. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.015>
- Omara, M., Abdelwahed, N., Ahmed, M., Hindy, M., 2016. Simultaneous implant placement with ridge augmentation using an autogenous bone ring transplant. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 45, 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.11.001>
- Papaspyridakos, P., Mokti, M., Chen, C.J., Benic, G.I., Gallucci, G.O., Chronopoulos, V., 2014. Implant and prosthodontic survival rates with implant fixed complete dental prostheses in the edentulous mandible after at least 5 years: a systematic review. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 16, 705–717. <https://doi.org/10.1111/cid.12036>
- Peñarrocha Diago, M., Gómez Adrián, M.D., Garcia Mira, B., Ivorra Sais, M., 2005. Injerto óseo simultáneo a la colocación de implantes. A propósito de un caso. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 10, 444–447.
- Peron, M., Torgersen, J., Berto, F., 2017. Mg and Its Alloys for Biomedical Applications: Exploring Corrosion and Its Interplay with Mechanical Failure. *Metals (Basel)*. 7, 252. <https://doi.org/10.3390/met7070252>
- Pjetursson, B.E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M., Zembic, A., 2012. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin. Oral Implants Res.* 23, 22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02546.x>
- Ramot, Y., Haim-Zada, M., Domb, A.J., Nyska, A., 2016. Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 107, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.012>
- Ryan, G., Pandit, A., Apatsidis, D.P., 2006. Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications. *Biomaterials* 27, 2651–2670. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.12.002>
- Santos, M.I., Reis, R.L., 2009. Vascularization in Bone Tissue Engineering: Physiology, Current Strategies, Major Hurdles and Future Challenges. *Macromol. Biosci.* 10, 12–27. <https://doi.org/10.1002/mabi.200900107>

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

- Saris, N.E.L., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J.A., Lewenstam, A., 2000. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin. Chim. Acta* 294, 1–26. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(99\)00258-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(99)00258-2)
- Schwitalla, A.D., Zimmermann, T., Spintig, T., Kallage, I., Müller, W.D., 2017. Fatigue limits of different PEEK materials for dental implants. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 69, 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.12.019>
- Shaw, B., 2003. Corrosion Resistance of Magnesium Alloys. *ASM Handbook, Vol. 13A Corros. Fundam. Test. Prot.* 13, 692–696. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/MSF.419-422.915>
- Sheikh, Z., Najeeb, S., Khurshid, Z., Verma, V., Rashid, H., Glogauer, M., 2015. Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials (Basel)*. 8, 5744–5794. <https://doi.org/10.3390/ma8095273>
- Shogren, R., 1997. Water vapor permeability of biodegradable polymers. *J. Environ. Polym. Degrad.* 5, 91–95. <https://doi.org/10.1007/BF02763592>
- Sikora-Jasinska, M., Mostaed, E., Mostaed, A., Beanland, R., Mantovani, D., Vedani, M., 2017a. Fabrication, mechanical properties and in vitro degradation behavior of newly developed Zn-Ag alloys for degradable implant applications. *Mater. Sci. Eng. C* 77, 1170–1181. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.023>
- Sikora-Jasinska, M., Paternoster, C., Mostaed, E., Tolouei, R., Casati, R., Vedani, M., Mantovani, D., 2017b. Synthesis, mechanical properties and corrosion behavior of powder metallurgy processed Fe/Mg<sub>2</sub>Si composites for biodegradable implant applications. *Mater. Sci. Eng. C* 81, 511–521. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.07.049>
- Suganuma, J., Alexander, H., 1993. Biological response of intramedullary bone to poly-L-lactic acid. *J. Appl. Biomater.* 4, 13–27. <https://doi.org/10.1002/jab.770040103>
- Walter, R., Kannan, M.B., 2015. A mechanistic in vitro study of the microgalvanic degradation of secondary phase particles in magnesium alloys. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* 103, 990–1000. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35247>
- Willumeit, R., Fischer, J., Feyerabend, F., Hort, N., Bismayer, U., Heidrich, S., Mihailova, B., 2011. Chemical surface alteration of biodegradable magnesium exposed to corrosion media. *Acta Biomater.* 7, 2704–2715. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.004>
- Witte, F., Hort, N., Vogt, C., Cohen, S., Kainer, K.U., Willumeit, R., Feyerabend, F., 2008. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 12, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2009.04.001>
- Witte, F., Kaese, V., Haferkamp, H., Switzer, E., Meyer-Lindenberg, A., Wirth, C.J., Windhagen, H., 2005. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 26, 3557–3563. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.09.049>
- Zimmermann, T., Ferrandez-Montero, A., Lieblisch, M., Ferrari, B., González-Carrasco, J.L., Müller, W.-D., Schwitalla, A.D., 2018. In vitro degradation of a biodegradable polylactic acid/magnesium composite as potential bone augmentation material in the presence of titanium and PEEK dental implants. *Dent. Mater.* 34, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.06.009>

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tycho Zimmermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Tycho Zimmermann hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Zimmermann T, Ferrandez-Montero A, Lieblich M, Ferrari B, González-Carrasco JL, Müller W-D, et al. In vitro degradation of a biodegradable polylactic acid/magnesium composite as potential bone augmentation material in the presence of titanium and PEEK dental implants. Dent Mater. 2018 Oct;34(10):1492–500. doi: 10.1016/j.dental.2018.06.009.

Der Beitrag des Promovenden im Rahmen der Versuchsphase war die Erarbeitung der Fragestellung, der Entwurf und die Herstellung der Wasserstoffmessapparatur, das Durchführen der nötigen Vorversuche, die Herstellung der Prüfkörper, die Versuchsdurchführung und die Versuchsdokumentation. Aus den Ergebnissen der Wasserstoffevolutionsmessung ist die Tabelle 5 hervorgegangen. Aus der Versuchsdokumentation des Promovenden sind die Bilder 3, 4 und 6 hervorgegangen. Das Kapitel „Material und Methoden“ ist zur Gänze vom Promovenden verfasst. Darüber hinaus trug er einen wesentlichen Anteil an der Literaturrecherche, der Interpretation und Beurteilung der Versuchsergebnisse sowie an der Verfassung, Überarbeitung und Korrektur der Publikation, sowie der Einarbeitung der Beiträge der Koautoren.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **“DENTISTRY, ORAL SURGERY and MEDICINE”**  
 Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 91 Journale**

| Rank | Full Journal Title                                      | Total Cites   | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|---------------|-----------------------|-------------------|
| 1    | PERIODONTOLOGY 2000                                     | 4,308         | 6.220                 | 0.004430          |
| 2    | JOURNAL OF DENTAL RESEARCH                              | 19,305        | 5.380                 | 0.020950          |
| 3    | ORAL ONCOLOGY   | 8,949         | 4.636                 | 0.013760          |
| 4    | CLINICAL ORAL IMPLANTS RESEARCH                         | 14,065        | 4.305                 | 0.016880          |
| 5    | International Journal of Oral Science                   | 918           | 4.138                 | 0.002240          |
| 6    | JOURNAL OF CLINICAL PERIODONTOLOGY                      | 13,300        | 4.046                 | 0.011660          |
| 7    | <b>DENTAL MATERIALS</b>                                 | <b>12,466</b> | <b>4.039</b>          | <b>0.012560</b>   |
| 8    | JOURNAL OF DENTISTRY                                    | 8,247         | 3.770                 | 0.012020          |
| 9    | JOURNAL OF PERIODONTOLOGY                               | 15,619        | 3.392                 | 0.011420          |
| 10   | Journal of Prosthodontic Research                       | 686           | 3.306                 | 0.001650          |
| 11   | Clinical Implant Dentistry and Related Research         | 3,633         | 3.097                 | 0.008520          |
| 12   | INTERNATIONAL ENDODONTIC JOURNAL                        | 7,002         | 3.015                 | 0.007330          |
| 13   | JOURNAL OF ENDODONTICS                                  | 16,585        | 2.886                 | 0.013050          |
| 14   | JOURNAL OF PERIODONTAL RESEARCH                         | 4,100         | 2.878                 | 0.004100          |
| 15   | Molecular Oral Microbiology                             | 919           | 2.853                 | 0.002150          |
| 16   | European Journal of Oral Implantology                   | 960           | 2.809                 | 0.002220          |
| 17   | JOURNAL OF THE AMERICAN DENTAL ASSOCIATION              | 6,654         | 2.486                 | 0.004610          |
| 18   | Journal of Evidence-Based Dental Practice               | 478           | 2.400                 | 0.001140          |
| 19   | Clinical Oral Investigations                            | 4,868         | 2.386                 | 0.011460          |
| 20   | JOURNAL OF PROSTHETIC DENTISTRY                         | 10,690        | 2.347                 | 0.006160          |
| 21   | ORAL DISEASES   | 3,869         | 2.310                 | 0.004930          |
| 22   | JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE                    | 4,539         | 2.237                 | 0.003700          |
| 23   | CARIES RESEARCH   | 4,173         | 2.188                 | 0.003120          |
| 24   | INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY | 7,796         | 2.164                 | 0.009660          |

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

## Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Zimmermann T, Ferrandez-Montero A, Lieblich M, Ferrari B, González-Carrasco JL, Müller W-D, Schwitalla AD. In vitro degradation of a biodegradable polylactic acid/magnesium composite as potential bone augmentation material in the presence of titanium and PEEK dental implants. Dent Mater. 2018 Oct;34(10):1492–500.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.06.009>.

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

Tycho Zimmermann: In vitro Degradation eines PLA/Mg-Verbundwerkstoffs als Knochenaufbaumaterial im direkten Kontakt mit Titan- und PEEK-Implantaten

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

1. Bötzel F, Zimmermann T, Sütel M, Müller W-D, Schwitalla AD. Influence of different low-pressure plasma process parameters on shear bond strength between veneering composites and PEEK materials. *Dent Mater* . 2018 Jun;33(9):990–4.  
→Journal Impact Factor 2017: **4.039**
2. Zimmermann T, Ferrandez-Montero A, Lieblich M, Ferrari B, González-Carrasco JL, Müller W-D, et al. In vitro degradation of a biodegradable polylactic acid/magnesium composite as potential bone augmentation material in the presence of titanium and PEEK dental implants. *Dent Mater*. 2018 Oct;34(10):1492–500.  
→Journal Impact Factor 2017: **4.039**
3. Schwitalla AD, Zimmermann T, Spintig T, Abou-Emara M, Lackmann J, Müller W-D, Houshmand A. Maximum insertion torque of a novel implant-abutment-interface design for PEEK dental implants. *J Mech Behav Biomed Mater* . 2018 Jan;77:85–9.  
→Journal Impact Factor 2017: **3.239**
4. Schwitalla AD, Zimmermann T, Spintig T, Kallage I, Müller W-D. Fatigue limits of different PEEK materials for dental implants. *J Mech Behav Biomed Mater* . 2017 May;69:163–8.  
→Journal Impact Factor 2017: **3.239**
5. Schwitalla AD, Bötzel F, Zimmermann T, Sütel M, Müller W-D. The impact of argon/oxygen low-pressure plasma on shear bond strength between a veneering composite and different PEEK materials. *Dent Mater* . 2017 Sep;33(9):990–4.  
→Journal Impact Factor 2017: **4.039**
6. Wachtel A, Zimmermann T, Spintig T, Beuer F, Müller W-D, Schwitalla AD. A Novel Approach to Prove Bacterial Leakage of Implant-Abutment Connections In Vitro. *J Oral Implantol* . 2016;42(6):452–7.  
→Journal Impact Factor 2017: **1.184**
7. Schwitalla AD, Abou-Emara M, Zimmermann T, Spintig T, Beuer F, Lackmann J, Müller W-D. The applicability of PEEK-based abutment screws. *J Mech Behav Biomed Mater* . 2016 Oct;63:244–51.  
→Journal Impact Factor 2017: **3.239**

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolf-Dieter Müller für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Versuchsdurchführung sowie Herrn Dr. Andreas Dominik Schwitalla für die Zusammenarbeit bei der Erfassung und Auswertung der Daten und Verfassung des Manuskripts. Ich danke meinen Coautoren Ana Ferrandez-Montero, Marcela Lieblich, Begoña Ferrari und José Luis González-Carrasco für die Herstellung und Zurverfügungstellung des Rohmaterials für die Prüfkörper sowie der entsprechenden Dokumentation sowie für die Zusammenarbeit bei der Überarbeitung des Manuskripts und der Interpretation der Ergebnisse. Ich danke Frau Lucia Nascimento für die ausführlichen Hinweise zur Magnesiumkorrosion.