

**Charakterisierung von biodegradierbaren
Implantatmaterialien und deren Korrosionsprodukten
in vitro und *ex vivo***

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation
von
Fabian Zimmermann, M. Sc.

[2017]

Referentin: Prof. Dr. rer. nat. Carla Vogt

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Clemens Walther

Tag der Promotion: 20.11.2017

„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.“

Galileo Galilei

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich ganz herzlich bei Frau PROF. DR. CARLA VOGT für die Möglichkeit bedanken, meine Doktorarbeit mit diesem spannenden und interessanten Thema bei ihr im Arbeitskreis anfertigen zu dürfen. Sowohl die freie Hand bei der Art der Durchführung meiner Studien als auch der fachliche Meinungs-austausch bei kritischen Fragen haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen.

Zudem danke ich Herrn PROF. DR. CLEMENS WALTHER für die freundliche Übernahme des Korreferats sowie Herrn PROF. DR. JÜRGEN CARO für die Bereitschaft, die Funktionen des Drittprüfers und Prüfungsvorsitzenden zu übernehmen.

Meinen lieben Kollegen JAN, MARIE und MARIE gilt ein besonderer Dank. Die zahlreichen fachlichen und nichtfachlichen Gespräche mit euch haben mich nicht nur wissenschaftlich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt, sondern auch einen geistigen Ausgleich geboten. Ich habe die Zeit mit euch sehr genossen und wünsche euch für die Zukunft alles Gute und viel Erfolg!

Auch den anderen aktuellen und ehemaligen Mitstreitern des AK ANALYTIK möchte ich für die entgegengebrachte Kollegialität, Hilfsbereitschaft und die freundliche Zusammenarbeit danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Studenten bedanken, die im Zuge ihrer Forschungs-, Bachelor- oder Masterarbeit unter meiner Betreuung bei dieser Dissertation tatkräftig mitgewirkt haben: LENA GRÜGER, BASTIAN BLUME, AHMET AKHAR, SARAH MEHRWALD, DANIELLE GLITZA und CHRISTINE GOTTSCHALK. SEBASTIAN BUSCH danke ich dabei besonders für die produktiven, aber auch gleichzeitig sehr unterhaltsamen 6 Monate zum Ende meiner Promotionsphase.

Weiterhin möchte ich Frau DR. NINA ANGRISANI und Frau DR. JANIN REIFENRATH von der *MHH*, Herrn PROF. DR. FRANK WITTE von der *Charité*, Frau PROF. DR. PETRA MAIER von der *Hochschule Stralsund* und Herrn DR. NORBERT HORT vom *HZG* sowie deren Teammitgliedern für die freundliche Bereitstellung der in dieser Arbeit untersuchten Proben danken. Mein Dank gilt ebenso Frau DR. MARGRIT KILLENBERG und Herrn DR. CHRISTOPH MICHEL der *Analytik Jena AG* für die Möglichkeit, Messungen vor Ort im Applikationslabor durchführen zu dürfen. Zudem möchte ich Herrn DR. MICHAEL WIEBCKE und Herrn PROF. DR. ARMIN FELDHOFF der *LUH* für die *XRD*-Analysen danken.

Abschließend gilt mein größter Dank meiner Frau ANIKA und meiner Tochter HELENA, meinen Eltern ELKE und KLAUS sowie meinen langjährigen Freunden ALINA, JAN, LARS, PHILIPP, LENNARD und KAI. Eure moralische Unterstützung und euer liebevoller Beistand haben mich immer wieder auf ein Neues motiviert und die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglicht. Dafür möchte ich Euch von Herzen danken!

Kurzzusammenfassung

Biodegradierbare Implantatmaterialien zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich bei den physiologischen Bedingungen im Organismus mit der Zeit auflösen und damit nach erfolgter Verheilung nicht durch weitere Operationen entfernt werden müssen. Insbesondere Implantate auf Basis von Magnesium rücken durch, die zum Knochen ähnlichen, mechanischen Eigenschaften und der guten Biokompatibilität zunehmend in den Fokus der Implantatforschung.

Für die Freigabe als Medizinprodukt müssen im Vorfeld umfangreiche Studien zur Ermittlung wichtiger Parameter, wie Materialeigenschaften, Korrosionsverhalten oder Toxizität, *in vitro*, *ex vivo* und *in vivo* durchgeführt werden. Ziel dieser Dissertation war es daher, Beiträge zu diesen Studien zu leisten und perspektivisch leistungsstarke und belastbare Methoden für nachfolgende Untersuchungen zu entwickeln.

Im Zuge von zwei unabhängigen Tierstudien konnte eine Methode zur akkuraten Bestimmung von Elementen im Ultraspurenbereich tierischer Organe entwickelt und validiert werden. Dabei wurde unter anderem bei beiden Studien eine Anreicherung von Seltenerdelementen in den Organen bedingt durch die Korrosion der verwendeten Legierungen nachgewiesen.

Weiterhin konnte durch verschiedene analytische Untersuchungen anhand eines *in vitro*-Korrosionsexperiment der positive Einfluss einer T4-Wärmebehandlung auf die Korrosionsbeständigkeit einer MgAg-Legierung festgestellt werden.

Zudem wurde die Herausforderung der akkuraten Bestimmung der chemisch ähnlichen Seltenerdelemente aufgegriffen und durch eine systematische Untersuchung die Einflüsse der Matrix und spektraler Interferenz auf das Analysenergebnis gezeigt und Lösungsansätze dieser Problematik diskutiert und dargestellt.

Zuletzt wurde noch ein Modellexperiment mit dem Ziel durchgeführt, durch präparationsarme Oberflächenanalysenverfahren eine Speziation von Realproben zu ermöglichen. Dazu wurden mögliche Korrosionsprodukte synthetisiert, zusätzlich durch eine *in vitro*-Korrosionsstudie simuliert und umfangreich charakterisiert.

Schlagwörter: biodegradierbare Implantate, Tierstudie, Korrosionsversuch, Elementanalytik

Abstract

Biodegradable implant materials dissolve under the physiological conditions in the organism and thus do not have to be removed by further operations after the healing has taken place. In particular, implants based on magnesium have been increasingly focused on in implant research due to the mechanical properties similar to bone and the good biocompatibility.

In order to be released as a medical device, extensive studies have to be conducted in advance to determine important parameters such as material properties, corrosion behavior or toxicity, *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*. Therefore the aim of this dissertation was to contribute to these studies and to develop perspective powerful and robust methods for following investigations.

In the course of two independent animal studies, a method for the accurate determination of ultratrace elements in animal organs was developed and validated. Among other things, in both studies an enrichment of rare earth elements in the organs was found due to the corrosion of the used alloys.

Furthermore, due to an *in vitro* corrosion test the positive influence of a *T4* heat treatment on the corrosion resistance of a *MgAg* alloy could be determined by a variety of analytical investigations.

In addition, the challenge of accurate determination of the chemically similar rare earth elements was taken up. The results of a systematic analysis with the aim to determine the influence of sample matrix and spectral interferences on the analysis result were presented and the approaches to solving the occurring problems were discussed and illustrated.

Finally, a model experiment was carried out with the aim of allowing speciation of real samples by means of fast and easy surface analysis methods. For this purpose possible corrosion products were synthesized, additionally simulated by an *in vitro* corrosion experiment and extensively characterized.

Tags: biodegradable implants, animal study, corrosion experiment, elemental analysis

Inhaltsverzeichnis

1	Motivation der Arbeit und Zielsetzung	1
2	Theoretische Grundlagen	5
2.1	Einsatz von Implantaten	6
2.1.1	Biodegradierbare Implantatmaterialien	8
2.1.1.1	Magnesium und Magnesiumlegierungen	8
2.1.1.2	Eigenschaften der Metalle der Seltenen Erden	11
2.1.2	In vitro- und ex vivo-Studien	12
2.2	Analytische Methoden.....	13
2.2.1	Optische Emissionsspektroskopie mit induktiv-gekoppeltem Plasma	14
2.2.2	Massenspektrometrie mit induktiv-gekoppeltem Plasma.....	16
3	Anreicherung von SEE biodegradierbarer Mg-Legierungen in tierischen Organen	19
3.1	Einleitung und Zielsetzung.....	20
3.2	Präparation der Organe und Prüfkörper für die Flüssiganalysen.....	21
3.3	Entwicklung und Validierung der Messmethoden	22
3.3.1	Quantifizierung der Organe mit ICP-MS.....	22
3.3.2	Quantifizierung der Organe mit ICP-OES	23
3.3.3	Quantifizierung der Prüfkörper mittels ICP-OES.....	23
3.3.4	Validierung und Performance der Methodik	23
3.4	Langzeituntersuchung von LAE442-Prüfkörpern in Kaninchen.....	29
3.4.1	Probenahme, zusätzliche Probenpräparation und Messmethodik	29
3.4.2	Ergebnisdarstellung und –diskussion	31
3.4.2.1	Ergebnisse der Prüfkörperanalysen	31
3.4.2.2	Ergebnisse der Organanalysen.....	33
3.4.3	Fazit der Langzeituntersuchung	42
3.5	Kurzzeituntersuchung verschiedener Mg-Legierungen in Ratten.....	43

3.5.1	Probenahme, zusätzliche Probenpräparation und Messmethodik	43
3.5.2	Ergebnisdarstellung und –diskussion	44
3.5.2.1	Ergebnisse der Prüfkörperanalysen	44
3.5.2.2	Hintergrundgehalte in den Organen.....	49
3.5.2.3	Anreicherung von Gadolinium in den Organen	55
3.5.3	Fazit der Kurzzeituntersuchung.....	57
3.6	Vergleich mit anderen Studien	58
3.7	Gesamtfazit der Tierstudien und Ausblick.....	59
4	Einfluss des Herstellungsprozesses auf die Korrosion einer MgAg-Legierung	62
4.1	Einleitung und Zielsetzung.....	63
4.2	Allgemeine Durchführung	64
4.2.1	Präparation der Proben.....	65
4.2.2	Verwendete Analysenmethoden	66
4.3	Ergebnisdarstellung und –diskussion	67
4.3.1	Charakterisierung der Drähte und Lösungen	67
4.3.2	Charakterisierung der Korrosionsprodukte	73
4.3.3	Vergleich der Ergebnisse mit denen der nicht-wärmebehandelten Drähte.....	78
4.4	Fazit und Ausblick	82
5	Matrixeinflüsse und Interferenzen bei der Analyse von Mg-Legierungen	84
5.1	Einleitung und Problemstellung	85
5.2	Präparation der Lösungen für ICP-OES und ICP-MS	86
5.3	Einfluss von Matrices und Interferenzen auf die Quantifizierung	87
5.3.1	Bestimmung von Neben- und Spurenbestandteilen mittels ICP-OES.....	87
5.3.2	Bestimmung von Spurenbestandteilen mittels ICP-MS.....	96
5.3.3	Exkurs: Bestimmung von Haupt- und Nebenbestandteilen mittels μ RFA	102
5.4	Fazit.....	103

6	Synthese und Analyse der Korrosionsprodukte einer MgLa-Legierungen.....	105
6.1	Einleitung und Zielsetzung.....	106
6.2	Synthesevorschriften und Versuchsdurchführung.....	107
6.2.1	Synthese der Reinverbindungen	107
6.2.2	Synthese der Hydroxylapatite	108
6.2.3	Korrosionsstudie mit einer Mg20La-Legierung.....	108
6.3	Charakterisierung der synthetisierten Referenzsubstanzen.....	108
6.3.1	Ergebnisse der Lanthanphosphate.....	109
6.3.2	Ergebnisse der Hydroxylapatite	111
6.4	Vergleich der Ergebnisse der Korrosionsstudie.....	114
6.5	Fazit und Ausblick	118
7	Gesamtfazit der Dissertation	119
8	Literaturverzeichnis	121
	Lebenslauf.....	137
	Anhang A: Verfahrensparameter.....	141
	Anhang B: Zusätzliche Daten und Ergebnisse.....	145

1

Motivation der Arbeit und Zielsetzung

In der heutigen Zeit spielen Gesundheit und körperliche Fitness eine wichtige Rolle in der Gesellschaft. Neben sportlicher Aktivität und einer ausgewogenen Ernährung trägt insbesondere der medizinische Fortschritt zum persönlichen Wohlbefinden und dem steigenden Durchschnittsalter bei [1]. Mit zunehmendem Alter wächst jedoch auch das Risiko Knochenbrüche und Gefäßverkalkungen zu erleiden [2, 3]. In Fällen bei denen eine therapeutische Heilung nicht realisierbar ist, wird auf eine Operation und den Einsatz von Implantaten zurückgegriffen.

Implantate übernehmen beeinträchtigte oder ausgefallene Körperfunktionen oder verleihen Stabilität bis der Heilvorgang abgeschlossen ist. Einige Implantate müssen allerdings nach erfolgter Heilung einer Knochenfraktur oder Gefäßerkrankung durch weitere Operationen wieder entfernt werden, was vor allem bei älteren Menschen risikobehaftet ist. Daher werden in den letzten Jahren zunehmend biodegradierbare Implantatmaterialien erforscht, die sich nach vollständiger Heilung auflösen sollen. Je nach Anwendungsgebiet kommen hierfür sowohl metallische Komponenten auf Magnesium-, Eisen- oder Zinkbasis [4–6] als auch Keramiken und Polymere in Frage [7]. Der Verzicht auf zusätzliche Operationen und damit verbunden eine Verringerung des Risikos für den Menschen sowie des finanziellen und zeitlichen Aufwands stellt den wichtigsten Vorteil dieser Stoffe dar.

Implantate zählen zu den Medizinprodukten und müssen gemäß dem Medizinproduktegesetz [8] vor der Marktfreigabe umfangreich untersucht werden. Zum allgemeinen Freigabeprozess gehören neben einer anfänglichen, ausführlichen Produktcharakterisierung mehrere *in vitro*-Experimente, wie Freisetzungs-, Korrosions- oder Toxizitätsstudien, und abschließende klinische Studien im Tier- und später Humanmodell. Durch die im Vorfeld durchgeführten Studien sollen Komplikationen für den Patienten ausgeschlossen oder zumindest auf ein Minimum reduziert werden. Der Prozess vom Konzept bis zur Marktfreigabe kann mehrere Jahre in Anspruch nehmen [9].

Abhängig vom Einsatzzweck müssen die Implantatmaterialien durch eine geschickte Wahl der richtigen Materialzusammensetzung, Herstellungsweise oder Oberflächenbehandlung gezielt angepasst werden [10–13]. Zu den wichtigsten Parametern zählen das Korrosionsverhalten, wie Korrosionsgeschwindigkeit und Art und Weise der Korrosion, die Toxizität und Biokompatibilität des ursprünglichen Materials und aller entstehender Korrosionsprodukte sowie mechanische Eigenschaften, wie E-Modul, Härte und Duktilität. Erst eine Bestimmung aller genannten Parameter ermöglicht eine Aussage, ob ein Material

prinzipiell für die Anwendung als Implantatmaterial geeignet ist und zu welchem Zweck es genutzt werden kann.

Die Komplexität sowie der finanzielle und zeitliche Aufwand der Untersuchungen nehmen von der anfänglichen Produktcharakterisierung bis hin zur Tierstudie exponentiell zu. Lassen sich die Auswirkung der Korrosion, wie beispielsweise die Freisetzung von Implantatbestandteilen oder die Speziation entstehender Korrosionsprodukte, in einem *in vitro*-Experiment noch verhältnismäßig einfach untersuchen, stellt die Untersuchung der gleichen Parameter in einem Tiermodell bereits eine große Herausforderung dar. Dabei beeinflusst vor allem die Art und Menge der freigesetzten Produkte maßgeblich die Verträglichkeit und Akzeptanz eines Implantats im Organismus [14, 15]. Gleichzeitig wird die Korrosion eines Implantats von einer Vielzahl an Faktoren, wie der Körpertemperatur, dem pH-Wert oder der chemischen und biologischen Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten, maßgeblich beeinflusst, was bei der Durchführung von *in vitro*-Experiment für eine akkurate Vorhersage des Korrosionsverhaltens berücksichtigt werden muss [16, 17].

Bei der Erforschung von biodegradierbaren Implantatmaterialien auf Magnesiumbasis sind zunehmend Magnesiumlegierungen mit Seltenerdelementen (*SEE*) von besonderem Interesse. Sie zeichnen sich durch eine positive Beeinflussung der Materialeigenschaften und Biokompatibilität aus, werden aber auch toxikologisch für den Organismus als bedenklich eingestuft. Sie werden daher derzeit von vielen Forschergruppen weltweit untersucht [18–21]. Die chemische Ähnlichkeit der *SEE* kann jedoch abhängig vom Probensystem für die Quali- und Quantifizierung eine anspruchsvolle Herausforderung darstellen [22, 23]. Für eine akkurate und reproduzierbare Analytik ist somit eine umfangreiche Methodenentwicklung unter Berücksichtigung späterer Versuchsparameter unabdingbar.

Aus den genannten Gründen resultierte die Motivation dieser Dissertation, Beiträge zur Untersuchung der *in vitro*-Studien und Tierstudien zu leisten und darüber hinaus perspektivisch leistungsstarke und belastbare Methoden für nachfolgende Untersuchungen zu entwickeln. Der Fokus wurde dabei auf Magnesiumlegierungen gelegt, wobei hinsichtlich der Aktualität des Forschungsgebiets insbesondere auf die akkurate Bestimmung von *SEE* in verschiedensten Matrices eingegangen wurde. Neben Materialcharakterisierungen wurden sowohl *in vitro*- als auch *ex vivo*-Studien mit mehreren Kooperationspartnern durchgeführt und dabei auf eine Vielzahl an verschiedenen Analysetechniken zurückgegriffen. Aufgrund

der daraus resultierenden Diversität der einzelnen Forschungsthemen wurde der Ergebnisteil in vier Schwerpunkte gegliedert.

Den Hauptteil stellen zwei Tierstudien dar, die in Kooperation mit Mitarbeitern der *Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)* und der *Charité Berlin* durchgeführt wurden. Ziel der Untersuchungen war, durch Tiermodelle die Auswirkungen des Korrosionsprozesses auf die implantierten Prüfkörper und die Organe der Tiere festzustellen. Dabei wurden nach einer aufwendigen Probenpräparation relevante Legierungsbestandteile in tierischen Organen und den Prüfkörpern elementanalytisch bestimmt und mit den Gehalten von Kontrolltieren bzw. den Ausgangslegierungen verglichen. So konnten sowohl zeit- als auch analyt- und organabhängige Auswirkungen der *SEE*, die Legierungsbestandteile bei beiden Tierstudien waren, bestimmt und diskutiert werden. Die Richtigkeit der Analysenergebnisse wurde durch eine ausgiebige Validierung der Quantifizierungsmodelle und aller kritischen Probenvorbereitungsschritte sichergestellt.

In Kooperation mit der *Hochschule Stralsund* wurde zudem ein *in vitro*-Korrosionsexperiment durchgeführt, um den Einfluss einer *T4*-Wärmebehandlung auf eine *MgAg*-Legierung festzustellen. Es wurde eine umfassende chemisch-analytische Untersuchung aller am Korrosionsprozess beteiligten Stoffe vorgenommen und die Resultate der *T4*-behandelten Legierung mit denen der ursprünglichen verglichen. Dazu kam eine Vielzahl an analytischen Verfahren zum Einsatz.

Um mögliche Herausforderungen bei der Bestimmung von *SEE*, wie sie im Laboralltag auftreten können, hervorzuheben, wurde diesbezüglich weiterhin eine systematische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden insbesondere auftretende Matrixeffekte und Interferenzen veranschaulicht und gezeigt, inwiefern diese eine akkurate Bestimmung beeinträchtigen. Gleichzeitig wurden mögliche Lösungsansätze für die Laborpraxis diskutiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dienen ebenfalls der Validierung der Tierstudien.

Im letzten Teil der Arbeit wurde ein Modellexperiment mit dem Ziel konzipiert, anhand schneller, präparationsarmer Analysetechniken Aussagen über die Speziation von Korrosionsprodukten treffen zu können. Dazu wurden zum einen mögliche Korrosionsprodukte synthetisiert, zum anderen aber auch durch eine Korrosionsstudie erzeugt. Alle Produkte wurden analytisch charakterisiert und die Ergebnisse hinsichtlich besonderer Merkmale, die für eine Anwendung bei Realproben relevant sein könnten, untersucht.

2

Theoretische Grundlagen

Im Folgenden werden die für das Verständnis der Dissertation notwendigen theoretischen Grundlagen in den Bereichen der biodegradierbaren Implantate und verwendeten Analysemethoden kurz erläutert und mit dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft verglichen. Darüber hinaus wurden alle erzielten Ergebnisse in dem jeweiligen Abschnitt mit publizierten Vergleichsstudien verglichen und diskutiert, so dass in diesem Kapitel von einer tiefergehenden theoretischen Betrachtung abgesehen wird.

2.1 Einsatz von Implantaten

Jedes Material, das in einen Organismus eingebracht wird und dort für einen längeren Zeitraum verbleiben soll, wird als Implantat bezeichnet. Sie können sowohl aus organischen als auch aus anorganischen Materialien bestehen und verschiedene Funktionen erfüllen. Dazu zählen der Ersatz von fehlenden Körperteilen, Freisetzung von Medikamenten, Überwachung von Körperfunktionen oder die Unterstützung von Organen, Knochen oder Gewebe [24].

Ferner können Implantate anhand ihres Anwendungsbereiches klassifiziert werden. Die für diese Arbeit relevanten Implantate zählen zu den medizinischen Implantaten. Deren Funktion ist es, beeinträchtigte Körperfunktionen zu unterstützen oder vollständig zu ersetzen. Zu den bekanntesten Vertretern zählen Zahnprothesen, Herzschrittmacher, Stents sowie Knochenschrauben und Platten [25–29]. Darüber hinaus gibt es noch plastische Implantate, wie beispielsweise Brustimplantate, und funktionelle Implantate, wozu Mikrochips zur Tierkennzeichnung zählen [30, 31].

Orthopädische Implantate sind auch heute noch hauptsächlich aus metallischen Permanentmaterialien wie Ti-, Stahl oder Co-Cr-Legierungen. Sie zeichnen sich durch eine hohe Robustheit und mechanische Festigkeit aus, was für viele Anwendungen mit hoher Beanspruchung, wie der Einsatz als Hüft- oder Knieprothesen sowie bei der Fixierung von Knochenbrüchen, gegenüber Polymeren oder Polymer-Keramik-Kompositen von Vorteil ist [32, 33].

Allerdings besitzen diese Materialien den großen Nachteil, dass sie aufgrund ihrer zum umliegenden Knochen stark unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften, siehe Tab. 2.1, das sogenannte *Stress Shielding* auslösen. Beim *Stress Shielding* trägt das Implantat statt dem Knochen die meiste auftretende Beanspruchung, was langfristig zu einem Knochenschwund führen kann. Weiterhin kommt es aufgrund der Härteunterschiede zusätz-

Tab. 2.1: Vergleich einiger mechanischer Eigenschaften ausgewählter Implantatmaterialien [34]

	Dichte / $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	E-Modul / Gpa	Druckfestigkeit / Mpa	Bruchfestigkeit / $\text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$
Knochen	1.8–2.1	3–20	130–180	3–6
Mg	1.74–1.84	41–45	65–345	15–40
Ti-Legierung	4.4–4.5	110–117	758–1117	55–115
Co-Cr-Legierung	8.3–9.2	230	450–1000	N/A
Stahl 316L	8	193	170–310	50–200
Hydroxylapatit	3.1	73–117	600	0.7
DL-Polylactid	1.81	1.9–2.4	N/A	N/A

lich zu einem reibungsbedingten Knochenabbau [32, 35]. Beide Phänomene führen langfristig zu gesundheitlichen Beschwerden, was weitere Eingriffe zur Folge hat. Um dem entgegenzuwirken wurden in den letzten Jahren einige Techniken entwickelt, eine poröse Struktur auf der Oberfläche aus bioaktiven Materialien zu schaffen, so dass der E-Modul dem Knochen angepasst wird und zusätzlich positive Wechselwirkungen mit dem umliegenden Knochen auftreten [36, 37]. Hierbei besteht jedoch aufgrund mangelnder Kontrolle der Form und Größe sowie der Homogenität der porösen Schichten noch einiger Optimierungsbedarf [38]. Weiterhin sind einige typische Legierungsbestandteile, wie Chrom, Nickel oder Cobalt, toxisch, was im Laufe der Zeit durch Korrosion der Implantate unerwünschte Immunreaktionen auslösen und damit die Biokompatibilität beeinträchtigen kann [39].

Auch wenn mit den genannten Materialien einige Probleme existieren, ist deren Nutzen für einen langfristigen oder permanenten Einsatz unersetzbar. Für temporäre Anwendungen hingegen, wie die Behandlung einer Knochenfraktur oder einer Arteriosklerose, gelangen biodegradierbare Materialien zunehmend in den Fokus der Forschung [27, 40, 41]. Biodegradierbare Implantate lösen sich mit der Zeit auf und müssen daher nicht nach erfolgter Heilung im Körper verbleiben oder wieder entfernt werden. Neben den offensichtlichen monetären und gesundheitlichen Nutzen für Patient, Arzt und Gesellschaft, wird die Korrosion häufig gezielt genutzt, um weitere positive Effekte, wie ein *Drug Delivery* oder eine Erhöhung der Biokompatibilität, zu erreichen [32, 42, 43]. Typische Anwendungen biodegradierbarer Implantate sind Schrauben, Platten, Stents und Beschichtungen anderer Implantate [27, 41, 44, 45].

Die Dissertation beschäftigte sich ausschließlich mit Magnesiumlegierungen als Vertreter der biodegradierbaren Implantatmaterialien. Daher wird im Folgenden auf diese Materialklasse noch weiter eingegangen.

2.1.1 Biodegradierbare Implantatmaterialien

Biodegradierbare Implantatmaterialien können metallischen, keramischen oder polymeren Ursprungs oder ein Komposit mehrerer Stoffklassen sein. Sie unterscheiden sich dabei grundlegend in ihren mechanischen und biochemischen Eigenschaften, so dass sie für unterschiedliche Einsatzzwecke vorgesehen sind [7, 32].

Biodegradierbare Metalle, wie Magnesium, Eisen oder Zink, sollen kontinuierlich im Organismus degradieren, ohne gravierende Körperreaktionen auszulösen [4–6]. Aufgrund ihrer hohen Festigkeit und der verhältnismäßig langsamen Korrosionsrate eignen sie sich hervorragend bei der Unterstützung der Knochenregeneration und Gewebeheilung. Biokeramiken, wie z.B. Hydroxylapatit oder siliziumbasierte Biogläser, sind nicht-toxisch, sehr biokompatibel, verschleißfest und einfach formbar, gleichzeitig aber auch sehr spröde und wenig zugfest. Ihre Stärken liegen bei der Beschichtung anderer Implantate, der Gesichtsrekonstruktion und dem *Drug Delivery* [46–48]. Polymere, wie Polymilchsäure (PLA), Polyglycolsäure (PGA) oder Polysaccharide, werden schließlich aufgrund ihrer Duktilität sowie der hohen Biokompatibilität und Biodegradierbarkeit eingesetzt. Durch die Einstellung der Molmasse und der Molmassenverteilung können gezielt Materialeigenschaften, wie die Korrosionsrate oder die Porosität, gesteuert werden, was direkten Einfluss auf die Gewebeheilung und die Proliferation hat. Sie eignen sich daher besonders für Gewebe-*Scaffolds*, Beschichtungen anderer Implantate und ein *Drug Delivery* [44, 49, 50].

2.1.1.1 *Magnesium und Magnesiumlegierungen*

Magnesium, als Vertreter der Erdalkalimetalle, ist ein chemisch sehr reaktives Leichtmetall, das sich aufgrund seiner geringen Dichte, der guten Verarbeitbarkeit und des reichlichen Vorkommens hervorragend für den Leichtbau der Automobil- und Flugzeitindustrie eignet. Es kommt in der Natur nicht gediegen vor, spiegelt aber in elementarer Form an Luft durch die Bildung einer passivierenden Oxidschicht eine gute Haltbarkeit wider [51, 52].

Darüber hinaus zeigt es ebenfalls als biodegradierbares Implantatmaterial herausragende Eigenschaften mit einer vielfältigen Anwendbarkeit. Der in Tab. 2.1 dargestellte Vergleich der mechanischen Eigenschaften ausgewählter Implantatmaterialien zeigt eindeutig, dass

sich Magnesium hinsichtlich E-Modul, Dichte sowie Druck- und Bruchfestigkeit sehr dem Knochen ähnelt, was wiederum viele Vorteile bei Abrieb, *Stress Shielding* und Belastbarkeit hat [33, 34]. Zusätzlich ist Magnesium ein wichtiges Spurenelement für viele Stoffwechsel- und neurologische Prozesse sowie den Knochenaufbau und daher von vornherein in hohen Gehalten von ca. 300 bis 400 mg pro kg Körpergewicht im Organismus enthalten [10, 53]. Die wichtige biologische Funktion des Magnesiums spiegelt ebenfalls die geringe Toxizität dieses Metalls wider. Erhöhte Mg-Konzentrationen werden sehr schnell von den Nieren durch den Urin ausgeschieden, so dass eine Magnesiumvergiftung gesunder Menschen durch ausgewogene Ernährung quasi ausgeschlossen ist. Das tägliche Aufnahmemaximum erwachsener Menschen liegt bei etwa 750 mg und ist damit doppelt so hoch, wie die durchschnittliche Aufnahme von 300 bis 400 mg pro Tag [54, 55].

Die Korrosion des Magnesiums bringt allerdings auch einige Nachteile mit sich. Unter anderem kommt es durch das Auflösen zu einer Bildung von Wasserstoff, was bei einer schnellen Korrosion in chloridhaltigen Medien, wie Körperflüssigkeiten und Blutplasma, zu einer Anreicherung großer Wasserstoffblasen führen kann. Diese können wiederum die Gewebeheilung massiv beeinträchtigen und im schlimmsten Fall zu einer Nekrose oder dem Tod führen [10, 56]. Ein weiterer relevanter Aspekt ist die Alkalisierung der Implantatumgebung. Selbst bei einem ständigen Austausch der umliegenden Körperflüssigkeit, liegt in direkter Implantatnähe durch die kontinuierliche Degradation stets ein alkalischer pH um 10 vor. Dies kann negativen Einfluss auf pH-abhängige Stoffwechselprozesse haben und sogar zu einer Beeinträchtigung des gesamten Organismus führen [10, 17]. Zusätzlich muss gewährleistet sein, dass die Implantate bis zur vollständigen Heilung ihre Funktionalität wahren und danach gleichmäßig ohne Freisetzung größerer Partikel abgebaut werden.

Zur Minimierung der Nachteile und gleichzeitigen Verbesserung der positiven Eigenschaften können dem Magnesium weitere Elemente zugesetzt werden, so dass Magnesiumlegierungen resultieren. In Tab. 2.2 sind beispielhaft einige typische Mg-Legierungen aufgeführt. Die Bezeichnung erfolgt häufig nach einem *ASTM*-Code, wobei jeder Buchstabe einem Element zugeordnet ist und sich die Zahl im Anschluss auf den Gehalt in der Legierung bezieht [57]. Alternativ kann aber auch die Gehaltsangabe direkt vor dem Legierungsbestandteil stehen (siehe *Mg5Gd*). Beide Bezeichnungen wurden für die in dieser Arbeit untersuchten Mg-Legierungen verwendet.

Tab. 2.2: Zusammensetzung einiger Mg-Legierungen in Gew.-% (modifiziert nach [32])

	Al	Mn	Zn	Li	Nd	Zr	Y	Gd
AZ31	2.4	0.4	0.8	-	-	-	-	-
AZ91	9	0.1	0.5	-	-	-	-	-
WE43	-	-	-	-	2.4–3.2	0.4	3.7–4.3	-
LAE442	2.2	0.2	0.2	3.9	2	-	-	-
Mg5Gd	-	-	-	-	-	-	-	4.8

Die Legierungsbestandteile haben dabei individuellen Einfluss auf die Eigenschaften des Implantats. Al, Li, Mn und *SEE* erhöhen beispielsweise die Korrosionsbeständigkeit, wohingegen Zn die Biokompatibilität und Gasfreisetzung beeinflusst und Zr die Zugfestigkeit und Duktilität erhöht. Ag, Cu und *SEE* haben zudem noch entzündungshemmende Eigenschaften, die ebenfalls von Relevanz sind. Da die *SEE* für diese Arbeit von besonderer Bedeutung sind, werden sie im Abschnitt 2.1.1.2 nochmal explizit aufgegriffen. Die Eigenschaften und Auswirkungen der anderen Elemente lassen sich einschlägiger Literatur entnehmen [32, 43, 51, 58–60].

Aus bereits genannten Gründen stellt das Korrosionsverhalten eines der wichtigsten Eigenschaften biodegradierbarer Implantate dar. Sowohl die Korrosionsgeschwindigkeit als auch die Art und Weise spielen eine wichtige Rolle bei der Gewährleistung der Funktionalität und Biokompatibilität. Die Korrosion wird dabei von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst. Neben den bereits erwähnten Legierungsbestandteilen ist ebenfalls die Reinheit des Materials sowie die Oberflächenbeschaffenheit von großer Bedeutung [10, 11, 61]. Einige Elemente, wie Eisen, Nickel, Kupfer und Kobalt, führen zu einer drastischen Erhöhung der Korrosionsrate, sofern ihre Gehalte über den Toleranzgrenzen liegen [61]. Gleichzeitig kann eine Beschichtung der Oberfläche zu einer Passivierung und damit zu einer deutlichen Verringerung der Korrosionsgeschwindigkeit führen [11, 12]. Weiterhin hat die thermische und mechanische Behandlung des Ausgangsmaterials erheblichen Einfluss auf das Korrosionsverhalten und das Gefüge [62, 63].

Die Korrosion biodegradierbarer Implantatmaterialien ist ein riesiges Forschungsgebiet, das an dieser Stelle nur oberflächlich angeschnitten wurde. Für tiefergehende Informationen wird an dieser Stelle auch auf die vorhandene, zahlreiche Literatur verwiesen [10, 17, 32, 43, 64, 65].

2.1.1.2 Eigenschaften der Metalle der Seltenen Erden

Zu den *Metallen der Seltenen Erden* oder auch *Seltenerd-elementen* zählen alle Lanthanoide sowie die Elemente Scandium und Yttrium. Die Namensgebung ist der Historie geschuldet, da die *SEE* erstmals in vergleichsweise selten vorkommenden Mineralien, wie *Bastnäsit* oder *Monazit*, gefunden und in Form ihrer Oxide (*Erden*) dargestellt wurden. Darüber hinaus war die Trennung der chemisch sehr ähnlich reagierenden *SEE* äußerst anspruchsvoll. Heutzutage ist hingegen eine gründliche Separation der *SEE* im Industriemaßstab durch mehrere Verfahren, wie die Lösungsextraktion, Fällung oder Komplexbildung, problemlos möglich. Zudem ist der tatsächliche Anteil der meisten *SEE* in der Erdkruste höher als wesentlich bekanntere Elemente, wie Blei, Zinn, Silber oder Molybdän [51, 66].

Ferner können die *SEE* in leichte (Lanthan bis Europium und Scandium) sowie schwere *SEE* (Gadolinium bis Lutetium und Yttrium) unterteilt werden. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften stellen eine Besonderheit unter den bekannten Elementen dar. Insbesondere die Lanthanoidenkontraktion, eine Abnahme des Ionenradius mit wachsender Kernladungszahl begründet durch ein Auffüllen der inneren *4f*-Schale, tritt (neben den Actinoiden) bei keinen anderen Elementklassen auf [51]. Dies hat zur Folge, dass alle Lanthanoide in Verbindungen primär als Ln^{3+} -Kation vorliegen und ein ähnliche Reaktivität vorweisen. Gleichzeitig ist der Ionenradius der leichten *SEE* in etwa so groß, wie der des Calcium, was eine bevorzugte Anreicherung im Knochengerüst beim Einsatz als Implantatmaterial zur Folge hat [22]. Des Weiteren zeigen die *SEE* mit zunehmender Kernladungszahl einige periodische und aperiodische Verhalten bei der Dichte, Farbe, magnetischem Verhalten und weiteren Oxidationszahlen [51]. Abgesehen von einigen Ausreißern bei entsprechenden Eigenschaften verhalten sich *SEE* chemisch und physikalisch aber grundsätzlich sehr ähnlich, weshalb sie in der Natur auch vergesellschaftet vorkommen [22].

SEE lassen sich in allen natürlichen organischen und anorganischen Proben wiederfinden, wobei die Gehalte in biologischen Proben, abhängig vom Organ und Organismus, im $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ bis $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ -Bereich vergleichsweise niedrig sind. Die bevorzugte Anlagerung im Körper findet in den Stoffwechselorganen und dem Knochenskelett statt und korreliert dabei mit den Hintergrundgehalten der Region und Nahrung [22, 67, 68]. Durch die chemische Ähnlichkeit zum Calcium können *SEE* als Calciumanaloge im Stoffwechsel wirken und neben dem Einbau im Knochengerüst ebenfalls die Enzymtätigkeit und andere biologische

Funktionen beeinflussen. Darüber hinaus haben Studien antimikrobiell wirkende Eigenschaften aufgezeigt [22, 69].

In Mg-Legierungen werden nach der *ASTM* Seltenerdelemente (bis auf Yttrium, welches den Buchstaben *W* trägt) als Summenparameter mit *E* gekennzeichnet [57]. Daher liegen bei Legierungen wie *LAE442* oder *WE43* häufig Mischmetalle vor, was durch diese Art der Bezeichnung leider nicht unbedingt ersichtlich ist. Der Zusatz von *SEE* soll die Korrosionsbeständigkeit der Legierung erhöhen. Darüber hinaus wird die Verarbeitbarkeit, die Elimination von Wasserstoff sowie entzündungshemmende Eigenschaften maßgeblich positiv beeinflusst [70, 71].

2.1.2 In vitro- und ex vivo-Studien

Zur Abschätzung der chemischen und mechanischen Eigenschaften biodegradierbarer Implantatmaterialien im Organismus müssen zahlreiche Laborexperimente (*in vitro*-Studien) und Tierstudien (*in vivo*- und *ex vivo*-Studien) durchgeführt werden. Dabei sollten die Versuchsbedingungen, wie beispielsweise Temperatur, pH-Wert, chemische und biologische Zusammensetzung der Matrix oder der Sauerstoffpartialdruck, weitestgehend an die Realbedingungen angepasst werden, um belastbare Aussagen hinsichtlich der Materialeigenschaften treffen zu können [72–74].

Bei der Prüfung der Marktfreigabe eines Medizinprodukts stellen *in vitro*-Experimente die nächste Stufe nach der Auswahl und der dazugehörigen Charakterisierung eines potentiell geeigneten Materials dar [9]. Ziel dieser Experimente soll es sein, die Degradation des Materials unter Realbedingungen zu simulieren, um repräsentative Aussagen über mechanische Eigenschaften, das Korrosionsverhalten sowie die Biokompatibilität und Toxizität treffen zu können. Dabei werden im Bereich der biodegradierbaren Implantate insbesondere Korrosions-, Freisetzungs- und Toxizitätsstudien durchgeführt [17, 18, 62, 75].

Ziele von Korrosionsstudien können unter anderem die Ermittlung der Korrosionsgeschwindigkeit, der Art und Weise der Korrosion sowie der Zusammensetzung der Korrosionsprodukte sein [62, 76]. Diese Parameter sind wichtig, um gewährleisten zu können, dass das Material bei der späteren Anwendung für den Zeitraum der Heilung nicht versagt und die Degradation keine toxikologischen Auswirkungen auf den Organismus hat. Um dabei aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, werden neben den bereits genannten Versuchsbedingungen vor allem physiologische Flüssigkeiten, also Flüssigkeiten, die in einem

oder mehreren Merkmalen der Zusammensetzung eines Organismus entsprechen, als Korrosionsmedien eingesetzt [77–79]. In dieser Dissertation wurden Ringerlösung (*Ringer*), Ringer-Acetat-Lösung (*RAC*), *Hank's Balanced Salt Solution (HBSS)* und *Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)* eingesetzt, die sich durch eine zunehmende Komplexität der Zusammensetzung auszeichnen. *Ringer* ist beispielsweise eine reine Salzlösung, wohingegen *DMEM* zusätzlich zu diversen gelösten Salzen Zucker, Phosphate, Aminosäuren und Vitamine enthält. Auch hierbei gilt, je besser die Zusammensetzungen der Korrosionsmedien mit den Körperflüssigkeiten übereinstimmen, desto ähnlicher wird das Korrosionsverhalten sein.

Sollten die *in vitro*-Studien für ein Material vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben, ist der nächste Schritt die Durchführung von Tierstudien. Auch wenn es möglich ist, eine Vielzahl von Versuchsbedingungen zu berücksichtigen, so können nie alle Bedingungen exakt simuliert werden, so dass das Tiermodell für die Überprüfung der Eignung derzeit noch unverzichtbar ist.

Prinzipiell kann bei Tiermodellen zwischen *in vivo*- (Untersuchung der Proben im lebenden Organismus) und *ex vivo*-Studien (Entnahme der Proben vom lebenden Organismus) unterschieden werden. *Ex vivo*-Untersuchungen erfordern eine Opferung des Versuchstiers, was zwar keine Aussagen über Eigenschaften im lebenden Organismus ermöglicht, allerdings aufschlussreiche Erkenntnisse bis zum Zeitpunkt der Opferung bringt. Auf diese Weise können zuvor implantierte Prüfkörper (z.B. Schrauben, Pins, Scheiben) wieder entnommen und chemischen und mechanischen Untersuchungen unterzogen werden. Ebenso sind detaillierte Untersuchungen von Einflüssen der Korrosion auf Knochen, Gewebe und Organe möglich. Durch zeitabhängige *ex vivo*-Studien können zudem Trends und Entwicklungen festgestellt werden [80–83].

In vivo-Studien liefern die repräsentativsten Ergebnisse, da die Untersuchungen am lebenden Organismus durchgeführt werden. Gleichzeitig stellen sie aber auch die komplexesten Studien dar, so dass die Ermittlung einiger Informationen, schlicht unmöglich ist. Typische *in vivo*-Untersuchungen sind Röntgen- oder Computertomographieanalysen sowie Blut- und Stoffwechseluntersuchungen [84–86].

2.2 Analytische Methoden

Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Matrixeffekte und Interferenzen bei der optischen Emissionsspektroskopie (*ICP-OES*) und Massenspektrometrie mit induktiv-

gekoppeltem Plasma (*ICP-MS*) aufgeführt. Das Funktionsprinzip der weiteren verwendeten Techniken Lichtmikroskopie (*LM*), Rasterelektronenmikroskopie (*REM*), Infrarot- (*IR*) und Mikroramanspektroskopie (*MRS*) sowie Röntgenpulverdiffraktometrie (*XRD*) wird als bekannt vorausgesetzt oder kann unter [87–90] nachgeschlagen werden.

2.2.1 Optische Emissionsspektroskopie mit induktiv-gekoppeltem Plasma

ICP-OES ist mittlerweile das Standardverfahren für Multielementanalysen in der Forschung, Qualitätssicherung und sonstigen Routineanalytik in einer Vielzahl von Branchen und Arbeitsgebieten. Sie zeichnet sich durch eine schnelle, akkurate und robuste Bestimmung nahezu aller Elemente des Periodensystems in Arbeitsbereichen von $\text{sub-}\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ bis Gew.-% in Proben aller Aggregatzustände aus. Das Messprinzip beruht darauf, dass thermisch-angeregte Atome und Ionen bei der Relaxation in den Grundzustand elementspezifische Linienspektren abgeben. Die Anzahl der angeregten Atome ist dabei abhängig von der Temperatur, dem Abstand der Energieniveaus und der Analytkonzentration in der Lösung, so dass eine indirekte Elementbestimmung durch verschiedene Kalibrationsmodelle möglich ist. Der schematische Aufbau eines konventionellen *ICP-OES*-Systems ist in Abb. 2.1 dargestellt [87, 88, 91].

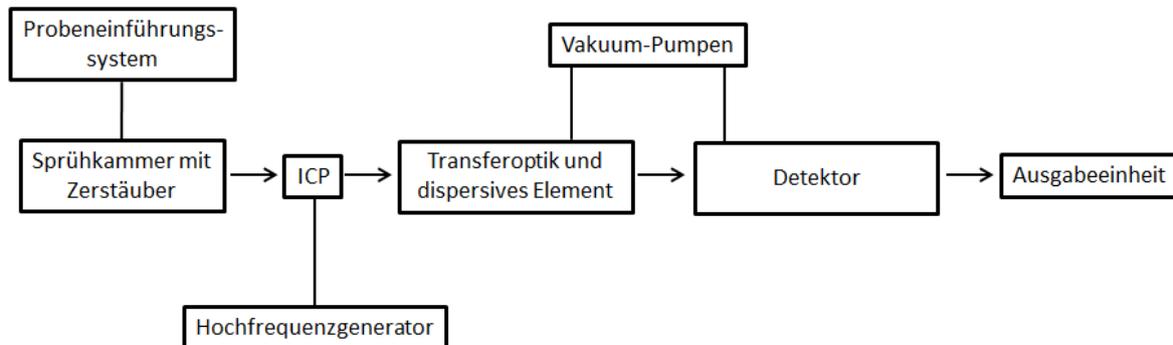


Abb. 2.1: Schematischer Aufbau eines konventionellen *ICP-OES*-Systems.

Die indirekte Quantifizierung durch Kalibrationsmodelle basiert auf dem Prinzip, dass das Messsignal innerhalb eines Arbeitsbereichs direkt proportional mit der Analytkonzentration ist, so dass durch Messung von Standardlösungen mit bekannten Analytkonzentrationen die Berechnung einer Regressionsgerade möglich ist [92, 93]. Über die Regressionsgerade und die gemessene Intensität kann dann der Analytgehalt in einer unbekannt Probe berechnet

werden. Dieses Prinzip setzt allerdings voraus, dass sich Probe und Standards während der Messung annähernd gleich verhalten. Weicht das Messverhalten der Probe bei gleichen Geräteparametern von dem der Standards ab, spricht man von Matrixeffekten.

Matrixeffekte sind ein Oberbegriff für alle Einflüsse, die Auswirkungen auf das Messresultat haben. Lässt sich ein bestimmter Effekt einer konkreten Ursache zuordnen, spricht man von einer Interferenz. Die Matrix stellt dabei alles dar, was nicht Analyt ist, so dass vermeintliche Analyten einer Probe gleichzeitig Matrix für andere Analyten sind und umgekehrt [94, 95]. Weiterhin lassen sich Matrixeffekte in nicht-spektral und spektral unterscheiden.

Nicht-spektrale Matrixeffekte sind alle Einflüsse auf das Messsignal, die nicht durch den Spektralapparat, also die Auftrennung der Analyten, verursacht werden. Im Detail handelt es sich vorrangig um physikalisch-chemische Einflüsse auf die Transporteffizienz und die Anregung der Analyten im Plasma. Hohe Matrixgehalte korrelieren mit Unterschieden in Dichte und Viskosität einer Lösung. Dies hat zur Folge, dass bei Proben und Standards bei gleichem Volumenfluss unterschiedliche Mengen an Analytlösung im Plasma ankommen und somit Über- oder Minderbefunde resultieren. Zusätzlich führt eine starke anorganische Matrix in der Regel dazu, dass die Anregung der Analyten im Plasma gehemmt wird (Unterkühlung des Plasmas [96, 97]), wohingegen eine organische Matrix eine zusätzliche Anregung der Analyten fördert (*Carbon-Enhancement* [98–100]). Diese Effekte sind abhängig von der absoluten Matrixkonzentration und lassen sich daher durch Verdünnen der Proben oder einer Anpassung der Standards effektiv negieren [96, 97, 101].

Spektrale Matrixeffekte bzw. spektrale Interferenzen lassen sich nicht durch Verdünnen der Probe beheben, da sie messtechnisch durch die spektrale Auftrennung der Elemente erzeugt werden und konzentrationsunabhängig sind. Von einer spektralen Interferenz spricht man bei der *ICP-OES* ferner, wenn eine Analytlinie oder der ausgewählte Untergrundbereich durch Matrixlinien (Atome oder Ionen, siehe Abb. 2.2) bzw. Matrixbanden (Moleküle) überlagert sind [89, 101, 102].

Diese Interferenzen lassen sich bei gleichbleibendem Analysensystem nur unter sehr großem Aufwand beheben, so dass in der Routine andere ungestörte Linien verwendet werden.

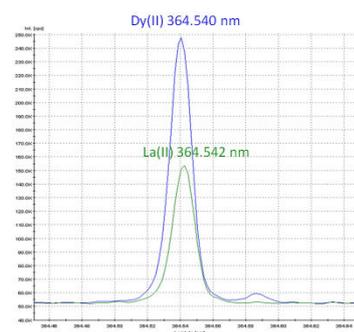


Abb. 2.2: Spektren von 1 ppm Einzelementstandards von La und Dy .

Alternativ kann aber auch auf höherauflösende Messtechnik, wie beispielsweise das *PQ 9000 Elite* der ANALYTIK JENA AG oder das *Ultima2* der HORIBA LTD., zurückgegriffen werden [103, 104]. Die Auflösung, also die Auftrennung eines Analytsignals von einer Störung, hängt maßgeblich vom verwendeten Monochromator (meist Gitter) und der untersuchten Wellenlänge ab. Die wichtigsten Eigenschaften des Monochromators sind die Anzahl der Gitterlinien, die beleuchtete Fläche, die Dispersion und die Spaltbreite. Das Produkt aus Dispersion und Spaltbreite ergibt die spektrale Bandbreite, die wiederum umgekehrt proportional zur Auflösung ist [104, 105].

Die Auflösung spektroskopischer Analysenverfahren ist definiert durch folgende Gl. 2.1:

$$R = \frac{\lambda}{\Delta\lambda} = n \cdot N \quad \text{Gl. 2.1}$$

Wobei R die Auflösung, λ die Wellenlänge der Analytlinie, $\Delta\lambda$ die Differenz der Interferenzmaxima, n die Beugungsordnung und N die Zahl der beleuchteten Gitterlinien ist. Gemäß dem RAYLEIGH-Kriterium gelten „zwei monochromatische Spektrallinien gleicher Intensität als aufgelöst, wenn die Intensität zwischen den Maxima beider Linien $\leq 73.5\%$ (z.T. wurde 80% angegeben) ist“ [106]. In der Praxis reicht hingegen, wenn der Abstand der Interferenzmaxima größer als die Halbwertsbreite ist.

Gerätehersteller geben unter Idealbedingungen für konventionelle *ICP-OES*-Systeme Linienauflösungen von 3 pm bei Wellenlängen $< 340\text{ nm}$ und 6 pm ab 340 nm an, welche aber unter Realbedingungen mindestens doppelt so hoch sind. Hochauflösende Systeme schaffen diese Auflösungen jedoch problemlos für eine Vielzahl von Matrices [103, 107]. Das hohe Auflösungsvermögen ist insbesondere bei der Charakterisierung von *SEE* von hoher Relevanz, da einige *SEE*, wie Neodym oder Dysprosium, extrem linienreich sind und Überlagerungen weiterer relevanter Elemente zur Folge haben.

2.2.2 Massenspektrometrie mit induktiv-gekoppeltem Plasma

ICP-MS ist eine der leistungsstärksten und vielfältigsten Methoden der anorganischen Spurenanalytik und findet daher trotz der vergleichsweise hohen Anschaffungs- und Betriebskosten zunehmend Anwendung in Routine- und Forschungslaboren. Sie basiert auf der Trennung der Elemente anhand ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses (m/z) und der indirekten Proportionalität der Intensitäten der detektierten Ionen zu der Analytkonzentration in der Lösung. Die Methode ist in der Lage, in einem sehr großen

dynamischen Messbereich nahezu alle Elemente des Periodensystems mit sehr tiefen Nachweisgrenzen ($\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ und tiefer) zu erfassen. Darüber hinaus sind Isotopenverhältnismessungen und sehr präzise Isotopenverdünnungsanalysen möglich [87, 108, 109]. Der in Abb. 2.3 dargestellte schematische Aufbau eines konventionellen *ICP-MS*-Systems ist dem des *ICP-OES*-Systems sehr ähnlich. Daher wurde erst kürzlich in einer Vergleichsstudie erfolgreich gezeigt, dass sich beide System hervorragend kombinieren ließen [110].

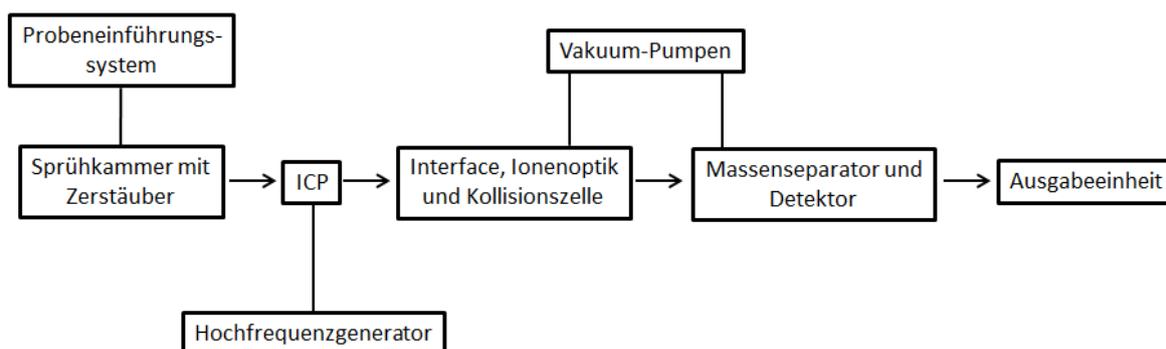


Abb. 2.3: Schematischer Aufbau eines konventionellen *ICP-MS*-Systems.

Die nicht-spektralen Matrixeffekte der *ICP-MS* entsprechen weitestgehend denen der *ICP-OES*. Die Auswirkungen unterschiedlicher Transporteffizienzen sind identisch und auch die Plasmabeeinflussung ist ähnlich, nur dass bei der *ICP-MS* abhängig von der Matrix die unterschiedlich starke Ionisation statt Anregung relevant ist. Hinsichtlich der spektralen Interferenzen gibt es jedoch einige Unterschiede, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

Analog zur *ICP-OES* kann auch das Messsignal bei der *ICP-MS* überlagert sein. Dieser Effekt tritt auf, wenn der Analyt nicht durch die Massenseparation von Matrixbestandteilen mit ähnlichen m/z getrennt werden kann. Hierbei lassen sich isobare (Isotopionen mit gleicher Masse), polyatomare Interferenzen (Molekülionen mit gleicher Masse) sowie Interferenzen durch mehrfache geladene Ionen unterscheiden [87, 89, 111, 112]. Auch wenn alle Isotope und Moleküle faktisch unterschiedliche Massen haben, reicht die Auflösung eines konventionellen Quadrupols nicht aus, um die Störungen von den Analyten zu trennen. Allerdings können zumindest polyatomare Interferenzen durch den Einsatz von Reaktions- oder Kollisionsgasen [113–116] sowie einer kinetischen Energiediskriminierung erheblich verringert werden [117, 118]. In Tab. 2.3 und Tab. 2.4 sind Auflistungen der für diese Arbeit wichtigsten isobaren und polyatomaren Interferenzen dargestellt.

Bei der *ICP-MS* könnten ebenfalls höherauflösende Massenseparatoren in Betracht gezogen werden [119]. Exemplarisch seien hier die wichtigsten Vertreter samt Anwendung in Vergleichsstudien kurz genannt: *Sektorfeld-MS* [120, 121], *TOF-MS* [122, 123], *Tandem-MS* [117, 124].

Tab. 2.3: Isobare Interferenzen und deren Isotopenhäufigkeiten einiger *SEE*

m/z	Isobare Interferenzen und deren Isotopenhäufigkeiten				
136	136Xe 8.90%	136Ba 7.85%	136Ce 0.19%		
138	138Ba 71.70%	138La 0.09%	138Ce 0.25%		
142	142Ce 11.08%	142Nd 27.13%			
144	144Nd 23.80%	144Sm 3.10%			
148	148Nd 5.76%	148Sm 11.30%			
150	150Nd 5.64%	150Sm 7.40%			
152	152Sm 26.70%	152Gd 0.20%			
154	154Sm 22.70%	154Gd 2.18%			
158	158Gd 24.84%	158Dy 0.10%			
160	160Gd 21.86%	160Dy 2.34%			
162	162Dy 25.50%	162Er 0.14%			
164	164Dy 28.20%	164Er 1.61%			

Tab. 2.4: Häufigste polyatomare Interferenzen einiger *SEE*

m/z	Isotop (Häufigkeit)	häufigste polyatomare Interferenzen
89	89Y (100 %)	14N + 75As, 1H + 88Sr, 16O + 1H + 72Ge, 178Hf++
139	139La (99.91 %)	12C + 127I, 1H + 138Ba, 16O + 123Sb
140	140Ce (88.48 %)	1H + 139La, 16O + 1H + 123Sb, 12C + 128Te, 14N + 126Te, 40Ar + 100Mo
141	141Pr (100 %)	14N + 127I, 1H + 140Ce, 12C + 129Xe, 16O + 125Te
143	143Nd (12.18 %)	16O + 127I, 1H + 142Nd, 14N + 129Xe, 12C + 131Xe, 16O + 1H + 126Te, 1H + 142Ce
145	145Nd (8.30 %)	12C + 133Cs, 16O + 1H + 128Te, 16O + 129Xe, 1H + 144Nd, 14N + 131Xe
146	146Nd (17.19 %)	16O + 130Ba, 16O + 130Te, 14N + 132Xe, 16O + 1H + 129Xe, 1H + 145Nd
147	147Sm (15.00 %)	14N + 133Cs, 40Ar + 107Ag, 16O + 1H + 130Te, 16O + 131Xe, 1H + 146Nd
149	149Sm (13.80 %)	16O + 133Cs, 40Ar + 109Ag, 16O + 1H + 132Xe, 1H + 148Sm, 12C + 137Ba
151	151Eu (47.80 %)	12C + 139La, 40Ar + 111Cd, 14N + 137Ba, 16O + 1H + 134Xe, 1H + 150Sm
153	153Eu (52.20 %)	14N + 139La, 137Ba + 16O, 12C + 141Pr, 1H + 152Sm, 40Ar + 113Cd, 16O + 137Ba
155	155Gd (14.80 %)	16O + 139La, 14N + 141Pr, 40Ar + 115In, 16O + 1H + 138Ba, 1H + 154Sm, 12C + 143Nd
156	156Gd (20.47 %)	16O + 140Ce, 16O + 1H + 139La, 16O + 140Ce, 14N + 142Nd, 12C + 144Nd, 1H + 155Gd
157	157Gd (15.65 %)	16O + 141Pr, 16O + 1H + 140Ce, 1H + 156Gd, 14N + 143Nd, 12C + 145Nd
159	159Tb (100 %)	16O + 1H + 142Nd, 1H + 158Gd, 12C + 147Sm, 16O + 143Nd, 16O + 1H + 142Ce
161	161Dy (18.90 %)	40Ar + 121Sb, 16O + 1H + 144Nd, 1H + 160Gd, 14N + 147Sm, 12C + 149Sm
163	163Dy (24.90 %)	12C + 151Eu, 40Ar + 123Sb, 1H + 162Dy, 16O + 1H + 146Nd, 16O + 147Sm, 14N + 149Sm

3

Anreicherung von SEE biodegradierbarer Mg-Legierungen in tierischen Organen

3.1 Einleitung und Zielsetzung

Implantate auf der Basis von biodegradierbarem Magnesium unterscheiden sich maßgeblich von anderen Implantatmaterialien in der Eigenschaft, dass sie nicht permanent, sondern nur für ein bestimmtes Zeitintervall im Organismus bleiben sollen. Dies setzt voraus, dass die Materialien vom Organismus abgebaut und die resultierenden Korrosionsprodukte ausgeschieden oder verstoffwechselt werden [10]. Eine Degradation des Implantats geht zwangsläufig mit einer Materialbeeinträchtigung einher, so dass sichergestellt werden muss, dass die Funktion des Implantats bis zur vollständigen Verheilung der Fraktur oder sonstigen Erkrankung gewährleistet bleibt. Hierzu werden dem Magnesium weitere Elemente, häufig Schwermetalle wie *SEE*, Silber oder Zink, beigefügt, die gezielt die physikalischen und chemischen Materialeigenschaften beeinflussen sollen [32, 125]. Diese werden bei dem Abbau des Implantats neben dem Magnesium ebenfalls freigesetzt und könnten daher aufgrund ihrer zum Teil toxischen Eigenschaften den Organismus beeinträchtigen.

Ziel der folgenden Untersuchungen war daher die Ermittlung, inwiefern die Korrosion einer biodegradierbaren Mg-*SEE*-Legierung den Organismus beeinträchtigen könnte. Dazu wurde untersucht, ob eine Anreicherung der Legierungsbestandteile in Organen stattfindet und ob dabei kritische Konzentrationen erreicht werden. Weiterhin wurden die Implantatmaterialien vor und nach der Implantation dahingehend untersucht, inwiefern sich die Zusammensetzung durch den Stoffwechsel des Organismus verändert hat.

In Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Frau DR. NINA ANGRISANI und Frau DR. JANIN REIFENRATH der *MHH* sowie von Herrn PROF. DR. FRANK WITTE der *Charité* wurden zwei separate Tierstudien durchgeführt. Die medizinische Beurteilung der Versuchstiere erfolgte durch die jeweiligen Tierärzte, wohingegen die chemische Charakterisierung der Organe und Prüfkörper an der *Leibniz Universität Hannover (LUH)* durchgeführt wurde.

Bei der an der *MHH* durchgeführten Tierstudie handelte es sich um eine Langzeituntersuchung von Kaninchen der Art *Weißer Neuseeländer*, denen Prüfkörper einer *LAE442*-Legierung (Li: 4 Gew.-%, Al: 4 Gew.-%, *SEE*: 2 Gew.-%) implantiert wurden. Die genauen Versuchsbedingungen und Parameter sind in [80] aufgeführt. Für die Untersuchungen an der *LUH* wurden Organe von Kontrolltieren ($n = 6$) und Tieren nach 3.5 Jahren Implantationszeit ($n = 2$) zur Verfügung gestellt.

Die Tierstudie, die in Kooperation mit der *Charité* durchgeführt wurde, bestand aus drei Kurzzeituntersuchungen von *Lewis*-Ratten (*Envigo, Lewis ssNHsd rats*, [126]), denen Prüfkörper aus zwei *MgGd*-Legierungen und reinem Mg implantiert wurden. Die Tiere waren zum Implantationszeitpunkt ca. 12 Wochen alt, wurden in einem 12/12 Stunden Hell-Dunkelrhythmus gehalten und mit Trinkwasser und herkömmlichem Standardhaltungsfutter (*ssniff Spezialdiäten GmbH*) ad libitum ernährt. Für die Untersuchungen an der *LUH* wurden von jedem Probensystem Prüfkörper und Organe von jeweils 4 Tieren nach 1, 7 und 28 Tagen zur Verfügung gestellt.

3.2 Präparation der Organe und Prüfkörper für die Flüssiganalysen

Bei beiden Tierstudien wurden die Proben prinzipiell nach dem gleichen Schema präpariert, analysiert und ausgewertet. Daher wird zunächst die allgemeine Vorgehensweise erläutert und nur studienspezifische Abweichungen von dieser Vorschrift erwähnt. Alle Gefäße und Hilfsmittel, die mit den Proben in Kontakt kamen oder bei der Analyse verwendet wurden, wurden zuvor durch eine aufwendige Reinigungsprozedur (modifiziert nach [127]) gereinigt.

Für die Untersuchung der Organproben Leber, Niere, Gehirn, Milz und Pankreas mussten diese in eine flüssige, klare Form überführt werden. Dazu wurde ein Mikrowellenaufschluss (*turboWAVE, MLS GmbH*) mit konzentrierter Salpetersäure gewählt.

Die Proben wurden kurz vor der Präparation aus dem Tiefkühlschrank geholt und angetaut. Die Organproben wurden dann, sofern ausreichend Probenmaterial vorhanden war, nacheinander auf einem gereinigten *PE*-Schneidebrett mit einem ebenfalls gereinigten Keramikskalpell zerkleinert und abhängig von der zur Verfügung stehenden Menge 150 bis 1000 mg der Probe in ein Aufschlussgefäß aus *Teflon* eingewogen. Für den Aufschluss wurden dann ca. 0.5 mL Reinstwasser und 2 mL konz. Salpetersäure hinzu pipettiert und ein speziell für Gewebe geeignetes Aufschlussprogramm ausgeführt (siehe Tab. A1 im Anhang). Anschließend wurden die Aufschlusslösungen mit Reinstwasser quantitativ in gereinigte Zentrifugenröhrchen überführt, auf ein Endvolumen von etwa 15 mL aufgefüllt und das Endgewicht bestimmt.

Vor jedem Aufschluss wurden alle Aufschlussgefäße durch min. zwei Leeraufschlüsse (nur Reinstwasser und Säure) gereinigt. Zusätzlich wurden bei jedem Probenaufschluss ein Leeraufschluss durchgeführt, um später den Chemikalienblindwert zu überprüfen und ggfs. Kontaminationen erkennen zu können.

Die Prüfkörper wurden jeweils in ein gereinigtes 50 mL Zentrifugenröhrchen eingewogen. Dann wurden zu jeder Probe vorsichtig ca. 2.5 mL konz. Salpetersäure tropfenweise zu pipettiert. Nach vollständigem Auflösen wurden die Proben mit Reinstwasser bis etwa 50 mL aufgefüllt und gewogen.

3.3 Entwicklung und Validierung der Messmethoden

Aufgrund der deutlich variierenden Analytgehalte in den Organen und der gleichzeitig großen Probenanzahl wurden alle Proben sowohl mit *ICP-MS* als auch mit *ICP-OES* gemessen und jeweils mittels externer Kalibration quantifiziert. Die Legierungszusammensetzung der Prüfkörper wurde hingegen ausschließlich mit *ICP-OES* bestimmt.

Die Methodenentwicklung der jeweiligen Messverfahren wird neben den in den folgenden Abschnitten erläuterten Versuchsdurchführungen und Validierungen zusätzlich durch systematische Studien gesondert im Kapitel 5 aufgegriffen und diskutiert. Die Parameter der Messungen, sowie die verwendeten Geräte sind im Anhang in Tab. A2 aufgeführt. Im Anhang in Tab. A3 und Tab. A4 sind darüber hinaus Angaben über die verwendeten Stammlösungen, sowie die gemessenen Isotope (*MS*) bzw. Emissionslinien (*OES*) aufgelistet. Die Auswertung und Überprüfung aller Messungen erfolgte gemäß *DIN 32645* [128] und *DIN 38402-51* [93] und wurde mit der Tabellenkalkulationssoftware *Excel*[®] durchgeführt.

3.3.1 Quantifizierung der Organe mit ICP-MS

Für die Bestimmung der Analyten in den Aufschlusslösungen der Organproben mit sehr niedrigen Gehalten ($\text{sub-pg} \cdot \text{g}^{-1}$ bis $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$) wurde die Quantifizierung mittels *ICP-MS* mit einem externen Kalibrationsmodell und neun salpetersauren Standardlösungen ($\omega(\text{HNO}_3) = 1\%$) gewählt. Abhängig vom Analyten wurden individuelle Konzentrationsniveaus in den Standards eingestellt, wobei sich die Kalibrationsbereiche immer über 2 Größenordnungen streckten. Durch Vormessungen der Proben wurden die jeweiligen Konzentrationsbereiche der Analyten abgeschätzt.

Jedes Isotop wurde in der Messlösung 125-mal (5 Hauptmessungen à 25 Einzelmessungen) gemessen und die gemessenen Intensitäten gemittelt. Sofern mehrere stabile Isotope vorhanden und diese auch hinsichtlich isobarer und polyatomarer Elementinterferenzen möglichst störungsfrei messbar waren, wurde diese auch für die Auswertung genutzt. Zusätzlich wurde Helium 5.0 als Kollisionsgas eingesetzt, um polyatomare Interferenzen zu

minimieren. Weiterhin musste aufgrund der einflussreichen Probenmatrix eine dynamische Driftkorrektur nach [129] durch periodische Messung einer Driftstandardlösung vorgenommen werden. Die Probeneinführung erfolgte durch ein Autosampler-System (*ASX520, Teledyne CETAC Technologies*).

Die ermittelten Gehalte in den Aufschlusslösungen wurden anschließend mit den Verdünnungsfaktoren des Aufschlusses multipliziert, so dass alle Ergebnisse die tatsächlichen Gehalte in den untersuchten Organen widerspiegeln. Bei mehrfachbestimmten Organen wurden die Gehalte der Einzelbestimmungen gemittelt.

3.3.2 Quantifizierung der Organe mit ICP-OES

Für die Elemente mit höheren Gehalten in den aufgeschlossenen Organproben ($\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ bis $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) wurde die Bestimmung mittels *ICP-OES* gewählt. Dafür wurde ebenfalls ein externes Kalibrationsmodell mit zehn salpetersauren Standardlösungen ($\omega(\text{HNO}_3) = 1\%$) gewählt. Die Konzentrationsbereiche für die Analyten wurden analog zu den *ICP-MS*-Messungen durch Vormessungen angepasst und individuell eingestellt. Die Kalibrationsbereiche streckten sich jeweils über 1.5 Größenordnungen.

Jede Messlösung wurde dreifach gemessen und die resultierenden Intensitäten für die Auswertung gemittelt. Von jedem Analyten wurden mindestens zwei Emissionslinien gemessen und die Ergebnisse nicht gestörter Linien verwendet. Die Probeneinführung erfolgte manuell. Die weitere Auswertung erfolgte analog zu 3.3.1.

3.3.3 Quantifizierung der Prüfkörper mittels ICP-OES

Die Elementzusammensetzung der Prüfkörper wurde nach weiterer Verdünnung der Aufschlusslösungen mittels *ICP-OES* bestimmt. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Probenanzahl wurde bei der Langzeittierstudie die Quantifizierung mittels Standardadditionsverfahren (siehe 3.4.1) und bei der Kurzzeittierstudie ein externes Kalibrationsmodell (siehe 3.5.1) gewählt.

3.3.4 Validierung und Performance der Methodik

Der Aufschluss der Organproben ist ein zentrales Element mit starkem Einfluss auf die Richtigkeit der Untersuchung. Es ist daher wichtig, die individuellen Wiederfindungsraten der einzelnen Analyten zu bestimmen, um sicher zu stellen, dass durch den Aufschluss keine signifikanten Kontaminationen oder Verluste auftreten.

Um die Wiederfindungsraten der Analyten für den Aufschluss zu bestimmen, wurde eine Stammlösung so angesetzt, dass die Massenanteile nach der Verdünnung des Aufschlusses in etwa dem durchschnittlichen Gehalt der Proben entsprechen. Dies war nötig, da die Wiederfindungsrate maßgeblich vom Analytgehalt abhängt, welcher bei biologischen Proben elementabhängig um mehrere Größenordnungen variieren kann. Mit der Stammlösung wurde weitestgehend wie mit den Proben verfahren. In zehn Aufschlussgefäße wurde die Stammlösung eingewogen, mit Salpetersäure aufgeschlossen, in Zentrifugenröhrchen überführt und anschließend auf etwa 15 mL verdünnt. Zur Ermittlung der Wiederfindungsraten wurde die Stammlösung zusätzlich zehnmal ohne Aufschluss eingewogen, angesäuert und aufgefüllt.

Alle so hergestellten Standardlösungen wurden anschließend mit *ICP-OES* und *ICP-MS* gemessen, die ermittelten Intensitäten mit den jeweiligen Verdünnungsfaktoren multipliziert und jeweils die resultierenden normierten Intensitäten aller aufgeschlossenen und nicht-aufgeschlossenen Standards gemittelt. Die Quotienten der Intensitäten beider Probenklassen stellen die Wiederfindungsraten der Analyten dar. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Tab. 3.1 abgebildet. Neben den Wiederfindungsraten *WFR* sind auch die Standardunsicherheiten $u(WFR)$ angegeben. Diese ergeben sich aus der quadratischen Kombination der Standardabweichungen beider Probenklassen gemäß *DIN 1319-3* [130].

Tab. 3.1: Wiederfindungsraten des Aufschlusses

	WFR ± u(WFR)
Mg	106% ± 10%
Mn	106% ± 10%
Cu	106% ± 10%
Zn	106% ± 10%
Y	104% ± 7%
Ag	105% ± 7%
La	103% ± 7%
Ce	103% ± 7%
Pr	102% ± 8%
Nd	105% ± 8%
Gd	104% ± 8%
Dy	104% ± 7%

Wie zu erkennen ist, liegen alle *WFR* relativ nahe an 100 %, so dass gravierende Kontaminationen oder Verluste bei den in den Proben vorliegenden Konzentrationen weitgehend ausgeschlossen werden können. Eine zusätzliche Korrektur der ermittelten Ergebnisse wurde somit nicht vorgenommen.

Die *ICP-MS*-Messung wird maßgeblich durch die Probenmatrices und die Langzeitmessdauer beeinflusst [99, 111, 131]. Dies hat zur Folge, dass eine mathematische Korrektur in Form einer dynamischen Driftkorrektur bei der Auswertung berücksichtigt werden muss.

Zusätzlich werden für die externe Kalibration Standards verwendet, die nur hinsichtlich der Säure und des Säuregehalts an die Probenmatrices angepasst wurden. Weiterhin die Messung beeinflussende Probenbestandteile konnten nicht durch Matrixanpassung korrigiert werden. Zur Überprüfung der Messmethodik wurde daher bei der Langzeituntersuchung am Beispiel von zwei Leberproben nicht-implantierter Tiere (nativer Tiere) neben der Quantifizierung mittels externer Kalibration eine Quantifizierung mittels Standardadditionsverfahren gemäß *DIN 32633* [92] durchgeführt. Diese Quantifizierungstechnik ist weitestgehend matrix-unabhängig, da sowohl die Probe als auch die Quantifizierungsstandards in quasi derselben Matrix vorliegen. Darüber hinaus ist es ein sehr präzises, aber auch sehr aufwendiges Analysenverfahren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 3.2 und im Anhang in Tab. A5 dargestellt.

Tab. 3.2: Quantifizierung von Leberproben mittels Standardaddition und ext. Kalibration (Legierungsbestandteile)

	Leber 1			Leber 2		
	Standardaddition	ext. Kalibration	Bias	Standardaddition	ext. Kalibration	Bias
	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$		avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	
Al / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.39 \pm 0.03	0.34 \pm 0.07	(-12 %)	0.60 \pm 0.02	0.49 \pm 0.08	(-19 %)
La	15.7 \pm 0.4	17.0 \pm 1.0	(+8.5 %)	16.1 \pm 0.3	16.9 \pm 1.1	(+4.7 %)
Ce	28.8 \pm 1.0	31.6 \pm 2.5	(+9.9 %)	29.4 \pm 1.0	30.9 \pm 2.8	(+5.1 %)
Pr / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	2.99 \pm 0.13	3.31 \pm 0.30	(+11 %)	3.16 \pm 0.19	3.29 \pm 0.33	(+3.9 %)
Nd	10.5 \pm 0.6	11.5 \pm 0.9	(+9.1 %)	10.3 \pm 0.9	11.0 \pm 1.0	(+6.9 %)

*P = 95%, k = 2

Der Vergleich zeigt, dass beide Quantifizierungstechniken auf ähnliche Ergebnisse kommen. Die mittels externer Kalibration ermittelten Gehalte der SEE sind geringfügig höher als die der Standardaddition (Pr, *Leber 2*: 3.9 % bis Pr, *Leber 1*: 11 %), Al ist mit -12 % bzw. -19 % deutlich niedriger. Unter Berücksichtigung der erweiterten Messunsicherheiten zeigt sich aber, dass kein signifikanter Unterschied besteht. Weiterhin lag das Hauptaugenmerk der Untersuchung darin, Tendenzen einer Akkumulation zu zeigen. Dafür ist die gegebene Genauigkeit der externen Kalibration mehr als ausreichend. Da beide Quantifizierungsverfahren somit keine signifikanten Differenzen vorweisen, wurde auf eine zusätzliche Korrektur der Ergebnisse verzichtet.

Zur Abschätzung der Richtigkeit der Prüfkörperanalyse, die bei der Kurzzeituntersuchung durch externe Kalibration mit salpetersauren Standards erfolgte, wurde eine zusätzliche

Quantifizierung einzelner Proben mittels Standardadditionsverfahren durchgeführt. Dazu wurden die Probelösungen ausreichend verdünnt, um die wichtigsten Gehalte (Magnesium, Gadolinium, Calcium, Mangan) durch Standardaddition mit vier individuell eingestellten Standardlösungen zu bestimmen.

Jede Messlösung wurde dreimal gemessen und die gemessenen Intensitäten gemittelt. Für jeden Analyten wurden mindestens zwei Emissionslinien für die Quantifizierung verwendet. Da alle Messlösungen durch das Standardadditionsverfahren dieselbe Probenmatrix besitzen, mussten keine zusätzlichen Korrekturen vorgenommen werden. In Tab. 3.3 und Tab. 3.4 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt.

Tab. 3.3: Vergleich der Ergebnisse der Quantifizierung von zwei *Mg5Gd*-Prüfkörpern

	Mg5Gd 1			Mg5Gd 2		
	Std. add.	ext. Kali.	Bias	Std. add.	ext. Kali.	Bias
Mg / Gew.-%	94.1 ± 5.8	99.8 ± 2.8	(+ 6.0 %)	93.2 ± 9.3	98.1 ± 2.9	(+ 5.3 %)
Gd / Gew.-%	4.76 ± 0.18	4.93 ± 0.27	(+ 3.6 %)	4.71 ± 0.20	4.86 ± 0.28	(+ 3.4 %)
Ca / mg · kg ⁻¹	-	3.19 ± 1.77	-	-	5.47 ± 0.74	-
Mn / mg · kg ⁻¹	-	7.44 ± 0.55	-	-	7.44 ± 0.56	-

Die in Tab. 3.3 dargestellten Ergebnisse zeigen für beide Prüfkörper der *Mg5Gd*-Legierung eine ähnliche Tendenz. Die Gehalte von Mg und Gd werden bei der externen Kalibration geringfügig überbewertet (ca. 3 – 6 %), stimmen aber unter Einbezug der Messungenauigkeit mit den ermittelten Gehalten der Standardaddition überein. Die Gehalte von Calcium und Mangan waren zu gering, um mittels Standardaddition noch ausreichend genau quantifiziert werden zu können.

Der Vergleich in Tab. 3.4 zeigt, dass die Mg-Gehalte beider Verfahren nahezu übereinstimmen und die Gd-Gehalte eine annähernd identische Tendenz wie bei den *Mg5Gd*-Prüfkörpern aufzeigen (ca. +3 %). Die Gehalte von Calcium und Mangan weichen bei der externen Kalibration

Tab. 3.4: Vergleich der Ergebnisse der Quantifizierung von einem *Mg10Gd*-Prüfkörper

	Mg10Gd		Bias
	Std. add.	ext. Kali.	
Mg / Gew.-%	90.5 ± 6.5	89.7 ± 2.7	(- 0.9 %)
Gd / Gew.-%	9.46 ± 0.32	9.77 ± 0.26	(+ 3.3 %)
Ca / mg · kg ⁻¹	1053 ± 45	1170 ± 165	(+11 %)
Mn / mg · kg ⁻¹	139 ± 4	150 ± 33	(+ 7.3 %)

etwas höher ab (Mn + 7.3 % bzw. Ca + 11 %), unter Berücksichtigung der Messungenauigkeiten sind aber auch diese Unterschiede nicht signifikant.

Die relativ starken Abweichungen der mittels externer Kalibration bestimmten Mg-Gehalte der *Mg5Gd*-Prüfkörper lassen sich durch die Fehleranfälligkeit des Verfahrens bei großen Verdünnungen und gleichzeitig sehr hohen Massenanteilen erklären. Alle Probenlösungen mussten für die Analyse stark verdünnt werden (Verdünnungsfaktoren zwischen 25000 – 50000), was an sich bereits die Messungenauigkeit erhöht [132]. Hinzu kommt, dass eine relative Messabweichung des Ergebnisses von 3 – 5 %, welche durchaus realistisch ist, bei sehr hohen Massenanteilen (> 90 Gew.-%) zwangsläufig in einer fast genauso hohen absoluten Abweichung bei der ursprünglichen Legierung resultiert. Dieses Problem kann nur durch eine individuelle Anpassung der Standardlösungen an jede einzelne Probe und die Durchführung eines *Bracketing*-Verfahrens [133] zufriedenstellend gelöst werden. Selbst die Standardaddition ist dazu nicht in der Lage. In der Praxis umgehen Hersteller solcher Legierung häufig das Problem, in dem nur Nebenbestandteile und Spurenkomponenten bestimmt werden und der Hauptbestandteil, hier Magnesium, mit *Balance* angegeben wird [125, 134, 135].

Für die in der Kurzzeittierstudie untersuchten Aspekte ist die Richtigkeit der Ergebnisse mittels externer Kalibration ausreichend, so dass auf die Durchführung weiterer Verfahren und Korrekturen verzichtet wurde. Die Richtigkeit der Bestimmung zusätzlicher Spurenbestandteile wurde für diese Proben nicht explizit untersucht, wird aber in Abschnitt 5.3 nochmal detailliert diskutiert.

Hinsichtlich der aufgeschlossenen Proben ist die verwendete, flüssige Stammlösung zur Bestimmung der Wiederfindung nicht optimal. Die Organe werden erst durch den Aufschluss in eine flüssige Form überführt und setzen sie sich aus komplexen organischen und anorganischen Matrices zusammen, die das Aufschluss- und Messverhalten deutlich beeinflussen können [99, 111]. Wie bereits erwähnt, existieren für dieses Problem keine matrixangepassten Standards, so dass die Bestimmung nur eingeschränkt repräsentativ sein kann. Idealerweise sollten die Bestimmung der Wiederfindungsraten und die Überprüfung der Messmethodik mit zertifizierten Referenzmaterialien (*ZRM*), die dem Probensystem möglichst ähnlich sind, durchgeführt werden. Jedoch ist die Auswahl an tierischen *ZRM* mit zertifizierten *SEE*-Gehalten sehr begrenzt.

Tab. 3.5: Ergebnisse des ZRM NCS ZC73034 Prawn

	avg $\omega(x) \pm u \omega(x)$	NCS ZC73034 Prawn [136]
Mg / Gew.-%	0.162 \pm 0.003	0.169 \pm 0.006
Zn	77.6 \pm 1.4	76.0 \pm 4.0
Cu / mg · kg ⁻¹	10.3 \pm 0.1	10.3 \pm 0.7
Mn	8.9 \pm 0.2	8.9 \pm 0.3
Y	80.2 \pm 6.4	90.0 \pm 20.0
La	68.0 \pm 5.0	66.0 \pm 5.0
Nd / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	59.5 \pm 5.4	56.0 \pm 6.0
Gd	12.5 \pm 1.3	10.5 \pm 1.2
Dy	7.6 \pm 0.8	7.9 \pm 0.5

Zumindest anhand eines Materials, dem *NCS ZC73034 Prawn* (Garnele) [136], konnten die beiden Parameter jedoch überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 3.5 aufgeführt. Probenpräparation, Messung und Auswertung erfolgten analog zu den Organproben. Die dargestellten Ergebnisse sind die Mittelwerte und Standardunsicherheiten aus 5 Einzelbestimmungen.

Die Untersuchung zeigt, dass die ermittelten Gehalte aller Analyten innerhalb der Grenzen der zertifizierten Gehalte liegen. Dies ist ein weiterer Beleg dafür, dass die Messmethodik akkurate und belastbare Ergebnisse liefert.

Die Robustheit und Leistungsfähigkeit einer Methodik lässt sich ermitteln, indem neben der Quantifizierung der Proben zusätzlich eine Validierung der Kalibrationsmodelle durchgeführt wird. Insbesondere neue Methoden sollten durch die Bestimmung verschiedener Verfahrenskenngrößen nach *DIN 38402-51* und *DIN 32645* ausreichend charakterisiert werden, um die Richtigkeit und Präzision der Analyse gewährleisten zu können [93, 128].

Zur Überprüfung und Einschätzung der Qualität jeder Untersuchung wurden

Tab. 3.6: Verfahrenskenngrößen einer Organ- und Prüfkörperanalyse mittels *ICP-OES*

	Emissionslinie / nm	xNG* / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	xBG* / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	Vxo
Organe	Cu 327.396	1.25	4.66	0.39%
	Mg 280.270	185	734	0.59%
	Mn 294.921	0.54	2.02	0.31%
	Zn 206.200	3.38	12.5	0.49%
Prüfkörper	Al 176.641	4.33	18.7	0.47%
	Ca 393.366	0.24	1.07	0.26%
	Cu 224.700	0.37	1.64	0.20%
	Dy 394.468	1.01	4.25	0.94%
	Fe 239.562	0.45	1.97	0.35%
	La 379.478	1.07	4.47	1.10%
	Mn 294.921	1.23	5.11	1.30%
	Na 589.592	3.92	17.0	0.42%
	Nd 417.731	0.39	1.69	0.41%
	Y 371.030	0.20	0.87	0.21%
Zn 206.200	2.21	9.46	0.59%	

* P = 95%, k = 2

fortwährend mehrere Verfahrenskenngrößen ermittelt. Konkret wurden die Nachweisgrenzen x_{NG} und iterativen Bestimmungsgrenzen x_{BG} aller Analyten nach der Kalibriergeradenmethode sowie die Verfahrensvariationskoeffizienten V_{xo} berechnet. Zusätzlich wurden die Kalibrationsgeraden optisch und durch eine Residuenanalyse statistisch beurteilt und mögliche Ausreißer für die Quantifizierung entfernt. Dadurch wurde sichergestellt, dass bei jeder Analyse ein sehr hohes Maß an statistischer Sicherheit gewährleistet werden konnte und somit auch eine hohe Genauigkeit der Ergebnisse.

Die Verfahrenskenngrößen einer *ICP-OES*- und *ICP-MS*-Untersuchung sind exemplarisch in Tab. 3.6 und Tab. 3.7 dargestellt. Sie zeigen, dass eine akkurate und nachweisstarke Quantifizierung mit beiden Systemen möglich war. Dies war auch erforderlich, da insbesondere in den Organen die Gehalte einiger *SEE* so niedrig waren, dass die Bestimmung dieser in der Nähe der messtechnischen Nachweisgrenzen durchgeführt werden musste.

Tab. 3.7: Verfahrenskenngrößen einer Organanalyse mittels *ICP-MS*

Isotop	x_{NG}^*	x_{BG}^*	V_{xo}
	/ $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	/ $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	
^{89}Y	0.48	1.83	0.58%
^{139}La	0.77	2.98	1.19%
^{146}Nd	0.53	2.05	0.59%
^{155}Gd	0.50	1.88	0.72%
^{163}Dy	0.56	2.13	0.66%

* $P = 95\%$, $k = 2$

3.4 Langzeituntersuchung von LAE442-Prüfkörpern in Kaninchen

3.4.1 Probenahme, zusätzliche Probenpräparation und Messmethodik

Die Entnahme der Organproben wurde von Tierärztinnen der *Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo)* (später *MHH*) durchgeführt. Dazu wurden gereinigte Zentrifugenröhrchen mit Volumina von 15 mL und 50 mL, sowie HDPE-Behälter (*VWR International GmbH*) mit 30 mL Volumen zur Verfügung gestellt. Direkt nach der Entnahme wurden die Proben auf Trockeneis gelegt und später im Tiefkühlschrank bis zu der Verwendung bei $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Alle Proben wurden dabei separat gelagert und auf das jeweilige Versuchstier rückführbar gekennzeichnet.

Ein Prüfkörper wurde nach ca. 3.5 Jahren vorsichtig mit einer Drahtsäge aus dem zuvor explantierten Knochen herausgesägt und das restliche umliegende Gewebe sowie die Korrosionsschicht durch Behandlung mit Chromsäure entfernt [80]. Bis zur Untersuchung wurde der Pinrest ebenfalls im Tiefkühlschrank gelagert.

Neben den bereits erwähnten Probenarten standen bei der Kaninchenstudie noch Blutproben der nativen Tiere zur Verfügung. Diese wurden prinzipiell analog zu den Organproben behandelt mit dem Unterschied, dass sie im aufgetauten Zustand direkt in ein Aufschlussgefäß pipettiert wurden. Bei der Entnahme des Bluts wurde, um das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten, auf eine Stabilisierung verzichtet. Das hatte zur Folge, dass ein Teil des Bluts verklumpt ist. Um dies zu korrigieren, wurden für den Aufschluss sowohl Teile des verklumpten Bluts als auch der Flüssigkeit verwendet.

Von den meisten Kaninchenproben war ausreichend Masse vorhanden, um Mehrfachbestimmungen durchführen zu können. Die konkrete Anzahl der Bestimmungen jeder Probenart ist in Tab. 3.8 dargestellt.

Der nach 3.5 Jahren explantierte Pinrest wurde vollständig in 3 mL konz. Salpetersäure und 1 mL konz. Salzsäure (*inverses Königswasser*) bei ca. 80 °C im Ultraschallbad für 60 min behandelt und aufgelöst. Nach vollständigem Auflösen wurde die Probe bis etwa 50 mL aufgefüllt und gewogen.

Tab. 3.8: Mehrfachbestimmungen pro Kaninchen

Probenart	Anzahl d. Bestimmungen	
	nativ	implantattragend
Leber	6	3
Gehirn	6	3
Niere	5 - 6	3
Blut	3	-
Pankreas + Milz	1	1*

* keine Pankreasproben

Zusätzlich zu den Organen und Prüfkörpern standen Proben des Futters und Trinkwassers zur Verfügung. Die Futterproben wurden für die Analyse ebenfalls durch einen Mikrowellenaufschluss analog zu den Organproben aufgeschlossen. Die Trinkwasserproben wurden lediglich mit Salpetersäure angesäuert.

Weiterhin wurden Querschnitte ausgewählter Organe von Mitarbeitern der *TiHo* angefertigt und diese in Paraffin eingebettet (Paraffinproben). Für die Analyse wurden die eingebetteten Organe wieder vorsichtig mit einem Edelstahlskalpell herausgeschnitten, direkt in Aufschlussgefäße eingewogen und jeweils mit ca. 3 mL Reinstwasser und 3 mL Salpetersäure versetzt. Die weitere Vorgehensweise erfolgte analog zu den Frischfleischproben. Jede Probe wurde dabei nur einfach bestimmt.

Die Analyten der Untersuchung ergaben sich unter anderem aus der Zusammensetzung der LAE442-Legierung. In den Organen und Prüfkörpern wurden daher die Legierungsbestandteile Aluminium, Lanthan, Cer, Praseodym und Neodym quantifiziert.

Durch den Einsatz von Kollisionsgas konnte bei der Organanalyse mittels *ICP-MS* Lithium nicht mitbestimmt werden. Zusätzlich neben den genannten wurden in den Organproben die Elemente Kupfer, Zink, Nickel, Silber, Yttrium, Gadolinium und Dysprosium quantifiziert, um gegebenenfalls Änderungen dieser Nicht-Legierungsbestandteile feststellen zu können.

Die Legierungszusammensetzungen zweier Originalpins sowie des Pinrests wurden durch das Standardadditionsverfahren nach *DIN 32633* [92] mittels *ICP-OES*-Analyse bestimmt. Dazu wurden die Analytgehalte durch eine semiquantitative Analyse zunächst grob ermittelt. Für die Standardaddition wurde jede Probelösung dann viermal 1:10 verdünnt. Dabei wurde jeweils eine Lösung nur mit Wasser aufgefüllt, die anderen drei mit zusätzlich 50 %, 100 % und 150 % der geschätzten Ausgangsgehalte versetzt. Somit wurde von jeder Probe eine 4-Punktkalibration durchgeführt.

Jede Messlösung wurde dreimal gemessen und die gemessenen Intensitäten gemittelt. Für jeden Analyten wurden mindestens drei Emissionslinien für die Quantifizierung verwendet. Da alle Messlösungen durch das Standardadditionsverfahren dieselbe Probenmatrix besitzen, mussten keine zusätzlichen Korrekturen vorgenommen werden. Die Probeneinführung erfolgte manuell.

3.4.2 Ergebnisdarstellung und –diskussion

Im ersten Teil der Ergebnisdarstellung und –diskussion werden die Ergebnisse der Legierungsanalyse der Originalpins und des explantierten Pinrests präsentiert. Anschließend werden die ermittelten Gehalte der Frischfleischproben der nativen mit denen der implantierten Tiere gegenübergestellt und interpretiert.

3.4.2.1 *Ergebnisse der Prüfkörperanalysen*

Es standen von der Originallegierung zwei Prüfkörper zur Verfügung, die hinsichtlich ihrer Legierungszusammensetzung untersucht wurden. Zusätzlich wurde ein Pinrest, der nach ca. 3.5 Jahren explantiert und zur Entfernung des Gewebes mit Chromsäure behandelt wurde, analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 3.9 dargestellt.

Die Untersuchung der Legierungszusammensetzung der Originalpins zeigt, dass die gewünschte *LAE442*-Legierung (4 Gew.-% Li, 4 Gew.-% Al und 2 Gew.-% *SEE*) nur bedingt erfolgreich hergestellt wurde. Die Gehalte an Li und *SEE* passen annähernd bei beiden Pins, allerdings weicht Al insbesondere bei Pin 1 deutlich von den geforderten 4 Gew.-% ab. Dies ist kein untypisches Phänomen, da die Herstellung von Magnesiumlegierungen aufgrund der

besonderen Umstände (reaktives Material, Schutzgasatmosphäre, Abbrand) äußerst anspruchsvoll ist [137, 138]. Erschwerend kommt hinzu, dass sich nicht alle Materialien gleich gut in der Magnesiummatrix lösen, so dass anstatt einer vollkommen homogenen Legierung eher viele Cluster mit Anhäufungen bestimmter Bestandteile entstehen [125, 139]. Dies ist

Tab. 3.9: Legierungszusammensetzung der Original- und des explantierten Pins

	Original-Pin 1	Original-Pin 2	Pin nach 3.5 Jahren
	$\omega(x) \pm U^* \omega(x) / \text{Gew.}\%$	$\omega(x) \pm U^* \omega(x) / \text{Gew.}\%$	$\omega(x) \pm U^* \omega(x) / \text{Gew.}\%$
Mg	Balance	Balance	0.24 \pm 0.01
Li	4.26 \pm 0.25	4.00 \pm 0.25	-
Al	3.30 \pm 0.08	3.77 \pm 0.13	0.60 \pm 0.01
Ce	1.03 \pm 0.03	1.29 \pm 0.05	1.64 \pm 0.03
La	0.46 \pm 0.02	0.50 \pm 0.02	0.48 \pm 0.01
Nd	0.27 \pm 0.01	0.40 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02
Pr	0.09 \pm 0.03	-	0.18 \pm 0.01

*P = 95%, k = 2

höchstwahrscheinlich auch der Grund, warum beide Originalpins zwar ähnlich, aber bei Betrachtung der erweiterten Messunsicherheiten dennoch zum Teil signifikant unterschiedlich sind. Für diese Tierstudie ist der Grad der Einheitlichkeit ausreichend, da die Auswirkungen der Implantate bei der Organuntersuchung deutlich festgestellt wurden (siehe 3.4.2.2). Allerdings sollte die Herstellung einer solchen Legierung, sofern sie den Sprung in die klinische Anwendung schafft, deutlich optimiert werden. Bereits geringe Unterschiede in der Zusammensetzung der Legierung können maßgeblich Einfluss auf variierende Korrosionsgeschwindigkeiten oder Materialversagen haben [10, 13].

Die Analyse des explantierten Pins zeigt, dass sich die Legierungszusammensetzung im Vergleich zu den Originalpins signifikant verändert hat. Der Hauptbestandteil Magnesium konnte nur noch im Promillebereich und Lithium sogar gar nicht mehr mit dem *ICP-OES* quantifiziert werden. Der Aluminiumgehalt ist ebenfalls deutlich gesunken. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass die Elemente vom Organismus gut aufgenommen wurden oder zumindest sehr mobil waren [16, 140, 141]. Dahingegen sind die Gehalte der *SEE* in etwa gleich geblieben oder sogar leicht gestiegen. Dies spricht dafür, dass die *SEE* vorzugsweise in Implantatnähe bleiben und dort nur langsam in geringen Teilen abgebaut werden. Es liegt daher nahe, dass sie bei der Knochenneubildung aufgrund ihrer Ähnlichkeit zum Calcium auch im Knochen akkumuliert werden [142].

Die Summe aller quantifizierten Legierungsbestandteile des explantierten Pins liegt unter 5 Gew.-%. Dies ist ein deutliches Anzeichen dafür, dass der Pinrest hauptsächlich aus anderen Materialien besteht. In Tab. 3.10 sind weitere Elemente, die bei der semiquantitativen Analyse festgestellt wurden, aufgeführt. Eine zusätzliche exakte Quantifizierung wurde nicht durchgeführt.

Der metallische Hauptbestandteil des Pinrests scheint somit Calcium zu sein. Dies lässt sich durch die Knochenneubildung erklären, die am Implantat selbst stattfindet [56, 143]. Darüber hinaus wurde ein relativ hoher Gehalt an Chrom und deutliche Gehalte an Ba und Mn gefunden, die höchstwahrscheinlich von der Behandlung mit der Chromsäure stammen [80]. Eine Aufsummierung aller dargestellten Gehalte ergibt einen Gesamtgehalt von etwas über 20 Gew.-%. Die Differenz stellen vermutlich die organischen Elemente H, C, N, O, S und P dar, die mit dieser Methode nicht erfasst wurden. Dafür spricht, dass bei der optischen Auswertung des Spektrums der Probe die Elemente Kohlenstoff, Phosphor und Schwefel mit deutlichen Intensitäten identifiziert werden konnten.

Tab. 3.10: Semiquantitative Legierungsanalyse (Pinrest)

	Pin nach 3.5 Jahren $\omega(x)$ / Gew.-%
Ca	10.9
Cr	6.92
Ba	0.27
Mn	0.12

*P = 95%, k = 2

3.4.2.2 Ergebnisse der Organanalysen

Die Hintergrundgehalte aller untersuchten Organe der nativen Tiere wurden aus den Gehalten der einzelnen Tiere ($n = 6$) gemittelt und sind zusammengefasst dargestellt. Die ermittelten Gehalte der implantierten Tiere sind jeweils einzeln aufgeführt. Bei den Paraffinproben konnten jeweils nur Einzelbestimmungen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Frischfleischproben sind durch die Durchführung von Mehrfachbestimmungen deutlich akkurater als die der Paraffinproben, so dass eine Abschätzung der Messunsicherheit gemäß *DIN 1319* [130] vorgenommen wurde. Die dargestellten erweiterten Messunsicherheiten ($k = 2$) ergeben sich durch quadratische Kombination der Vertrauensbereiche der jeweiligen Kalibrationen sowie der Standardabweichungen der Ergebnisse der Mehrfachbestimmungen. Im Fall der zusammengefassten Hintergrundgehalte wurde ebenfalls noch der Standardfehler der einzelnen Tiere berücksichtigt.

Ein direkter Vergleich der Frischfleischproben mit den Paraffinproben ist kaum möglich, da beide Probenarten sich nicht nur von der Matrix, sondern auch von der Präparation her

deutlich unterscheiden. Zum einen bestehen die Frischfleischproben zu 60 bis 80 % aus Wasser, wohingegen die eingebetteten Proben getrocknet und mit Paraffin gefüllt sind. Dadurch sind die Paraffinproben auch einem deutlich höheren Kontaminationsrisiko ausgesetzt. Zum anderen konnten bei den Frischfleischproben Mehrfachbestimmungen mit höheren Einwaagen durchgeführt werden, wohingegen bei den Paraffinproben nur ein kleiner Querschnitt von jedem Organ zur Verfügung stand. Unabhängig davon wurden dennoch von allen Proben die ermittelten Gehalte angegeben. Dabei wurden die Ergebnisse nach ihren Organen sortiert.

In der folgenden Tab. 3.11 sind die ermittelten Gehalte der Legierungsbestandteile in der Leber dargestellt. Für die Hintergrundgehalte sind zusätzlich zu den durchschnittlichen Gehalten $avg \omega(x)$ mit den erweiterten Messunsicherheiten $U \omega(x)$ die Spannweiten der Einzelergebnisse angegeben. Neben den ermittelten Gehalten sind für die beiden implantattragenden Tiere (impl. Tiere) auch die Akkumulationsfaktoren mitaufgeführt. Diese ergeben sich aus dem Quotienten der durchschnittlichen Gehalte der implantierten und der nativen Tiere.

Tab. 3.11: Ermittelte Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Leber)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	$avg \omega(x) \pm U^* \omega(x)$	$avg \omega(x) \pm U^* \omega(x)$	$avg \omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Al / $mg \cdot kg^{-1}$	0.38 - 0.99	0.71 \pm 0.30	0.73 \pm 0.19 ^(1.0)	1.8 \pm 0.3 ^(2.5)
La	22 - 27	24 \pm 7	191 \pm 42 ^(7.9)	397 \pm 64 ⁽¹⁶⁾
Ce	41 - 49	44 \pm 12	429 \pm 96 ^(9.7)	894 \pm 138 ⁽²⁰⁾
Pr / $\mu g \cdot kg^{-1}$	4.2 - 5.2	4.7 \pm 1.1	37 \pm 9 ^(7.9)	75 \pm 12 ⁽¹⁶⁾
Nd	15 - 19	17 \pm 5	98 \pm 22 ^(5.7)	208 \pm 33 ⁽¹²⁾

*P = 95%, k = 2

Die dargestellten Hintergrundgehalte zeigen für die SEE eine relativ geringe Streuung. Bei so geringen Spurenelementgehalten und der Berücksichtigung von biologischer Variation der einzelnen Versuchstiere wären größere Unterschiede zu erwarten gewesen [144]. Da dies nicht der Fall ist, scheinen die Gehalte der SEE bei den untersuchten, unter gleichen Bedingungen gehaltene Kaninchen bereits auf einem Niveau zu sein, wo die biologische Variation zwischen verschiedenen Tieren nur noch einen geringen Einfluss hat.

Bezogen auf die Hintergrundgehalte kann bei beiden implantierten Tieren eine deutliche Anreicherung der SEE festgestellt werden. Dies zeigt sich an den Akkumulationsfaktoren von

5.7 (Nd, *Tier 1*) bis 20 (Ce, *Tier 2*). Diese signifikanten Veränderungen sind ein eindeutiges Zeichen dafür, dass die Degradation der implantierten Pins Einfluss auf die Spurenelementgehalte in der Leber hat. Betrachtet man die Gehalte der *SEE* bei beiden implantierten Tieren und den Hintergrundgehalten relativ zueinander, zeigen sich sehr ähnliche Verhältnisse bei den implantierten Tieren und deutliche Unterschiede in Bezug auf die Hintergrundgehalten. Die Verhältnisse der *SEE* in der Leber haben sich denen in der Ausgangslegierung (siehe 3.4.2.1) angenähert. Dies spricht ebenfalls für eine degradationsbedingte Anreicherung. Alle Analytgehalte von *Tier 2* sind im Vergleich zu *Tier 1* um etwa den Faktor 2 höher. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass bei den Tieren ein unterschiedliches Akkumulationsverhalten vorliegt.

Weiterhin ist in Tab. 3.11 zu erkennen, dass der Aluminiumgehalt bei *Tier 1* in etwa auf dem Ausgangsniveau und bei *Tier 2* nur geringfügig erhöht ist. Im Gegensatz zu den *SEE* kann somit keine deutliche Anreicherung beobachtet werden. Dies könnte an dem deutlich höheren Hintergrundgehalt von Al liegen, was sich mit den Ergebnissen der zweiten Tierstudie (siehe 3.5.2.2) decken würde. Zusätzlich ist die Bestimmung von ^{27}Al (Reinelement) mit einem *ICP-QMS* aufgrund einiger polyatomarer Interferenzen der vorliegenden Matrix ($^{13}\text{C}^{14}\text{N}^+$, $^{12}\text{C}^{15}\text{N}^+$) sehr anspruchsvoll und fehleranfälliger als die Bestimmung der *SEE*. Durch eine Optimierung der Kollisionsgasparameter im Vorfeld wurde versucht, die Richtigkeit der Bestimmung zu maximieren.

Eine Anreicherung bedingt durch andere Einflüsse, wie beispielsweise Nahrung, Alter oder Haltungsbedingungen, kann weitestgehend ausgeschlossen werden. Die Tiere unterscheiden sich zwar in ihrem Alter, allerdings konnten Studien bereits zeigen, dass sich ab einem bestimmten Alter (meist Erwachsenenalter) die Hintergrundgehalten in Tieren nur noch geringfügig verändern [145, 146]. Des Weiteren wurden alle Tiere unter den gleichen Bedingungen gehalten. Dies schließt insbesondere die Nahrung mit ein. Im Anhang in Tab. B1 sind die Ergebnisse der Trinkwasser- und Futteranalyse dargestellt. Eine Anreicherung bedingt durch das Futter - die Analytgehalte im Trinkwasser sind niedriger als in den Organproben selbst - müsste somit auch bei einigen Nicht-Legierungsbestandteilen vorliegen.

In Tab. 3.12 sind die ermittelten Gehalte der Nicht-Legierungsbestandteile Kupfer, Nickel und Silber in der Leber dargestellt. Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass für keines der Elemente eine Anreicherung festgestellt werden kann. Dabei scheint das Gehaltsniveau (Ag: $\text{sub-}\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ bis Cu: $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) keine Rolle zu spielen. Dies gilt auch für weitere unter-

Tab. 3.12: Gehalte von Nicht-Legierungsbestandteilen und deren Akkumulationsfaktoren (Leber)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1		impl. Tier 2	
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$		avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	
Cu / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	2.5 - 3.3	2.9 \pm 0.7	3.2 \pm 0.5	(1.1)	3.1 \pm 0.4	(1.1)
Ni	18 - 22	20 \pm 13	18 \pm 6	(0.9)	17 \pm 4	(0.9)
Ag / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.20 - 0.98	0.45 \pm 0.33	0.13 \pm 0.06	(0.3)	0.35 \pm 0.13	(0.8)

*P = 95%, k = 2

suchte Nicht-Legierungsbestandteile und auch für die anderen untersuchten Probenarten. Sie werden daher im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind jedoch im Anhang in Tab. B2 bis Tab. B7 aufgeführt.

Im Anhang in Tab. B8 und Tab. B9 sind die ermittelten Gehalte und Akkumulationsfaktoren der linken und rechten Nieren aufgeführt. Bei den nativen Tieren, wie auch bei den impl. Tieren, konnten jeweils für beide Nieren annähernd gleiche Gehalte festgestellt werden. Dies spricht dafür, dass beide Nieren einen ähnlichen Stoffwechsel haben und die untersuchten Spurenelemente in gleichem Maße aufgenommen wurden. Für folgende Vergleiche und Argumentationen werden daher die in Tab. 3.13 dargestellten gemittelten Ergebnisse beider Nieren herangezogen.

Tab. 3.13: Ermittelte Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Niere gemittelt)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1		impl. Tier 2	
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$		avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	
Al / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.35 - 0.74	0.48 \pm 0.26	0.58 \pm 0.30	(1.2)	0.55 \pm 0.08	(1.1)
La	0.30 - 1.02	0.66 \pm 1.55	6.9 \pm 0.7	(10)	6.7 \pm 0.6	(10)
Ce	0.76 - 2.4	1.6 \pm 2.0	21 \pm 2	(13)	20 \pm 1	(12)
Pr / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.11 - 0.28	0.20 \pm 0.18	2.4 \pm 0.3	(12)	2.3 \pm 0.2	(12)
Nd	0.62 - 1.5	1.0 \pm 0.6	8.0 \pm 0.9	(7.6)	7.9 \pm 0.5	(7.6)

*P = 95%, k = 2

Erwartungsgemäß sind die ermittelten Hintergrundgehalte der SEE im Vergleich zu der Leber um mindestens eine Größenordnung geringer, wobei die Streuung prozentual gesehen größer ist. Da die Niere nicht der primäre Anlagerungsort ist, scheint hier die biologische Variation verstärkt Einfluss auf den Gehalt zu haben [22]. Eine Tendenz zu einer bevorzugten natürlichen Ablagerung der Analyten in einer bestimmten Niere scheint nicht vorzuliegen.

Weiterhin wurden bei den impl. Tieren untereinander ebenfalls ähnliche Gehalte ermittelt. Die annähernd gleichen Gehalte beider Tiere lassen vermuten, dass bei der Niere im Gegensatz zu der Leber keine unterschiedliche Tendenz zur Akkumulation der Analyten vorliegt. Im Vergleich zu den nativen Tieren wurden dabei für die *SEE* Akkumulationsfaktoren zwischen 7.6 (Nd, *Tier 1*) und 13 (Ce, *Tier 1*) festgestellt. Die Verteilung der Akkumulationsfaktoren ist damit enger als bei den Leberproben. Im Mittel sind die Faktoren bei Niere und Leber aber in etwa gleich. Der Aluminiumgehalt ist, wie bei der Leber, in etwa auf dem Ausgangsniveau.

In der folgenden Tab. 3.14 sind die ermittelten Gehalte der Legierungsbestandteile in den Gehirnproben dargestellt. Die Hintergrundgehalte in den Gehirnen sind erneut um mindestens eine Größenordnung niedriger als in den Nierenproben bei gleichzeitig starker Streuung. Für die bessere Darstellung wurden die Einheiten daher angepasst. Der Gehalt an Praseodym konnte in den nativen Proben und in denen von *Tier 2* nicht mehr ausreichend genau quantifiziert werden. Dies ist ein Anzeichen dafür, dass die *SEE* nur mäßig durch die Bluthirnschranke ins Gehirn gelangen oder zumindest dort nicht bevorzugt angelagert werden [22, 147].

Tab. 3.14: Ermittelte Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Gehirn)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1		impl. Tier 2	
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$		avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	
Al / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	162 - 433	249 \pm 190	40 \pm 85	(0.2)	69 \pm 19	(0.3)
La	48 - 84	62 \pm 58	400 \pm 451	(6.5)	107 \pm 34	(1.7)
Ce	54 - 168	111 \pm 140	990 \pm 1165	(8.9)	232 \pm 41	(2.1)
Pr / $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	< 50 (xBG)		106 \pm 122	(2.1)	< 50 (xBG)	
Nd	49 - 128	74 \pm 110	395 \pm 463	(5.3)	85 \pm 40	(1.1)

*P = 95%, k = 2

Für *Tier 1* konnte eine geringe Akkumulation der *SEE* mit Faktoren zwischen 2.1 (Pr) und 8.9 (Ce) festgestellt werden, allerdings zeigen die erweiterten Messunsicherheiten, dass die Gehalte sehr stark streuen. *Tier 2* zeigt hingegen nahezu keine Akkumulation. Diese Beobachtung bestätigt die Vermutung, dass das Gehirn somit auch kein primärer Anlagerungsort der *SEE* ist. Die Aluminiumgehalte sind in den implantattragenden Tieren deutlich geringer als in den nativen, wobei die große Spannweite der Hintergrundgehalte als auch die Messunsicherheiten auf stark variierende Aluminiumgehalte in den Tieren schließen lässt.

Tab. 3.15 zeigt die ermittelten Ergebnisse der Milzproben. Von dieser Probenart war verhältnismäßig wenig Probe vorhanden, so dass jedes Tier nur einfach bestimmt werden konnte.

Tab. 3.15: Ermittelte Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Milz)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Al / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.21 - 0.61	0.39 \pm 0.14	0.96 \pm 0.25 ^(2.4)	0.56 \pm 0.25 ^(1.4)
La	0.27 - 1.4	0.75 \pm 0.32	86 \pm 53 ⁽¹¹⁵⁾	56 \pm 53 ⁽⁷⁵⁾
Ce	0.54 - 2.5	1.4 \pm 0.6	279 \pm 117 ⁽¹⁹⁶⁾	146 \pm 117 ⁽¹⁰³⁾
Pr / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.10 - 0.26	0.19 \pm 0.08	31 \pm 10 ⁽¹⁶⁹⁾	15 \pm 10 ⁽⁸²⁾
Nd	0.29 - 0.96	0.63 \pm 0.22	92 \pm 28 ⁽¹⁴⁷⁾	43 \pm 27 ⁽⁶⁹⁾

*P = 95%, k = 2

Die Hintergrundgehalte der Legierungsbestandteile liegen in der Milz in etwa auf dem Niveau der Niere, bei gleichzeitig relativ großer Spannweite. Die ermittelten Gehalte der *SEE* von beiden implantierten Tieren variieren in etwa um den Faktor 2, wobei im Gegensatz zur Leber bei der Milz *Tier 1* die höhere Anreicherung zeigt. Im Vergleich mit den anderen Probenarten weisen aber beide Tiere die mit Abstand höchsten Akkumulationsfaktoren auf. Diese streuen relativ stark bei *Tier 1* zwischen 115 (La) und 196 (Ce) und bei *Tier 2* zwischen 69 (Nd) und 103 (Ce). Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die *SEE*, die von den Prüfkörpern freigesetzt werden, offenbar stark in der Milz anlagern. Dabei entsprechen die ermittelten Analytgehalte annähernd denen der Leberproben. Diese Tendenz ist auffällig, da aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Hintergrundgehalte eine Aufnahme aus der Nahrung offensichtlich nicht primär in der Milz stattfindet.

Der Aluminiumgehalt ist hingegen, wie auch bei den anderen Probenarten, nahezu unverändert. Eine Akkumulation des aus dem Implantat freigesetzten Aluminiums kann nicht beobachtet werden.

In der folgenden Abb. 3.1 sind alle ermittelten Hintergrundgehalte (*H*) und die gemittelten Gehalte der implantierten Tiere (*I*) aller bereits aufgeführten Probenarten vergleichend dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung wurden die erweiterten Messunsicherheiten nicht mit aufgeführt und eine logarithmische Darstellungsweise gewählt.

Die graphische Auftragung der Ergebnisse veranschaulicht nochmal alle bereits erwähnten Beobachtungen bezüglich der Hintergrundgehalte. In der Leber sind die Gehalte der *SEE*

deutlich am höchsten, dahinter liegen Niere und Milz auf etwa einem Niveau, im Gehirn sind sie mit Abstand am niedrigsten. Für die Gehalte der implantattragenden Tiere ist diese Beobachtung für Leber, Niere und Gehirn trotz Akkumulation immer noch zutreffend, aller-

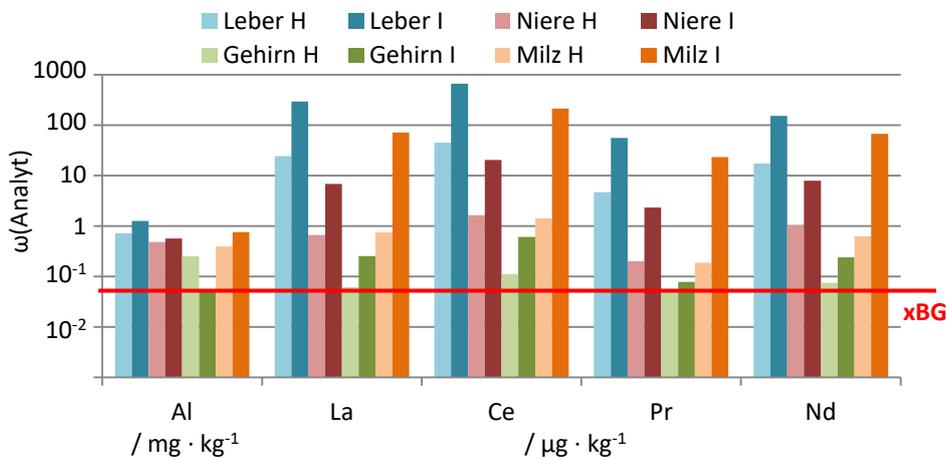


Abb. 3.1: Logarithmische Darstellung der Legierungsbestandteile in den Organen Leber, Niere, Gehirn und Milz der nativen (H) und implantierten Tiere (I).

dings ist deutlich erkennbar, dass die Gehalte aller *SEE* in der Milz jetzt nahezu auf dem Niveau der Leber sind. Aus der Abbildung lässt sich ebenfalls entnehmen, dass die Aluminiumgehalte in allen Organen etwa gleich groß sind und keine Akkumulation beobachtet werden kann. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Allerdings ist die Messung von Aluminium mit dem *ICP-MS* von der vorliegenden Probenmatrix stark beeinflusst.

Es hat sich bei allen Probenarten abgezeichnet, dass je niedriger die Hintergrundgehalte sind, desto größer variieren sie. Die Gehalte der *SEE* in der Leber oder generell einiger essentieller Spurenelemente wie Kupfer oder Zink sind beispielsweise deutlich höher mit enorm verringerten Messunsicherheiten und Spannweiten. Dies zeigt, dass bei Spurenelementanalysen dieser Art das individuelle Anreicherungsverhalten in den Organen, aber auch die biologische Variation einen starken Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchung hat. Es ist deutlich einfacher eine Anreicherung bestimmter Substanzen festzustellen, wenn die Hintergrundgehalte in verschiedenen Tieren einer Population geringer variieren. Erschwerend ist die Tatsache, dass sich die Hintergrundgehalte zwischen den Tierarten ebenfalls unterscheiden (siehe 3.5.2.2), so dass Vergleiche von Gehalten nur innerhalb einer Art, vermutlich sogar Spezies oder Population möglich sind [144].

Die Ergebnisse der Organuntersuchung wurden zusammen mit weiteren der Arbeitsgruppe um DR. JANIN REIFENRATH von der MHH publiziert [80]. Neben der Bestätigung einer vorangegangenen Studie, dass es sich bei der LAE442-Legierung um ein vergleichsweise langsam korrodierendes Material handelt [148], konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Degradation des Materials keine toxikologischen Probleme verursacht. Die Knochenstruktur in Implantatnähe hat sich nur geringfügig verändert, was für eine hohe Biokompatibilität spricht. Dies konnte nach Auswertung einer 2D- μ CT-Untersuchung ebenfalls durch histologische Untersuchungen belegt werden. Darüber hinaus konnten weder eine negative Immunantwort noch krankhaftes Verhalten der Versuchstiere festgestellt werden. Weitere Ergebnisse der Untersuchungen können der Veröffentlichung entnommen werden [80].

Die Anreicherung der SEE in den Organen scheint somit keine direkte Beeinträchtigung der Gesundheit der Tiere zur Folge zu haben. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Ergebnissen mehrere Toxizitätsstudien [18, 149, 150]. Die durch eine *in vitro*-Toxizitätsstudie mit Lungenzellen von Ratten ermittelten LD₅₀-Werte für LaCl₃ (12.7 mg · L⁻¹), CeCl₃ (7.1 mg · L⁻¹) und NdCl₃ (25.3 mg · L⁻¹) sind noch deutlich höher als die höchsten in dieser Studie ermittelten Gehalte [150]. Eine weitere Toxizitätsstudie mit anderen Zellsystemen hat noch deutlich höhere LD₅₀-Werte gezeigt [18].

Neben den bisher präsentierten Ergebnissen wurden ebenfalls die Hintergrundgehalte in Pankreas und Blut bestimmt. Diese Probenarten lagen bei den implantierten Tieren nicht vor, so dass sie für die Diskussion der Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Tab. 3.16 zeigt die ermittelten Gehalte der Legierungsbestandteile in den Pankreas- und Blutproben.

Tab. 3.16: Hintergrundgehalte in Pankreas und Blut

	Pankreas		Blut	
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Al / mg · kg ⁻¹	0.36 - 0.51	0.45 ± 0.14	0.08 - 0.25	0.16 ± 0.16
La	0.07 - 0.15	0.12 ± 0.08	< 0.05	
Ce	0.16 - 0.35	0.28 ± 0.19	< 0.05	
Pr / μ g · kg ⁻¹	< 0.05		< 0.05	
Nd	0.07 - 0.15	0.12 ± 0.18	0.06 - 0.09	0.07 ± 0.06

*P = 95%, k = 2

Die ermittelten Hintergrundgehalte der Pankreasproben liegen in etwa auf dem Niveau der Gehirnproben, allerdings zeigen sie eine vergleichsweise geringe Streuung. Von dieser Probenart war ebenfalls wenig Probe vorhanden, so dass jedes Tier nur einfach bestimmt werden konnte. Die verhältnismäßig niedrigen Gehalte sprechen dafür, dass aus der Nahrung primär keine *SEE* in der Pankreas angelagert werden. Hinsichtlich der Akkumulation von freigesetzten *SEE* aus den Implantaten kann keine Aussage getroffen werden.

Alle Spurenelementgehalte, insbesondere der *SEE*, sind im Blut extrem niedrig. Lanthan, Cer und Praseodym konnte nicht mehr ausreichend genau quantifiziert werden. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass sich die Analyten nicht lange im Blutkreislauf aufhalten. Offensichtlich werden sie durch die Ausscheidungsorgane, wie Niere oder Leber, gut herausgefiltert [151, 152].

Die ermittelten Legierungsbestandteile in den Paraffinproben sind in Tab. 3.17 aufgeführt. Dargestellt sind für jedes Organ die gemittelten Gehalte der einfach bestimmten Proben. Aufgrund mangelnder Plausibilität der Ergebnisse wurde auf eine Angabe der Messunsicherheit verzichtet.

Tab. 3.17: Ermittelte Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Paraffinproben)

	Leber		Niere		Hintergrundgehalte		
	H	I	H	I	Milz	Gehirn	Pankreas
Al / mg · kg ⁻¹	2.7	4.9 ^(1.8)	2.4	1.9 ^(0.8)	1.9	1.8	1.6
La	44	1600 ⁽³⁶⁾	3.2	18 ^(5.7)	1.8	4.3	12
Ce	93	3330 ⁽³⁶⁾	7.2	49 ^(6.9)	3.1	10	18
Pr	-	-	-	-	-	-	-
Nd	36	896 ⁽²⁵⁾	29	41 ^(1.4)	1.5	3.6	3.3

Die Untersuchung hat ergeben, dass die Hintergrundgehalte der *SEE* bis auf in der Leber in allen Organen sehr ähnlich sind. Einzelne Gehalte sind etwas erhöht, wie der Nd-Gehalte in der Niere oder La und Ce in der Pankreas. Die Gehalte in der Leber sind etwa eine Größenordnung höher als in den übrigen Organen. Die Proben der implantierten Tiere (Leber und Niere) zeigen tendenziell eine Anreicherung im Vergleich zu den Hintergrundgehalten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen in starkem Widerspruch mit den Ergebnissen der Frischfleischproben. Sowohl die Dimension der bestimmten Gehalte als auch die Tendenzen der implantierten Tiere decken sich weitestgehend nicht. Diese Unterschiede sind auf eine Vielzahl von Gründen zurück zu führen. Zum einen kann es bei der Präparation von der

Einbettung bis zum Herausschneiden der Organe zu Kontaminationen gekommen sein. Zum anderen wurden die Proben nicht verschlossen gelagert, so dass Staubkontaminationen ebenfalls in Frage kommen könnten. Weiterhin spielt die stark kohlenstoffhaltige Matrix, die nur näherungsweise korrigiert werden kann, aber auch die Reinheit des verwendeten Paraffins eine große Rolle. Außerdem sind die Hintergrundgehalte der meisten Paraffinproben in etwa auf dem gleichen Niveau, was ebenfalls dafür spricht, dass anstatt der tatsächlichen Gehalte in den Proben nur der Grad der Kontamination bestimmt wurde. Die Einbettung in Paraffin scheint somit für Elemente in diesem niedrigen Konzentrationsbereich nicht geeignet zu sein.

3.4.3 Fazit der Langzeituntersuchung

Die Legierungsanalyse der Original- und des explantierten Pins haben gezeigt, dass nach 3.5 Jahren die Bestandteile Magnesium, Aluminium und Lithium nahezu vollständig abgebaut wurden, wohingegen die *SEE* noch annähernd auf Ausgangsniveau sind. Die *SEE* sind somit deutlich weniger mobil und bleiben eher in Implantatnähe. Nach 3.5 Jahren besteht der Pinrest hauptsächlich nur noch aus organischen Bestandteilen. Der metallische Charakter wurde weitestgehend durch Calcium bei der Knochenneubildung ausgetauscht.

Die Legierungsbestandteile Aluminium, Lanthan, Cer, Neodym und Praseodym konnten erfolgreich im Ultraspurenbereich in verschiedenen Organen bestimmt werden. Eine Untersuchung des Lithiumgehalts war nicht möglich. Die Richtigkeit der Methode war ausreichend, um sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten der einzelnen Proben feststellen zu können.

Für die Kaninchenart *Weißer Neuseeländer* (engl.: *White New Zealand*) konnte eine große Datenbank mit Hintergrundgehalten verschiedener Elemente in den Organen Leber, Niere, Milz, Gehirn, Pankreas und Blut erstellt werden. Dies ermöglicht Vergleiche zwischen verschiedenen Organen, aber auch generell mit anderen Studien oder Tierarten.

In allen Organen konnte eine Anreicherung der in der Legierung enthaltenen *SEE* ermittelt werden. Dabei zeigte sich, dass die Anreicherungsfaktoren sowohl element-, tier- als auch organabhängig sind. Die Milz hat dabei die mit Abstand größten Anreicherungsfaktoren, wohingegen das Gehirn die geringsten aufweist. Die Gehalte in den Organen der implantierten Tiere lagen allerdings noch innerhalb der derzeit bekannten *No-effect-level*, so dass keine kurzfristigen gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Tiere festgestellt werden

konnten. Eine signifikante Anreicherung von Aluminium konnte nicht festgestellt werden. Durch die Nahrungsanalyse und die Untersuchung von Nicht-Legierungsbestandteilen in den Organproben konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Anreicherung der *SEE* in den Organen auf die Implantate zurückzuführen ist.

3.5 Kurzzeituntersuchung verschiedener Mg-Legierungen in Ratten

3.5.1 Probenahme, zusätzliche Probenpräparation und Messmethodik

Die Entnahme der Organproben wurde von Tierärztinnen der *Charité* durchgeführt. Dazu wurden gereinigte Zentrifugenröhrchen (*VWR International GmbH*) mit einem Volumen von 15 mL zur Verfügung gestellt. Direkt nach der Entnahme wurden die Proben auf Trockeneis gelegt und später im Tiefkühlschrank bis zur Verwendung bei -32 °C gelagert. Alle Proben wurden dabei separat gelagert und auf das jeweilige Versuchstier rückführbar gekennzeichnet. Die Implantate wurden vorsichtig entnommen, mit Ethanol und Reinstwasser gereinigt und einzeln verpackt. Einige der Prüfkörper wurden zusätzlich noch mit Chromsäure behandelt.

Bei den Leberproben stand ausreichend Material zur Verfügung, so dass für jede Probe eine Dreifachbestimmung durchgeführt werden konnte. Die übrigen Proben wurden lediglich einfach bestimmt.

Von jeder Legierung wurden explantierte Prüfkörper an 2 Zeitpunkten untersucht. Dafür standen jeweils 2 subkutan und intramuskulär eingesetzte Implantate sowie Prüfkörper der Originallegierungen von *Mg5Gd* und *Mg10Gd* zur Verfügung. Zusätzlich waren einige der Proben mit Chromsäure behandelt, allerdings hatte dies keine Auswirkungen auf die Zusammensetzung und wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Wie auch bei der Langzeitstudie, standen neben Organen und Prüfkörpern ebenfalls Proben des Futters und Trinkwassers zur Verfügung. Weiterhin wurden Proben von Streu, eines Holzkaublocks sowie Papierhandtücher, die zur Beschäftigung der Tiere eingesetzt wurden, semiquantitativ untersucht. Die Probenvorbereitung für die Analyse erfolgte analog zu den Organproben mittels Mikrowellenaufschluss. Die Trinkwasserproben wurden lediglich mit Salpetersäure angesäuert. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind im Anhang in Tab. B17 und Tab. B19 dargestellt.

Die Analyten der Untersuchung ergaben sich, wie auch bei der Langzeituntersuchung, zum einen aus der Zusammensetzung der Legierungen. Zum anderen wurden aber auch weitere relevanten Spurenelemente, die wichtig für den Metabolismus der Tiere sein könnten oder deren Vorhandensein durch eine semiquantitative Voruntersuchung der Prüfkörper festgestellt wurde, untersucht. In allen Proben wurden daher die Legierungsbestandteile Magnesium und Gadolinium, die essentiellen Spurenelemente Kupfer, Mangan und Zink sowie die *SEE* Yttrium, Lanthan, Neodym und Dysprosium quantifiziert. Zusätzlich wurden bei den Prüfkörpern noch Aluminium, Calcium, Eisen und Natrium untersucht.

Die Legierungszusammensetzungen der Original- und der explantierten Prüfkörper aller Legierungen wurden durch ein externes Kalibrationsmodell mit fünf salpetersauren Standardlösungen ($\omega(\text{HNO}_3) = 1\%$) charakterisiert. Die Konzentrationsbereiche für die Analyten wurden analog zu den Organuntersuchungen durch semiquantitative Vormessungen angepasst und individuell eingestellt. Die Kalibrationsbereiche streckten sich jeweils über eine Größenordnung. Für die Quantifizierung der Mg- und Gd-Gehalte wurden die Aufschlusslösungen zusätzlich 1:100 verdünnt.

Jede Messlösung wurde dreifach gemessen und die resultierenden Intensitäten für die Auswertung gemittelt. Von jedem Analyten wurden mindestens zwei Emissionslinien gemessen und die Ergebnisse nicht gestörter Linien verwendet. Die Probeneinführung erfolgte manuell.

3.5.2 Ergebnisdarstellung und –diskussion

Im ersten Teil der Ergebnisdarstellung und –diskussion werden zunächst analog zu der Langzeitstudie die Ergebnisse der Legierungsanalyse der Original- und explantierten Prüfkörper dargestellt und diskutiert. Anschließend werden die ermittelten Hintergrundgehalte in allen Organen aufgeführt. Auf die Gd-Gehalte in den Proben wird separat eingegangen.

3.5.2.1 *Ergebnisse der Prüfkörperanalysen*

In den folgenden Tabellen Tab. 3.18 bis Tab. 3.20 sind die Ergebnisse der Prüfkörperanalysen aufgeführt. Dargestellt sind die gemittelten Gehalte der Prüfkörper zum jeweiligen Zeitpunkt samt erweiterten Messunsicherheiten. Da sowohl zwischen den subkutan und intramuskulär eingepflanzten als auch zwischen den mit Chromsäure behandelten und nicht-behandelten

Prüfkörpern kein Unterschied festgestellt werden konnte, wurden die Gehalte zu den jeweiligen Implantationstagen gemittelt. Von allen Probensystemen wurden für die Legierungsanalyse von zwei der drei Zeitpunkte die Prüfkörper zur Verfügung gestellt. Zusätzlich konnten für *Mg5Gd* und *Mg10Gd* Originalprüfkörper für einen Vergleich mit untersucht werden. Bei dem *MgFe*-Probensystem lagen diese zur Analyse nicht vor.

Tab. 3.18 zeigt die Ergebnisse der Legierungsanalyse der *Mg5Gd*-Prüfkörper.

Tab. 3.18: Legierungszusammensetzung der *Mg5Gd*-Prüfkörper

Mg5Gd	Tag 0		Tag 1		Tag 7	
	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$
Mg / Gew.%	98 ± 4	99	99 ± 4	99	97 ± 3	97
Gd	4.84 ± 0.26	4.88	4.88 ± 0.28	4.88	4.83 ± 0.28	4.83
Ca	4.34 ± 0.94	7.21	7.21 ± 8.15	7.21	5.18 ± 0.94	5.18
Mn	7.54 ± 0.55	7.46	7.46 ± 0.55	7.46	7.40 ± 0.57	7.40
Al	34.0 ± 11.1	35.4	35.4 ± 11.0	35.4	34.7 ± 11.4	34.7
Cu	22.4 ± 0.7	22.1	22.1 ± 0.6	22.1	22.1 ± 0.7	22.1
Dy	19.7 ± 2.1	18.6	18.6 ± 2.1	18.6	18.5 ± 1.9	18.5
Zn / mg · kg ⁻¹	33.7 ± 1.0	33.4	33.4 ± 1.0	33.4	33.6 ± 1.0	33.6
Nd	9.89 ± 0.44	9.26	9.26 ± 0.40	9.26	8.33 ± 0.39	8.33
Fe	10.1 ± 0.3	9.95	9.95 ± 0.15	9.95	10.1 ± 0.3	10.1
La	7.13 ± 0.61	6.89	6.89 ± 0.31	6.89	6.97 ± 0.62	6.97
Na	< 1.0 (xNG)	< 1.0 (xNG)	< 1.0 (xNG)	< 1.0 (xNG)	< 1.0 (xNG)	< 1.0 (xNG)
Y	1.48 ± 0.18	1.44	1.44 ± 0.18	1.44	1.44 ± 0.18	1.44

*P = 95%, k = 2

Die Ergebnisse der Legierungsanalyse der *Mg5Gd*-Prüfkörper zeigen, dass sich die Legierungszusammensetzung während der Implantationsdauer nahezu nicht verändert hat. Weder für die Legierungs- noch für die Spurenbestandteile konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die optische Betrachtung der explantierten Prüfkörper und die ermittelten Einwaagen der Prüfkörper (siehe Tab. B18 im Anhang) lässt auf eine relativ geringe Korrosionsgeschwindigkeit schließen, was sich auch mit der Literatur deckt [17, 19, 65]. Obwohl sich die Oberfläche verändert, ist die ursprüngliche Form noch deutlich zu erkennen. Offensichtlich hat sich die Legierung während des untersuchten Zeitraums kaum verändert, wohingegen die Auswirkungen der Korrosion durch die Anreicherung von Gd in den Organen deutlich gezeigt werden konnten (siehe 3.5.2.3).

Prinzipiell lässt sich festhalten, dass für diese Tierstudie im Gegensatz zu der Langzeituntersuchung die Herstellung einer Legierung mit 5 Gew.-% Gd erfolgreich war. Auffällig ist jedoch, dass der Mg-Gehalt mit ca. 97 – 99 Gew.-% zu hoch ist. Das lässt sich durch die relativ hohe Messungenauigkeit (3 – 4 Gew.-%) des verwendeten Verfahrens bei Gehalten > 90% begründen und wurde bereits unter 3.3.4 ausführlich erläutert. Die Gehalte der identifizierten Spurenelemente sind sehr niedrig, was für eine relativ reine Legierung spricht. Natrium konnte nicht nachgewiesen werden.

Die folgende Tab. 3.19 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung der *Mg10Gd*-Prüfkörper.

Tab. 3.19: Legierungszusammensetzung der *Mg10Gd*-Prüfkörper

Mg10Gd	Tag 0		Tag 1		Tag 28	
	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$					
Mg / Gew.-%	89 ± 3	91 ± 2	91 ± 2			
Gd	9.64 ± 0.35	9.91 ± 0.14	9.93 ± 0.13			
Ca	41.2 ± 8.4	206 ± 27	909 ± 61			
Mn	148 ± 35	141 ± 10	140 ± 9			
Al	88.0 ± 11.5	89.1 ± 3.1	87.1 ± 3.0			
Cu	35.0 ± 2.3	34.6 ± 0.5	34.0 ± 0.5			
Dy	57.6 ± 5.1	60.5 ± 1.4	59.7 ± 1.4			
Zn / mg · kg ⁻¹	27.1 ± 4.5	28.5 ± 0.5	29.1 ± 0.5			
Nd	16.6 ± 1.2	17.0 ± 0.5	16.9 ± 0.5			
Fe	14.2 ± 1.8	14.2 ± 0.3	14.5 ± 0.3			
La	12.8 ± 3.1	14.6 ± 0.3	14.8 ± 0.3			
Na	10.9 ± 2.2	83.1 ± 2.5	126 ± 3			
Y	0.60 ± 0.19	0.79 ± 0.10	0.65 ± 0.10			

*P = 95%, k = 2

Ähnlich zu den *Mg5Gd*-Prüfkörpern konnten erneut weder für die Legierungs- noch für die meisten Spurenbestandteile über die Implantationsdauer An- oder Abreicherungen festgestellt werden. Allerdings ist eine signifikante Anreicherung von Natrium und Calcium zu sehen. Der Ca-Gehalt steigt bereits nach 1 Tag von ca. 40 mg · kg⁻¹ auf 200 mg · kg⁻¹ und abermals nach 28 Tagen auf etwa 900 mg · kg⁻¹. Etwas weniger aber dennoch signifikant steigt der Na-Gehalt zunächst von 10 mg · kg⁻¹ auf etwa 80 mg · kg⁻¹ und dann nochmal auf ca. 125 mg · kg⁻¹. Diese Anreicherung ist auch nochmal in Abb. 3.2 grafisch dargestellt.

Ein Anstieg des Ca-Gehalts in den Implantaten lässt sich durch eine Calcifizierung bedingt durch den Knochenaufbau begründen. Obwohl die Prüfkörper subkutan bzw. intramuskulär

eingesetzt waren, haben die Reaktionsbedingungen offensichtlich eine Bildung einer Ca-haltigen Phase begünstigt. Naheliegender wäre eine Mischkristallbildung aus K, Na, Ca, PO_4^{3-} und CO_3^{2-} , was auch die Anreicherung von Natrium begründen würde [56, 143].

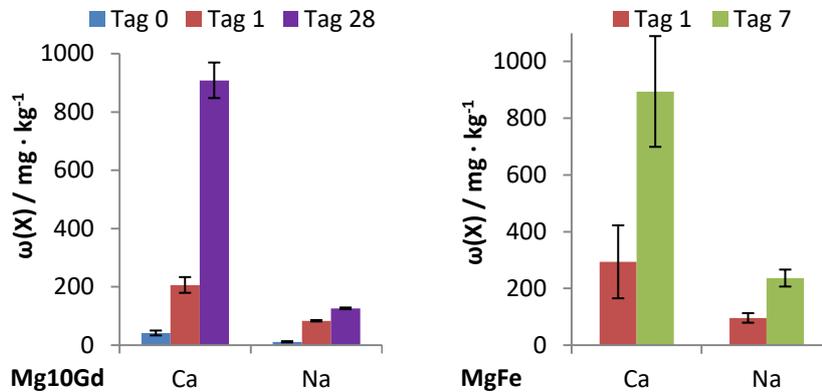


Abb. 3.2: Anreicherung von Ca und Na nach 1 und 28 Tagen (*Mg10Gd*, links) bzw. 1 und 7 Tagen (*MgFe*, rechts).

Möglich wäre ebenfalls eine Kontamination bei den Probenahmen, wobei diese Vermutung durch die deutliche Tendenz und die Tatsache, dass die dargestellten Ergebnisse aus den Einzelergebnissen von vier individuellen Prüfkörpern gemittelt sind, fast auszuschließen ist.

Die ermittelten Gehalte der Legierungsbestandteile Mg und Gd zeigen, dass die Herstellung der gewünschten Legierung (90 Gew.-% Mg und 10 Gew.-% Gd) ebenfalls erfolgreich war. Die Gehalte der Spurenelemente sind im Vergleich zu der *Mg5Gd*-Legierung deutlich höher, was auf verunreinigte Ausgangsmaterialien oder eine größere Kontamination während der Herstellung oder der Probenahme schließen lässt. Insbesondere der Mn-Gehalt ist erheblich erhöht (*Mg5Gd*: $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ gegenüber *Mg10Gd*: $140 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), jedoch noch deutlich unter den Gehalten, wo Einflüsse auf die Härte oder Korrosionsbeständigkeit zu erwarten sind [64, 65].

In Tab. 3.20 sind schließlich die ermittelten Gehalte der Legierungsanalyse der *MgFe*-Prüfkörper aufgeführt. Wie auch bei den *Mg10Gd*-Prüfkörpern, konnte eine Anreicherung an Calcium und Natrium festgestellt werden (siehe Abb. 3.2). Leider fehlt ein Original-Prüfkörper als Vergleichsobjekt, allerdings ist davon auszugehen, dass die Anreicherung bereits nach 1 Tag stattgefunden hat. Die Anreicherung von Ca bis Tag 7 ist dabei in der gleichen Größenordnung wie die der *Mg10Gd*-Legierung bis Tag 28, Natrium sogar bereits etwas größer. Die restlichen Analyten sind nahezu unverändert.

Tab. 3.20: Legierungszusammensetzung der *MgFe*-Prüfkörper

MgFe	Tag 0	Tag 1	Tag 7
	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Mg / Gew.%	-	101 \pm 4	98 \pm 5
Gd	-	< 0.1	< 0.1
Ca	-	294 \pm 129	894 \pm 195
Mn	-	164 \pm 4	162 \pm 6
Al	-	26.1 \pm 2.4	25.7 \pm 3.3
Cu	-	3.54 \pm 0.86	3.36 \pm 0.87
Dy	-	< 0.1	< 0.1
Zn / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	-	22.8 \pm 1.3	23.3 \pm 1.5
Nd	-	< 0.1	< 0.1
Fe	-	12.3 \pm 1.2	12.8 \pm 1.5
La	-	2.32 \pm 0.91	2.15 \pm 0.92
Na	-	96.0 \pm 16.8	236.4 \pm 29.9
Y	-	< 0.1	< 0.1

*P = 95%, k = 2

Die Gehalte der *SEE* (bis auf Lanthan) lagen alle unter der Nachweisgrenze von etwa $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Es ist daher anzunehmen, dass Yttrium, Lanthan, Neodym und Dysprosium Verunreinigungen des Gd-Rohstoffs waren und durch die Herstellung eingetragen wurden. Der Mn-Gehalt ist noch höher als der der *Mg10Gd*-Legierung, allerdings sind die übrigen Spurenelemente sogar niedriger als in der *Mg5Gd*-Legierung.

Auffällig ist, dass die namensgebende Verunreinigung Eisen nicht festgestellt werden konnte. Der Fe-Gehalt ist mit ca. $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ genauso niedrig wie in den anderen Legierungen und unterscheidet sich auch nicht maßgeblich von Gehalten in anderen Reinst-Mg-Proben. Die Codierung wurde so gewählt, da bei einer Oberflächenuntersuchung des Materials ein Fe-Gehalt von $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bestimmt wurde. Dieser Gehalt liegt im Grenzbereich, an dem eine sprunghafte Beeinträchtigung der Korrosionsbeständigkeit zu erwarten ist [64]. Geplant war somit, ein vergleichsweise schnell korrodierendes Material mit zu untersuchen.

Die fehlerhafte Bestimmung der Materialzusammensetzung lässt sich durch eine interferenzgestörte Messung oder die Tatsache, dass das Material an der Oberfläche anders als im *Bulk* zusammengesetzt ist, begründen. Für eine Korrosionsuntersuchung spielt insbesondere das *Bulkmaterial* eine wichtige Rolle, da die Oberfläche, sofern sie nicht speziell modifiziert

wurde, relativ schnell korrodiert und somit die Eigenschaften des übrigen Materials zum Tragen kommen. Hierbei zeigt sich sehr anschaulich, warum eine akkurate Quantifizierung, wie sie in dieser Arbeit in Abschnitt 5 nochmal detailliert aufgegriffen wird, im Vorfeld einer komplexen Studie nötig ist, um die gewollten Versuchsbedingungen auch zu gewährleisten. Die Studie konnte zwar durchgeführt werden, aufgrund einer fehlerhaften Einschätzung des Ausgangsmaterials wichen die Versuchsbedingungen und somit auch die Resultate jedoch deutlich vom Plan ab.

3.5.2.2 Hintergrundgehalte in den Organen

Die Analytgehalte in den Organproben wurden aus den Gehalten der einzelnen Tiere jeder Legierung ($n = 4$ pro Zeitpunkt) gemittelt, wobei im Fall der Leberproben noch die Mehrfachbestimmungen berücksichtigt wurden. Es hat sich gezeigt, dass die Gehalte der untersuchten Elemente (bis auf Gadolinium) in allen Organen der Tiere der *MgGd*-Legierungen annähernd identisch sind. Daher wurden diese für die Betrachtung und den Vergleich mit den Gehalten der *MgFe*-Proben gemittelt. Die einzelnen Ergebnisse der *MgGd*-Proben sind im Anhang in Tab. B10 bis Tab. B15 aufgeführt. Auf die Gd-Gehalte in den Organen wird separat in 3.5.2.3 eingegangen.

Die Abschätzung der Messunsicherheiten wurde gemäß *DIN 1319* [130] vorgenommen. Die dargestellten erweiterten Messunsicherheiten ($k = 2$) ergeben sich durch quadratische Kombination der Vertrauensbereiche der jeweiligen Kalibrationen sowie der Standardfehler der einzelnen Tiere. Für die Leberproben wurden zusätzlich noch die Standardabweichungen der Ergebnisse der Mehrfachbestimmungen berücksichtigt.

In der folgenden Tab. 3.21 sind die zusammengefassten Analytgehalte der Leberproben dargestellt. Analog zu der Langzeituntersuchung sind zusätzlich zu den durchschnittlichen Gehalten $avg \omega(x)$ mit den erweiterten Messunsicherheiten $U \omega(x)$ die Spannweiten der Einzelergebnisse angegeben. Es wurden für alle untersuchten Probensysteme die Einzelgehalte der drei Zeitpunkte zusammengefasst, da in dem untersuchten Zeitraum für kein Element (außer Gd) eine Anreicherung festgestellt werden konnte.

Die Beobachtung, dass keines der Nicht-Legierungsbestandteile eine Anreicherung in dem untersuchten Zeitraum zeigt, deckt sich mit den Ergebnissen der Langzeituntersuchung. Offensichtlich wird die Spurenelementzusammensetzung in der Leber weder kurzfristig noch langfristig durch die eingesetzten Implantate beeinflusst, sofern die untersuchten Elemente

Tab. 3.21: Zusammengefasste Analytgehalte der *MgGd*- und *MgFe*-Proben (Leber)

	MgGd				MgFe			
	min	-	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	-	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	3.1	-	5.2	4.1 \pm 0.4	4.1	-	6.4	5.5 \pm 0.6
Mg / mg · kg ⁻¹	146	-	242	184 \pm 18	182	-	291	260 \pm 28
Mn	1.5	-	2.7	2.2 \pm 0.2	2.4	-	3.7	2.9 \pm 0.3
Zn	19	-	38	25 \pm 3	24	-	43	36 \pm 4
Y	7	-	82	27 \pm 20	19	-	53	35 \pm 20
La	28	-	84	47 \pm 15	37	-	60	47 \pm 30
Nd / ng · kg ⁻¹	67	-	251	114 \pm 40	82	-	129	109 \pm 24
Dy	12	-	49	22 \pm 31	6	-	17	10 \pm 18
Gd		x		x	16	-	42	31 \pm 32

*P = 95%, k = 2

nicht Teil der Legierung sind. Im Gegensatz zu der Langzeituntersuchung wurde bei dieser Studie Magnesium als Hauptbestandteil der Legierungen mituntersucht. Hierfür kann aber ebenfalls keine Anreicherung beobachtet werden. Das könnte darauf rückschließen, dass der Hintergrundgehalt an Mg schon ausreichend hoch ist, so dass die durch Korrosion der Implantate freigesetzte Menge keinen Einfluss mehr hat. Dies würde sich mit dem Verhalten des Aluminiums bei der Langzeituntersuchung decken. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz wäre, dass der Mg-Transport im Organismus ausreichend schnell ist um freigesetztes Mg direkt abzutransportieren [16, 55, 140, 141]. Die für die Leber diskutierten Beobachtungen hinsichtlich des Akkumulationsverhaltens der genannten Elemente gelten auch für die anderen Organe. Da keine Anreicherung festgestellt werden konnte, können diese Gehalte als Hintergrundgehalte betrachtet werden.

Auch wenn während dem untersuchten Zeitraum keine Anreicherung für die einzelnen Probensysteme festgestellt werden konnte, so zeigte sich, dass die Gehalte an Kupfer, Magnesium, Mangan und Zink der *MgFe*-Proben tendenziell höher waren als die der *MgGd*-Proben. Die Gehalte der *SEE* sind annähernd identisch. Anscheinend haben die Tiere mit den *MgFe*-Prüfkörpern von den höher konzentrierten, essentiellen Spurenelementen mehr aufgenommen als die Tiere mit den *Mg5Gd*- oder *Mg10Gd*-Prüfkörpern, welche annähernd identische Gehalte zeigen, wohingegen die Aufnahme von *SEE* gar nicht beeinflusst ist. Ob die beobachtete Tendenz direkt auf das verwendete Implantatmaterial rückführbar ist, ist fraglich, da unter anderem der Kupfergehalt in den Leberproben erhöht, dieser aber in dem *MgFe*-Material deutlich niedriger als in den *MgGd*-Legierungen ist. Wahrscheinlicher ist,

dass diese Tiere ein anderes Futter bekamen oder das Futter zumindest von den Inhaltsstoffen anders zusammengesetzt war. Bereits geringe Unterschiede in der Spurenelementzusammensetzung des Futters, welche durchaus von Charge zu Charge variieren kann, können Einfluss auf die Hintergrundgehalte in den Organen haben. Die vier genannten Elemente sind im Futter in relativ hohen Gehalten vorhanden (siehe Tab. B1 und Tab. B17), so dass höhere Gehalte durchaus Einfluss auf die Hintergrundgehalte in den Organen haben könnten. Da leider keine separaten Futterproben für jedes Probensystem zur Verfügung standen, kann diese Vermutung nicht belegt werden. Gleiches gilt für das Trinkwasser, Kaupapier oder den Kaublock.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass die Probensysteme ein unterschiedlich starkes Korrosionsverhalten zeigen, was wiederum Einfluss auf die Spurenelementzusammensetzung haben könnte. Da die Gehalte der *SEE* allerdings nicht erhöht sind, spielt die Korrosionsrate vermutlich eher eine untergeordnete Rolle. Die Untersuchungen hinsichtlich des Korrosionsverhaltens werden von Mitarbeitern der *Charité* durchgeführt und waren zum Zeitpunkt der Dissertation noch nicht publiziert. In anderen Studien konnte aber gezeigt werden, dass die ermittelten Korrosionsraten von *Mg5Gd*- und *Mg10Gd*-Legierungen ähnlich zu denen von Reinstmagnesium sind [17, 19].

Die Gehalte der *SEE* sind um mehrere Größenordnungen kleiner als die der anderen Analyten. Sie sind zum Teil so niedrig, dass einzelne Proben in der Nähe der messtechnischen Bestimmungsgrenze lagen. Gleichzeitig ist eine relativ große Spannweite mit dem Resultat großer Messunsicherheiten zu erkennen. Trotz dieser großen Abweichungen der Einzelgehalte sind die mittleren Gehalte aller *SEE* sehr ähnlich und es kann auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Probensystemen beobachtet werden. Das Implantatmaterial scheint somit keinen Einfluss auf die Spurenelementzusammensetzung der Leber zu haben, solange ein gering konzentriertes Spurenelement nicht Legierungsbestandteil ist. Der Gd-Gehalt der *MgFe*-Proben zeigte ebenfalls keine Tendenz über die Implantationsdauer. Somit konnte der mittlere Gehalt über alle Versuchstiere gebildet werden. Dieser liegt in der gleichen Dimension wie der anderen *SEE* und kann für die *MgGd*-Legierungen als Hintergrundwert betrachtet werden.

Im Anhang in Tab. B11 bis Tab. B13 sind die ermittelten Hintergrundgehalte der linken und rechten Nieren aller Probensysteme aufgeführt. Wie auch schon bei der Langzeituntersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Spurenelement-

zusammensetzung beider Nieren festgestellt werden. Die gemittelten Ergebnisse beider Nieren sind in Tab. 3.22 dargestellt.

Die ermittelten Analytgehalte der Nierenproben unterscheiden sich zwar von denen der Leberproben, allerdings sind die Beobachtungen identisch. Die Proben der *MgFe*-Tiere zeigen tendenziell höhere Gehalte, wobei die Gehalte der *SEE* erneut erheblich niedriger sind als die der übrigen Analyten.

Tab. 3.22: Zusammengefasste Analytgehalte der *MgGd*- und *MgFe*-Proben (Niere)

	MgGd				MgFe			
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$		min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	
Cu	4.8	18.1	10.0 \pm 1.8		7.5	16.8	13.1 \pm 1.9	
Mg	118	196	150 \pm 14		154	248	201 \pm 22	
Mn	0.47	0.82	0.60 \pm 0.07		0.63	1.00	0.82 \pm 0.12	
Zn	15	25	19 \pm 1		21	34	26 \pm 3	
Y	8	95	38 \pm 16		44	68	56 \pm 21	
La	11	57	25 \pm 13		18	51	28 \pm 33	
Nd	40	97	64 \pm 28		55	83	68 \pm 24	
Dy	10	27	17 \pm 27		< 10 (xNG)			
Gd	x		x		7	23	15 \pm 34	

*P = 95%, k = 2

Diese Beobachtungen treffen ebenfalls auf die Gehirn- und Milzproben zu. Die Ergebnisse dieser Organe sind in Tab. 3.23 und Tab. 3.24 sowie im Anhang in Tab. B14 und Tab. B15 aufgeführt und werden explizit nicht weiter diskutiert.

Tab. 3.23: Zusammengefasste Analytgehalte der *MgGd*- und *MgFe*-Proben (Gehirn)

	MgGd				MgFe			
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$		min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	
Cu	2.0	2.8	2.3 \pm 0.2		2.8	3.9	3.5 \pm 0.3	
Mg	134	166	150 \pm 12		183	260	223 \pm 20	
Mn	0.38	0.47	0.42 \pm 0.06		0.55	0.73	0.66 \pm 0.06	
Zn	11	15	13 \pm 1		16	22	19 \pm 2	
Y	2	67	32 \pm 22		6	29	17 \pm 15	
La	8	71	30 \pm 13		9	20	13 \pm 20	
Nd	14	115	40 \pm 26		8	11	9 \pm 14	
Dy	3	27	13 \pm 15		< 10 (xNG)			
Gd	x		x		5	19	12 \pm 20	

*P = 95%, k = 2

Tab. 3.24: Zusammengefasste Analytgehalte der *MgGd*- und *MgFe*-Proben (Milz)

	MgGd				MgFe			
	min	-	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	-	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	1.1	-	1.7	1.3 \pm 0.1	1.0	-	2.5	1.7 \pm 0.4
Mg / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	154	-	237	183 \pm 20	246	-	324	280 \pm 28
Mn	0.20	-	0.46	0.33 \pm 0.11	0.32	-	0.72	0.47 \pm 0.20
Zn	16	-	23	18 \pm 1	24	-	33	28 \pm 2
Y	22	-	150	72 \pm 39	51	-	100	71 \pm 47
La	40	-	156	76 \pm 26	45	-	94	66 \pm 68
Nd / $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	151	-	418	277 \pm 65	182	-	345	240 \pm 61
Dy	35	-	65	48 \pm 35	12	-	44	24 \pm 59
Gd		x		x	29	-	83	55 \pm 65

*P = 95%, k = 2

Die Pankreasproben hingegen zeigen erheblich erhöhte Hintergrundgehalte der *SEE* (siehe Tab. B16 im Anhang) bei gleichzeitig sehr hohen Streuungen. Dieses Ergebnis wurde in dieser Form nach der Untersuchung der Pankreasproben der Langzeitstudie nicht erwartet und entspricht auch nicht den Angaben hinsichtlich des primären Anlagerungsorts der *SEE* aus der Literatur [22]. Die Messungen wurden später als die anderen Proben zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem zuvor viele Bodenproben gemessen wurden. Daher sind Kontaminationen der Proben bzw. des Messsystems naheliegend. Eine semiquantitative Untersuchung im Vorfeld hatte zuvor auf erwartungsweise niedrige Gehalte hingedeutet. Aufgrund des geringen Probenvolumens konnte keine erneute Messung durchgeführt werden, so dass von einer Beurteilung der Pankreasproben abgesehen wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die bisher dargestellten Analyten über die Implantationsdauer keine Veränderung der Spurenelementzusammensetzung in den untersuchten Organen festgestellt werden konnte. Bis auf tendenziell höhere Gehalte an Kupfer, Magnesium, Mangan und Zink der *MgFe*-Proben lassen sich auch keine Unterschiede zwischen den untersuchten Legierungen feststellen.

Die Hintergrundgehalte der Analyten zeigen untereinander, aber auch zwischen den Organen, im Vergleich deutlich unterschiedliche Tendenzen. In der folgenden Abb. 3.3 sind die gemittelten Hintergrundgehalte in den einzelnen Organen graphisch aufgetragen. Für die Darstellung wurden außer für Gd die Gehalte der *MgGd*-Legierungen verwendet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde für die essentiellen Spurenelemente Cu, Mg, Mn und Zn eine logarithmische Darstellungsweise gewählt.

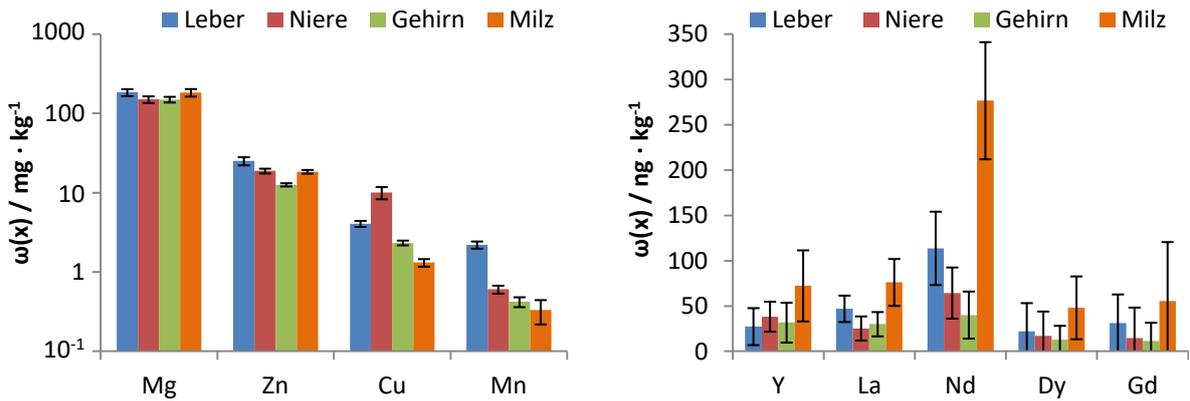


Abb. 3.3: Vergleich der Hintergrundgehalte in den einzelnen Organen. Essentielle Spurenelemente (links) und SEE (rechts).

Die Hintergrundgehalte der untersuchten essentiellen Spurenelemente unterscheiden sich deutlich voneinander. Die Mg-Gehalte sind mehrere Größenordnungen größer als die Mn-Gehalte. Cu und Zn liegen dazwischen. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Gehalte in allen Organen weitestgehend ähnlich sind, allerdings ist der Cu-Gehalt in den Nieren oder der Mn-Gehalt in der Leber signifikant höher als in den anderen Organen. Dies hängt von der Funktionalität des jeweiligen Elements im Metabolismus der Tiere ab und entspricht den Erwartungen [153, 154].

Im Vergleich zu den essentiellen Spurenelementen zeigen die SEE ein anderes Bild. Die Gehalte aller SEE sind sowohl untereinander als auch zwischen den einzelnen Organen sehr ähnlich. Offensichtlich findet bei den untersuchten Ratten keine bevorzugte Aufnahme der dargestellten SEE statt. Dies ist ein Zeichen dafür, dass keines der Elemente in einen wichtigen Stoffwechselprozess involviert ist, auch wenn sie bei erhöhten Konzentrationen in den Metabolismus eingreifen können [22].

Auffällig ist jedoch, dass der Nd-Gehalt in der Leber tendenziell und in der Milz signifikant erhöht ist. Bereits bei der Auswertung konnte festgestellt werden, dass sich bei der Milz die durch das Isotop ^{146}Nd ermittelten Gehalte deutlich von denen der anderen Isotope (^{143}Nd und ^{145}Nd) unterscheiden und daher nicht berücksichtigt worden sind. Allerdings sind auch ohne Berücksichtigung von ^{146}Nd die Gehalte signifikant erhöht. Sowohl die Abweichungen der Ergebnisse des Isotops ^{146}Nd als auch das auffällige Verhalten von Nd allgemein im Vergleich mit den anderen SEE konnten bei der Langzeituntersuchung nicht beobachtet werden.

Da eine Nd-Isotopenfraktionierung in der Milz von *Lewis*-Ratten äußerst unwahrscheinlich ist, liegt eine Begründung der Abweichungen von ^{146}Nd durch polyatomare Interferenzen nahe. Die häufigsten Interferenzen sind in Tab. 2.4 dargestellt, wobei $^{130}\text{Ba}^{16}\text{O}^+$ die wahrscheinlichste ist. Barium wird bevorzugt in der Milz angereichert [155], so dass selbst bei Verwendung von Kollisionsgas das Molekülkation $^{130}\text{Ba}^{16}\text{O}^+$ bei den niedrigen vorliegenden Gehalten deutlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Quantifizierung hat. Hierfür spricht, dass die Abweichung von ^{146}Nd zu den anderen Isotopen bei der Langzeituntersuchung, wo generell alle Gehalte deutlich höher waren, nicht beobachtet werden konnte. Dies erklärt jedoch nicht die ebenfalls erhöhten Gehalte der anderen Isotope bei der Milz. Entweder findet eine bevorzugte Anreicherung von Nd in der Milz der *Lewis*-Ratten statt oder es liegt noch eine andere bisher nicht identifizierte Überlagerung vor. Auch wenn der Nd-Gehalt deutlich erhöht ist, ist er immer noch zu niedrig, um wichtige biologische Relevanz zu haben.

3.5.2.3 Anreicherung von Gadolinium in den Organen

Gadolinium unterscheidet sich maßgeblich von den anderen Analyten, da es in den Legierungen als Nebenbestandteil mit Anteilen von 5 Gew.-% (*Mg5Gd*) und 10 Gew.-% (*Mg10Gd*) vorliegt und gleichzeitig in den Organen sehr niedrig konzentriert ist, wie die bereits dargestellten Hintergrundgehalte der *MgFe*-Proben zeigen. Daher wurde auf Basis der Ergebnisse der Langzeituntersuchung von vornherein eine Anreicherung in den Organen über die Zeit für Gadolinium erwartet.

In Abb. 3.4 und Tab. 3.25 sind die gemittelten Gd-Gehalte samt erweiterten Messunsicherheiten in den *MgGd*-Proben zu den jeweiligen Implantationszeitpunkten angegeben.

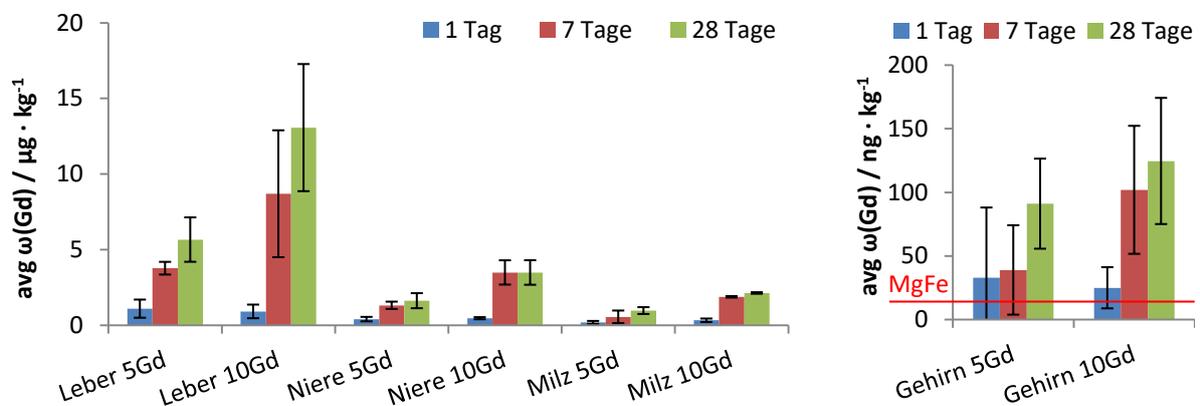


Abb. 3.4: Vergleich der ermittelten Gd-Gehalte in den Organen der *MgGd*-Tiere.

Tab. 3.25: Gemittelte Gd-Gehalte aller Organe der *Mg5Gd*- und *Mg10Gd*-Tiere

	MgFe	1 Tag		7 Tage		28 Tage	
		avg $\omega(\text{Gd})$	avg $\omega(\text{Gd}) \pm U^* \omega(\text{Gd})$	avg $\omega(\text{Gd})$	avg $\omega(\text{Gd}) \pm U^* \omega(\text{Gd})$	avg $\omega(\text{Gd})$	avg $\omega(\text{Gd}) \pm U^* \omega(\text{Gd})$
Leber 5Gd	/ ng · kg ⁻¹	31	1089 ± 601	3766 ± 421	5658 ± 1468		
Leber 10Gd		31	907 ± 451	8691 ± 4198	13066 ± 4206		
Niere 5Gd	/ ng · kg ⁻¹	15	397 ± 146	1310 ± 242	1616 ± 497		
Niere 10Gd		15	456 ± 71	3485 ± 804	3481 ± 813		
Milz 5Gd	/ ng · kg ⁻¹	55	177 ± 99	550 ± 415	962 ± 225		
Milz 10Gd		55	320 ± 114	1871 ± 50	2126 ± 52		
Gehirn 5Gd	/ ng · kg ⁻¹	12	33 ± 55	39 ± 35	91 ± 35		
Gehirn 10Gd		12	25 ± 16	102 ± 50	125 ± 50		

*P = 95%, k = 2

Es ist zu erkennen, dass für die Leber, Niere und Milz bereits nach 1 Tag eine deutliche Anreicherung von Gd stattgefunden hat. Für das Gehirn ist ebenfalls eine Tendenz zu erkennen, allerdings ist die Anreicherung noch nicht signifikant. Dies zeigt, dass bereits kurz nach der Implantation eine direkte Veränderung der Spurenelementzusammensetzung stattfindet, sofern die Legierungsbestandteile in den Organen gering konzentriert sind.

Bis Tag 7 und Tag 28 nimmt der Gd-Gehalt in allen Organen zu, wobei von Tag 1 bis Tag 7, mit Ausnahme der Gehirnproben der *Mg5Gd*-Tiere, mehr aufgenommen wird also von Tag 7 bis Tag 28. Im gleichen untersuchten Zeitraum konnte für keines der Probensysteme eine Anreicherung von Mg festgestellt werden. An der abfallenden Anreicherungs geschwindigkeit ist zu erkennen, dass sich nach einer bestimmten Zeit eine Art Gleichgewicht zwischen der Korrosion des Implantats und des Analytgehalten in den Organen einzustellen scheint. Da eine vollständige Einstellung des Gleichgewichts aber noch nicht erfolgt ist, wären zur Bestätigung dieser Vermutung weitere Untersuchungen nötig.

Im direkten Vergleich untereinander konnte für die absolute Gd-Akkumulation in den Organen folgende Gesetzmäßigkeit festgestellt werden:

Leber >> Niere > Milz >> Gehirn

Diese Beobachtung deckt sich weitestgehend mit der der Langzeituntersuchung mit dem Unterschied, dass bei den Kaninchen eine deutlich stärkere Anreicherung in der Milz stattgefunden hat. Die Anreicherungs faktoren von Tag 28 im Vergleich zu den Gehalten der Tiere mit den *MgFe*-Prüfkörpern liegen in etwa in der gleichen Größenordnung wie bei der Langzeituntersuchung. Mit Anreicherungs faktoren von etwa 100 – 400 sind Leber und Niere

(Ratten) auf dem Niveau der Milz (Kaninchen), Milz und Gehirn (Ratten) entsprechen mit Faktoren zwischen 7 und 40 in etwa denen der Leber und Niere (Kaninchen). Tendenziell konnte aber für die Ratten durch die niedrigeren Gd-Hintergrundgehalte bereits nach dieser kurzen Implantationsdauer eine stärkere relative Anreicherung als bei den Kaninchen festgestellt werden. Weiterhin lässt sich erkennen, dass die Organe der Tiere mit den *Mg10Gd*-Prüfkörpern höhere Gd-Gehalte als die mit den *Mg5Gd*-Prüfkörpern zeigen. Somit scheint der Analytgehalt in der Legierung mit denen in den Organen zu korrelieren.

Wie auch bei der Langzeitstudie, konnten während der Versuchsdauer keine gesundheitlichen oder verhaltensauffälligen Symptome an den Tieren festgestellt werden. Die angereicherten Gd-Gehalte liegen noch deutlich unter den *SEE*-gehalten der Langzeitstudie, so dass keine akuten toxischen Folgen zu erwarten sind.

3.5.3 Fazit der Kurzzeituntersuchung

Die Methodik der Langzeituntersuchung konnte auch für die Bestimmung der Legierungs- und ausgewählter Spurenbestandteile in den Organen der Tiere der Kurzzeituntersuchung angepasst und erfolgreich angewendet werden. Für die *Lewis*-Ratten konnte dabei ebenfalls eine große Datenbank mit Hintergrundgehalten verschiedener Elemente in den Organen Leber, Niere, Milz und Gehirn erstellt werden.

Die Legierungsanalyse hat gezeigt, dass die gewünschten *MgGd*-Legierungen erfolgreich hergestellt wurden. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den subkutan und intramuskulär eingesetzten Prüfkörpern festgestellt werden. *Mg5Gd* zeigte im untersuchten Implantationszeitraum keine Veränderungen hinsichtlich der Zusammensetzung, bei *Mg10Gd* und *MgFe* konnte eine Anreicherung an Natrium und Calcium festgestellt werden. Darüber hinaus konnte optisch und anhand der Einwaagen der Prüfkörper keine starke Korrosion beobachtet werden. Die untersuchten Materialien unterschieden sich deutlich hinsichtlich ihrer Spurenelementzusammensetzung. *Mg10Gd* wies dabei den höchsten Verunreinigungsgrad auf.

Wohingegen die Mg-Gehalte in allen Organen unverändert blieben, konnte für Gd eine Anreicherung bereits nach einem Tag festgestellt werden. Die Anreicherungsfaktoren waren dabei organ-, tier- und legierungsabhängig. Leber und Niere zeigten die größten Anreicherungsfaktoren. Die Gehalte in den Organen der implantierten Tiere lagen allerdings

noch innerhalb der derzeit bekannten *No-effect-level*, so dass keine kurzfristigen gesundheitlichen Beeinträchtigungen der Tiere festgestellt werden konnten.

3.6 Vergleich mit anderen Studien

Durch den Aufbau der beiden Studien konnten Aussagen über das Korrosionsverhalten der Prüfkörper, die Hintergrundgehalte verschiedener Elemente in mehreren Organen und die organabhängige Anreicherung von Legierungsbestandteilen sowohl über einen kurzen als auch einen langen Zeitraum getroffen werden. Dies ermöglicht Vergleiche mit anderen Studien, um die Plausibilität der Methodik und der erzielten Ergebnisse zu überprüfen.

Als Ergebnis der Langzeitstudie konnte gezeigt werden, dass die verwendete LAE442-Legierung langsam ohne nennenswerte Gasentwicklung korrodiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Tierstudien [156–158]. In allen genannten Studien wurden Pins einer LAE442-Legierung in einem Kaninchenmodell (*White New Zealand Rabbit*) untersucht. Dabei wurde die Korrosionsrate im Vergleich mit anderen Legierungen [156, 157] oder nach einer Oberflächenmodifizierung (MgF₂-Beschichtung) [158] untersucht.

Im untersuchten Zeitraum konnte für die Prüfkörper der Kurzzeitstudie ebenfalls nur eine geringe Korrosion festgestellt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen einer *in vitro*-Studie, bei der Mg_xGd-Prüfkörper (x = 2, 5, 10 und 15) in einer 1 %igen Kochsalzlösung eingelegt waren und die Korrosionsbeständigkeit bis zu einem Anteil von 10 Gew.-% ansteigt [58]. Im Kontrast dazu wurde bei einer aktuellen Tierstudie mit Mg₁₀Gd-Prüfkörpern in *Sprague-Dawley*-Ratten eine ungewöhnlich schnelle Korrosion bereits nach 4 Wochen festgestellt [151]. Nach 12 Wochen konnten nur noch Fragmente des ursprünglich eingesetzten Pins vorgefunden werden. Im Vergleich mit den Mg₁₀Gd-Prüfkörpern dieser Studie, ist diese Entwicklung nach 4 Wochen noch nicht zu beobachten. Somit scheint entweder der unterschiedliche Implantationsort (innerhalb des Knochens bei [151]) oder die Spurenelementzusammensetzung der Prüfkörper (bei [151] nicht bekannt) ausschlaggebend zu sein.

Die bei beiden Studien ermittelten Hintergrundgehalte zeigen, dass diese nicht nur vom Organ abhängig sind, sondern sich ebenfalls zwischen den Tierarten erheblich unterscheiden [159, 160]. Darüber hinaus konnte für Magnesium in der Kurzzeitstudie keine Anreicherung festgestellt werden, was sich mit den Ergebnissen anderer Tierstudien deckt [151, 161, 162]. Weiterhin stimmen die bei der Langzeitstudie ermittelten SEE-Hintergrundgehalte gut mit

denen einer anderen Kaninchenstudie überein [163]. Abweichungen zeigen sich jedoch bei einer Rattenstudie mit AZ31-Prüfkörpern, bei der eine Anreicherung von Al in den Organen festgestellt wurde [161]. Die Herausforderungen der Al-Bestimmung in dieser Studie wurden bereits diskutiert und die Messergebnisse der Vergleichsstudie zeigen ebenfalls starke Messungenauigkeiten. Ohne eine weitere Untersuchung kann somit keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Sowohl bei der Kurzzeit- als auch bei der Langzeitstudie konnte eine Akkumulation von *SEE*-Legierungsbestandteilen festgestellt werden. Dabei konnte die Beobachtung der mit der Zeit stetig steigenden Gd-Anreicherung durch eine Rattenstudie, die ebenfalls *Mg10Gd*-Prüfkörper über einen Zeitraum von 36 Wochen untersucht haben, belegt werden [151]. In einer Schafstudie mit *LAE442*-Nägeln konnte zudem gezeigt werden, dass die *SEE* gegenüber den Tieren mit Stahlnägeln als Referenz höhere Gehalte in Leber, Niere und Milz aufweisen, was sich ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt [162].

3.7 Gesamtfazit der Tierstudien und Ausblick

Es konnte ein leistungsstarkes Verfahren entwickelt werden, um verschiedenste Elemente im Ultraspurenbereich richtig und reproduzierbar zu bestimmen. Die Eignung der Methodik hinsichtlich der Untersuchung von aufgeschlossenen Organproben mittels *ICP-MS* und *ICP-OES* wurde fortwährend durch Ermittlung von mehreren Verfahrenskenngrößen belegt sowie das Maß der Genauigkeit durch Untersuchung von einem zertifizierten Referenzmaterial und die Anwendung des Standardadditionsverfahrens festgestellt. Unter Einhaltung bestimmter Parameter, wie der größtmöglichen Minimierung von Kontaminationen durch Chemikalien, Geräte oder Hilfsmittel und der Sicherstellung der Leistungsfähigkeit der Messsysteme, ist das Verfahren ausreichend flexibel, um für die Untersuchung anderer Elemente oder anderer biologischer Proben beliebig modifiziert werden zu können.

Durch die Anwendung der Methodik konnte eine große Datenbank mit Hintergrundgehalten einiger Elemente in den Organen Leber, Niere, Milz und Gehirn von Kaninchen der Art *Weißer Neuseeländer* und *Lewis-Ratten* erstellt werden. Dabei lag der Fokus insbesondere auf den *SEE* Yttrium, Lanthan, Cer, Neodym, Praseodym, Gadolinium und Dysprosium. Ein Vergleich der Ergebnisse beider Untersuchungen untereinander und mit anderen Tierstudien hat gezeigt, dass die Hintergrundgehalte art-, tier- und organabhängig sind. Die verabreichte

Nahrung spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle. Dies zeigt, wie wichtig es ist, bei Untersuchungen dieser Art Blindtiere, also Tiere ohne oder nur mit einem Placebo-Implantat, mit zu untersuchen. Ohne Berücksichtigung von möglichst identischen Versuchsbedingungen (Art, Alter der Tiere, Nahrung, sonstige Umwelteinflüsse) wären ermittelte Ergebnisse kaum differenzier- und diskutierbar.

Die Organanalysen beider Studien haben gezeigt, dass eine mögliche Anreicherung von Legierungsbestandteilen biodegradierbarer Implantate von vielen Faktoren abhängt. Eine maßgebliche Rolle spielt der Hintergrundgehalt in den Organen. Bei der Langzeitstudie konnte keine signifikante Anreicherung von Aluminium und bei der Kurzzeitstudie von Magnesium festgestellt werden, für die jeweils untersuchten *SEE* in den Legierungen jedoch schon. Die genannten Elemente unterscheiden sich in ihren Hintergrundgehalten um mehrere Größenordnungen. Offensichtlich waren die durch die Korrosion der Prüfkörper freigesetzten Mengen zu gering, um eine Anreicherung von Al bzw. Mg zu erreichen, aber ausreichend hoch, um eine Veränderung der *SEE*-Gehalte in den Organen zu bewirken. Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass die Anreicherung der *SEE* generell art-, tier- und organabhängig ist und mit zunehmender Implantationszeit oder höherem Anteil in der Legierung stärker stattfindet.

Die Ergebnisse der Legierungsanalysen beider Studien ergänzen sich gut und decken sich mit denen anderer Studien. Bei der Kurzzeituntersuchung konnte festgestellt werden, dass für keines der untersuchten Probensysteme im untersuchten Zeitraum von maximal 28 Tagen eine deutliche Veränderung der Legierungszusammensetzung, Morphologie oder des Gewichts der Prüfkörper festgestellt werden konnte. Die Korrosionsgeschwindigkeiten der untersuchten Materialien waren somit gering, so dass das Material nach ca. 1 Monat noch vollkommen intakt und nahezu unverändert war. Dahingegen sind bei der Langzeituntersuchung die Zusammensetzungen des Original- und des nach ca. 3.5 Jahren explantierten Prüfkörpers signifikant unterschiedlich. Von der ursprünglichen Legierung sind fast nur noch die weniger mobilen *SEE* in annähernd gleichen Gehalten vorhanden. Der Pinrest bestand hauptsächlich aus organischen Komponenten und Calcium aus dem Knochengerüst. Somit hat sich gezeigt, dass sich das Implantatmaterial im Laufe der gewünschten Degradation im Organismus langfristig maßgeblich verändert hat, kurzfristig jedoch nahezu unverändert geblieben ist. Dieser Effekt ist für die klinische Anwendung vorteilhaft, da das Material nur in dem Zeitraum nach der Operation bis zum vollständigen

Verheilen der Fraktur oder der Gefäßverengung von Nöten ist. Nach vollkommenem Verheilen wäre eine vollständige, gleichmäßige Degradation wünschenswert.

Aus den erzielten Ergebnissen ergeben sich eine Reihe interessanter Fragestellungen. Zum einen bleibt offen, wie die Anreicherung generell in dem Zeitraum zwischen 1 Monat und 3.5 Jahren verläuft und womit sie korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Anreicherung bis 28 Tage nach Implantation stetig steigt und nach 3.5 Jahren immer noch messbar ist. Es konnte aber nicht gezeigt werden, ob die Anreicherung zu einem bestimmten Zeitpunkt ein Plateau erreicht oder gegebenenfalls noch vor vollständigem Abbau des Implantats wieder abfällt. Beides würde für eine Korrelation der Anreicherung mit der Korrosionsgeschwindigkeit des Probenmaterials sprechen. Diese ist in dem Zeitraum direkt nach der Implantation bei einheitlichen Probenmaterialien (keine Schichtsysteme, nicht-oberflächenmodifiziert) häufig höher als zu einem späteren Zeitpunkt. Da eine stärkere Korrosion mit größeren freigesetzten Mengen an Probenmaterial einhergeht, wäre eine Korrelation der Anreicherung hiermit naheliegend.

Sollte die Anreicherung bei noch längerer Implantationsdauer stetig zunehmen, muss auch die Überprüfung der *no-effect-level* weiter erfolgen. Auch wenn die in diesen Studien ermittelten Gehalte noch keine bisher bekannten kritischen Konzentrationen erreicht haben, ist nicht vollständig auszuschließen, dass dies nicht noch geschieht. Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich die Spurenelementgehalte in den Organen nach vollständigem Abbau wieder dem Hintergrundniveau anpassen und falls ja, wie lang dieser Vorgang dauert. Es konnten bisher keine medizinischen Auffälligkeiten oder Symptome festgestellt werden, jedoch sind Langzeitfolgen oder chronische Erkrankungen nicht gänzlich auszuschließen, insbesondere wenn die Schwermetalle längere Zeit (> 3.5 Jahre) auf einem erhöhten Niveau bleiben.

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass *SEE* bei der Knochenneubildung um das Implantat in den umliegenden Knochen mit eingebaut werden [142]. Für die Abschätzung der Verweildauer im Knochen (und Organismus allgemein) und die Toxizität wäre eine Speziation der *SEE*-Verbindungen im Knochen, aber auch auf den Implantaten selbst, sinnvoll. Dazu könnte man explantierte Knochen und Prüfkörper mit zerstörungsfreien Oberflächenmethoden wie *REM-EDX*, *μRFA*, *MRS*, *ATR-IR*-Spektroskopie oder *XPS* charakterisieren.

4

Einfluss des Herstellungsprozesses auf die Korrosion einer MgAg-Legierung

4.1 Einleitung und Zielsetzung

Biodegradierbare Implantate sollen sich im Körper nach Erfüllung ihrer Funktion durch Korrosion in den Körperflüssigkeiten auflösen. Während dieses Vorgangs kommt es zu vielen Wechselwirkungen mit umliegendem Knochen und Gewebe und die Implantatbestandteile werden zwangsläufig in den Organismus freigesetzt. Ob sich ein Werkstoff als potentiell geeignetes Implantatmaterial eignet, wird durch eine Reihe von Einflussgrößen bestimmt. Neben der Handhabbarkeit und der allgemeinen Verträglichkeit spielt insbesondere die Korrosionsgeschwindigkeit eine wichtige Rolle. Diese bestimmt maßgeblich die Funktionalität und das Einwachsverhalten des Implantats sowie die Menge und Art der Freisetzung von Implantatbestandteilen [32, 64]. Sowohl ein Materialversagen in der kritischen Phase des Heilungsprozesses als auch eine unkontrollierte Freisetzung von Partikeln oder größeren Bruchstücken vom Implantat müssen bei der klinischen Verwendung ausgeschlossen sein. Daher spielt die Einstellung der optimalen Korrosionsgeschwindigkeit eine übergeordnete Rolle bei der Suche nach möglichen Implantatmaterialien.

Die Korrosionsgeschwindigkeit lässt sich durch mehrere Faktoren beeinflussen. Insbesondere die Verwendung von Magnesiumlegierungen bringt gegenüber reinem Magnesium den Vorteil, verschiedenste Implantateigenschaften, wie z.B. die Korrosionsrate, gezielt einstellen zu können [10, 13]. Dabei gibt es unzählige Kombinationsmöglichkeiten verschiedener Metalle in unterschiedlichen Zusammensetzungen, deren Untersuchung hinsichtlich Funktionalität, Toxizität und Handhabbarkeit viel Zeit in Anspruch nimmt.

Eine weitere Option wäre ein bereits charakterisiertes Material mit potentiell gewünschten Eigenschaften weiter zu optimieren. Dabei kann neben einer Behandlung der Oberfläche [11, 12, 32, 63] auch das Herstellungsverfahren des Ausgangsmaterials selbst großen Einfluss auf die Einstellung der Korrosionsgeschwindigkeit haben [10, 17, 65]. Abgeleitet von der Aluminiumverarbeitung gibt es eine Vielzahl von Verfahren, die zur Bearbeitung von Leichtmetallen angewendet werden können [164, 165]. Dazu zählt auch die sogenannte T4-Wärmebehandlung, die ein Lösungsglühen des Werkstoffs mit anschließender Kaltauslagerung vorsieht. Dadurch kommt es zu einer Neuausrichtung der Korngrößen und Korngrößenverteilung, was maßgeblichen Einfluss auf die Härte, Duktilität und Korrosionsbeständigkeit hat. Zusätzlich kann durch eine weitere Wärmeauslagerung (T6-

Wärmebehandlung) das gut formbare *T4*-Material zu einem Material mit hoher Festigkeit, aber gleichzeitig guter Dehnbarkeit umgeformt werden [164].

Der Einfluss der *T4*-Wärmebehandlung auf die Materialeigenschaften einer Magnesiumlegierung sollte im Zuge der Dissertation untersucht werden. Dazu wurden unter der Leitung von Frau PROF. DR. PETRA MAIER von der *Hochschule Stralsund* Proben einer wärmebehandelten und nicht-wärmebehandelten *Mg6Ag*-Legierung, die einem Korrosionsexperiment unterlagen, zur Verfügung gestellt. Alle Proben sollten sowohl optisch als auch instrumentellanalytisch hinsichtlich ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen werden.

Für die Bestimmung des Einflusses der *T4*-Wärmebehandlung auf die Korrosionseigenschaften musste zunächst das Basisprobensystem hergestellt werden. Dazu wurde eine *Mg6Ag*-Legierung (Ag: 6 Gew.-%) bei 350 °C stranggepresst und anschließend bei 440 °C für 6 h lösungsgeglüht. Danach wurden über mehrere Schritte Drähte mit einem Durchmesser von 1.6 mm und einer Länge von 30 mm bei 350 °C gezogen, gefolgt von einem kurzen Ausglühen bei 440 °C für 15 min. Dieser Ausgangszustand wird im Folgenden als *as-drawn* bezeichnet. Die zu vergleichenden Drähte wurden im Anschluss noch erneut bei 440 °C für 6 h lösungsgeglüht. Dieser Zustand wird folgend mit *T4* beschrieben. Von den so hergestellten Zuständen wurden in einem *in vitro*-Experiment jeweils 3 Drähte pro Tag in 300 mL Ringer-Acetat-Lösung (*RAC*-Lösung) bei 37 °C für 1, 2 und 3 Tage eingelegt. Dabei lief bereits nach 1 Tag eine deutlich sichtbare Korrosion mit abfallenden Korrosionsprodukten ab. Weitere Parameter zur Herstellung der Drähte befinden sich in [62].

In dieser Arbeit werden hauptsächlich die Vorgehensweise und ermittelten Ergebnisse der *T4*-Drähte vorgestellt. Für den Vergleich mit den *as-drawn*-Drähte wurden einige Ergebnisse aus der Masterarbeit von MARIE RINNE herangezogen [166].

4.2 Allgemeine Durchführung

Als Resultat des *in vitro*-Experiments standen für die chemischen Untersuchungen Drähte, Niederschläge und Korrosionslösungen nach 1, 2 und 3 Tagen zur Verfügung. Weiterhin wurden Proben der Drähte und der Korrosionslösung im Ausgangszustand mitgemessen. Die Vorgehensweise bei der Präparation aller Proben für die Analysen ist in 4.2.1 geschildert.

Für die Charakterisierung aller Proben wurden die bildgebenden Techniken digitale Lichtmikroskopie (*LM*) und Rasterelektronenmikroskopie mit energiedispersiver Röntgenspektroskopie (*REM-EDX*), für die qualitative Analyse Laserablation-*ICP-MS* (*LA-ICP-MS*), Mikroramanspektroskopie (*MRS*), *FTIR*-Spektroskopie (*IR*) und Röntgenpulverdiffraktometrie (*XRD*) sowie für die quantitative Analyse *ICP-OES* verwendet. Einzelheiten zu den Analysen sind in 4.2.2 aufgeführt.

4.2.1 Präparation der Proben

Die Niederschläge in den Korrosionslösungen wurden über zuvor ausgewogene Blaubandfilter abfiltriert, bis zur Massenkonstanz getrocknet und ausgewogen. Zusätzlich wurden sie im Anschluss für die Analysen in einem Achatmörser fein gemahlen und homogenisiert. Weiterhin wurden für die *IR* KBr-Presslinge nach einem Standardverfahren (Trocknung der Pulver, 100-facher KBr-Überschuss, 5 min pressen bei 8 t Druck) hergestellt. Für die quantitative Analyse mittels *ICP-OES* wurden ca. 50 mg der Niederschläge zunächst in etwa 4 mL Königswasser aufgelöst und anschließend auf ein Volumen von ca. 15 mL aufgefüllt.

Um eine unverfälschte Charakterisierung der Drahtoberflächen vornehmen zu können, wurden die Drähte ausschließlich getrocknet und anhaftende Korrosionsprodukte nicht entfernt. Von den korrodierten Drähten und dem Originaldraht wurden zusätzlich Teile in Epoxidharz eingebettet, aushärten gelassen und so durchsägt, dass Querschnitte der Drähte erhalten wurden. Diese wurden für die Analysen vorher noch mit einer automatischen Schleif- und Poliermaschine (*Eco MetTM 250 Grinder-Polisher, Buehler AG*) über mehrere Stufen bis zu einer Körnung von 2500 glattgeschliffen und mit einer 1 µm Diamantsuspension poliert. Zusätzlich wurden die Querschnitte für die Erstellung von *REM-EDX*-Mappings mit einer feinen Goldschicht besputtert. Für die quantitative Analyse wurden ca. 50 mg der getrockneten Drähte in 1.5 mL konz. HNO₃ aufgelöst und auf ein Volumen von etwa 20 mL aufgefüllt.

Die Aufschlusslösungen der Niederschläge und Drähte sowie die Korrosionslösungen wurden für die Analysen weiter verdünnt und jeweils ein Säuregehalt $\omega(\text{HNO}_3)$ von 1 Gew.-% eingestellt.

4.2.2 Verwendete Analysemethoden

Die Querschnitte der Drähte und die Drähte selbst wurden durch *LM*, *REM*, *EDX*-Mappings und *LA-ICP-MS*-Mappings charakterisiert. Dabei wurden die Proben bei *LM* und *REM* bei verschiedenen Vergrößerungen betrachtet und vergleichbar fotografiert. Für die *REM*-Abbildungen und die *EDX*-Mappings mussten die Drähte zuvor durch Graphitklebestreifen auf Probenträgern fixiert werden. Die Elementverteilungsbilder der Querschnitte, die durch die vergleichsweise nachweisstärkere *LA-ICP-MS* aufgenommen wurden, wurden durch Interpolation der erhaltenen Intensitäten von 7 Linienscans pro Probe mit Hilfe von Origin® erstellt. Eine *LM*-Aufnahme eines ablatierten Querschnitts ist beispielhaft in Abb. 4.1 dargestellt.



Abb. 4.1: *LM*-Aufnahme eines ablatierten Querschnitts.

Die qualitative Elementuntersuchung der Proben erfolgte mittels *XRD*, *MRS*, *KBr-IR* und *ATR-IR*. Für die *XRD* wurde eine geringe Menge der feingemahlene Niederschläge zwischen zwei Folien in die dazugehörigen Probenträger gespannt und zusammen mit einer Reihe an Vergleichssubstanzen (*Ag-Acetat*, *AgCl*, *Ag₂CO₃*, *Ag₂O*, *CaCO₃*, *CaO*, *Ca(OH)₂*, *MgO* und *Mg(OH)₂*) gemessen. Zusätzlich wurde für die Identifizierung auf eine Datenbank [167] zurückgegriffen. Die *KBr*-Presslinge der Niederschläge wurden gegen reine *KBr*-Presslinge untergrundkorrigiert. Neben den Proben wurden Presslinge der oben aufgeführten Referenzsubstanzen mituntersucht. Bei der *MRS* und *ATR-IR* konnten die Niederschläge und Drähte direkt ohne weitere Vorbereitung gemessen werden. Als Vergleichssubstanzen wurden dabei *AgCl*, *CaCO₃* und *Mg(OH)₂* mitgemessen.

Die Elementzusammensetzung aller Proben wurde schließlich durch *ICP-OES* bestimmt. Dazu wurden die Aufschluss- und Korrosionslösungen zunächst so weit verdünnt, dass eventuell auftretende Matrixeffekte durch hochkonzentrierte Probenbestandteile (Legierungsbestandteile bei den Drähten, Salzgehalt in den Korrosionslösungen) weitestgehend minimiert wurden. Nach einer semiquantitativen Bestimmung relevanter Elemente mit mehreren Konzentrationsniveaus eines Multielementstandards (*ICP-Mehrelementstandardlösung IV*, *Merck KGaA*) wurden bis auf *Ag* bei den Niederschlägen und *Mg* bei den Drähten alle Elemente mittels Standardadditionsverfahren bestimmt. Für die genannten Ausnahmen

wurde eine externe Kalibration mit 5 Standardlösungen über einen Arbeitsbereich von einer Größenordnung durchgeführt.

Die wichtigsten Parameter zu allen Analysen befinden sich im Anhang in Tab. A2 und Tab. A6 bis Tab. A8.

4.3 Ergebnisdarstellung und –diskussion

Die Ergebnisdarstellung und –diskussion ist unterteilt in die Betrachtung der Resultate der *T4*-Drähte und -Lösungen (4.3.1) und den von den *T4*-Drähten abgefallenen Korrosionsprodukten (4.3.2). Im Anschluss werden die erzielten Ergebnisse mit denen der *as-drawn*-Drähte verglichen (4.3.3). Dabei wird ebenfalls noch kurz auf die Ergebnisse der mechanischen Analysen eingegangen.

4.3.1 Charakterisierung der Drähte und Lösungen

Die Drähte der eingesetzten *Mg6Ag*-Legierung mit zusätzlicher *T4*-Wärmebehandlung unterlagen in der *RAC*-Lösung einer deutlich sichtbaren Korrosion. Dies zeichnete sich durch die zunehmende Menge an Niederschlägen im Versuchsansatz, aber auch durch die optische Veränderung der Drähte selbst aus. In der folgenden Abb. 4.2 sind *LM*- und *REM*-Aufnahmen der Drähte sowie *LM*-Aufnahmen der Drahtquerschnitte vergleichend gegenübergestellt. Zusätzlich sind die durchschnittlichen Massenverluste der Drähte ($\Delta g_x = \bar{m}_{\text{Tag } 0} - \bar{m}_{\text{Tag } x}$) und die pH-Werte der *RAC*-Lösung des jeweiligen Tags mitaufgeführt.

Auf den Aufnahmen ist deutlich zu erkennen, dass die Oberfläche der Drähte zunehmend stärker korrodiert. Der Ausgangsdraht zeigt eine glatte, homogene Oberfläche, wohingegen mit steigender Einwirkzeit in der *RAC*-Lösung die Rauheit optisch erkennbar zunimmt und sich Lochfraß bildet. Die Anzahl und Tiefe der Löcher nimmt mit voranschreitender Korrosion zu. Nach Tag 2 ist ebenfalls deutlich zu sehen, dass sich auch Partikel vom Material abgelöst haben. Die Aufnahmen der Querschnitte zeigen weiterhin, dass die ursprünglich runde Form nach 3 Tagen kaum noch wahrzunehmen ist, was für eine ungleichmäßige Korrosion sprechen würde. Aufgrund der aufwendigen Probenpräparation sind jedoch Verluste beim Schneiden und Polieren nicht auszuschließen. An den Massenverlusten lässt sich erkennen, dass die Korrosion zwar stetig zunimmt, allerdings nimmt die Korrosionsgeschwindigkeit,

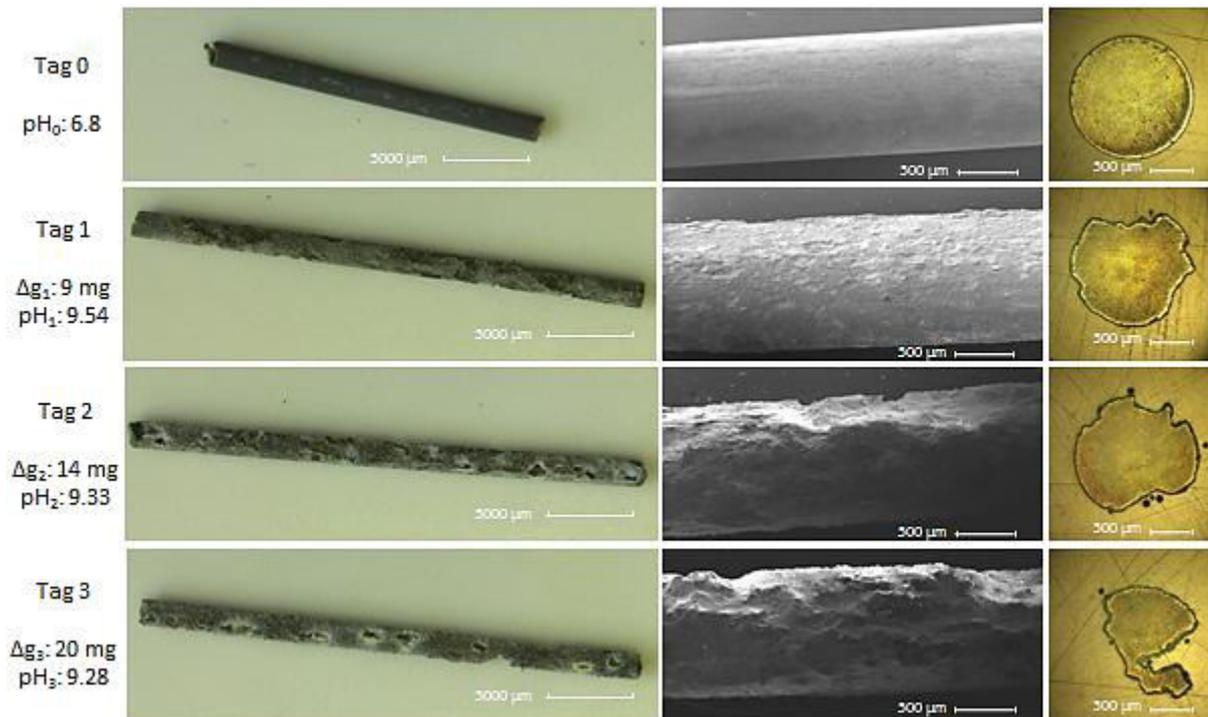


Abb. 4.2: LM- und REM-Aufnahmen der Drähte und Drahtquerschnitte sowie durchschnittliche Massenverluste und pH-Werte der RAC-Lösungen.

nachdem sie von Tag 0 bis Tag 1 ($\Delta g_1 = 9 \text{ mg}$) am höchsten war, nach einem Tag bereits deutlich ab ($\Delta g_2 - \Delta g_1 = 5 \text{ mg}$, $\Delta g_3 - \Delta g_2 = 6 \text{ mg}$). Die entstehende Korrosionsschicht scheint die Korrosionsgeschwindigkeit zu verlangsamen, was sich mit den Beobachtungen anderer Studien deckt [76, 78].

Neben dem Abtrag von Legierungsmaterial zeigt sich auch eine farbliche Veränderung der Oberfläche. Der ursprünglich grauschwarze Farbton des Ausgangsmaterials hat sich bereits nach 1 Tag erheblich aufgehellt und es sind weiße und grünbraune Ablagerungen zu erkennen. Mit steigender Einwirkdauer nehmen diese Ablagerungen zu. Die Farbgebung und die Versuchsbedingungen lassen darauf schließen, dass es sich bei den Ablagerungen unter anderem um Natriumchlorid (weiß) und Silberoxid (grünbraun) handeln könnte. Die RAC-Lösung ist eine konzentrierte Kochsalzlösung (nominelle Zusammensetzung in Tab. B20 im Anhang), so dass ein Ausfallen von weißem Natriumchlorid beim Trocknen der Drähte anzunehmen ist. Unter den vorliegenden Bedingungen reagiert Silber zu schwerlöslichem braunen Silberoxid (Gl. 4.1), was sich beim Trocknen an der Luft teilweise zersetzen und weiter zu hellgelbem Silbercarbonat reagieren kann (Gl. 4.2, [51]).



Diese Vermutungen werden durch Elementverteilungsbilder der Drahtquerschnitte, die mittels *REM-EDX* und *LA-ICP-MS* aufgenommen wurden, unterstützt. In den folgenden Abb. 4.3 und Abb. 4.4 sind die Mappings der Drahtquerschnitte dargestellt. Neben den aufgeführten Elementen wurden weitere (*REM*: Al, C, Ca, K, Na, Si; *LA*: ^{13}C , ^{26}Mg , ^{27}Al , ^{29}Si , ^{39}K , ^{44}Ca , ^{109}Ag) untersucht, allerdings liefert die graphische Darstellung dieser keine relevanten Aussagen, da die Elemente entweder gleichmäßig verteilt sind oder die Intensitäten zu niedrig waren. Bei beiden Mappings ist eine Aufnahme des ursprünglichen Querschnitts (*SE* bei *REM*, *LM* bei *LA*) mitaufgeführt.

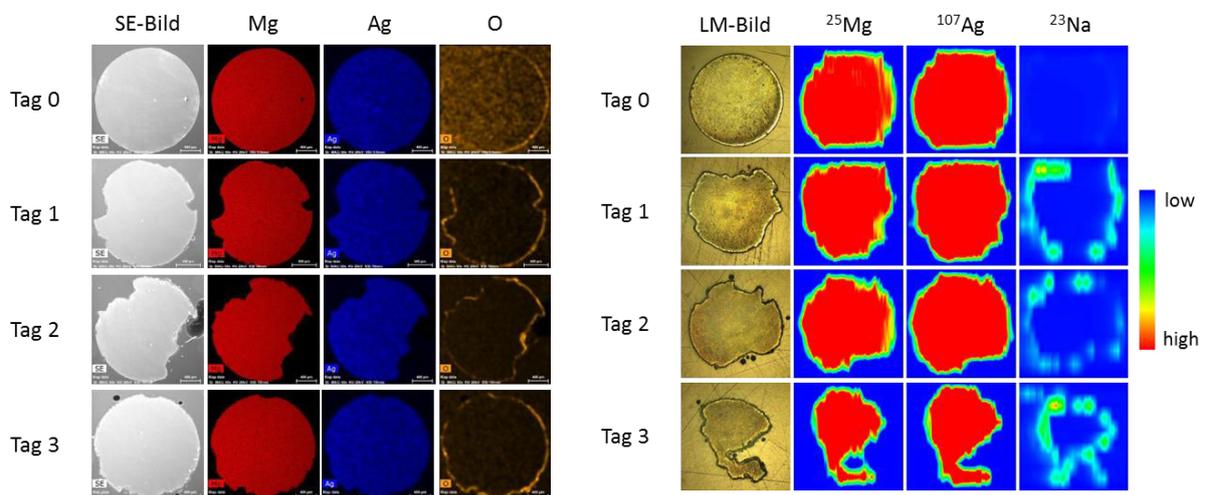


Abb. 4.3: *REM-EDX*-Mappings der Querschnitte. Abb. 4.4: *LA-ICP-MS*-Mappings der Querschnitte.

Beide Analysen zeigen, dass Mg und Ag erwartungsgemäß gleichmäßig verteilt sind und die Formen der Elementverteilungen bei *REM-EDX* perfekt und bei *LA-ICP-MS* immerhin nahezu übereinstimmen. Bei *LA-ICP-MS* gilt zu berücksichtigen, dass die Mappings durch Interpolation von nur 7 Linienscans berechnet wurden (siehe Abb. 4.1).

Weiterhin ist bei allen Mappings zu erkennen, dass sich die Randbereiche der Querschnitte merklich vom Bulk unterscheiden. Bei *REM-EDX* ist eine deutliche, ca. 50 µm breite Sauerstoffschicht zu sehen, die wiederum in etwa der dünnen grünen Schicht (abgereicherte Schicht) bei den ^{25}Mg - und ^{107}Ag -Bildern entspricht. Beides spricht dafür, dass das Material oberflächlich von einer sauerstoffhaltigen Schicht (z.B. Oxide, Hydroxide, Carbonate)

umgeben ist, was sich mit den Eigenschaften von Mg im Allgemeinen deckt. Mg ist so reaktiv, dass es an Luft direkt eine Passivierungsschicht aus MgO ausbildet. Da die Drähte in einer sehr reaktiven Lösung waren, ist auch die Umwandlung zu $\text{Mg}(\text{OH})_2$ oder MgCO_3 wahrscheinlich [51, 52]. Wie bereits vermutet, neigt Ag bei den vorliegenden Bedingungen dazu, als Ag_2O in der Korrosionsschicht vorzuliegen, was sich ebenfalls mit den Beobachtungen der Mappings decken würde.

Außerdem bestätigen die ^{23}Na -Aufnahmen der *LA-ICP-MS*-Mappings die Vermutung, dass NaCl an den Oberflächen kristallisiert sein könnte. Zu Beginn ist noch kein Na zu detektieren, wohingegen es nach 1 Tag deutlich nachweisbar ist. Es gilt zu beachten, dass die Intensitäten der Mappings rein qualitativ zu bewerten sind. Ein gelber oder roter Bereich bei den ^{23}Na -Aufnahmen entspricht nicht den Intensitäten gleichfarbiger Bereiche bei ^{25}Mg und ^{107}Ag . Na ist in wesentlich geringeren Gehalten vorhanden, so dass es mit *REM-EDX* auch nicht nachgewiesen werden konnte ($\omega(\text{Na}) < 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Zusätzlich zu den bereits diskutierten bildgebenden Verfahren wurden die Oberflächen der Drähte mittels *ATR-IR* und *MRS* untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Abb. 4.5 und Abb. 4.6 dargestellt.

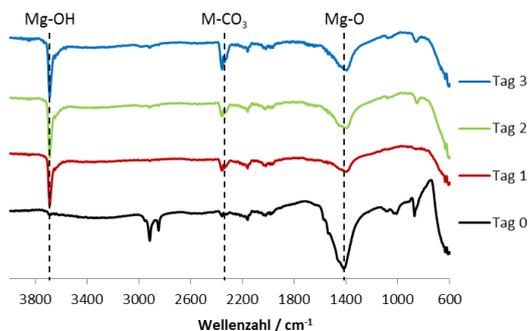


Abb. 4.5: *ATR-IR*-Spektren der Drähte.

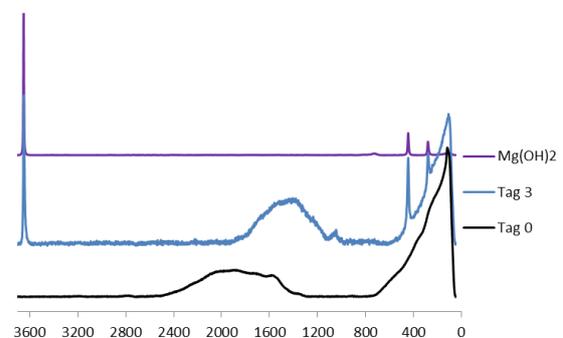


Abb. 4.6: Ramanspektren der Drähte zu Tag 0 und nach Tag 3 mit $\text{Mg}(\text{OH})_2$ als Referenz.

Die *IR*-Spektren zeigen, dass sich die Oberfläche der Drähte bereits nach einem Tag messbar verändert hat, danach aber weitestgehend gleich blieb. Die anhand von Referenzsubstanzen identifizierten Banden bei ca. 1400 cm^{-1} , 2350 cm^{-1} und 3690 cm^{-1} änderten sich dabei besonders stark. Relativ betrachtet lassen die deutlich ansteigenden Bande der OH-Valenzschwingung sowie die gleichzeitig geringer werdende Bande der Mg-O-Deformationsschwingung darauf schließen, dass oberflächliches MgO zu $\text{Mg}(\text{OH})_2$

umgewandelt wurde. Zusätzlich konnte bei etwa 2350 cm^{-1} eine M-CO_3 -Bande identifiziert werden, die von Tag 0 bis Tag 3 in ihrer Intensität immer weiter zunimmt. Der Vergleich mit Referenzspektren hat gezeigt, dass hierfür sowohl MgCO_3 , CaCO_3 als auch Ag_2CO_3 in Frage kommen, so dass eine eindeutige Zuordnung nicht vorgenommen werden konnte. Die Beobachtungen decken sich mit den bereits aufgestellten Vermutungen der bildgebenden Analysetechniken. Weiterhin lassen sich bei Tag 0 nicht-zugeordnete Banden bei 870 cm^{-1} sowie ein Bandenpaar bei 2850 cm^{-1} und 2920 cm^{-1} feststellen, die bei den korrodierten Drähten nahezu nicht mehr vorhanden sind.

Die Ramanspektren haben eine verhältnismäßig geringe Aussagekraft, da weder zu Tag 0 noch zu einem anderen Zeitpunkt viele charakteristische Reflexe festgestellt werden konnten. Da die Spektren der korrodierten Drähte nahezu identisch sind, wurde nur das Spektrum von Tag 3 dargestellt. Vergleichend ist das Spektrum von Mg(OH)_2 als Referenzsubstanz mitaufgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Oberfläche der Drähte analog zu den IR-Spektren verändert hat. Bei Tag 3 können drei scharfe Banden bei 275 cm^{-1} , 450 cm^{-1} sowie 3650 cm^{-1} eindeutig dem Mg(OH)_2 zugeordnet werden, welche zu Tag 0 überhaupt nicht vorhanden sind. Dies unterstützt die Aussage, dass oberflächliches MgO zu Mg(OH)_2 umgewandelt wurde. Die breite Bande im mittleren Messbereich von ca. 800 cm^{-1} bis 2600 cm^{-1} ist auf Streuung zurückzuführen und hat keine Aussagekraft.

Die Elementzusammensetzungen aller Drähte und Lösungen wurden mittels *ICP-OES* bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 4.1 (Drähte) und Tab. 4.2 (Lösungen) dargestellt.

Tab. 4.1: Elementzusammensetzungen der Drähte

	Draht Tag 0	Draht Tag 1	Draht Tag 2	Draht Tag 3
	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$			
Mg	92.9 \pm 1.0	90.1 \pm 0.7	89.3 \pm 0.8	87.7 \pm 0.8
Ag / Gew.-%	6.0 \pm 0.2	5.8 \pm 0.3	5.8 \pm 0.3	5.7 \pm 0.3
Al	12 \pm 1	11 \pm 1	13 \pm 2	11 \pm 1
Ca	67 \pm 5	64 \pm 3	407 \pm 13	565 \pm 26
Fe / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	10 \pm 1	10 \pm 1	12 \pm 1	9 \pm 3
Si	16 \pm 4	35 \pm 4	74 \pm 7	83 \pm 5
Zn	39 \pm 2	37 \pm 1	38 \pm 1	35 \pm 1

*P = 95%, k = 2

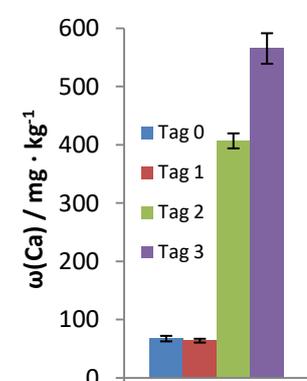


Abb. 4.7: Ca-Gehalte in den Drähten.

Den in Tab. 4.1 dargestellten Ergebnissen für Tag 0 ist zu entnehmen, dass die Herstellung der gewünschten *Mg6Ag*-Legierung erfolgreich war. Unter Berücksichtigung der bereits beschriebenen Schwierigkeiten der Bestimmung hoher Gehalte > 90 Gew.-% (siehe 3.3.4) entsprechen die ermittelten Mg- und Ag-Gehalte des unbehandelten Materials annähernd den Sollgehalten. Darüber hinaus konnten Al, Ca, Fe, Si und Zn als Spurenbestandteile identifiziert und quantifiziert werden. Diese sind auf Kontaminationen der eingesetzten Materialien und Einflüsse des Herstellungsverfahrens rückzuführen.

Von Tag 0 bis Tag 3 sind in den Drähten eine sichtbare Verringerung des Mg-Gehalts und eine geringe Verringerung des Ag-Gehalts zu erkennen. Dies lässt sich durch die Korrosion des Materials in der *RAC*-Lösung begründen und entspricht auch den Erwartungen. Bei anhaltender Korrosion werden zunehmend Korrosionsprodukte gebildet, so dass eine Verringerung der ursprünglichen Legierungsbestandteile naheliegend ist. Hierfür sprechen auch die steigenden Ca-Massenanteile, die in Abb. 4.7 graphisch aufgetragen sind. Das Ca stammt aus der Lösung und reichert sich in den Drähten an. Dabei scheint die Anlagerung aber erst nach Tag 1 sprunghaft zu beginnen. Die Gehalte an Al, Fe und Zn bleiben annähernd gleich, was die Vermutung, dass es sich um Kontaminationen durch den Herstellungsprozess handelt, bekräftigt. Der Si-Gehalt zeigt eine leichte Steigung, was durch Ablagerungen aus der Lösung und der Reaktionsgefäße aus Glas erklärbar ist.

Die folgende Tab. 4.2 zeigt die Ergebnisse der Quantifizierung der *RAC*-Lösungen.

Tab. 4.2: Elementzusammensetzungen der *RAC*-Lösungen

	RAC Tag 0	RAC Tag 1	RAC Tag 2	RAC Tag 3
	$\omega(x) \pm U^* \omega(x)$			
Ag	< xNG	0.42 ± 0.08	0.41 ± 0.07	0.51 ± 0.11
B	< xNG	0.05 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Ca	38 ± 4	19 ± 1	9.0 ± 0.2	7.1 ± 0.4
K	226 ± 16	332 ± 11	323 ± 6	320 ± 18
Mg	25 ± 2	49 ± 2	64 ± 4	75 ± 4
Si	0.45 ± 0.05	0.26 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01

*P = 95%, k = 2

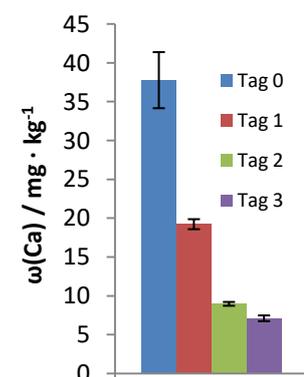


Abb. 4.8: Ca-Gehalte in den *RAC*-Lösungen.

Durch eine semiquantitative *OES*-Analyse der *RAC*-Lösungen wurden neben Mg und Ag die Anwesenheit der Elemente B, Ca, K und Si festgestellt und diese quantifiziert. Auf eine

Quantifizierung von Na und Cl wurde aufgrund der sehr hohen Gehalte verzichtet. In der ursprünglichen Lösung (Tag 0) konnten Ag und B nicht nachgewiesen werden, Mg ist mit etwa $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ vorhanden, allerdings mit geringerem Anteil als Ca ($38 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) oder K ($226 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Si scheint eine Kontamination zu sein. Die ermittelte Zusammensetzung deckt sich nach Umrechnung gut mit der nominellen dargestellt im Anhang in Tab. B20.

Bereits nach einem Tag lässt sich Ag in der Reaktionslösung finden und quantifizieren, was eindeutig auf die Korrosion der MgAg-Legierung rückzuführen ist. Der Ag-Gehalt bleibt über die Reaktionsdauer bis Tag 3 annähernd gleich. Das lässt sich durch das Vorhandensein von Chlorid-Ionen und der gleichzeitig schweren Löslichkeit von AgCl erklären. Das Silber fällt größtenteils als AgCl aus und nur ein kleiner Teil bleibt unter Berücksichtigung des Löslichkeitsprodukts in Lösung [51, 168]. Ein gleichbleibender Ag-Gehalt in der Lösung sollte bei anhaltender Korrosion in einer ansteigenden Masse an AgCl resultieren, was bei der Quantifizierung der Niederschläge (siehe Tab. 4.3 in 4.3.2) auch festgestellt wurde. Andere schwerlösliche Ag-Spezies, wie beispielsweise Ag_2CO_3 oder Ag_2O , konnten nicht nachgewiesen werden.

Weiterhin ist zu erkennen, dass der Mg-Gehalt deutlich steigt und der Ca-Gehalt (zusätzlich dargestellt in Abb. 4.8) abnimmt. Dies deckt sich gut mit den Beobachtungen der Legierungsuntersuchung. Ein zunehmender Mg-Gehalt in der Lösung ist auf die Korrosion der Drähte rückzuführen. Gleichzeitig fällt der Ca-Gehalt, was sich mit der beschriebenen Anlagerung an den Drähten deckt. K macht zu Tag 1 einen kleinen Sprung und bleibt dann unverändert. Das lässt sich dadurch erklären, dass die Ausgangslösung nachträglich angefordert wurde, so dass bei einer anderen Charge die nominelle Zusammensetzung geringfügig von der der verwendeten Reaktionslösungen abweichen kann. Bedingt durch die Reaktionsbedingungen verändern sich die Gehalte an B und Si (Bestandteile der Reaktionsgefäße) geringfügig, was für das Experiment aber nicht weiter relevant ist.

4.3.2 Charakterisierung der Korrosionsprodukte

Die Identifizierung der entstandenen Korrosionsprodukte wurde zunächst mittels XRD-Analyse vorgenommen. Vergleichend wurden zusätzlich ausgewählte Reinsubstanzen, die als entstandene Korrosionsprodukte in Frage kamen, mitgemessen. Die Diffraktogramme der abgeschiedenen Korrosionsprodukte aller Tage sind vergleichend im Anhang in Abb. B1 dargestellt. Es hat sich gezeigt, dass die Diffraktogramme aller Niederschläge annähernd

identisch aussehen. Das lässt darauf schließen, dass sich in dem untersuchten Zeitraum lediglich die Menge der entstehenden Verbindungen verändert, und dass nach Tag 1 keine neuen entstehen. Die Identifizierung der Reflexe erfolgte zum Teil anhand des Vergleichs mit den Diffraktogrammen der Referenzsubstanzen. Abb. 4.9 zeigt vergleichend das Diffraktogramm des Niederschlags nach Tag 1 mit den Diffraktogrammen von AgCl, CaCO₃ und Mg(OH)₂.

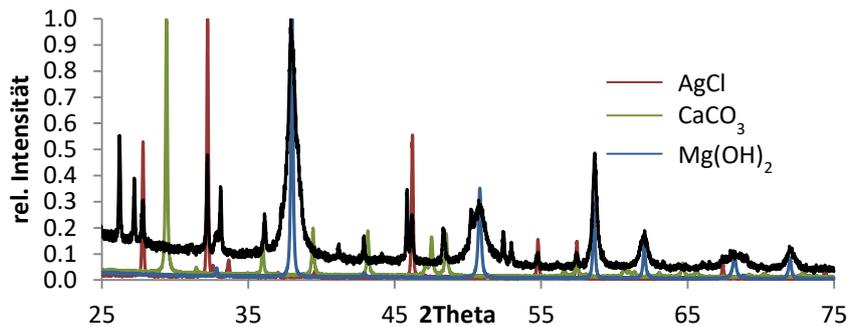


Abb. 4.9: Abgleich des Diffraktogramms von Tag 1 mit zuvor identifizierten Referenzsubstanzen.

Die meisten Reflexe des Niederschlags lassen sich eindeutig Silberchlorid und Magnesiumhydroxid zuordnen, allerdings können die restlichen Reflexe nicht dem mitgemessenen Calciumcarbonat, dessen Entstehung anhand der unter 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse naheliegend gewesen wäre, oder einer der anderen Referenzsubstanzen zugeordnet werden. Daher wurde zusätzlich ein Abgleich mit einer Datenbank, dargestellt in Abb. 4.10, durchgeführt.

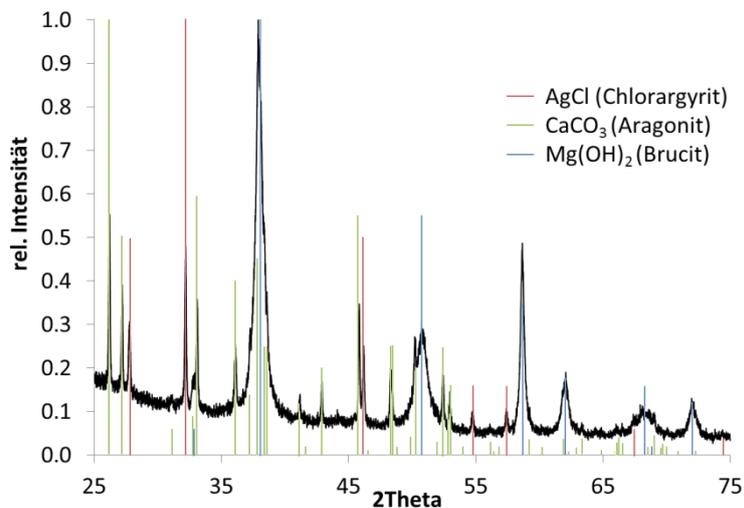


Abb. 4.10: Abgleich des Diffraktogramms von Tag 1 mit der Datenbank PDF-2 [167].

Neben der bereits festgestellten Übereinstimmung der Reflexe des Niederschlags mit AgCl und $\text{Mg}(\text{OH})_2$ können die übrigen eindeutig CaCO_3 zugeordnet werden. Dies scheint im Widerspruch mit den zuvor dargestellten Ergebnissen zu stehen, lässt sich aber durch die Modifikationen der Verbindungen, die bei der Datenbank mitangegeben sind, erklären. Die anhand der Datenbank zugeordneten Reflexe gehören zu *Chlorargyrit* (AgCl), *Brucit* ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) und *Aragonit* (CaCO_3). Unter Normalbedingungen ist *Calcit* die stabile Phase und *Aragonit* nur metastabil. Durch die erhöhte Temperatur von 37 °C, den hohen Salzgehalt in der RAc-Lösung und die Anwesenheit großer Mengen an Magnesium wird die Bildung von kristallinem *Aragonit* gegenüber *Calcit* bevorzugt [169]. Da das mitgemessene CaCO_3 durch die Datenbank als *Calcit* identifiziert werden konnte, war eine Zuordnung zuvor daher nicht möglich.

Von den abgeschiedenen Korrosionsprodukten wurden weiterhin KBr-Presslinge hergestellt und mittels *FTIR* gemessen (siehe Abb. B2 im Anhang). Analog zu den *XRD*-Analysen konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen festgestellt werden, so dass im Folgenden lediglich die Messung von Tag 1 für die Diskussion der Ergebnisse herangezogen wird. In Abb. 4.11 ist das *FTIR*-Spektrum von Tag 1 vergleichend mit den Spektren der Referenzsubstanzen $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (*Brucit*), $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (*Portlandit*), sowie CaCO_3 (*Aragonit*, entnommen der Online-Datenbank von [170]) dargestellt. Anhand der Spektren von *Brucit* und *Portlandit* wurde zusätzlich mathematisch mittels Anwendung der *Methode der minimalen Fehlerquadrate* [171, 172] ein *Fit* berechnet und ebenfalls mitdargestellt.

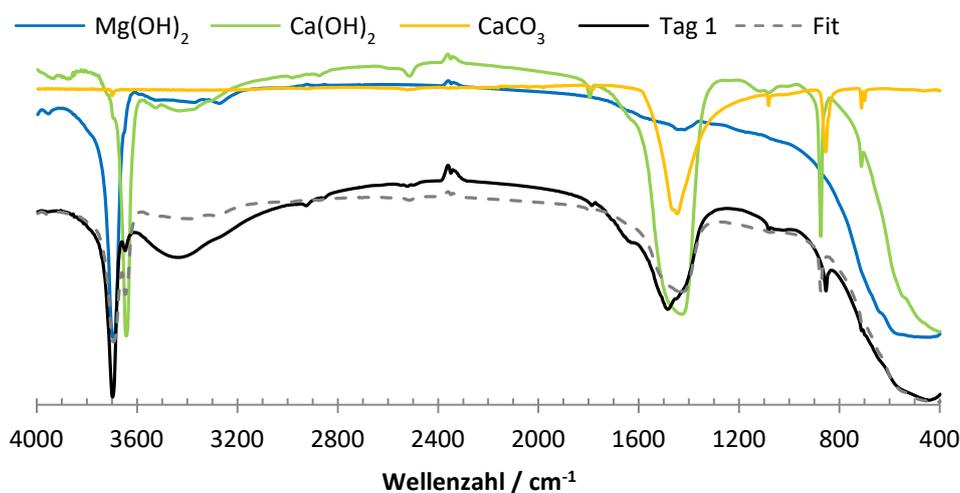


Abb. 4.11: *FTIR*-Spektrum des Niederschlags von Tag 1 im Vergleich mit $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ und CaCO_3 [170].

Die verhältnismäßig geringe Abweichung des berechneten *Fits* vom Spektrum der Korrosionsprodukte zeigt, dass ein Vorhandensein von $Mg(OH)_2$ und $Ca(OH)_2$ im Niederschlag naheliegend ist. Insbesondere die breite Bande von $1325 - 1600\text{ cm}^{-1}$, die Doppelbande bei 2350 cm^{-1} und die Einzelbanden bei 3630 cm^{-1} und 3695 cm^{-1} zeigen große Übereinstimmungen. $Mg(OH)_2$ wurde bereits durch *XRD* in den Niederschlägen identifiziert, allerdings wurden dabei keine Anzeichen von $Ca(OH)_2$ festgestellt. Da aber nur die schwache Bande bei 3630 cm^{-1} eindeutig dem $Ca(OH)_2$ zugeordnet werden kann, scheint der Anteil im Korrosionsprodukt sehr gering zu sein. Die breite Bande von $1325 - 1600\text{ cm}^{-1}$ könnte ebenfalls anteilig dem $CaCO_3$ zugeordnet werden. Weiterhin lassen sich die Banden bei 714 cm^{-1} , 874 cm^{-1} , 1084 cm^{-1} und 1778 cm^{-1} eindeutig dem durch *XRD* identifizierten $CaCO_3$ (als *Aragonit*) zuordnen, da das mitgemessene $CaCO_3$ (*Calcit*) keine Übereinstimmungen zeigte [173]. Für $AgCl$ konnte keine auswertbare *IR*-Aktivität festgestellt und somit durch diese Technik nicht im Niederschlag nachgewiesen werden.

Die Ramananalysen der Niederschläge haben kaum Aussagekraft und liefern keine neuen Erkenntnisse. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Die relativen Elementzusammensetzungen der Niederschläge wurden ebenfalls mittels *ICP-OES* ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind im Anhang in Tab. B21 aufgeführt.

Tab. 4.3: Absolute Elementzusammensetzungen der abgeschiedenen Korrosionsprodukte

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
	$m(x) \pm U \cdot m(x)$	$m(x) \pm U \cdot m(x)$	$m(x) \pm U \cdot m(x)$
Total / mg	95.0	141.0	145.8
Mg	28.2 \pm 1.7	44.3 \pm 2.1	47.0 \pm 2.0
Ca	5.6 \pm 0.4	6.6 \pm 0.2	6.0 \pm 0.4
Ag / mg	0.15 \pm 0.08	0.22 \pm 0.12	0.47 \pm 0.11
Na	0.41 \pm 0.02	0.57 \pm 0.03	0.67 \pm 0.04
Si	0.18 \pm 0.01	0.45 \pm 0.03	0.53 \pm 0.06
K	94 \pm 37	68 \pm 5	66 \pm 3
B	5.6 \pm 0.4	12 \pm 1	14 \pm 2
Al	4.9 \pm 0.7	10 \pm 2	13 \pm 3
Zn / μg	3.4 \pm 0.2	4.2 \pm 0.1	4.3 \pm 0.2
Fe	2.8 \pm 0.3	2.9 \pm 0.4	3.1 \pm 0.4
Cu	1.4 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	1.1 \pm 0.2

*P = 95%, k = 2

Neben Mg und Ag wurden auch alle Spurenelemente, die bei den Drähten und Lösungen bestimmt wurden (Al, B, Ca, Fe, K, Si, Zn), in den Niederschlägen identifiziert und quantifiziert. Zusätzlich wurden die Gehalte an Na und Cu mitbestimmt. Aufgrund unterschiedlicher Mengen der abgeschiedenen Korrosionsprodukte ist eine Diskussion der relativen Zusammensetzungen wenig sinnvoll. Daher wurden die Gesamtmassen der Niederschläge berücksichtigt und die absolute Elementzusammensetzung jeden Tages berechnet. Die so ermittelten Ergebnisse sind in der vorangegangenen Tab. 4.3 dargestellt.

Mit steigender Menge des Gesamtniederschlags nehmen auch die Massen an Mg und Ag erwartungsgemäß zu. Eine fortwährende Korrosion des Prüfkörpers führt zwangsläufig zu einer Anreicherung der Legierungsbestandteile im Korrosionsmedium und den abgeschiedenen Korrosionsprodukten. Zusätzlich ist verhältnismäßig viel Na (mit steigender Tendenz) in den Niederschlägen zu finden. Da die meisten Na-Salze leicht löslich sind [51], ist ein Ausfallen von NaCl aus der RAc-Lösung beim Trocknen der abfiltrierten Korrosionsprodukte naheliegend. Diese wurden bei der Filtration lediglich mit der eigenen Korrosionslösung gewaschen, um etwaige leicht lösliche Verbindungen nicht durch Waschen mit Reinstwasser aus dem System zu entfernen.

Weiterhin konnte eine annähernd konstante Menge an Ca festgestellt werden, wohingegen die Gehalte in den Lösungen über den Zeitraum deutlich gefallen bzw. in den Drähten gestiegen sind. Betrachtet man jedoch auch die absoluten Mengen an Ca in den Drähten und Lösungen, dargestellt in Tab. 4.4, so lässt sich erkennen, dass das an den Drähten abgeschiedene Ca nur einen Bruchteil an den Korrosionsprodukten ausmacht. Annähernd die Hälfte des Calciums aus der RAc-Lösung ist bereits nach einem Tag ausgefallen und lässt sich im Niederschlag wiederfinden. Dies ist vermutlich auch der Grund, warum das CaCO₃ als *Aragonit* in den Niederschlägen eindeutig durch XRD nachweisbar, die Identifizierung an den Drähten durch Raman- und IR-Analysen jedoch kaum möglich war.

Tab. 4.4: Gemittelte absolute Mengen an Ca unter Berücksichtigung der Probenmassen

	Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3	
	m(Ca)	± U* m(Ca)						
Lösung / mg	10.58	± 1.08	5.73	± 0.19	2.57	± 0.07	2.14	± 0.11
NS / mg	-		5.60	± 0.43	6.58	± 0.19	6.04	± 0.44
Draht / mg	0.007	± 0.001	0.019	± 0.001	0.116	± 0.004	0.154	± 0.007
Summe	10.58	± 1.08	11.35	± 0.63	9.27	± 0.26	8.34	± 0.56

*P = 95%, k = 2

Aus Tab. 4.3 lassen sich zudem analog zu den Drähten und Lösungen steigende Gehalte an Si und B entnehmen, was auf die Reaktionsgefäße aus Glas rückführbar ist. Die übrigen Spurenelemente zeigen keine auffälligen Tendenzen und sind für das Experiment irrelevant.

4.3.3 Vergleich der Ergebnisse mit denen der nicht-wärmebehandelten Drähte

Zur Beurteilung, inwiefern das Herstellungsverfahren die Korrosionsrate einer *MgAg*-Legierung beeinflusst, wurden die Analyseergebnisse der *T4*-Drähte mit denen der *as-drawn*-Drähte verglichen und diskutiert. Prinzipiell sind alle Proben aus dem *as-drawn*-Experiment analog zu den *T4*-Proben behandelt worden. Die qualitativen Analysen mittels *FTIR*, Raman und *XRD* haben gezeigt, dass bei beiden Probensystemen die gleichen Korrosionsprodukte entstanden sind, so dass ein direkter Vergleich möglich ist. Dafür wurden einige Ergebnisse aus der Masterarbeit von MARIE RINNE [166] herangezogen.

Ein einfaches, aber dennoch sehr aussagekräftiges Kriterium zur Beurteilung des Korrosionsverhaltens, ist der optische Vergleich der Drähte zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Dieser wurde durch *REM*-Aufnahmen der Drähte bei 40-facher Vergrößerung und einer Beschleunigungsspannung von 5 kV durchgeführt. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Untersuchung ist in Abb. 4.12 dargestellt.

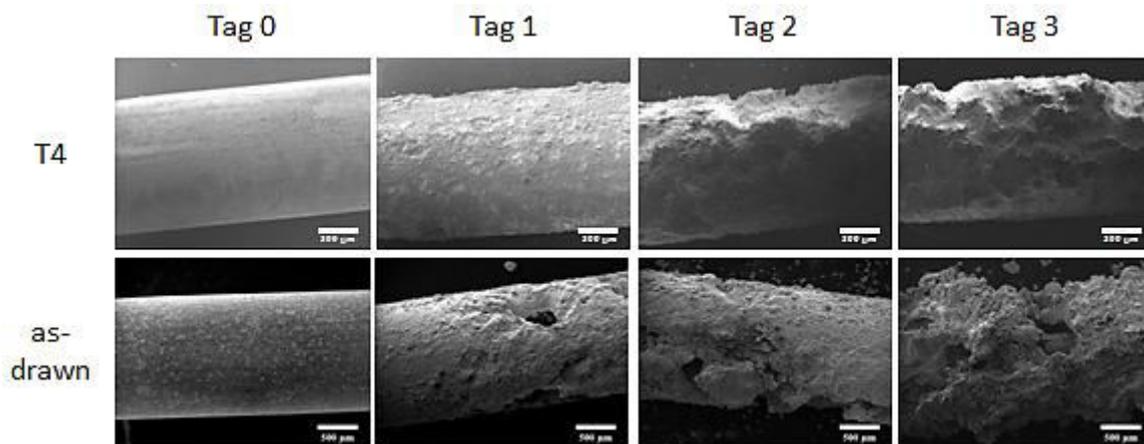


Abb. 4.12: Optischer Vergleich von *REM*-Aufnahmen der *T4*- und *as-drawn*-Drähte. Aufnahmen der *as-drawn*-Drähte entnommen von [166].

Beide Ausgangsdrähte (Tag 0) zeigen eine relativ glatte, homogene Oberfläche, so dass optisch kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden kann. Bereits nach einem Tag sind hingegen deutlich sichtbare Unterschiede bei den Herstellungsverfahren festzustellen. Die raue Oberfläche des *T4*-Drahts ist zwar eine eindeutige Folge der Korrosion, allerdings

zeigt der *as-drawn*-Draht neben einer rauen Oberfläche Lochfraß und abgelöste Partikel. Dieser Zustand tritt bei *T4* erst ab Tag 2 auf, so dass bereits nach einem Tag eine offensichtlich stärkere bzw. schnellere Korrosion der *as-drawn*-Drähte annehmbar ist. Zusätzlich zeigen die Aufnahmen von Tag 2 und Tag 3, dass die Integrität der *as-drawn*-Drähte deutlich stärker beeinträchtigt ist. Die Oberflächenbeschaffenheit ist wesentlich stärker beeinflusst als bei den *T4*-Drähten. Somit lässt sich schlussfolgern, dass ausgehend vom optischen Eindruck die *as-drawn*-Drähte eine höhere Korrosionsrate und somit schlechtere Korrosionsbeständigkeit haben.

Diese Vermutung lässt sich durch die Bestimmung der Elementzusammensetzungen in den Drähten, Lösungen und Korrosionsprodukten beider Probensysteme untermauern. Tab. 4.5 und Abb. 4.13A zeigen die ermittelten Massenanteile an Mg und Ag in den *T4*- und *as-drawn*-Drähten in Abhängigkeit von der Korrosionszeit.

Tab. 4.5: Massenanteile an Mg und Ag in den *T4*- und *as-drawn*-Drähten

	Tag 0**		Tag 1		Tag 2		Tag 3	
	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$						
Mg / Gew.-%	T4	93 ± 1	90 ± 1	89 ± 1	88 ± 1			
	as-drawn	93 ± 2	87 ± 3	81 ± 3	67 ± 3			
Ag / Gew.-%	T4	6.0 ± 0.2	5.8 ± 0.3	5.8 ± 0.3	5.7 ± 0.3			
	as-drawn	5.4 ± 0.2	5.5 ± 0.1	4.9 ± 0.2	3.9 ± 0.2			

*P = 95%, k = 2 ** Tag 0 (*as-drawn*) entnommen von [166]

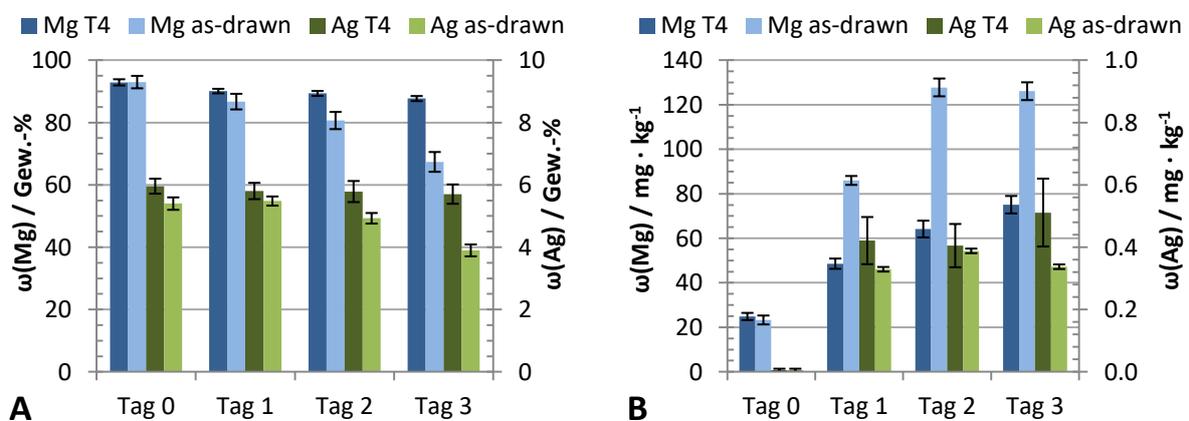


Abb. 4.13: Massenanteile an Mg und Ag in den *T4*- und *as-drawn*-Drähten (A) und -Lösungen (B), zum Teil entnommen von [166].

Für beide Probensysteme lassen sich abfallende Gehalte der Legierungsbestandteile feststellen, allerdings zeigen dabei die *as-drawn*-Drähte eine deutlich höhere Abnahme. Im Verlauf der Korrosionsstudie verlieren die *T4*-Drähte ca. 5 Gew.-% Mg und 0.3 Gew.-% Ag, wohingegen die *as-drawn*-Drähte 26 Gew.-% Mg und 1.5 Gew.-% Ag verlieren. Unter Berücksichtigung der erweiterten Messunsicherheiten zeigt sich dabei ab Tag 2 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Probensystemen. Die Zusammensetzung der annähernd reinmetallischen *MgAg*-Legierung wird im Zuge der Korrosion fortwährend durch die Bildung der bereits ausführlich erläuterten Korrosionsprodukte beeinflusst. Konkret bedeutet dies, dass der metallische Anteil des Materials durch eine sukzessive Anreicherung von nichtmetallischen Komponenten stetig fällt. Hierbei korreliert eine größere Abnahme der Legierungsbestandteile mit einer schnelleren bzw. stärkeren Korrosion. Übertragen auf das Korrosionsexperiment weisen die *T4*-Drähte nach 3 Tagen noch einen metallischen Anteil von ca. 94 Gew.-% auf, während die *as-drawn*-Drähte nur noch zu etwa 71 Gew.-% aus metallischen Komponenten bestehen. Dieses Ergebnis bestätigt somit die Annahme, dass die *as-drawn*-Drähte offensichtlich eine schlechtere Korrosionsbeständigkeit besitzen.

Als Konsequenz fallender Massenanteile in den Drähten müssen die Gehalte in den Korrosionslösungen und die absoluten Mengen in den Korrosionsprodukten zwangsläufig steigen. Der Vergleich der Ergebnisse der Lösungen ist in Tab. 4.6 und Abb. 4.13B dargestellt.

Tab. 4.6: Massenanteile an Mg und Ag in den *T4*- und *as-drawn*-Lösungen

		Tag 0		Tag 1		Tag 2		Tag 3	
		$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$	$\omega(x) \pm U^*$	$\omega(x)$
Mg / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	T4	25 \pm 2	49 \pm 2	64 \pm 4	75 \pm 4				
	as-drawn**	23 \pm 2	86 \pm 2	128 \pm 4	126 \pm 4				
Ag / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	T4	< 0.005	0.42 \pm 0.08	0.41 \pm 0.07	0.51 \pm 0.11				
	as-drawn**	< 0.005	0.33 \pm 0.01	0.39 \pm 0.01	0.34 \pm 0.01				

*P = 95%, k = 2 ** entnommen von [166]

Die Ausgangslösungen zeigen zu Beginn (Tag 0) noch annähernd gleich hohe Mg-Gehalte von etwa $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ und Ag-Gehalte unter der Nachweisgrenze von $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Als Folge der Korrosion der Drähte steigen die Mg-Gehalte bei beiden Probensystemen mit zunehmender Korrosionsdauer erwartungsgemäß an, wobei die Lösungen der *as-drawn*-Drähte bereits nach Tag 1 deutlich höhere Gehalte an Mg aufweisen. Dieses Verhalten lässt sich ebenfalls

durch eine höhere Korrosionsgeschwindigkeit erklären und bestätigt die Annahme, dass die *as-drawn*-Drähte weniger korrosionsbeständig sind.

Weiterhin lässt sich der Abb. 4.13B entnehmen, dass der Mg-Gehalt in den *T4*-Lösungen bis Tag 3 stetig steigt, wobei der Gehalt in den *as-drawn*-Lösungen bei Tag 2 offenbar ein Plateau erreicht hat. Betrachtet man das Löslichkeitsprodukt von Magnesiumhydroxid ($K_L(\text{Mg}(\text{OH})_2) = [\text{OH}^-]^2 \cdot [\text{Mg}^{2+}]$) unter Vernachlässigung aller anderen vorliegenden Komponenten, zeigt sich, dass bei den *T4*-Drähten der steigende Mg-Gehalt gut mit dem fallenden pH-Wert korreliert (siehe Abb. 4.2). Die anhand der ermittelten pH-Werte und Mg-Konzentrationen berechneten Löslichkeitsprodukte liegen zwischen $1.1 \cdot 10^{-12} \frac{\text{mol}^3}{\text{L}^3}$ (Tag 3) und $2.4 \cdot 10^{-12} \frac{\text{mol}^3}{\text{L}^3}$ (Tag 1) und sind damit verhältnismäßig nah an den Literaturwerten von $1.5 \cdot 10^{-11} \frac{\text{mol}^3}{\text{L}^3}$ (18 °C, [174]) und $5.6 \cdot 10^{-12} \frac{\text{mol}^3}{\text{L}^3}$ (25 °C, [168]). Die pH-Werte der *as-drawn*-Lösungen sind bei [166] ähnlich, allerdings sind die von Tag 2 und Tag 3 konstant, was wiederum gut mit dem annähernd gleichen Mg-Gehalt korreliert. Da die Korrosionslösungen offenbar bereits nach Tag 1 permanent gesättigt sind, fällt überschüssiges Magnesium, was kontinuierlich durch die Korrosion der Drähte freigesetzt wird, als $\text{Mg}(\text{OH})_2$ aus. Gleiches gilt für die vergleichbar schwerlöslichen Korrosionsprodukte Silberchlorid aus den Drähten und Calciumcarbonat, bedingt durch den alkalischen pH-Wert, aus der Lösung [168].

Silber konnte in den Ausgangslösungen nicht nachgewiesen werden, ist nach Tag 1 aber sowohl in den *T4*- als auch den *as-drawn*-Lösungen deutlich messbar mit annähernd konstanten Gehalten. Die *T4*-Gehalte sind dabei tendentiell höher, wobei aufgrund der hohen Messunsicherheiten kein signifikanter Unterschied vorliegt. Wie bereits erwähnt, bildet das freigesetzte Silber schwerlösliches AgCl , welches größtenteils ausfällt. Aufgrund der erheblich höheren Mg-Konzentrationen und des Massenunterschieds der Korrosionsprodukte bleibt eher Mg als Ag in Lösung, was die ermittelten Massenanteilunterschiede erklärt.

Die Zusammensetzungen der ausgefallenen Korrosionsprodukte beider Probensysteme können leider nicht verglichen werden, da für die *as-drawn*-Drähte die abfiltrierten Gesamtmassen der Niederschläge nicht bekannt sind und somit die absoluten Mengen der Legierungsbestandteile auch nicht berechnet werden können. Ein Vergleich der relativen Zusammensetzungen ist im Anhang in Tab. B21 aufgeführt, wird aufgrund der geringen Aussagekraft aber nicht diskutiert.

Die Ergebnisse der Korrosionsuntersuchung wurden zusammen mit weiteren der Arbeitsgruppe um Frau PROF. DR. PETRA MAIER von der *Hochschule Stralsund* publiziert [62]. Durch mechanische Tests konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die *T4*-Wärmebehandlung erheblichen Einfluss auf Korngrößen, E-Modul, Korrosionsrate und das Korrosionsverhalten hat. Die Ergebnisse der chemischen Charakterisierung decken sich dabei hervorragend mit denen der mechanischen Untersuchungen.

4.4 Fazit und Ausblick

Die chemische Charakterisierung der *in vitro*-Studie mit einer unbehandelten (*as-drawn*) und einer lösungsgeglühten (*T4*) *Mg6Ag*-Legierung konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die resultierend aus dem Korrosionsexperiment erhaltenen Drähte, Niederschläge und Lösungen wurden durch eine Vielzahl an Analysetechniken sowohl hinsichtlich ihrer qualitativen als auch in ihrer quantitativen Zusammensetzung untersucht. Dadurch konnten umfangreiche Erkenntnisse über die Korrosionsgeschwindigkeit und die entstehenden Korrosionsprodukte erhalten und diese für beide Systeme vergleichend dargestellt und diskutiert werden.

Alle erzielten Ergebnisse konnten jeweils unabhängig voneinander durch mehrere Messsysteme belegt werden. Für die Identifizierung der Korrosionsprodukte wurden sowohl Vergleichssubstanzen mitgemessen als auch externe Datenquellen herangezogen. Die Bestimmung der Elementzusammensetzungen erfolgte durch das hochpräzise Standard-additionsverfahren oder anhand individuell eingestellter externer Kalibrationsmodelle. Die erlangten detaillierten Analyseergebnisse können zukünftig als Basis für Vergleiche mit anderen Korrosionsstudien herangezogen werden und tragen allgemein zum Erkenntnisgewinn hinsichtlich des Korrosionsverhaltens von Magnesium bei.

Anhand der zahlreichen Messergebnisse der chemischen Untersuchung war ein tiefgreifender und aussagekräftiger Vergleich beider Probensysteme möglich. Sowohl durch die optische Untersuchung der Drähte als auch durch die Bestimmung der Elementzusammensetzungen aller Probenkörper konnte eindeutig gezeigt werden, dass das Lösungsglühen der *T4*-Wärmebehandlung einen positiven Einfluss auf die Korrosionsbeständigkeit und das Korrosionsverhalten hat. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer *in vitro*-Studien [175, 176]. Die *as-drawn*-Drähte zeigten einen deutlich stärkeren und ungleichmäßigeren Abtrag als die *T4*-Drähte. Lediglich hinsichtlich der qualitativen Zusammensetzung der Korrosionsprodukte konnten für beide Probensysteme

keine Unterschiede festgestellt werden. Der positive Einfluss der Wärmebehandlung könnte für bereits untersuchte Materialien in Frage kommen, die bisher ein unzureichendes Korrosionsverhalten, aber ansonsten sehr gute Eigenschaften gezeigt haben.

5

Matrixeinflüsse und Interferenzen bei der Analyse von Mg-Legierungen

5.1 Einleitung und Problemstellung

Die akkurate Charakterisierung von Legierungen und Prüfkörpern spielt nicht nur bei der Beurteilung von *in vitro*-Experimenten oder Tierstudien in der Forschung eine wichtige Rolle. Auch bei der produktionsbegleitenden Qualitätssicherung oder der Reinheitsbestimmung von Rohstoffen und Erzeugnissen ist sie essentiell. Daher ist es von großer Bedeutung, das Leistungsvermögen und die Grenzen der zu verwendenden Messtechnik zu kennen und zu berücksichtigen.

Die während der Dissertation durchgeführten Überprüfungen vieler Analysenprotokolle haben gezeigt, dass fehlerhafte, durchaus vermeidbare, Analysenergebnisse immer noch häufig vorkommen. Das Ausmaß eines falschen Ergebnisses kann dabei je nach Anwendungsgebiet vernachlässigbar sein, allerdings aber auch zum Scheitern einer kompletten Studie oder zu immensen wirtschaftlichen Verlusten führen. Neben Fehlinterpretation von Messwerten, wie beispielsweise Rückschlüsse anhand von Oberflächenmessungen auf die gesamte Probe, sind insbesondere Matrixeffekte oder Messinterferenzen die häufigste Ursache von Messabweichungen. Diese können je nach Proben- und Messsystem zu unterschiedlich stark ausgeprägten Minder- oder Überbefunden führen.

Aufgrund der Vielzahl an Möglichkeiten der Charakterisierung von Mg-Legierungen und den damit verbundenen individuellen Herausforderungen und Problemen wurde sich auf die Untersuchung der Matrixeinflüsse und auftretenden Interferenzen bei den Techniken *ICP-OES* und *ICP-MS* beschränkt. Die schnelle, akkurate und reproduzierbare Bestimmung von Haupt-, Neben- und Spurenelementen in Proben aller Aggregatzustände macht die *ICP-OES* derzeit in der Routineanalytik unersetzlich. *ICP-MS* ist ein leistungsstarkes Analysenverfahren für Isotopenverhältnismessungen und Ultrapurenanalytik. Die messtechnischen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind dabei um mehrere Größenordnungen besser als bei der konventionellen *ICP-OES*. Das vielseitige Anwendungsspektrum beider Techniken verleitet aber auch dazu, signifikante Fehler bei der Quantifizierung, insbesondere ohne umfassende Methodenentwicklung im Vorfeld neuer Probensysteme, zu machen.

In Hinblick auf die Thematik der Dissertation wurde eine umfassende systematische Studie hinsichtlich möglicher Matrixeffekte und Interferenzen bei der Untersuchung von Mg-Legierungen durchgeführt. Dabei wurden verschiedenste Realproben und simulierte Testlösungen mit Analytkonzentrationen im oberen $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ -Bereich bis zum $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ -

Bereich umfangreich untersucht und die Ergebnisse diskutiert. In Kooperation mit der *Analytik Jena AG* konnten zudem Vergleichsmessungen an einem hochauflösenden *ICP-OES* durchgeführt und die Ergebnisse mit denen des hauseigenen, konventionellen *ICP-OES* verglichen werden.

Ziel der Studie war die Veranschaulichung von auftretenden Herausforderungen bei der Quantifizierung von Mg-(*SEE*)-Legierungen sowie die konkrete Empfehlung und Darstellung von Lösungsansätzen. Der Fokus lag dabei auf der Anwendbarkeit in der Routineanalytik.

5.2 Präparation der Lösungen für ICP-OES und ICP-MS

Zur Ermittlung des Einflusses der Mg-Matrix bei der Quantifizierung von Neben- und Spurenbestandteilen einer Mg-Legierung mittels *ICP-OES* wurde eine Mg-Platte, die uns dankenswerterweise von Herrn DR. NORBERT HORT (*HZG*) zur Verfügung gestellt wurde, als Prüfmaterial verwendet. Von dieser Platte wurden Splitter durch eine Zange abgeknipst, ca. 300 mg dieser Splitter in ein 50 mL Zentrifugengefäß eingewogen, vorsichtig mit etwa 3 mL konz. Salpetersäure versetzt und anschließend nach vollständigem Auflösen auf ein Endgewicht von ca. 50 g mit Reinstwasser aufgefüllt. Von dieser Aufschlusslösung wurden für die folgenden Untersuchungen mehrere Verdünnungen von 1:2 bis 1:1000 angesetzt.

Die exakte Zusammensetzung der Platte wurde durch die Anwendung des Standardadditionsverfahrens mittels *ICP-OES* ermittelt, indem aus der Aufschlusslösung durch 4 Standards die Spurenelemente Be, Si, Fe, Ni, Cu, Sr, La und Pr sowie aus der 1:20 Verdünnung die höherkonzentrierten Elemente Al, Ca, Mn und Zn bestimmt wurden. Die Auswahl der Elemente und ihrer Kalibrationsbereiche erfolgte anhand des mitgelieferten Prüfprotokolls (siehe Tab. 5.1). Zusätzlich wurden die genannten Elemente in allen Verdünnungen durch externe Kalibrationsmodelle bestimmt. Dazu wurden 17 salpetersaure Standards ($\omega(\text{HNO}_3) = 1\%$) mit Analytkonzentrationen angesetzt, die sich über 4 Größenordnungen streckten, wobei für die Quantifizierung jeder Verdünnung die Auswahl der Standards hinsichtlich des optimalen Arbeitsbereichs individuell angepasst wurde. Weiterhin wurden in der 1:100 Verdünnung die *SEE* Ce, Pr, Nd und Gd mittels *ICP-MS* quantifiziert. Dies erfolgte durch externe Kalibrationsmodelle mit jeweils 5 Einzelement-standardlösungen und 5 Multielementstandardlösungen (*CCS-1, Inorganic Ventures Inc.*).

Für einen Vergleich der Leistungsfähigkeit eines konventionellen (*NR-ICP-OES*) und eines hochauflösenden *ICP-OES* (*HR-ICP-OES*) wurden von einer 1 ppm Multi-*SEE*-Lösung die

Spektren im Wellenlängenbereich von 300 – 450 nm aufgenommen und im Detail verglichen. Zusätzlich wurden durch 3-Punktkalibrationen ausgewählter La- und Ce-Linien die Empfindlichkeit beider Systeme ermittelt. Weiterhin wurden die mit externen Kalibrationsmodellen ermittelten Ergebnisse mit denen durch Standardaddition ermittelten verglichen. Dazu wurde zum einen ein Mg-Pin aus der Langzeittierstudie (Präparation siehe 3.2), zum anderen eine Reinst-Mg-Folie, die analog zur Mg-Platte präpariert wurde, verwendet.

Um den Einfluss von isobaren und polyatomaren Interferenzen bei der *ICP-MS* darzustellen, wurde eine 2.5 ppb Multi-*SEE*-Lösung angesetzt und ausgewählte stabile Isotope der Elemente Ce, Pr, Nd und Gd mit jeweils 5 Einzelementstandardlösungen quantifiziert.

Zur Darstellung des Driftverhaltens bei einer Langzeitmessung mittels *ICP-MS* wurden die Rohintensitäten der Driftkorrekturstandards einer Messung von Organproben (siehe Abschnitt 3) verwendet. Die Analytgehalte wurden dabei so eingestellt, dass sie in etwa in der Mitte des Kalibrationsbereichs lagen.

5.3 Einfluss von Matrices und Interferenzen auf die Quantifizierung

Durch mehrere Experimente, die von der Durchführung an routinemäßig auftretenden Fragestellungen angelehnt waren, wurden die Einflüsse von Matrices und Interferenzen auf die Quantifizierung mittels *ICP-OES* (5.3.1) und *ICP-MS* (5.3.2) simuliert und mögliche Lösungsansätze aufgezeigt und diskutiert. Die Parameter der Untersuchungen unterschieden sich geringfügig von denen der anderen Studien, so dass sie gesondert im Anhang in Tab. A9 aufgeführt sind.

5.3.1 Bestimmung von Neben- und Spurenbestandteilen mittels ICP-OES

Die Einflüsse der Probenmatrix, der Plasmaquelle und des Kalibrationsmodells auf die Ergebnisse einer *ICP-OES*-Analyse wurden anhand einer aufgeschlossenen Mg-Platte detailliert untersucht. Zusätzlich wurde die Leistungsfähigkeit eines *HR-ICP-OES* mit der eines *NR-ICP-OES* verglichen und die Ergebnisse beider Systeme bei der Quantifizierung von zwei aufgeschlossenen Realproben dargestellt und diskutiert.

Zur Beurteilung des Matrixeinflusses wurde eine aufgeschlossene Mg-Platte unverdünnt und in Verdünnungen bis 1:1000 mittels externer Kalibration quantifiziert und die Ergebnisse mit denen des matrixunabhängigen Standardadditionsverfahrens verglichen. Zusätzlich konnten

die in Tab. 5.1 dargestellten Analytgehalte des mitgelieferten Prüfprotokolls mit in Betracht gezogen werden. Bis auf die verwendeten Analysenverfahren – Funken-OES und RFA – sind keine weiteren Untersuchungsparameter bekannt.

In Tab. 5.2 sind die mittels externer Kalibration ermittelten Gehalte ausgewählter Verdünnungen vergleichend mit denen der Standardaddition dargestellt. Grün markiert sind alle Gehalte, die innerhalb der Grenzen des Standardadditionsverfahrens liegen. Auf eine Darstellung der Messunsicherheit der externen Kalibrationen wurde übersichtshalber verzichtet. Die Ergebnisse weiterer Verdünnungen befinden sich im Anhang in Tab. B22.

Tab. 5.1: Prüfprotokoll zur Mg-Platte vom HZG

		Funken-OES
Al	/ Gew.-%	8.67
Ca		1.41*
Zn		0.73
Mn		0.30
Sr	/ mg · kg ⁻¹	690*
La		370 (250*)
Si		72
Fe		16
Pr		1040 (<160*)
Ni		12
Cu		12
Be		5

* mit RFA ermittelt

Tab. 5.2: Mittels externer Kalibration ermittelte Gehalte der Verdünnungen der Mg-Platte

		Aufschluss	V 1/2	V 1/5	V 1/10	V 1/20	V 1/50	V 1/100	Std.add.
Al	/ Gew.-%	-	-	-	8.09	8.20	8.29	8.27	8.26 ± 0.24
Ca		0.78	1.18	1.25	1.27	1.31	1.30	1.33	1.39 ± 0.08
Zn		0.358	0.522	0.559	0.566	0.567	0.606	0.611	0.655 ± 0.029
Mn		0.176	0.250	0.259	0.261	0.266	0.270	0.273	0.282 ± 0.018
Sr	/ mg · kg ⁻¹	489	616	631	627	613	625	646	620 ± 60
La		163	207	211	210	216	219	214	213 ± 15
Si		41	38	45	46	44	42	-	71 ± 11
Fe		21	15	15	17	17	17	16	27 ± 4
Pr		12	15	17	17	21	46	-	20 ± 17
Ni		10.2	10.9	12.0	12.0	11.4	7.6	10.5	15.2 ± 0.9
Cu		4.44	4.59	4.53	4.36	5.95	-	-	9.06 ± 2.70
Be		3.41	3.92	4.04	4.01	4.09	4.42	4.32	4.48 ± 0.47

Tab. 5.2 lässt sich direkt entnehmen, dass der Verdünnungsgrad massiven Einfluss auf die Richtigkeit der Ergebnisse hat. Für nahezu keinen Analyten konnte in der unverdünnten Aufschlusslösung mittels externer Kalibration ein innerhalb der Grenzen der Standardaddition liegendes Ergebnis erzielt werden. Einige Elemente wichen sogar um bis zu 50 % vom Gehalt der Standardaddition ab. Alle Elemente zeigten zu niedrige Gehalte. Die Mg-Matrix (ca. 0.5 Gew.-% Mg) scheint somit die Analytintensitäten zu verringern, so dass bei einer Quantifizierung mit lediglich salpetersauren Standards Minderbefunde resultieren.

Das lässt sich dadurch begründen, dass neben den Analyten auch das Magnesium im Plasma angeregt wird und aufgrund der großen Konzentration viel Energie in Anspruch nimmt. Das führt dazu, dass im Vergleich zu den matrixfreien Standards weniger Energie für andere Analyten zur Verfügung steht und diese somit nicht ausreichend angeregt werden [177–179]. Dieser Effekt lässt sich in der Theorie für einige Analyten bis zu Gesamtmetallkonzentrationen von etwa $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ beobachten, zeigt sich aber auch in der durchgeführten Studie. Mit zunehmender Verdünnung stimmen immer mehr Analytgehalte der externen Kalibrationen mit denen der Standardaddition überein. Für Sr und La können bereits nach einer 1:2 Verdünnung und für Be nach einer 1:5 Verdünnung gute Ergebnisse erzielt werden. Die höher konzentrierten Elemente Al, Ca und Mn passen ab 1:10 bzw. 1:20. Die Quantifizierung von Zn scheint hingegen deutlich durch die Matrix beeinflusst zu werden, was sich mit einer ähnlichen Studie von [180] deckt. Hier konnte lediglich für die 1:500 Verdünnung (siehe Tab. B22) ein stimmiges Ergebnis erzielt werden.

Die geringkonzentrierten Spurenbestandteile Si, Fe, Ni und Cu konnten hingegen in keiner Verdünnung exakt quantifiziert werden. Dies liegt daran, dass neben der Plasmabeeinträchtigung ebenfalls Interferenzen durch Linienüberlagerungen die Ergebnisse der Quantifizierung beeinflussen. Bei den Probelösungen vorhandene Überlagerungen des Analytsignals oder der zugeordneten Untergrundbereiche können bei der Kalibration mit matrixfreien Standards nicht im gleichen Ausmaß berücksichtigt und korrigiert werden [179]. In diesem konkreten Fall liegen für alle genannten Elemente Minderbefunde vor, so dass anzunehmen ist, dass die ausgewählten Untergrundbereiche in den Proben stärker überlagert sind als in den Standards.

Im Vergleich mit den Gehalten des Prüfprotokolls zeigen sich sowohl gute Übereinstimmungen als auch gravierende Unterschiede. Am deutlichsten weichen die mittels Funken-OES bestimmten Gehalte an La und Pr von den tatsächlichen ab. Hierbei lässt sich nur vermuten, dass es bei der Funken-Analyse zu Linienüberlagerungen gekommen sein muss. Die Ergebnisse der Standardaddition sind durch die Auswertung mehrerer Linien verifiziert, so dass anzunehmen ist, dass der Messfehler eher auf Seiten der Funken-OES liegt. Dafür spricht auch, dass die mittels RFA bestimmten Gehalte an La deutlich besser passen. Pr weicht hingegen immer noch ab. Der Grund hierfür liegt bei den Interferenzen der SEE bei der RFA (siehe Tab. 5.10).

Sowohl die Problematik der Plasmabeeinflussung als auch die der Linien- bzw. Untergrundüberlagerung lassen sich neben der Anwendung des aufwendigen Standardadditionsverfahrens durch mehrere Optionen lösen. Eine Möglichkeit wäre die Standards durch Verwendung von Reinst-Mg an die Probenmatrix anzupassen. Dadurch würde bei den Proben und Standards die gleiche Plasmabeeinflussung vorliegen und die Quantifizierung würde unter den gleichen Bedingungen stattfinden. Das setzt allerdings voraus, dass das Reinstmaterial eine für den Verwendungszweck ausreichende Reinheit besitzt. Prinzipiell gilt, dass mit steigendem Reinheitsgrad die Kosten exponentiell steigen.

Liegt für einen bestimmten Anwendungszweck kein Reinstmaterial vor, könnte ebenfalls mit spektralen Puffern gearbeitet werden. Spektrale Puffer bestehen aus einem oder mehreren Elementen mit sehr hohen Konzentrationen [181]. Durch Zugabe zu den Proben und Standards soll der gleiche Effekt, wie bei der ursprünglichen Matrix simuliert werden. Bei Spurenelementanalysen spielt hierbei ebenfalls die Reinheit des Puffers eine entscheidende Rolle. Für die Untersuchung von Mg-Legierungen käme beispielsweise ein hochreiner Mg-Einzelelementstandard in Frage.

Alternativ könnte man versuchen, die Matrix abzutrennen. Jedoch ist dieses Unterfangen bei großer Probenzahl sehr aufwendig und es muss im Vorfeld umfangreich untersucht werden, inwiefern bei der Matrixabtrennung die Analytgehalte durch Mitabscheidung oder Kontaminationen verändert werden [178]. Darüber hinaus könnte man, wie in der Studie gezeigt, die Probe verdünnen bis die Matrix keinen Einfluss mehr zeigt. Dieses Verfahren wird allerdings durch die messtechnischen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen des verwendeten Systems begrenzt. Manche Elemente lassen sich somit gegebenenfalls gar nicht quantifizieren.

Theoretisch wäre zudem eine mathematische Korrektur anhand von Korrekturstandards oder Wiederfindungsfunktionen denkbar [177]. Die Ermittlung der dafür nötigen Kenngrößen kann jedoch sehr aufwendig sein und ist in jedem Fall sehr spezifisch für die vorliegende Matrix und die Analyten. Wechselnde Proben und Probenzusammensetzungen benötigen daher individuelle Korrekturmaßnahmen, was diese Methodik zwar denkbar, für ein Analytiklabor mit wechselnden Fragestellungen aber nahezu impraktikabel macht.

Im zweiten Teil der *ICP-OES*-Studie wurden die Leistungsfähigkeit und Ergebnisgenauigkeit des hauseigenen, konventionellen Systems mit denen eines neuentwickelten, *High-End*-Systems verglichen. Grundlage des Vergleichs war die Quantifizierung von Neben- und Spurenelementen in Mg-Proben mit besonderem Fokus auf den *SEE*. In Tab. 5.3 sind die wichtigsten Gerätespezifikationen beider Systeme aufgeführt.

Tab. 5.3: Gerätespezifikationen der *ICP-OES*-Systeme

	NR-ICP-OES	HR-ICP-OES
Model	Arcos FHS12 (SPECTRO A. I. GmbH)	PQ 9000 Elite (Analytik Jena AG)
Beobachtung	radial	radial und axial
Spektralapparat	Rowlandkreis (Paschen-Runge-Anordnung)	Doppel-Monochromator-Echelle-Optik
Detektor	CCD	CCD

Zur Veranschaulichung, inwiefern sich beide Systeme hinsichtlich ihres Auflösungsvermögens unterscheiden, wurde von einer 1 ppm Multi-*SEE*-Lösung jeweils das komplette Spektrum von 300 bis 450 nm aufgenommen. Das gesamte Spektrum (Rohintensitäten) des untersuchten Wellenlängenbereichs sowie zwei Detailausschnitte sind vergleichend in Abb. 5.1 und Abb. 5.2 dargestellt. Zur besseren Darstellung wurden die Spektren in den Detailausschnitten leicht versetzt.

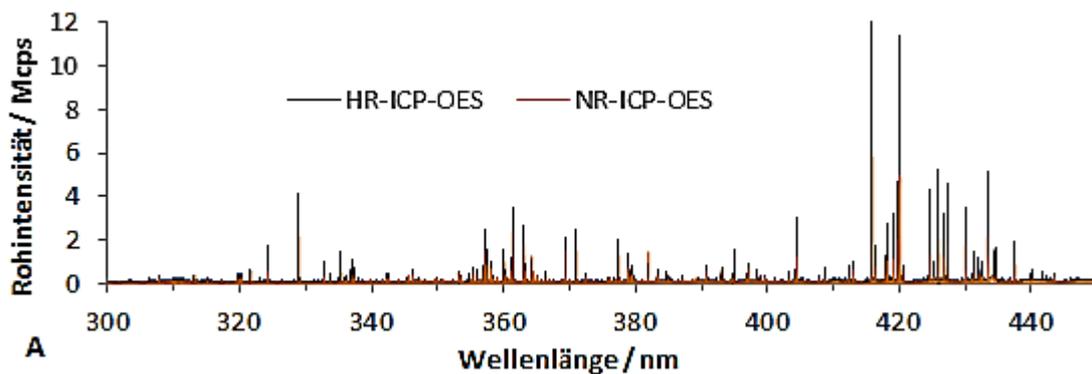


Abb. 5.1: Spektrenvergleich einer 1 ppm Multi-*SEE*-Lösung. Gesamtes Spektrum (A)

Dem Übersichtsspektrum A lässt sich entnehmen, dass die Spektralform, also sowohl die Position der Wellenlängensignale als auch deren Intensitätsverhältnisse, gut übereinstimmen. Das *HR-ICP-OES* zeigt dabei teils doppelt so hohe Intensitäten. Die Teilabschnitte B und C verdeutlichen diese Beobachtung. Die Signale des *HR-ICP-OES* sind tendenziell deutlich höher als die des *NR-ICP-OES*.

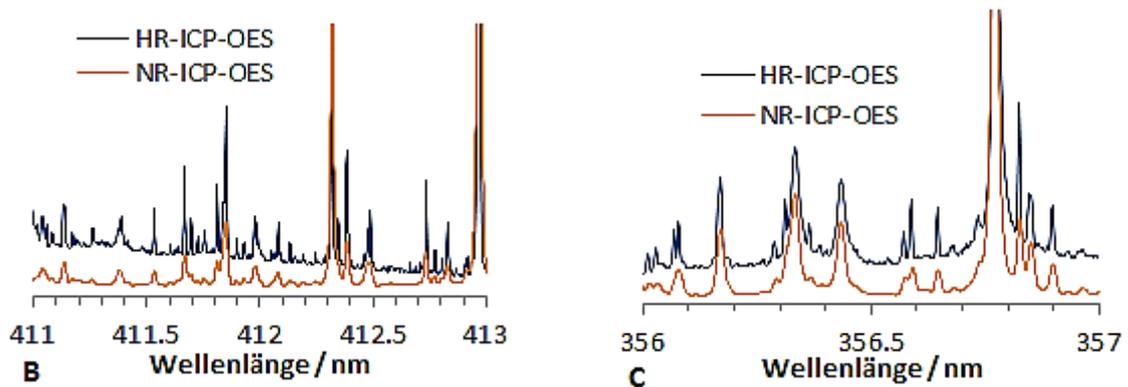


Abb. 5.2: Spektrenvergleich einer 1 ppm Multi-*SEE*-Lösung.
Fokus auf 2 nm Bereich (B) und 1 nm Bereich (C).

Zusätzlich zeigt sich die erheblich höhere Auflösung des *High-End*-Systems. Die Peakbreiten sind wesentlich schmäler und dadurch sind auch mehr Linien zu erkennen bzw. zu unterscheiden. Dies verringert Quantifizierungsfehler durch Linienüberlagerungen und schafft die Möglichkeit bei vorliegenden Störungen auf andere Linien auszuweichen. Für dieses Probensystem konnten bei ca. 302.66 nm eine praktische Auflösungen von 9 pm und bei 447.87 nm von 12 pm ermittelt werden. Das *NR-ICP-OES* zeigte in diesen Bereichen nur einen einzelnen Peak (302.66 nm) oder gar kein Signal (447.87 nm).

Somit bietet das *HR-ICP-OES* sowohl eine bessere Auflösung als auch ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, Parameter, die bei den meisten Systemen gegenläufig sind. Dies wird durch den einzigartigen Spektralapparat erreicht. Im Gegensatz zum Polychromator des konventionellen Systems wurde im *HR-ICP-OES* eine Doppel-Monochromator-Echelle-Optik verbaut, die in der Lage ist, Emissionslinien sequentiell sehr hochaufgelöst zu analysieren [103]. Zusätzlich sind die verbauten *CCD*-Detektoren, allein aufgrund des Altersunterschieds beider Systeme von ca. 8 Jahren, wesentlich höher entwickelt. Die sequentielle Ansteuerung stellt aber auch einen gewissen Nachteil dar, da während eines Laufs nie alle Wellenlängen simultan untersucht werden können. Im Vorfeld muss klar definiert werden, welche Emissionslinien für jeden Analyten untersucht werden. Eine nachträgliche Korrektur eventuell überlagerter Linien, wie sie beim *NR-ICP-OES* möglich ist, kann nicht durchgeführt werden. Die sequentielle Aufnahme des Spektrums für diese Untersuchung hat ca. 40 min gedauert, wobei das *NR-ICP-OES* nur etwa 3 min gebraucht hat.

Die vermeintlich höhere Empfindlichkeit des *HR-ICP-OES* zeigt sich ebenfalls beim exemplarischen Vergleich der Regressionsgeraden einer 3-Punktkalibration, wie sie in der folgenden Abb. 5.3 dargestellt ist. Für den Vergleich wurden Einzelementstandards von La und Ce mit den Massenkonzentrationen 10, 55 und 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ gemessen, die Regressionsgeraden ermittelt und zum Ursprung extrapoliert.

Die Empfindlichkeit sowohl der La- als auch der Ce-Linien sind beim *HR-ICP-OES* ca. sechsmal so hoch wie beim *NR-ICP-OES*. Auch optisch lässt sich anhand der steilen Geraden erkennen, dass die messtechnischen Nachweis- und Bestimmungsgrenzen des *High-End-Systems* deut-

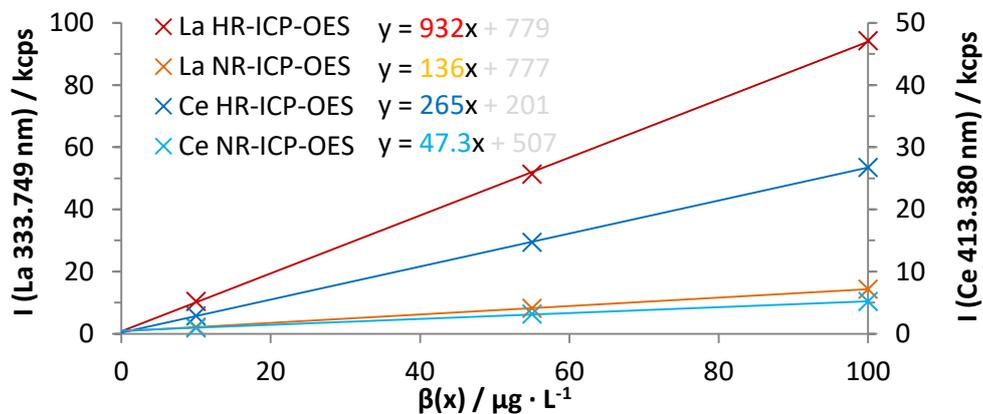


Abb. 5.3: Vergleich der Empfindlichkeiten einer La- und Ce-Linie anhand einer 3-Punktkalibrierung.

lich niedriger liegen müssen. Dies trifft ebenfalls auf alle anderen, nicht dargestellten Linien weiterer Analyten zu. Auf eine Berechnung dieser wurde aufgrund der geringen Anzahl der Standards und des relativ großen Arbeitsbereichs verzichtet. Die Steigerung der Empfindlichkeit verkleinert die Lücke zur *ICP-MS* hinsichtlich des Leistungsvermögens und vergrößert das Anwendungsspektrum beträchtlich.

Inwiefern sich die Leistungsunterschiede der beiden Systeme bei der konkreten Quantifizierung vorliegender Probensysteme bemerkbar machen, wurde durch die Analyse der *SEE* in den *LAE442*-Pins und die Spurenelementbestimmung in einer Reinst-Mg-Folie untersucht. Tab. 5.4 und Abb. 5.4 zeigen die mittels externer Kalibrierung ermittelten Gehalte des *LAE442*-Pins im Vergleich mit den durch Standardaddition ermittelten. Zur Darstellung möglicher Messabweichungen wurden die Ergebnisse mehrerer Linien aufgeführt. Relative Abweichungen von über 10 % wurden rot markiert. Die Ergebnisse weiterer Linien, die

jeweils nur mit einem der beiden Systeme gemessen wurden, sind im Anhang in Tab. B23 dargestellt.

Sowohl Tab. 5.4 als auch den Graphiken in Abb. 5.4 ist zu entnehmen, dass beide Systeme richtige Ergebnisse mittels externer Kalibration erzielen. Durch die relativ hohen Gehalte der *SEE* in der Legierung konnte die Probe soweit verdünnt werden, dass keine relevante Matrixbeeinflussung des Plasmas mehr vorlag. Einzelne Linien (siehe ebenfalls Tab. B23) weichen zwar aufgrund von Linienüberlagerungen vom Ergebnis der Standardaddition ab, jedoch gibt es ausreichend Alternativen, die richtige Ergebnisse erzielen. Die Abweichungen der einzelnen Linien zeigen jedoch, dass im Vorfeld eine Methodenanpassung bzw. Methodenoptimierung vorgenommen werden muss, um falschen Ergebnissen vorzubeugen.

Tab. 5.4: Vergleich der Ergebnisse beider Messsysteme (*SEE*, *LAE442*-Pin)

Linie / nm	NR-ICP-OES / Gew.-%	HR-ICP-OES / Gew.-%	Std.add. / Gew.-%
Ce 413.380	1.08	1.05	1.03
Ce 418.660	1.07	1.02	
La 333.749	0.47	0.46	0.46
La 379.478	0.48	0.47	
La 408.672	0.48	0.46	
Nd 401.225	0.32	0.27	0.27
Nd 406.109	0.27	0.27	
Pr 417.939	0.11	0.09	0.09
Pr 422.535	0.09	0.11	
Pr 440.882	0.14	0.10	

rot: $\Delta \omega(x) > 10\%$

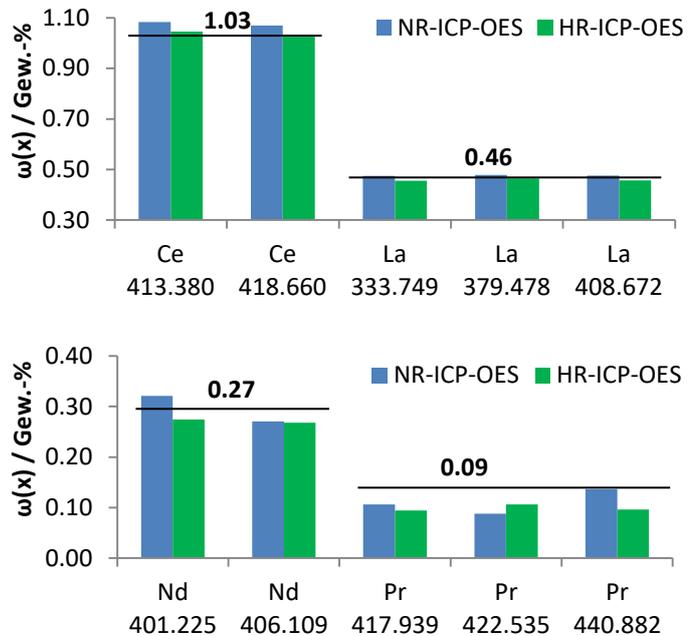


Abb. 5.4: Ergebnisse der ext. Kalibration beider Systeme für den *LAE442*-Pin.

In Tab. 5.5 und Abb. 5.5 sind die Ergebnisse der Spurenelementuntersuchung einer Reinst-Mg-Folie aufgeführt. Die Darstellungsweise ist analog zu der *SEE*-Bestimmung im *LAE442*-Pin. Einige Linien wurden dabei jeweils nur von einem der beiden Systeme untersucht. Im Gegensatz zu dem *LAE442*-Pin musste die Aufschlusslösung der Mg-Folie allerdings unverdünnt gemessen werden, um die Spurenanalyten überhaupt messtechnisch bestimmen zu können.

Tab. 5.5: Vergleich der Ergebnisse beider Messsysteme (Spuren, Mg-Folie)

Linie / nm	NR-ICP-OES / mg · kg ⁻¹	HR-ICP-OES / mg · kg ⁻¹	Std.add. / mg · kg ⁻¹
Mn 257.611	325	314	372
Mn 259.373	325	-	
Si 212.412	129	-	125
Si 251.612	126	127	
Al 308.215	-	57.7	49.8
Al 394.401	43.6	-	
Al 396.152	45.0	41.1	
Na 588.995	6.5	26.8	42.1
Na 589.592	12.1	27.2	
Fe 259.941	13.9	13.0	16.2
Cu 324.754	10.5	12.3	12.7
Cu 327.396	10.4	12.3	
Zn 206.200	6.3	7.5	9.5
Zn 213.856	6.9	7.6	

rot: $\Delta \omega(x) > 10\%$

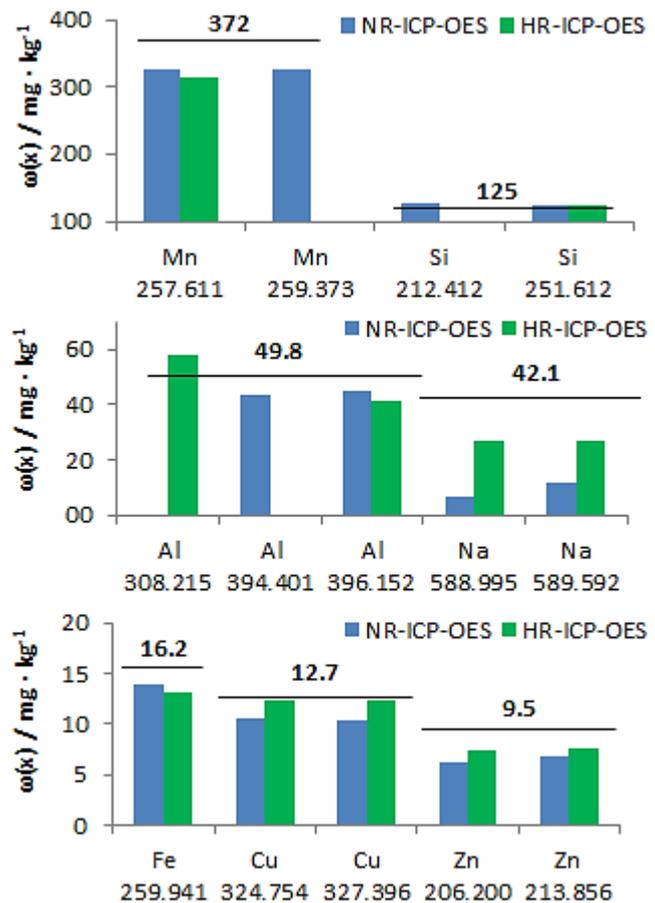


Abb. 5.5: Ergebnisse der ext. Kalibration beider Systeme für die Mg-Folie.

Es zeigen sich daher bei beiden Systemen für viele Analyten deutliche Abweichungen von den tatsächlich durch Standardaddition ermittelten Gehalten. Ohne eine Matrixanpassung der Standards ist eine akkurate Bestimmung von Mn, Na, Fe und Zn ausgeschlossen. Jedoch konnten für Si bei beiden Systemen, für Al beim NR-ICP-OES und für Cu beim HR-ICP-OES relativ gute Ergebnisse erzielt werden. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Beobachtung ist, dass sich die Plasmaeffekte und auftretenden Überlagerungen der Analytlinien und Untergrundbereiche annähernd ausgleichen. Im Falle der matrixähnlichen Mg-Platte (siehe Tab. 5.2) konnten für Cu und Si die Ergebnisse der Standardaddition nicht erreicht werden. Daher ist eine Begründung aufgrund von chemischen oder physikalischen Eigenschaften der Elemente für diese Beobachtung ausgeschlossen.

Die Untersuchung zeigt, dass selbst das High-End-System die offensichtlichen Matrixeffekte nicht ohne weiteres beheben kann, was hinsichtlich der physikalischen Betrachtung ohnehin ausgeschlossen wäre. Ebenso wenig lassen sich durch Voruntersuchungen analytspezifische

mathematische Korrekturfaktoren ermitteln, die für Mg-Legierungen im Allgemeinen gelten. Für eine akkurate Quantifizierung bleiben somit nur das aufwendige Standardadditionsverfahren oder die Matrixanpassung der Standards. Beide sind in ihrer Durchführbarkeit entweder durch die Probenanzahl (Standardaddition) oder der Reinheit der Materialien (Matrixanpassung) limitiert.

5.3.2 Bestimmung von Spurenbestandteilen mittels ICP-MS

Für eine aussagekräftige Beurteilung der Matrixeinflüsse und Interferenzen bei der *ICP-MS* wurde eine Testlösung mit Gehalten im unteren $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ -Bereich angesetzt und die Gehalte weiterer *SEE* in der Mg-Platte, die zum Teil nicht durch die *ICP-OES* erfasst werden konnten, bestimmt. Darüber hinaus wird nochmal die Notwendigkeit der in Abschnitt 3 verwendeten dynamischen Driftkorrektur für die Organuntersuchungen dargestellt.

Der Einfluss auf die Quantifizierung der in Abschnitt 2.2.2 beschriebenen und in Tab. 2.3 und Tab 2.4 aufgeführten theoretischen *MS*-Interferenzen konnte sowohl anhand einer simulierten Testlösung als auch einer Realprobe anschaulich dargestellt werden. Von einer Multielementlösung, die sämtliche *SEE* beinhaltet, wurde eine 2.5 ppb Testlösung angesetzt und die *SEE* Ce, Pr, Nd und Gd durch Einzelementstandards quantifiziert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind vergleichend mit den theoretisch eingestellten in Tab. 5.6 aufgeführt.

Tab. 5.6: Gehalte der 2.5 ppb Multi-*SEE*-Lösung

	$\omega(x) \pm \text{VB } \omega(x)$ / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$\omega(x)$ Soll / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	Ist/Soll / %
¹⁴⁰ Ce	2.43 ± 0.09	2.51	2.9
¹⁴¹ Pr	2.44 ± 0.10	2.42	0.7
¹⁴² Nd	3.35 ± 0.04	2.52	33
¹⁴² Ce	9.09 ± 0.16	2.51	263
¹⁴³ Nd	2.42 ± 0.06	2.52	4.0
¹⁴⁴ Nd	2.78 ± 0.02	2.52	10
¹⁴⁵ Nd	2.43 ± 0.09	2.52	3.6
¹⁴⁶ Nd	2.41 ± 0.01	2.52	4.2
¹⁵⁵ Gd	3.05 ± 0.02	2.44	25
¹⁵⁶ Gd	3.14 ± 0.05	2.44	29
¹⁵⁷ Gd	2.90 ± 0.06	2.44	19

Es hat sich gezeigt, dass die ermittelten Gehalte der Isotope ¹⁴⁰Ce, ¹⁴¹Pr, ¹⁴³Nd, ¹⁴⁵Nd und ¹⁴⁶Nd sehr gute Übereinstimmungen mit den eingestellten zeigen. Die genannten Isotope haben keine isobaren Interferenzen, so dass sie lediglich durch polyatomare Störungen beeinflusst werden können. Diese wiederum wurden durch Verwendung von Helium als Kollisionsgas weitestgehend verringert, mit dem Resultat richtiger Ergebnisse bei der Quantifizierung der Testlösung. Daher wurden diese Isotope auch für die Quantifizierung der Organproben in Abschnitt 3 verwendet.

Die Isotope ^{142}Nd , ^{142}Ce und ^{144}Nd zeigen sehr anschaulich den Einfluss einer isobaren Interferenz. Das *ICP-QMS* ist nicht in der Lage ^{142}Nd von ^{142}Ce bzw. ^{144}Nd von ^{144}Sm vollständig aufzulösen. Dies hat zur Folge, dass es bei der Quantifizierung mit diesen Isotopen sowohl zu Über- als auch zu Minderbefunden kommen kann, abhängig davon, ob bzw. in welcher Größenordnung die jeweils störende Komponente in den Proben und Kalibrationslösungen vorliegt. In diesem Fall wurde eine Probe mit Einzelelementstandards quantifiziert, die neben den Analyten auch die anderen *SEE* als Matrix vorwies, so dass es zu Überbefunden kam. Abhängig von den Isotopenhäufigkeiten (siehe Tab. 2.3) waren die Abweichungen dabei unterschiedlich stark.

Ein möglicher Lösungsansatz für die Behebung dieses Problems wäre die mathematische Korrektur der Intensitäten unter Berücksichtigung der Isotopenverhältnisse sowie des Massenfensters und massenspezifischen Empfindlichkeit des Detektors. Dies setzt umfangreiche Kenntnisse über die Zusammensetzung der Probe und des Ansprechverhaltens des Detektors voraus, die aufgrund der starken Matrixabhängigkeit nicht immer gegeben bzw. sehr aufwendig in der Ermittlung sind. Mit einigen Voruntersuchungen und extrem viel Aufwand ließe sich aber theoretisch ein mathematisches Modell für eine konkrete Aufgabenstellung entwickeln, die auch für isobarüberlagerte Isotope richtige Ergebnisse liefert [182]. Fehlende Flexibilität hinsichtlich Analyten und Matrixzusammensetzung macht diesen Ansatz für die Forschung jedoch weitestgehend impraktikabel.

Alternativ könnten die Untersuchungen an höher aufgelösten Systemen, die in der Lage sind, die beteiligten Isotope voneinander zu trennen, durchgeführt werden. Tab. 5.7 zeigt die theoretisch, nach Gl. 2.1 berechnete, nötige Auflösung für eine vollständige Trennung der Isotopen. Diese befindet

Tab. 5.7: Theoretische Auflösung für vollständige Trennung

	Masse* / u		Masse* / u
^{142}Ce	141.90925	^{144}Nd	143.91009
^{142}Nd	141.90773	^{144}Sm	143.91201
R	93360	R	74953

*[183]

sich bereits in einer Größenordnung jenseits von doppelfokussierenden Massenseparatoren [121]. Hierfür wären üblicherweise in der Proteinanalytik verwendete dispersive Elemente, wie *TOF-* oder *Orbitrap-*Systeme [122, 124], nötig, deren Anschaffungs- und Instandhaltungskosten weit über denen konventioneller *ICP-MS*-Systeme liegen. Zudem besitzen diese häufig Schwächen bei leichten Massen, was die Einsatzmöglichkeit weiter einschränkt.

Zuletzt zeigen alle drei analysierten Gd-Isotope (^{155}Gd , ^{156}Gd und ^{157}Gd) signifikante Abweichungen von den Sollgehalten, obwohl mit Kollisionsgas gemessen wurde und keine

ausschlaggebenden isobaren Interferenzen (nur ^{156}Dy mit einer Häufigkeit von 0.06 %) vorliegen. Die Abweichungen lassen sich dadurch erklären, dass die Verminderung der polyatomaren Interferenzen durch das Kollisionsgas nicht ausgereicht hat. Tab. 2.4 zeigt sehr anschaulich, dass die Gd-Isotope durch eine Vielzahl von *SEE*-Interferenzen überlagert sind. Eine Messung ohne Kollisionsgas hätte dementsprechend noch deutlich größere Abweichungen gezeigt. Zur Minimierung der Messabweichung könnte neben der Verwendung höheraufgelöster Massenseparatoren die Verwendung eines anderen Kollisions- oder Reaktionsgases beitragen [113–116]. Die gezielte Anhebung einzelner Isotope auf weniger gestörte Massen durch Reaktionen mit beispielsweise Methan oder Ammoniak, würde in diesem konkreten Fall die Gd-Isotope ausreichend weit von den leichteren *SEE* abtrennen. Allerdings gilt zu beachten, dass dann andere Matrixbestandteile (hier schwerere *SEE*) problematisch sein könnten und nicht jeder Analyt mit jedem Reaktionsgas gleich gut reagiert. Alternativ bieten sich bei polyatomaren Interferenzen auch neuentwickelte Methoden, wie die analytische Matrixabtrennung durch *kinetic energy discrimination (KED)* oder die Reihenschaltung mehrerer Quadrupole im sogenannten *Tandem-MS* an [117, 118].

Zur Überprüfung der Beobachtungen bei einem realen Probensystem wurde die in Abschnitt 5.3.1 untersuchte 1:100 Verdünnung der Mg-Platte mit dem *ICP-QMS* untersucht. Zusätzlich wurde geprüft, ob mit Einzel- oder Multielementstandards bei der Kalibration plausiblere Ergebnisse erzielt werden bzw. inwiefern sie sich unterscheiden.

Tab. 5.8: Quantifizierung der Mg-Platte mittels Einzelelement- und Multielementkalibration

	Einzelelementstds $\omega(x) \pm \text{VB } \omega(x) / \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Multielementstds $\omega(x) \pm \text{VB } \omega(x) / \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Haupt- Interferenz
^{139}La	-	225 \pm 8	-
^{140}Ce	237 \pm 5	231 \pm 9	$^{139}\text{La} + ^1\text{H}$
^{141}Pr	16.8 \pm 1.7	16.0 \pm 2.4	$^{140}\text{Ce} + ^1\text{H}$
^{142}Nd	119 \pm 1	84.4 \pm 3.3	^{142}Ce
^{142}Ce	319 \pm 6	84.4 \pm 3.0	^{142}Nd
^{143}Nd	31.4 \pm 1.0	30.8 \pm 2.5	$^{142}\text{Ce}/\text{Nd} + ^1\text{H}$
^{144}Nd	32.1 \pm 0.3	27.3 \pm 2.1	^{144}Sm
^{145}Nd	31.7 \pm 1.4	31.4 \pm 2.8	$^{144}\text{Nd} + ^1\text{H}$
^{146}Nd	31.8 \pm 0.2	31.2 \pm 2.2	$^{145}\text{Nd} + ^1\text{H}$
^{155}Gd	50.1 \pm 0.4	39.3 \pm 3.4	$^{139}\text{La} + ^{16}\text{O}$
^{156}Gd	56.1 \pm 0.8	43.0 \pm 2.9	$^{140}\text{Ce} + ^{16}\text{O}$
^{157}Gd	15.2 \pm 1.0	12.0 \pm 2.7	$^{141}\text{Pr} + ^{16}\text{O}$

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 5.8 dargestellt. In Hinblick auf die erzielten Ergebnisse der Mg-Platte lassen sich die gleichen Schlussfolgerungen wie bei der Testlösung ziehen. Dabei hat sich gezeigt, dass für die Isotope ^{139}La , ^{140}Ce , ^{141}Pr , ^{143}Nd , ^{145}Nd und ^{146}Nd unabhängig vom Kalibrationsmodell plausible Ergebnisse erzielt wurden. Für die Richtigkeit der Ergebnisse spricht, dass sich die Gehalte an La und Pr mit denen der OES-Analyse decken (siehe Tab. 5.2) und der Gehalt an Nd bei allen 3 Isotopen annähernd identisch ist. Der Ce-Gehalt wurde zwar nicht durch die OES-Analyse überprüft, allerdings gibt es keine Anzeichen einer signifikanten Fehlquantifizierung.

Wie auch schon bei der Testlösung, liefern die isobarüberlagerten Isotope ^{142}Nd , ^{142}Ce und ^{144}Nd bei beiden Kalibrationsmodellen signifikant abweichende Ergebnisse. Aufgrund vermutlich sehr geringer Gehalte an Sm (nicht überprüft), passt das Ergebnis der Einzelementkalibration von ^{144}Nd noch recht gut zu dem der anderen Isotope. Hierbei weicht die Quantifizierung der Multielementkalibration, in der Sm in gleicher Konzentration wie Nd vorhanden ist, hingegen deutlich ab.

Wesentlich gravierender sind jedoch die Ergebnisse der Gd-Isotope. Die ermittelten Gehalte streuen bei beiden Kalibrationsmodellen verhältnismäßig stark und es ist keine Tendenz zu erkennen, welches Isotop am ehesten den tatsächlichen Wert widerspiegelt. Für eine akkurate Ergebnisangabe müssten erst weitere Untersuchungen, wie beispielsweise eine Standardaddition, zur Ermittlung des exakten Werts vorgenommen werden. Grund für die starken Abweichungen ist die Bildung von *SEE*-Oxiden, insbesondere da La und Ce in relativ hohen Konzentrationen vorliegen. Die *SEE*-Oxide liegen von ihren Massen exakt auf denen der Gd-Isotope und können durch ein *ICP-QMS* nicht getrennt werden. Die Standards der Einzelementkalibration wurden genutzt, um die Oxidbildungsraten von Ce und Pr (unter Verwendung von He als Kollisionsgas) zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 5.9 aufgeführt. Obwohl He als Kollisionsgas eingesetzt wird, kommen immer noch beträchtliche Mengen an polyatomaren Interferenzen am Detektor an, die die Quantifizierung erheblich beeinträchtigen können.

Tab. 5.9: Oxidbildungsraten von Ce (oben) und Pr (unten)

	^{140}Ce / kcps	$^{140}\text{Ce}^{16}\text{O}$ / kcps	CeO/Ce / %
Std 1	243	10	4.3
Std 2	185	8.0	4.3
Std 3	121	5.2	4.3
Std 4	73	3.1	4.2
Std 5	25	1.0	4.0

avg: 4.2

	^{141}Pr / kcps	$^{141}\text{Pr}^{16}\text{O}$ / kcps	PrO/Pr / %
Std 1	293	5.5	1.9
Std 2	222	4.1	1.9
Std 3	142	2.7	1.9
Std 4	86	1.6	1.9
Std 5	29	0.6	2.0

avg: 1.9

Dabei hat sich aber auch gezeigt, dass die Oxidbildungsraten der *SEE* offenbar unterschiedlich stark sind (Ce: 4.2 % gegenüber Pr: 1.9 %), was sich mit den Ergebnissen einer umfassenden systematischen Untersuchung dieser Problematik deckt. [184].

Die restliche Matrix, vorzugsweise Magnesium, Aluminium und Zink, scheint aufgrund der großen Massendifferenz und des relativ hohen Verdünnungsgrades keinen messbaren Einfluss auf das Plasma oder die Quantifizierung der *SEE* zu haben. Für die Bestimmung von Gd wäre alternativ eine chemische Matrixabtrennung denkbar, allerdings ist eine verlustfreie Abtrennung der anderen *SEE* aufgrund der hohen Ähnlichkeit der Lanthanoide und des damit verbundenen Aufwands quasi impraktikabel.

Zuletzt wurde noch im Vorfeld der Tierstudien das Driftverhalten der Analyten während einer Langzeitmessung von Organproben untersucht, um mögliche Einflüsse auf die Richtigkeit der Quantifizierung zu identifizieren und gegebenenfalls Korrekturmaßnahmen treffen zu können. Dazu wurde derselbe Kontrollstandard periodisch gemessen und die Intensitäten überprüft. In der folgenden Abb. 5.6 sind die normierten Rohintensitäten ausgewählter *SEE*-Isotope des Kontrollstandards einer Langzeitmessung dargestellt. Normiert wurde dabei auf die Rohintensität der ersten Messung.

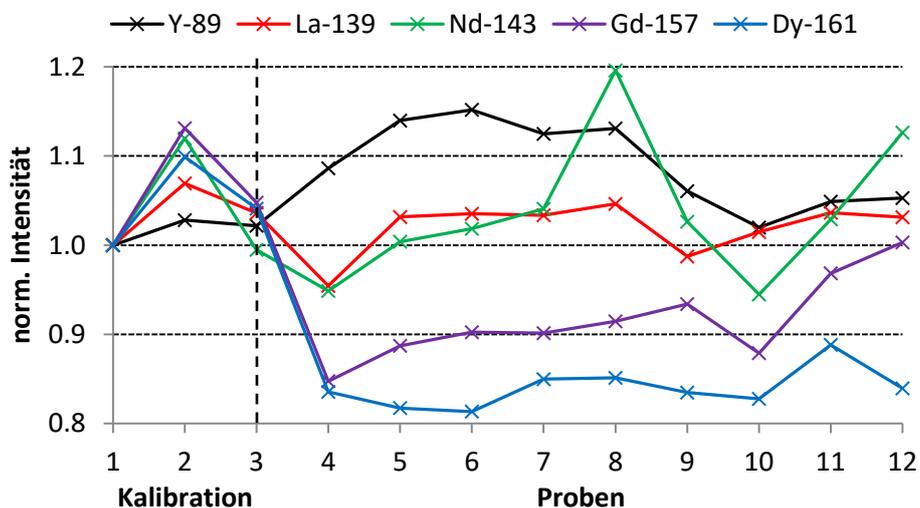


Abb. 5.6: Intensitätsdriften des Kontrollstandards einer Langzeitmessung von Organproben.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Analyten unterschiedlich stark driften und dabei auch keine eindeutige Tendenz festzustellen ist. Die maximalen Abweichungen zu den Startintensitäten variieren dabei von 81 % bei ^{161}Dy bis 120 % bei ^{143}Nd . Ohne eine Korrektur

dieser Abweichungen würde bei der Quantifizierung ein Fehler im entsprechenden Ausmaß stattfinden. Daher wurde die periodische Messung eines Kontrollstandards verwendet, um eine dynamische Driftkorrektur der eingeschlossenen Proben vornehmen zu können (siehe 3.3.4). Die Richtigkeit der Korrektur dieses Modells hängt maßgeblich von der Periodizität der Kontrollmessungen ab. Je kleiner das Intervall ist, desto besser wird das Driftverhalten erfasst und korrigiert. Das kleinstmögliche Intervall wäre eine Art *Bracketing* [133]. Jedoch wird die Messzeit mit kleiner werdenden Intervallen überproportional länger und ab einem gewissen Punkt für große Probenzahlen, wie sie beispielsweise in der Tierstudie vorlagen, impraktikabel. Bei dieser Messung wurde der Kontrollstandard alle 7 Proben gemessen, was bereits zu einer Messzeiterhöhung von ca. 15 % geführt hat.

Das unterschiedlich starke Driftverhalten der chemisch vermeintlich ähnlichen *SEE* war auch der Grund, warum auf die Verwendung eines internen Standards verzichtet wurde. Zum einen hätten damit nicht alle Analyten gleich gut korrigiert werden können, zum anderen wäre auch dieser interne Standard höchstwahrscheinlich einem un stetigen Driftverhalten unterlegen, so dass eine akkurate Korrektur ohnehin fraglich wäre.

Auffällig ist ebenfalls, dass die stark variierenden Driften nach Beendigung der Kalibration beginnen (Messung 3). Obwohl die Analyten auch vorher schon eine Drift zeigen, so ist diese für alle Analyten, zwar unterschiedlich stark, aber gleich gerichtet. Der anschließende Eintrag von Probenmatrix ins Plasma hat offenbar massiven Einfluss auf die jeweiligen Analyten. Dabei kommt es sowohl zu einer Intensitätsverstärkung als auch zu einer Intensitätsverringerng. Zusätzlich dürfte die lange Dauer der Messung in Kombination mit dem Alter der Messtechnik (Gerät älter als 10 Jahre) zu den Driften beitragen. Für neue Systeme geben Hersteller eine Langzeitdrift bei Messungen über 9 Stunden von < 3 % an [185].

In Abb. 5.7 sind die Intensitätsdriften aller gemessenen Nd- und Gd-Isotope des Kontrollstandards dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich die Isotope eines Elements bis zu einem gewissen Grad ähnlich verhalten, jedoch betragen die Abweichungen selbst innerhalb eines Elements zum Teil über 20 % (Messung 8 für Nd und Messung 12 für Gd). Weiterhin zeigen die Isotope kein einheitliches Verhältnis im Driftverhalten. Sowohl bei Nd als auch bei Gd gibt es häufige Wechsel der Isotope mit den maximalen und minimalen Abweichungen. Besonders auffällig ist, dass ab Messung 9 die Driften der bis dahin relativ eng zusammenliegenden Gd-Isotope stark auseinander gehen.

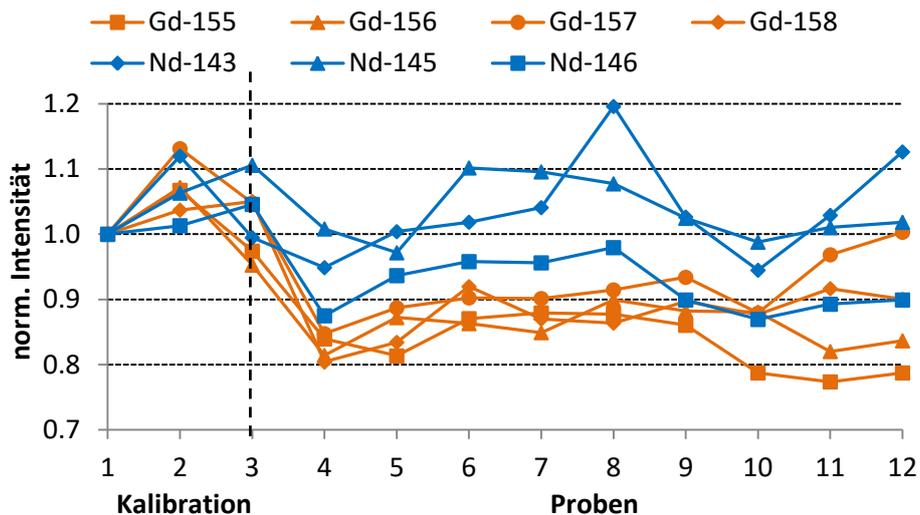


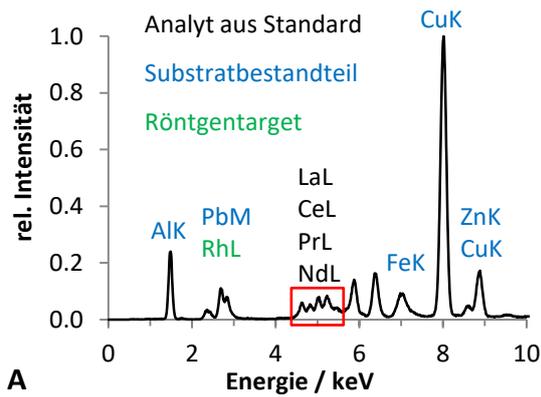
Abb. 5.7: Vergleich der Driften der Nd- und Gd-Isotope.

Hierfür konnte nach Betrachtung der gemessenen Proben und aufgezeichneten Geräteparameter keine schlüssige Begründung gefunden werden. Eine rein mathematische Korrektur der Drift, eine Durchführung von *Cross-Kalibrationen* oder die Verwendung von internen Standards würde somit nicht zur Verbesserung der Richtigkeit beitragen.

5.3.3 Exkurs: Bestimmung von Haupt- und Nebenbestandteilen mittels μ RFA

Zusätzlich zu den Untersuchungen mittels *ICP-OES* und *ICP-MS* wurde eine Testmessung zu der Bestimmung von *SEE* mit *RFA* durchgeführt. Dazu wurde ein *SEE*-Festkörperstandard hergestellt (Präparation siehe Anhang A, Messparameter in Tab. A9) und mittels μ RFA gemessen. Das gemessene Spektrum ist in Abb. 5.8 dargestellt. Im Übersichtsspektrum A sind neben den *SEE*-Signalen ebenfalls die Substratsignale und das Targetsignal erkennbar. Abbildung B zeigt den Fokus auf die *SEE*-Linien mit Referenzspektren der einzelnen *SEE*. Zusätzlich sind in Tab. 5.10 die theoretischen Linienübergänge von La, Ce, Pr und Nd aufgeführt.

Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die *SEE* untereinander bereits stark beeinträchtigen können. $La_{L\alpha}$ und $Ce_{L\alpha}$ sind noch teilweise aufgelöst, die weiteren Linien zeigen jedoch deutliche Überlagerungen, was eine Fehlquantifizierung zur Folge hat. Ein konventionelles *RFA*-Gerät mit *EDX*-Detektor hat eine Auflösung von etwa 150 eV und kann daher die Linien nicht auflösen [186]. Dies wäre nur durch ein sehr kostenintensives *RFA*-System mit *WDX*-Detektor möglich [187].



Tab. 5.10: SEE-Linien und deren Energien

Analytlinie	Energie / keV
La $L\alpha_2$	4.629
Nd L_1	4.633
La $L\alpha_1$	4.651
Ce $L\alpha_2$	4.820
Ce $L\alpha_1$	4.839
Pr $L\alpha_2$	5.009
Pr $L\alpha_1$	5.034
La $L\beta_1$	5.037
La $L\beta_4$	5.062
La $L\beta_3$	5.143
Nd $L\alpha_2$	5.208
Nd $L\alpha_1$	5.231
Ce $L\beta_1$	5.261
Ce $L\beta_4$	5.276
Ce $L\beta_3$	5.364
La $L\beta_2$	5.385
Pr $L\beta_1$	5.485
Pr $L\beta_4$	5.497
Pr $L\beta_3$	5.592
Ce $L\beta_2$	5.617

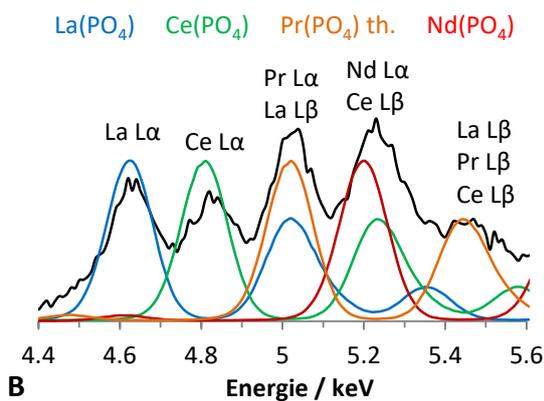


Abb. 5.8: RFA-Spektrum eines SEE-Standards auf Substrat (A) und Fokus auf die SEE-Linien (B).

5.4 Fazit

Durch die Durchführung verschiedener Modellexperimente konnten die häufigsten Matrixeinflüsse und Interferenzen bei der Analyse von Mg-Legierungen mit *ICP-OES* und *ICP-MS* erfolgreich simuliert und mögliche Lösungsansätze diskutiert werden. Dabei wurde insbesondere auf die Durchführbarkeit im Routinealltag eines Analysenlabors Rücksicht genommen.

Für die Bestimmung von Neben- und Spurenkomponenten in einer Mg-Legierung konnte durch eine anschauliche Verdünnungsreihe systematisch das Ausmaß der Plasmabeeinträchtigung einer Mg-Matrix gezeigt werden. Dabei wurden die Vor- und Nachteile mehrerer Lösungsansätze, wie das Standardadditionsverfahren, Matrixanpassung, Matrixabtrennung oder mathematische Modelle, diskutiert. Zudem wurden die Grenzen einer akkuraten Quantifizierung durch externe Kalibration mit nicht-matrixangepassten Standards aufgezeigt.

In einer weiteren Studie wurden die Leistungsfähigkeit und Ergebnisrichtigkeit des hauseigenen *ICP-OES* mit denen eines neuentwickelten *High-End-Systems* verglichen. Das

HR-ICP-OES zeigte erwartungsgemäß eine deutlich bessere Auflösung und Empfindlichkeit. Hinsichtlich der Ergebnisrichtigkeit wiesen beide Systeme eine ähnliche Qualität auf. Die akkurate Bestimmung von Legierungsbestandteilen in stark verdünnten Proben war mit beiden Systemen problemlos möglich. Ebenso zeigten sich aber auch die gleichen Schwächen bei der Quantifizierung von Spurenbestandteilen in stark matrixbehafteten Proben.

Für *ICP-MS*-Analysen im Ultraspurenbereich konnte gezeigt werden, dass die Wahl geeigneter Isotope eine entscheidende Rolle spielt. Nach Möglichkeit sollten immer mehrere Isotope eines Elements untersucht werden, die keine oder nur vernachlässigbare isobare und möglichst kontrollierbare polyatomare Interferenzen vorweisen. Diese Kriterien sind für Reinelemente, aber auch für isotopenreiche Matrices oder chemisch ähnliche Elemente, wie die *SEE*, nicht immer realisierbar. Die Auswahl der Isotope sollte daher stets abhängig von der Matrix und den Analyten optimiert werden.

Die Massen isobarer Elementinterferenzen sind in der Regel so ähnlich, dass eine spektrometrische Auftrennung nur durch sehr hochauflösende Systeme, deren Anschaffung, Betrieb und Wartung sehr kostspielig ist, gewährleistet werden kann. Alternativ könnte ein mathematisches Modell zur Korrektur der Interferenz entwickelt werden, allerdings ist dies sehr zeitaufwendig sowie matrix- und analytabhängig. Der Aufwand der Behebung von isobaren Interferenzen rechtfertigt häufig nicht den Nutzen dieser und findet eher selten Anwendung. Polyatomare Interferenzen lassen sich gut durch Verwendung von Kollisions- oder Reaktionsgas handhaben. Dabei sind die optimale Wahl des richtigen Gases sowie die Einstellung idealer Geräteparameter, wie Gasströme, Linsenspannungen oder Fackelposition, abhängig von den Analyten und der vorliegenden Matrix. Eine Verringerung von Molekülonen oder die Bildung eines Analytmolekülonen können die Richtigkeit einer Messung maßgeblich beeinflussen. Alternativ wäre die Verwendung höheraufgelöster Systeme, eine chemische oder messtechnische Matrixabtrennung oder die Nutzung von *Tandem-MS*-Systemen denkbar.

Eine Driftstudie hat gezeigt, dass bei Langzeitmessungen, insbesondere mit wechselnden Matrices, eine Intensitätsdrift auftreten kann und für eine akkurate Quantifizierung entsprechend korrigiert werden muss. Aufgrund des isotopenabhängigen Driftverhaltens kommt hierfür nur eine periodische Messung eines Kontrollstandards in Frage, da mathematische Korrekturen sowie die Verwendung von internen Standards nicht angewendet werden können.

6

Synthese und Analyse der Korrosionsprodukte einer MgLa- Legierungen

6.1 Einleitung und Zielsetzung

Die stetig wachsende Anzahl an Publikationen im Bereich der biodegradierbaren Implantatmaterialien zeigt, wie aktuell und vielseitig das Forschungsthema ist. Neben klassischen Materialcharakterisierungen spielen vor allem *in vitro*-, *ex vivo*- und *in vivo*-Studien eine wichtige Rolle. Dabei werden unterschiedlichste Probensysteme und Versuchsbedingungen angewendet. Die Ergebnisse solcher Untersuchung variieren dabei sehr stark.

Um belastbare Vergleiche zwischen verschiedenen Studien durchführen zu können, fehlen häufig Details über die Edukte, Produkte oder die genauen Versuchsbedingungen. Neben den exakten Elementzusammensetzungen, die sich durch *RFA*-, *EDX*- oder *ICP-OES*-Analysen vergleichsweise einfach ermitteln lassen [188], fehlen häufig Informationen bezüglich der Speziation entstandener Korrosions- oder Ablagerungsprodukte. Dabei spielen diese hinsichtlich einer Einstufung der möglichen Bioverfügbarkeit oder Toxizität eine wichtige Rolle [189].

Aus diesem Grund wurde ein Modellexperiment konzipiert, mit dem Ziel, eine Art Datenbank mit möglichen Korrosionsprodukten zu erstellen. Dabei stand neben der Synthese von Rein- und Mischverbindungen mit La als Vertreter der *SEE* insbesondere eine umfangreiche Charakterisierung dieser Referenzsubstanzen mit *XRD*, *MRS* und *ICP-OES* im Vordergrund. Konkret wurden Phosphate und *Hydroxylapatite* synthetisiert, da ein Einbau von Bestandteilen *SEE*-haltiger Mg-Legierungen in den Knochen nach Degradation der Implantate naheliegend ist [142, 190].

Zusätzlich wurde eine *in vitro*-Korrosionsstudie mit verschiedenen physiologischen Flüssigkeiten und einer *MgLa*-Legierung durchgeführt, um den Einfluss des Korrosionsmediums auf den Verlauf und die entstehenden Korrosionsprodukte vergleichend zu zeigen. Dabei wurden sowohl die Korrosionsmedien als auch die ursprüngliche Legierung und die entstehenden Korrosionsprodukte mit verschiedenen Techniken charakterisiert.

Lanthan wurde als Modellelement gewählt, da die nötigen Verbindungen und Legierungen größtenteils vorlagen oder käuflich verhältnismäßig günstig erworben werden konnten. Prinzipiell hätte die Studie auch mit jedem anderen *SEE* durchgeführt werden können. Im Folgenden wird lediglich die allgemeine Versuchsdurchführung erläutert und auf die

wichtigsten Erkenntnisse eingegangen. Eine ausführliche Betrachtung der Studie kann der Masterthesis von SEBASTIAN BUSCH [191] entnommen werden.

6.2 Synthesevorschriften und Versuchsdurchführung

Die Synthese der Reinverbindungen und *Hydroxylapatite (HAp)* erfolgte nasschemisch durch Fällung. Alle Proben wurden anschließend bei 60 °C im Trockenschrank über Nacht getrocknet. Für Vergleichsmessungen wurden ausgewählte Proben zusätzlich im Anschluss bei 900 °C für 24 h calciniert.

Im Folgenden wird das Syntheschema grob dargestellt. Die Parameter der verwendeten Analysenverfahren entsprechen weitestgehend denen der vorangegangenen Studien und sind im Anhang in Tab. 2A, Tab 6A und Tab. 7A dargestellt. Lediglich für die XRD-Reflexionsanalysen, die am *Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie der LUH* erfolgten, wurde ein anderes Gerät gewählt, dessen Spezifikationen in Tab. A10 aufgeführt sind. Die ausführliche Probenpräparation und analytische Vorgehensweise kann [191] entnommen werden.

6.2.1 Synthese der Reinverbindungen

Die in Tab. 6.1 dargestellten Reinverbindungen sollten im Zuge der Studie hergestellt und später durch mehrere analytische Methoden identifiziert und charakterisiert werden.

Tab. 6.1: Synthetisierte Mg- und La-Verbindungen

Mg-Verbindungen	La-Verbindungen	
Magnesiumphosphat	Lanthanphosphat	Lanthanhydroxid
Magnesiumhydrogenphosphat	Lanthanhydrogenphosphat	Lanthancarbonat
Magnesiumhydroxid	Lanthandihydrogenphosphat	

Als Ausgangslösungen für die Fällungen dienten selbsthergestellte Magnesiumchlorid- und Lanthannitratlösungen zu denen abhängig von der herzustellende Reinverbindung eine passende Natriumsalzlösung unter Berücksichtigung des pH-Werts zugegeben wurde. Nach vollständiger Fällung wurden die Präzipitate mehrfach zentrifugiert und mit Reinstwasser aufgeschlämmt, wonach sie schließlich getrocknet wurden.

6.2.2 Synthese der Hydroxylapatite

Neben den Reinverbindungen sollten *Hydroxylapatite* hergestellt werden, bei denen der Ca-Anteil durch unterschiedliche Gehalte an Lanthan (0, 10, 20, 30 Gew.-%) substituiert war. Dabei wurde der Syntheseansatz sowohl mit Natrium- als auch mit Kaliumverbindungen durchgeführt.

Als Ausgangslösung wurde eine Calciumacetatlösung verwendet, zu der Natriumdihydrogenphosphatlösung und festes Natriumcarbonat gegeben wurde. Anschließend wurde der pH-Wert mit 1 M Natriumhydroxidlösung auf ca. 8 eingestellt und der Niederschlag für 3 h altern gelassen. Danach erfolgte analog zu den Reinverbindungen die Zentrifugation, Reinigung und Trocknung. Für die Substitution des Ca im *HAp* wurden entsprechende Mengen der Calciumacetatlösung durch Lanthannitratlösung ersetzt. Für die Synthese des Kaliumansatzes wurden alle Natriumverbindungen durch entsprechende Kaliumverbindungen ausgetauscht.

6.2.3 Korrosionsstudie mit einer Mg₂₀La-Legierung

Neben der Synthese von Referenzsubstanzen wurde eine Korrosionsstudie mit einer *Mg₂₀La*-Legierung durchgeführt, um den Einfluss der physiologischen Lösung (*Ringer*, *HBSS* und *DMEM*) auf entstehende Korrosionsprodukte zu ermitteln. Dazu wurden von der genannten Legierung möglichst einheitliche Probenkörper (gleiche Geometrie, Gewicht ca. 0.9 g) herausgesägt, geschliffen, mit Reinstwasser vorsichtig gewaschen und anschließend mit Aceton getrocknet. Für jeden Versuchsansatz wurden jeweils 2 Probenkörper separat in 125 mL PE-Gefäße eingewogen und mit 100 mL physiologischer Lösung versetzt. Nach einem Tag wurde von jeder Lösung ein Probenkörper für Untersuchungen entnommen. Nach einer Woche waren die Probenkörper in allen Lösungen komplett umgesetzt, so dass die entstehenden Korrosionsprodukte abgenutscht und neben den Filtraten für die Analysen gelagert wurden.

6.3 Charakterisierung der synthetisierten Referenzsubstanzen

Die hergestellten Referenzsubstanzen mussten zunächst identifiziert werden. Dazu wurden *XRD*-Messungen sowohl der gefällten als auch der calcinierten Proben durchgeführt und die resultierenden Diffraktogramme mit denen von Vergleichssubstanzen und einer Datenbank [167] verglichen. Zusätzlich wurden die Zusammensetzungen mittels *ICP-OES* ermittelt und

mit der theoretischen verglichen sowie eine Charakterisierung mittels *MRS* durchgeführt, da diese Methodik für spätere Realproben am einfachsten angewendet werden kann.

6.3.1 Ergebnisse der Lanthanphosphate

Ziel der Synthese der Lanthanphosphate war es, die amphotere Eigenschaft des Phosphatanions auszunutzen, um bei unterschiedlichen pH-Werten, wie sie auch im Organismus vor allem im Zuge der Korrosion eines Implantats vorkommen können, Lanthan als Phosphat (PO_4^{3-}), Hydrogenphosphat (HPO_4^{2-}) oder Dihydrogenphosphat (H_2PO_4^-) zu fällen [192]. Allerdings konnte durch die *XRD*-Analyse gezeigt werden, dass unabhängig vom Edukt und pH-Wert immer Lanthanphosphat ($\text{La}(\text{PO}_4)$) entsteht. Das Ergebnis der Untersuchung ist vergleichend mit einer kommerziellen Lanthanphosphatreferenz von Roth in Abb. 6.1 dargestellt.

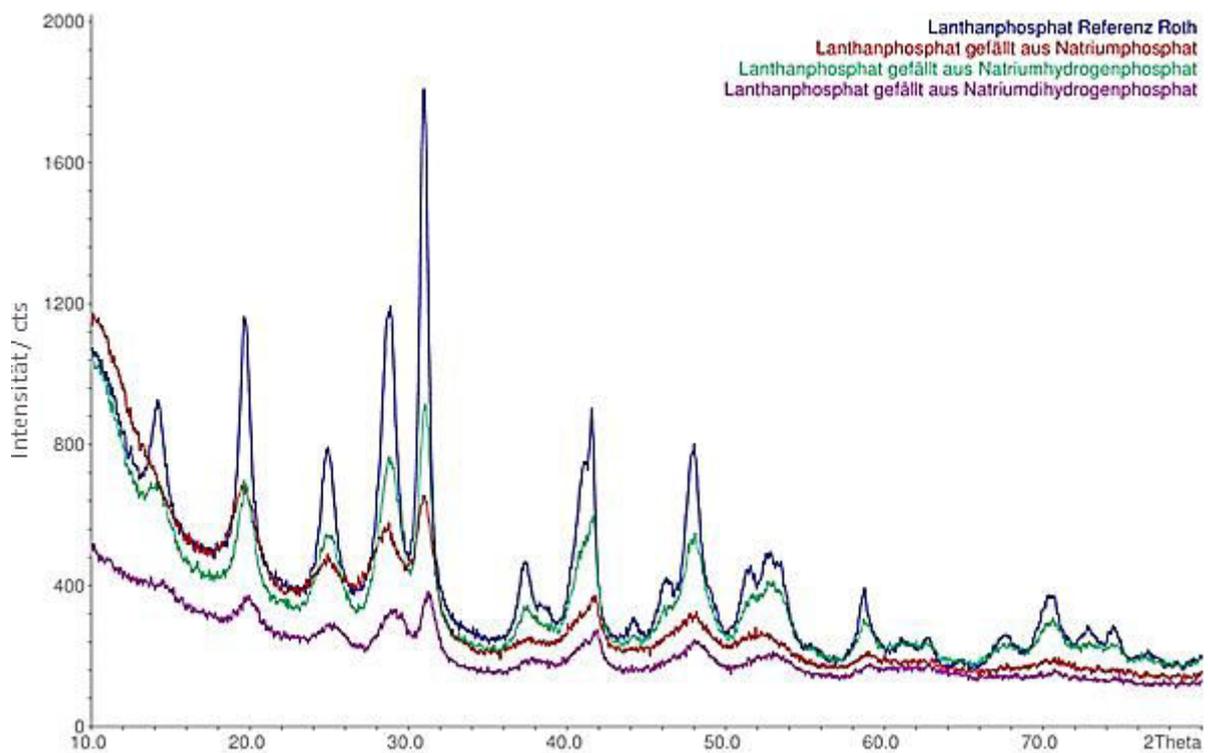


Abb. 6.1: Diffraktogramme der gefällten Lanthanphosphate (modifiziert nach [191]).

Zwar sind sowohl die Vergleichs- als auch die synthetisierten Substanzen teilmorph, allerdings stimmen die Lagen der Reflexe für alle Proben überein. Die *MRS*-Analyse hat ebenfalls identische Spektren für die vier Vergleichssubstanzen ergeben [191]. Zusätzlich wurden die Gehalte an La, P und Na mittels *ICP-OES* bestimmt und anhand der $\omega(\text{La})/\omega(\text{P})$ -Verhältnisse verglichen (siehe Tab. 6.2).

Tab. 6.2: Mittels *ICP-OES* ermittelte Zusammensetzung der gefällten La-Phosphate [191]

	$\omega(\text{La})$ / Gew.-%	$\omega(\text{Na})$ / Gew.-%	$\omega(\text{P})$ / Gew.-%	$\omega(\text{La})/\omega(\text{P})$
LaPO₄ Referenz	52.38	0.03	12.8	4.09
LaPO ₄	47.84	1.35	10.74	4.45
La ₂ (HPO ₄) ₃	50.92	0.12	12.33	4.13
La(H ₂ PO ₄) ₃	51.37	0.12	12.62	4.07

Hierbei hat sich gezeigt, dass die Verhältnisse der Proben La₂(HPO₄)₃ und La(H₂PO₄)₃ mit denen der Vergleichssubstanz übereinstimmen. Lediglich das Verhältnis des LaPO₄ weicht von den anderen ab. Grund hierfür könnte der niedrige pH-Wert des Ansatzes sein, so dass in der Luft enthaltenes CO₂ als ebenfalls schwerlösliches La₂(CO₃)₃ ausfällt. Messtechnisch konnte dies aber nicht belegt werden. Dennoch spricht auch die *OES*-Messung dafür, dass hauptsächlich LaPO₄ hergestellt wurde.

Diese Beobachtung deckt sich auch mit anderen Synthesvorschriften aus der Literatur, bei denen Lanthanphosphat durch Fällung mit Phosphorsäure hergestellt wurde [193–195]. Dies lässt sich durch das *HSAB*-Konzept chemisch erklären [196]. La³⁺ zählt aufgrund seiner hohen Ladungsdichte zu den harten Säuren und geht daher bevorzugt mit dem ebenfalls harten Phosphatanion eine schwerlösliche Verbindung ein. Dies zeigt sich auch in dem sehr niedrigen Löslichkeitsprodukt von La(PO₄)₃ von $3.7 \cdot 10^{-23} \frac{\text{mol}^2}{\text{L}^2}$ [193]. Nach Calcinierung der Proben hat eine weitere *XRD*-Analyse für alle Proben eine eindeutig kristalline Struktur gezeigt, die dem Mineral *Monazit* zugeordnet werden konnten. Dies konnte wiederum durch eine weitere *MRS*-Analyse bestätigt werden [191].

Auch wenn die ursprünglich geplante Synthese der unterschiedlichen Phosphate nicht erfolgreich war, sind die Ergebnisse dennoch hilfreich für die Untersuchung von Realproben. Offensichtlich spielt der pH-Wert bzw. das vorliegende Phosphat nur eine untergeordnete Rolle, da bevorzugt teilamorphes Lanthanphosphat entsteht. Die anderen leichten *SEE* sollten aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit auch ein ähnliches Verhalten zeigen [22]. Daher ist anzunehmen, dass dies ebenfalls im Organismus der Fall ist. Hierbei sollte aber noch überprüft werden, inwiefern andere Parameter, wie die Temperatur oder der Sauerstoffpartialdruck einen Einfluss haben. Auch eine Mischkristallbildung mit weiteren,

physiologisch relevanten Komponenten, wie K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- oder CO_3^{2-} , sollte in Betracht gezogen werden.

6.3.2 Ergebnisse der Hydroxylapatite

Neben den Reinverbindungen wurden ebenfalls *Hydroxylapatite* mit steigendem La-Anteil hergestellt. *Hydroxylapatit* wurde gewählt, da es den mineralischen Hauptbestandteil des Skeletts und der Zähne ausmacht und in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte, dass sich *SEE*

Tab. 6.3: La-Gehalte in den *HAp* [191]

Soll	Na-HAp $\omega(La)$	K-HAp $\omega(La)$
	/ Gew.-%	/ Gew.-%
10% La	9	11
20% La	16	19
30% La	24	27

aufgrund ähnlicher Ionenradien zum Ca unter anderem im Knochen anlagern [142, 190, 197]. Um ebenfalls einen Einfluss der Edukte auf spätere Analysenergebnisse zu untersuchen, wurden die Synthesen mit Natrium- und Kaliumverbindungen durchgeführt. Tab. 6.3 zeigt die tatsächlichen, mittels *ICP-OES* bestimmten La-Gehalte in den *HAp*.

Zur Überprüfung der Synthesevorschrift wurden die uncalcinierten und calcinierten reinen *HAp* beider Fällungen mittels *XRD* untersucht. Beide zeigten dabei im uncalcinierten Zustand ein identisches, teilamorphes Diffraktogramm. In Abb. 6.2 ist daher nur das Diffraktogramm des gefällten Na-*HAp* vergleichend mit den Referenzpeaks für *HAp* [167] dargestellt.

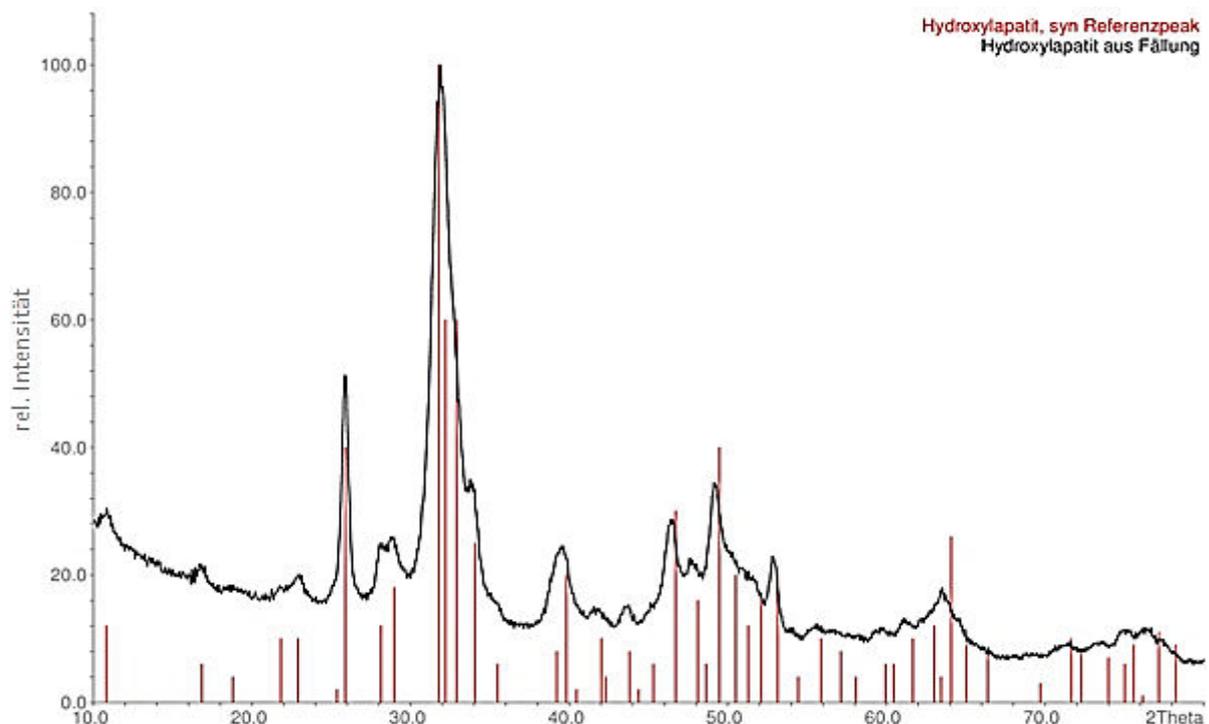


Abb. 6.2: Diffraktogramm des uncalcinierten Na-*HAp* [191].

Trotz der breiten Reflexe des gefällten *HAp* ist eine Zuordnung zu der *HAp*-Referenz möglich. Ähnlich zu den La-Phosphaten konnte nach dem Calcinieren sowohl für das Na-*HAp* als auch für das K-*HAp* ein kristallines Produkt mit schmalen Reflexen erhalten werden [191]. Dabei konnten beide Substanzen eindeutig dem *Hydroxylapatit* zugeordnet werden. Allerdings hat sich ebenfalls nach dem Calcinieren gezeigt, dass bei dem K-*HAp* neben dem *Hydroxylapatit* noch ein geringer Anteil an *Whitlockit*, ein weiteres, seltenes Calciumphosphat, welches üblicherweise bei basischeren pH-Werten anstatt *HAp* gebildet wird, vorliegt [198]. Da die K-*HAp*-Synthese hinsichtlich der Versuchsbedingungen analog zu der des Na-*HAp* erfolgte, scheint das Kalium Einfluss auf das gebildete Produkt zu haben. Für die eigentliche Untersuchung spielen die schwachen Reflexe allerdings eine untergeordnete Rolle.

Aufgrund der teilamorphen Struktur der gefällten Verbindungen wurden zusätzlich die mit La versetzten Na-*HAp* im calcinierten Zustand mit dem *XRD* gemessen. Das Ergebnis ist in der folgenden Abb. 6.3 dargestellt.

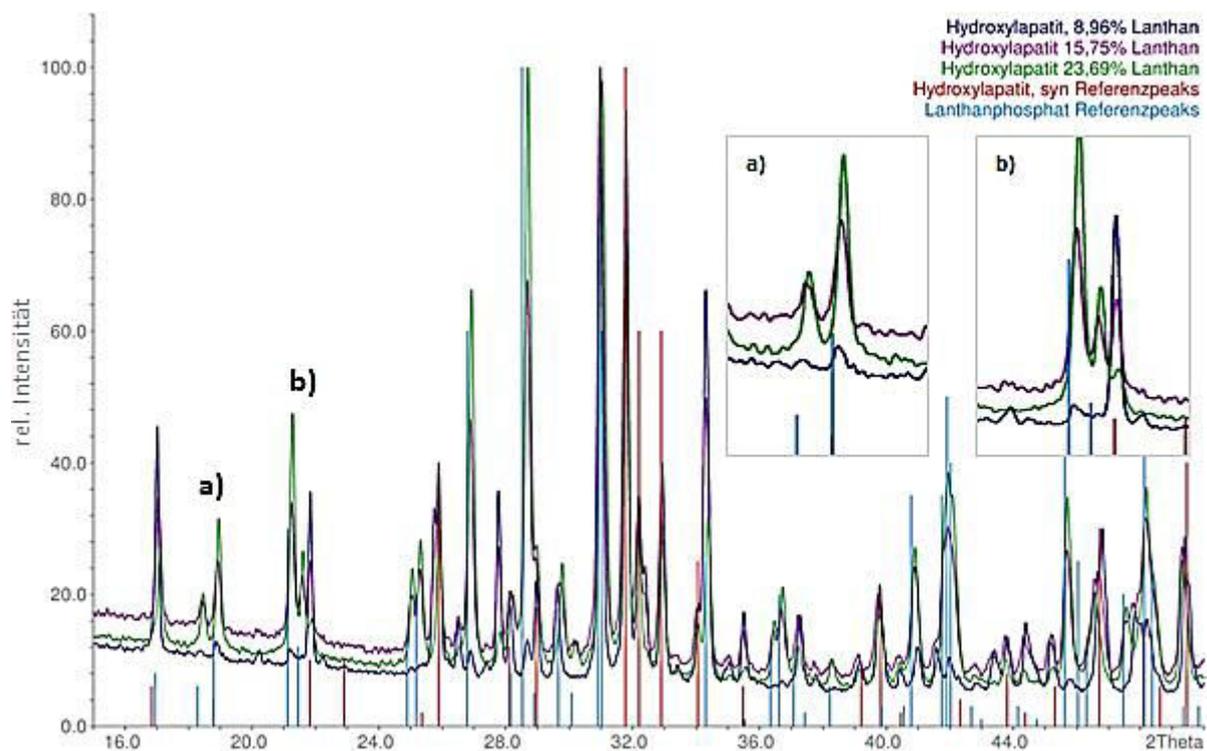


Abb. 6.3: Vergleich der Diffraktogramme der Na-*HAp* mit steigendem La-Anteil [191].

Der Vergleich zeigt, dass alle Proben mit den Referenzpeaks von *HAp* übereinstimmen, allerdings nimmt mit steigendem La-Anteil die relative Intensität einiger Banden ab. Der Detailausschnitt b) bei einem 2θ -Winkel von ca. 22° zeigt dies sehr anschaulich. Gleichzeitig

können im gleichen Ausschnitt, aber auch im Detailausschnitt a) bei einem 2θ -Winkel von ca. 18° mit dem La-Anteil stärker werdende Reflexe beobachtet werden, die sich dem Lanthanphosphat zuordnen lassen. Bei dem La-HAp mit etwa 9 Gew.-% La sind diese Reflexe nur sehr schwach ausgeprägt. Andere HAp-Reflexe wiederum sind bei allen Proben gleich stark ausgeprägt. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Einlagerung von La^{3+} in das Gitter des HAp nur bis zu einem gewissen Grad stattfindet. Darüber hinaus bildet sich Lanthanphosphat als zweite Kristallphase [191].

Vor allem bei den MRS-Analysen konnte jedoch ein erheblicher Einfluss der Lanthandotierung festgestellt werden. HAp besitzt eine relative starke Bande bei etwa 960 cm^{-1} , die der $\nu_1\text{PO}_4^{3-}$ -Schwingung zugeordnet werden kann [199]. Mit zunehmendem La-Anteil kann eine Verbreiterung dieser Bande beobachtet werden (siehe Abb. 6.4).

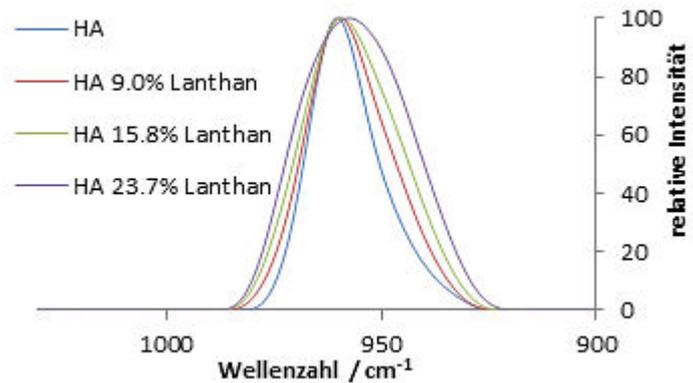


Abb. 6.4: Verbreiterung der $\nu_1\text{PO}_4^{3-}$ -Schwingung mit steigendem La-Anteil [191].

Zudem verschiebt sich das Bandenmaximum zu niedrigeren Wellenzahlen [191]. Eine mathematische Berechnung der Bandenflächen und Halbwertsbreiten (FWHM) mittels OriginPro® 9.1 hat zudem ein unerwartetes Ergebnis gezeigt (siehe Abb. 6.5).

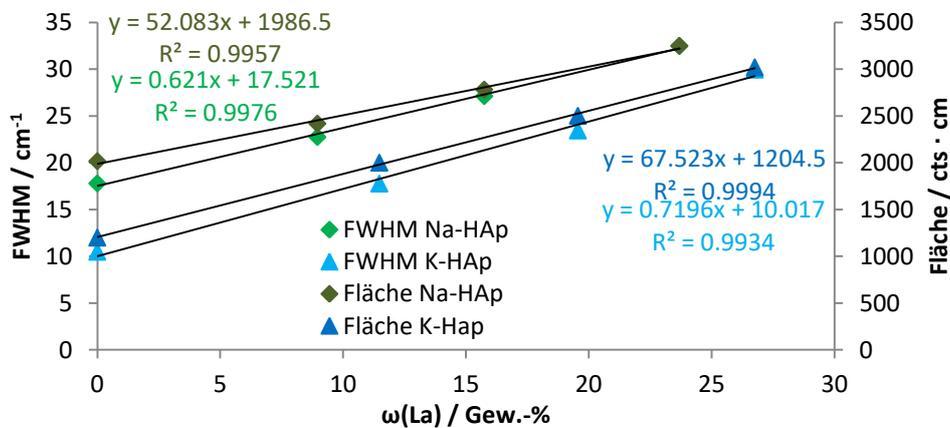


Abb. 6.5: Korrelation der Flächen und FWHM mit dem La-Gehalt (modifiziert nach [191]).

Sowohl für die Na-*HAp* als auch die K-*HAp* konnte eine sehr gute Korrelation mit dem La-Gehalt in den Proben festgestellt werden. Sollte dies auch für Realproben zutreffen, könnte über eine einfache *MRS*-Analyse eine Abschätzung des Substitutionsgrads getroffen werden können, wozu *RFA*- und *EDX*-Analysen unter Umständen nicht in der Lage sind. Dies muss allerdings noch durch die Untersuchung weiterer Substitutionsgrade, anderer *SEE* und unter Einschluss weiterer Begleitkomponenten, wie beispielsweise das Kollagen in den Knochen, überprüft werden.

Neben den präsentierten Ergebnissen konnte durch die *MRS*-Analysen zudem gezeigt werden, dass analog zu den *XRD*-Ergebnissen mit steigenden La-Gehalten einige Banden schwächer werden und sogar verschwinden, während andere, die anhand der Lanthanphosphatreferenz identifiziert werden konnten, erst entstehen. Besonders auffällig ist dabei eine Metall-OH-Schwingung bei ca. 3570 cm^{-1} . Diese relativ starke Schwingung des *HAp* ist bei dem Na-*HAp* mit etwa 9 Gew.-% La bereits nahezu verschwunden. Bei den Proben mit höheren La-Anteilen ist sie nicht mehr nachweisbar. Chemisch lässt sich dies erklären, indem durch die Dotierung des *HAp* mit La eine Ladungsveränderung durch Transformation der OH^- -Ionen zu O^{2-} -Ionen stattfindet [200]. Unter der Annahme, dass eine Lanthananreicherung nur so lange in die *HAp*-Struktur stattfinden kann, wie Hydroxidionen zum Ladungsausgleich vorhanden sind, sollte sich nach Einlagerung der maximalen Menge eine zweite Verbindung bilden, was auch durch die Identifizierung des Lanthanphosphats sowohl mittels *XRD* als auch durch *MRS* gezeigt wurde [191].

6.4 Vergleich der Ergebnisse der Korrosionsstudie

Der zweite große Block der Studie war die Untersuchung des Korrosionsverhaltens einer *Mg20La*-Legierung (exakter $\omega(\text{La}) = 22.2\text{ Gew.-%}$, bestimmt mit *ICP-OES*) in verschiedenen physiologischen Flüssigkeiten. Konkret wurde jeweils ein Block dieser Legierung für 1 und 7 Tage in *Ringer*, *HBSS* und *DMEM* eingelegt und die korrodierten Blöcke (nach 1 Tag) sowie die Korrosionsmedien und entstandenen Korrosionsprodukte (nach 7 Tagen) mit *XRD*, *MRS* und *ICP-OES* untersucht. Die dabei erzielten Ergebnisse sollen im Folgenden kurz verglichen und diskutiert werden.

Die *XRD*-Analyse der Ausgangslegierung hat gezeigt, dass $\text{Mg}_{17}\text{La}_2$ gemäß des Mg-La-Phasendiagramms als Hauptphase vorliegt [139]. Daneben konnte eine weitere Mischkristallphase identifiziert sowie weitere wenige nicht bestimmbare Reflexe gefunden

werden. Dies deutet auf eine vermeintliche Inhomogenität der Legierung hin, was ebenfalls durch ein *EDX*-Mapping bestätigt werden konnte [191]. Inhomogene Materialien haben zum Teil erheblich variierende, nicht reproduzierbare Eigenschaften, was bei klinischen Studien zwingend und auch für aussagekräftige *in vitro*-Studien möglichst vermieden werden sollte. Für das hier durchgeführte Modellexperiment spielt die Inhomogenität eine untergeordnete Rolle, allerdings lässt sich schon jetzt sagen, dass die Legierung, zumindest in dieser Form, ungeeignet für eine praktische Anwendung wäre.

Die nach einem Tag entnommenen Blöcke wurden nach dem Trocknen mit *LM* und *XRD* untersucht. Die Aufnahmen der Blöcke sind in Abb. 6.6 dargestellt.

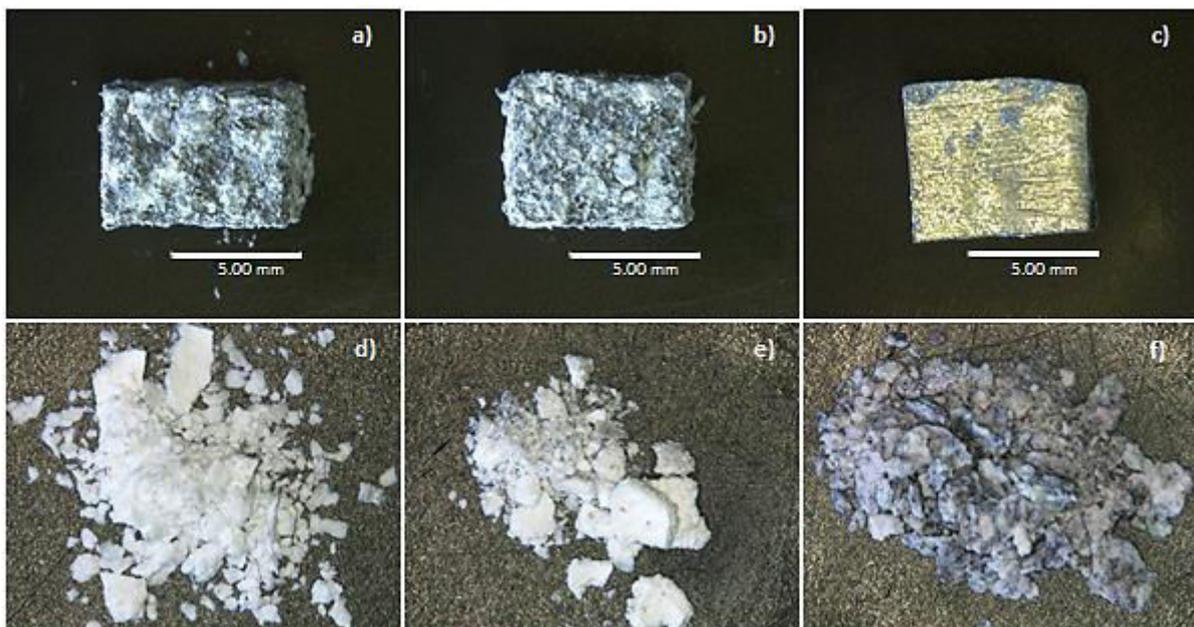


Abb. 6.6: *LM*-Aufnahmen der Legierung nach 1 Tag (a-c) und der Niederschläge nach 7 Tagen Korrosionszeit (d-f). Von links nach rechts: *Ringer*, *HBSS*, *DMEM* [191].

Rein optisch lässt sich bereits erkennen, dass die Ausgangslegierung in *Ringer* und *HBSS* eine deutliche Korrosion erfahren hat. Neben der veränderten Farbgebung ins Weiße, was auf eine Bildung von $\text{Mg}(\text{OH})_2$ hindeutet (siehe 4.3.1), ist ebenfalls eine deutliche Rauheit zu beobachten [51]. Dahingegen scheint die Legierung in *DMEM* nahezu keiner Korrosion unterlegen zu sein. Die Oberfläche ist noch sehr glatt und es lässt sich auch keine Bildung von Korrosionsprodukten feststellen. Die Ergebnisse der *XRD*-Analyse, dargestellt in Abb. 6.7, bestätigen die optischen Beobachtungen.

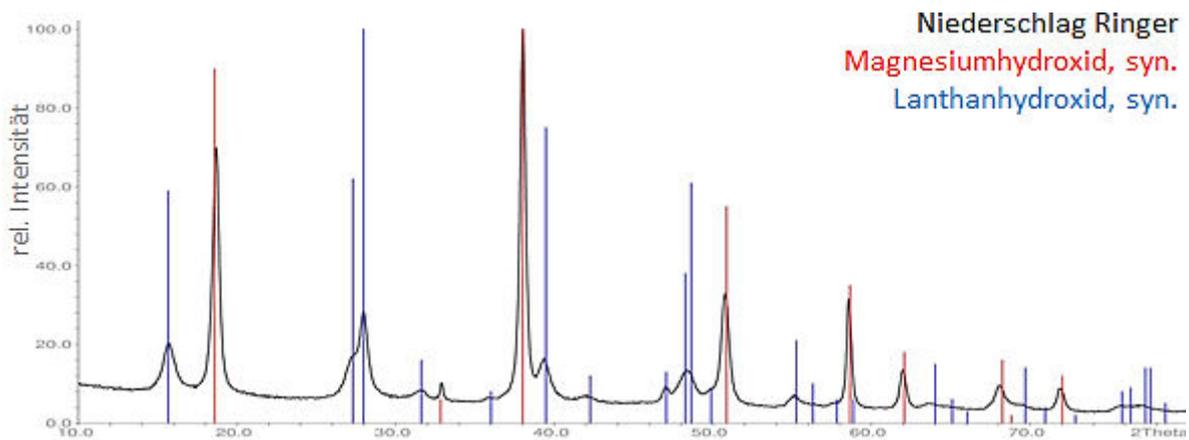


Abb. 6.7: Diffraktogramm der Legierung in *Ringer* nach 1 Tag Korrosionszeit [191].

Sowohl bei dem *Ringer*- als auch dem *HBSS*-Block können auf der Oberfläche $\text{Mg}(\text{OH})_2$ und $\text{La}(\text{OH})_3$ identifiziert werden. Die Oberfläche des *DMEM*-Blocks entspricht hingegen noch der Ausgangslegierung [191]. Somit scheint sich das Korrosionsverhalten in *DMEM* signifikant von den anderen Lösungen zu unterscheiden, was sich mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie deckt [77]. *DMEM* unterscheidet sich insbesondere durch die hohen Zuckergehalte und das Vorhandensein von Aminosäuren und Vitaminen von den anderen beiden Medien. Dementsprechend ist ein Unterschied im Korrosionsverhalten gegenüber einer Lösung, die nur Salze (*Ringer*) bzw. Salze und geringe Mengen Glukose (*HBSS*) enthält, naheliegend [201].

Das unterschiedliche Korrosionsverhalten zeigt sich ebenfalls bei der *LM*- und *XRD*-Analyse der Korrosionsprodukte sowie bei den *OES*-Analysen der aufgeschlossenen Niederschläge und Korrosionsmedien. Nach 7 Tagen ist in allen physiologischen Flüssigkeiten der ursprüngliche Legierungsblock korrodiert. Dabei lassen sich erneut sowohl optisch als auch durch *XRD* Unterschiede zwischen *Ringer* bzw. *HBSS* und *DMEM* feststellen. Neben den bereits nachgewiesenen Korrosionsprodukten $\text{Mg}(\text{OH})_2$ und $\text{La}(\text{OH})_3$ konnten beim Niederschlag vom *DMEM* eindeutig Spuren der Ausgangsphase $\text{Mg}_{17}\text{La}_2$ identifiziert werden [191]. Die *LM*-Aufnahme des *DMEM*-Niederschlags (Abb. 6.7f) unterscheidet sich zudem optisch durch eine Graufärbung deutlich von den anderen beiden Niederschlägen (Abb. 6.7d und Abb. 6.7e). Das unterschiedliche Korrosionsverhalten der Legierung in *DMEM* hat somit nachweislich Auswirkungen auf die entstehenden Korrosionsprodukte.

Zuletzt wurden noch die Niederschläge in konz. Salpetersäure aufgeschlossen und zusammen mit den Korrosionsmedien mit *ICP-OES* untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abb. 6.8 und Tab. 6.4 aufgeführt.

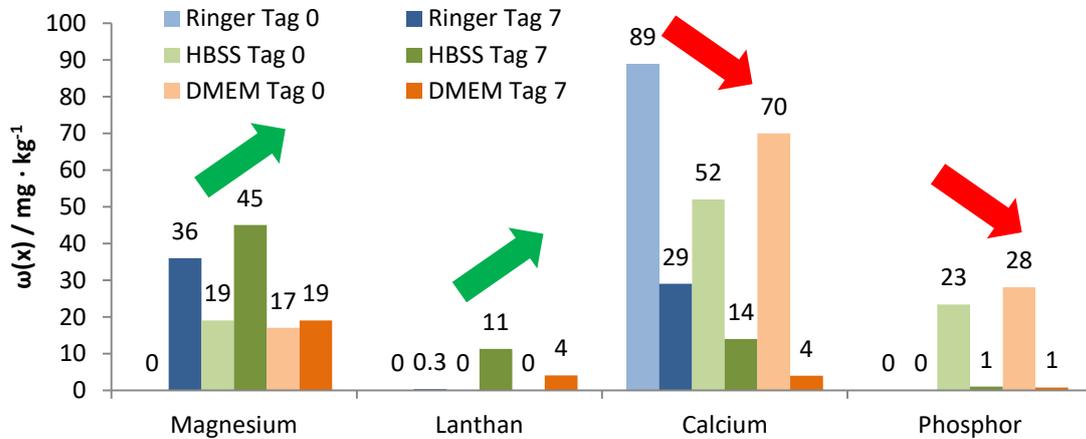


Abb. 6.8: Veränderung der ZSS der Korrosionsmedien (modifiziert nach [191]).

Die Mg- und La-Gehalte in den Medien nahmen mit Ablauf der Korrosion erwartungsgemäß zu, wobei gleichzeitig eine Abnahme der Ca- und P-Gehalte erfolgte. Obwohl weder Ca- noch P-Verbindungen durch die *XRD*- oder *MRS*-Analysen festgestellt werden konnten, liegen beide Elemente im Spurenbereich der Niederschläge vor, wie die *OES*-

Tab. 6.4: ZSS der Korrosionsprodukte [191]

	Ringer	HBSS	DMEM
Mg	25	26	29
La	7.0	7.0	8.0
P	-	0.36	0.10
Ca	0.19	0.44	0.28

Analyse der Korrosionsprodukte gezeigt hat. Wie in Abschnitt 4.3.2 bereits ausführlich diskutiert wurde, ist das Calcium höchst-wahrscheinlich als Calciumcarbonat ausgefallen, jedoch sind bei dieser Studie die Anteile im Korrosionsprodukt deutlich niedriger, so dass ein Nachweis mit *XRD* und *MRS* nicht möglich war. Gleiches gilt für Phosphor, welcher vermutlich als Lanthanphosphat ausgefallen ist. Die starke Tendenz der Bildung von CaCO_3 und LaPO_4 zeigt deutlich, dass bei der Anwendung von Mg-*SEE*-Legierungen als Implantatmaterial ein Einbau beider schwerlöslichen Verbindungen in das mit der Zeit neu entstehende Knochengerüst naheliegend ist. Mit leistungsstarken Analyseverfahren, wie die *XPS* oder *XANES*, könnte diese Annahme anhand eines *ex vivo*-Experiments untersucht werden.

6.5 Fazit und Ausblick

Die umfangreiche Charakterisierung der synthetisierten Reinverbindungen hat gezeigt, dass unter Standardbedingungen lediglich eine Fällung von Lanthanphosphat möglich ist. Dieses zeigte durch *XRD*-Analysen zudem eine teilamorphe Struktur, die erst durch Calcinierung kristallin wurde. In Bezug auf reale Probensysteme kann daher die Annahme getroffen werden, dass auch bei der Korrosion von Implantaten in P-haltigen Körperflüssigkeiten die Bildung von (leichten) *SEE*-Phosphaten naheliegend ist. Dies sollte aber durch eine weitere Studie mit an den Organismus angepassten Fällungsbedingungen und weiteren *SEE*-Ausgangsverbindungen überprüft werden.

Durch *XRD*- und *MRS*-Analysen konnte gezeigt werden, dass *HAp* mit unterschiedlichen La-Dotierungen erfolgreich hergestellt wurden. Dabei konnten mit beiden Techniken signifikante Veränderungen in den Diffraktogrammen und Spektren festgestellt werden. Im Falle der *MRS*-Analyse war es sogar möglich, eine mathematische Korrelation des Substitutionsgrads mit dem Messsignal zu entwickeln. Für die Überprüfung der Anwendbarkeit bei Realproben sollten aber noch weitere Untersuchungen mit anderen *SEE*, weiteren Matrixbestandteilen und zusätzlichen Substitutionsgraden durchgeführt werden.

Das *in vitro*-Korrosionsexperiment hat gezeigt, dass die Korrosion einer *MgLa*-Legierung maßgeblich durch die Wahl des Korrosionsmediums beeinflusst wird. Ringerlösung und *HBSS* haben während der Versuchsdauer von 1 Woche ein sehr ähnliches Korrosionsverhalten gezeigt, wohingegen das Verhalten bei *DMEM* sowohl im Ablauf als auch hinsichtlich der gebildeten Korrosionsprodukte deutlich unterschiedlich war. Neben der chemischen und biologischen Zusammensetzung der Korrosionsflüssigkeit sollten in folgenden Studien weitere Einflussfaktoren, wie die Temperatur, pO_2 , pCO_2 sowie die Anwesenheit von Mikroorganismen untersucht werden.

Bei zukünftigen Arbeiten wäre darüber hinaus auch die Anwendung weitere Messtechniken sinnvoll. Für die Aufklärung möglicher Strukturen empfehlen sich dabei aufwendige, aber leistungsstarke *XPS*- und *XANES*-Analysen. Für die Anwendung bei Realproben wäre die Entwicklung einer aussagekräftigen *IR*-Methode ebenfalls sinnvoll. Zudem sollten sowohl bei der Fällung als auch den Korrosionsstudien weitere Versuchsparameter dem realen Probensystem „lebender Organismus“ angepasst werden.

7

Gesamtfazit der Dissertation

Aus der Motivation dieser Dissertation, Beiträge zur Untersuchung der *in-vitro*-Studien und Tierexperimente zu leisten, resultierten in den letzten Jahren viele erfolgreiche Forschungsprojekte mit mehreren Kooperationspartnern und Institutionen. Neben der erfolgreichen Charakterisierung der variierenden und anspruchsvollen Probensysteme konnten zahlreiche Erkenntnisse über das Korrosionsverhalten biodegradierbarer Mg-Legierungen gewonnen werden. Dabei wurde zudem die komplexe Herausforderung der akkuraten Bestimmung von *SEE* in wechselnden Matrices zufriedenstellend bewerkstelligt.

Die im Zuge der Dissertation erzielten Forschungsergebnisse im Bereich der biodegradierbaren Implantatmaterialien tragen effektiv zum Erkenntnisgewinn in diesem hochaktuellen Themengebiet bei. Die Aktualität und Sinnhaftigkeit konnte durch die Publikationen in zwei angesehenen Fachjournals sowie durch zahlreiche Konferenzbeiträge auf nationaler und internationaler Ebene in Form von Vorträgen, Konferenzveröffentlichungen und Postern gezeigt werden. Weiterhin konnten alle Ergebnisse sowohl chemisch als auch durch Vergleichsstudien anderer Forschergruppen plausibel erklärt und belegt werden.

Des Weiteren tragen die in dieser Arbeit entwickelten Methoden und erzielten Ergebnisse dazu bei, als Basis für zukünftige Forschungsarbeiten zu dienen. Die detailliert beschriebenen und validierten Methoden lassen sich neben der Anwendung im Themengebiet der biodegradierbaren Mg-Legierungen ebenfalls auf andere Forschungsbereiche übertragen. Darüber hinaus haben sich für alle bearbeiteten Teilprojekte neue, interessante Themenfelder eröffnet, deren Untersuchung das Verständnis über das Korrosionsverhalten oder die Einsatzmöglichkeiten der Implantatmaterialien fördern würde. Zudem eignet sich das spannende Themengebiet durch die hohe Praxisnähe hervorragend, um wissbegierigen Studenten durch eine Vielzahl an Techniken und Methoden tiefgreifende Kenntnisse der chemischen Analytik zu vermitteln, was auch während der Anfertigung dieser Arbeit getan wurde.

8

Literaturverzeichnis

- [1] National Institute on Aging, National Institutes of Health, *Global Health and Aging*, http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf **2011**.
- [2] O. Demontiero, C. Vidal, G. Duque, *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* **2012**, 4 (2), 61 – 76. DOI: 10.1177/1759720X11430858.
- [3] J. C. Wang, M. Bennett, *Circulation research* **2012**, 111 (2), 245 – 259.
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261388.
- [4] P. K. Bowen, J. Drelich, J. Goldman, *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* **2013**, 25 (18), 2577 – 2582. DOI: 10.1002/adma.201300226.
- [5] G. Manivasagam, S. Suwas, *Materials Science and Technology* **2014**, 30 (5), 515 – 520.
DOI: 10.1179/1743284713Y.0000000500.
- [6] M. Schinhammer, A. C. Hänni, J. F. Löffler, P. J. Uggowitzer, *Acta biomaterialia* **2010**, 6 (5), 1705 – 1713. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.07.039.
- [7] F. Witte, T. Calliess, H. Windhagen, *Der Orthopäde* **2008**, 37 (2), 125 – 130.
DOI: 10.1007/s00132-008-1193-9.
- [8] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, *Gesetz über Medizinprodukte: MPG* **2002**.
- [9] K. B. Hellman, in *Tissue engineering: [proceedings of the 2nd International Conference on Tissue Engineering, held in Crete, Greece, May 22 - 27 2005 ; as part of the Aegean Conference series]*, Vol. 585, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 585 (Eds: J. P. Fisher), Springer Science+Business Media. New York **2006**.
- [10] G. Song, *Corrosion Science* **2007**, 49 (4), 1696 – 1701.
DOI: 10.1016/j.corsci.2007.01.001.
- [11] P. Wan, L. Tan, K. Yang, *Journal of Materials Science & Technology* **2016**, 32 (9), 827 – 834. DOI: 10.1016/j.jmst.2016.05.003.
- [12] A. Witecka, A. Yamamoto, J. Idaszek, A. Chlanda, W. Świążzkowski, *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* **2016**, 144, 284 – 292. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.021.
- [13] Y. Zheng, *Magnesium alloys as degradable biomaterials*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York **2015**.
- [14] J. M. Anderson, A. K. McNally, *Seminars in immunopathology* **2011**, 33 (3), 221 – 233.
DOI: 10.1007/s00281-011-0244-1.
- [15] M. Saini, Y. Singh, P. Arora, V. Arora, K. Jain, *World journal of clinical cases* **2015**, 3 (1), 52 – 57. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.52.

- [16] L. Hou, Z. Li, Y. Pan, L. Du, X. Li, Y. Zheng, L. Li, *Progress in Natural Science: Materials International* **2014**, 24 (5), 466 – 471. DOI: 10.1016/j.pnsc.2014.09.002.
- [17] G.-L. Song, *Corrosion of magnesium alloys*, Woodhead Publishing in materials, Woodhead Pub, Oxford, Philadelphia **2011**.
- [18] F. Feyerabend, J. Fischer, J. Holtz, F. Witte, R. Willumeit, H. Drücker, C. Vogt, N. Hort, *Acta biomaterialia* **2010**, 6 (5), 1834 – 1842. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.024.
- [19] J. KUBÁSEK, D. VOJTĚCH, *Transactions of Nonferrous Metals Society of China* **2013**, 23 (5), 1215 – 1225. DOI: 10.1016/S1003-6326(13)62586-8.
- [20] L. Yang, L. Ma, Y. Huang, F. Feyerabend, C. Blawert, D. Höche, R. Willumeit-Römer, E. Zhang, K. U. Kainer, N. Hort, *Materials Science and Engineering: C* **2017**, 75, 1351 – 1358. DOI: 10.1016/j.msec.2017.03.010.
- [21] J. Zhang, C. Xu, Y. Jing, S. Lv, S. Liu, D. Fang, J. Zhuang, M. Zhang, R. Wu, *Scientific reports* **2015**, 5, 13933. DOI: 10.1038/srep13933.
- [22] A. M. Panichev, *Achievements in the Life Sciences* **2015**, 9 (2), 95 – 103. DOI: 10.1016/j.als.2015.12.001.
- [23] C. Vogt, K. Vano-Herrera, F. Zimmermann, *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2016**, 4. DOI: 10.3389/conf.FBIOE.2016.01.01376.
- [24] U.S. Food & Drug Administration, *Implants and Prosthetics*, <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/> **2015**.
- [25] B. Guillaume, *Morphologie bulletin de l'Association des anatomistes* **2016**, 100 (331), 189 – 198. DOI: 10.1016/j.morpho.2016.02.002.
- [26] A. C. Hänzi, A. Metlar, M. Schinhammer, H. Aguib, T. C. Lüth, J. F. Löffler, P. J. Uggowitzer, *Materials Science and Engineering: C* **2011**, 31 (5), 1098 – 1103. DOI: 10.1016/j.msec.2011.03.012.
- [27] C. Plaaß, C. Modrejewski, S. Ettinger, Y. Noll, L. Claassen, K. Daniilidis, L. Belenko, H. Windhagen, C. Stukenborg-Colsman, *Fuß & Sprunggelenk* **2015**, 13 (3), 148 – 155. DOI: 10.1016/j.fuspru.2015.06.015.
- [28] H. Waizy, J.-M. Seitz, J. Reifenrath, A. Weizbauer, F.-W. Bach, A. Meyer-Lindenberg, B. Denkena, H. Windhagen, *J Mater Sci* **2013**, 48 (1), 39 – 50. DOI: 10.1007/s10853-012-6572-2.
- [29] Y. F. Zheng, X. N. Gu, F. Witte, *Materials Science and Engineering: R: Reports* **2014**, 77, 1 – 34. DOI: 10.1016/j.mser.2014.01.001.

- [30] A. Gabriel, G. P. Maxwell, *Clinics in plastic surgery* **2015**, *42 (4)*, 399 – 404.
DOI: 10.1016/j.cps.2015.06.015.
- [31] L. Kumari, K. Narsaiah, M. K. Grewal, R. K. Anurag, *Trends in Food Science & Technology* **2015**, *43 (2)*, 144 – 161. DOI: 10.1016/j.tifs.2015.02.005.
- [32] S. Agarwal, J. Curtin, B. Duffy, S. Jaiswal, *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* **2016**, *68*, 948 – 963. DOI: 10.1016/j.msec.2016.06.020.
- [33] M. P. Staiger, A. M. Pietak, J. Huadmai, G. Dias, *Biomaterials* **2006**, *27 (9)*, 1728 – 1734.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.003.
- [34] J. Wang, J. Tang, P. Zhang, Y. Li, J. Wang, Y. Lai, L. Qin, *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* **2012**, *100 (6)*, 1691 – 1701.
DOI: 10.1002/jbm.b.32707.
- [35] J. Nagels, M. Stokdijk, P. M. Rozing, *Journal of shoulder and elbow surgery* **2003**, *12 (1)*, 35 – 39. DOI: 10.1067/mse.2003.22.
- [36] M. Z. Ibrahim, A. A.D. Sarhan, F. Yusuf, M. Hamdi, *Journal of Alloys and Compounds* **2017**, *714*, 636 – 667. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.04.231.
- [37] G. Ryan, A. Pandit, D. P. Apatsidis, *Biomaterials* **2006**, *27 (13)*, 2651 – 2670.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.12.002.
- [38] B. Vamsi Krishna, W. Xue, S. Bose, A. Bandyopadhyay, *JOM* **2008**, *60 (5)*, 45 – 48.
DOI: 10.1007/s11837-008-0059-2.
- [39] C. Lhotka, T. Szekeres, I. Steffan, K. Zhuber, K. Zweymüller, *J. Orthop. Res.* **2003**, *21 (2)*, 189 – 195. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00152-3.
- [40] R. Waksman, R. Pakala, P. K. Kuchulakanti, R. Baffour, D. Hellings, R. Seabron, F. O. Tio, E. Wittchow, S. Hartwig, C. Harder, R. Rohde, B. Heublein, A. Andreae, K.-H. Waldmann, A. Haverich, *Catheterization and cardiovascular interventions official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* **2006**, *68 (4)*, 607-17; discussion 618-9. DOI: 10.1002/ccd.20727.
- [41] H. Windhagen, K. Radtke, A. Weizbauer, J. Diekmann, Y. Noll, U. Kreimeyer, R. Schavan, C. Stukenborg-Colsman, H. Waizy, *Biomedical engineering online* **2013**, *12*, 62.
DOI: 10.1186/1475-925X-12-62.
- [42] W. Ding, *Regenerative biomaterials* **2016**, *3 (2)*, 79 – 86. DOI: 10.1093/rb/rbw003.
- [43] D. Persaud-Sharma, A. McGoron, *Journal of biomimetics, biomaterials, and tissue engineering* **2012**, *12*, 25 – 39. DOI: 10.4028/www.scientific.net/JBBTE.12.25.

- [44] C. C. Chen, J. Y. Chueh, H. Tseng, H. M. Huang, S. Y. Lee, *Biomaterials* **2003**, *24* (7), 1167 – 1173.
- [45] L. Mao, L. Shen, J. Chen, X. Zhang, M. Kwak, Y. Wu, R. Fan, L. Zhang, J. Pei, G. Yuan, C. Song, J. Ge, W. Ding, *Scientific reports* **2017**, *7*, 46343. DOI: 10.1038/srep46343.
- [46] D. Arcos, M. Vallet-Regí, *Acta Materialia* **2013**, *61* (3), 890 – 911.
DOI: 10.1016/j.actamat.2012.10.039.
- [47] P. Ducheyne, L. L. Hench, A. Kagan, M. Martens, A. Bursens, J. C. Mulier, *Journal of biomedical materials research* **1980**, *14* (3), 225 – 237. DOI: 10.1002/jbm.820140305.
- [48] H. Yoshikawa, N. Tamai, T. Murase, A. Myoui, *Journal of the Royal Society, Interface* **2009**, *6 Suppl 3*, S341-8. DOI: 10.1098/rsif.2008.0425.focus.
- [49] B. Guo, P. X. Ma, *Sci. China Chem.* **2014**, *57* (4), 490 – 500. DOI: 10.1007/s11426-014-5086-y.
- [50] K. Vano-Herrera, C. Vogt, *J. Raman Spectrosc.* **2017**. DOI: 10.1002/jrs.5111.
- [51] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 101st ed., de Gruyter, Berlin **1995**.
- [52] G. Jander, E. Blasius, J. Strähle, E. Schweda, R. Rossi, *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*, 16th ed., Hirzel, Stuttgart **2006**.
- [53] R. Swaminathan, *The Clinical biochemist. Reviews* **2003**, *24* (2), 47 – 66.
- [54] Institute of Medicine (U.S.), *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*, National Academy Press, Washington, D.C. **1999**.
- [55] J. Vormann, *Molecular Aspects of Medicine* **2003**, *24* (1-3), 27 – 37.
DOI: 10.1016/S0098-2997(02)00089-4.
- [56] F. Witte, V. Kaese, H. Haferkamp, E. Switzer, A. Meyer-Lindenberg, C. J. Wirth, H. Windhagen, *Biomaterials* **2005**, *26* (17), 3557 – 3563.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.09.049.
- [57] B07 Committee, *Practice for Codification of Certain Zinc, Tin and Lead Die Castings*, ASTM International, West Conshohocken, PA **2005**.
- [58] N. Hort, Y. Huang, D. Fechner, M. Störmer, C. Blawert, F. Witte, C. Vogt, H. Drücker, R. Willumeit, K. U. Kainer, F. Feyerabend, *Acta biomaterialia* **2010**, *6* (5), 1714 – 1725.
DOI: 10.1016/j.actbio.2009.09.010.

- [59] Z. Liu, R. Schade, B. Luthringer, N. Hort, H. Rothe, S. Müller, K. Liefeth, R. Willumeit-Römer, F. Feyerabend, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2017**, *2017* (3), 1 – 14. DOI: 10.1155/2017/8091265.
- [60] F. Witte, N. Hort, C. Vogt, S. Cohen, K. U. Kainer, R. Willumeit, F. Feyerabend, *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **2008**, *12* (5-6), 63 – 72.
DOI: 10.1016/j.cossms.2009.04.001.
- [61] J. Hofstetter, E. Martinelli, S. Pogatscher, P. Schmutz, E. Povoden-Karadeniz, A. M. Weinberg, P. J. Uggowitzer, J. F. Löffler, *Acta biomaterialia* **2015**, *23*, 347 – 353.
DOI: 10.1016/j.actbio.2015.05.004.
- [62] P. Maier, F. Zimmermann, M. Rinne, G. Szakács, N. Hort, C. Vogt, *Materials and Corrosion* **2017**, *24*, 523. DOI: 10.1002/maco.201709502.
- [63] Y. Yan, Y. Kang, D. Li, K. Yu, T. Xiao, Y. Deng, H. Dai, Y. Dai, H. Xiong, H. Fang, *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* **2017**, *74*, 582 – 596.
DOI: 10.1016/j.msec.2016.12.132.
- [64] ASM International, *Corrosion: Fundamentals, testing and prevention*, ASM handbook, / prepared under the direction of the ASM International Handbook Committee ; Vol. 13A, ASM International, Materials Park, Ohio **2003**.
- [65] G.-L. Song, *Corrosion prevention of magnesium alloys*, Woodhead Publishing, Oxford **2013**.
- [66] *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (35), 12862. DOI: 10.1021/ja906434c.
- [67] C. J. Brown, S. R. N. Chenery, B. Smith, C. Mason, A. Tomkins, G. J. Roberts, L. Sserunjogi, J. V. Tiberindwa, *Archives of oral biology* **2004**, *49* (9), 705 – 717.
DOI: 10.1016/j.archoralbio.2004.04.008.
- [68] B. Wei, Y. Li, H. Li, J. Yu, B. Ye, T. Liang, *Ecotoxicology and environmental safety* **2013**, *96*, 118 – 123. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2013.05.031.
- [69] G. Wengler, G. Wengler, A. Koschinski, *The Journal of general virology* **2007**, *88* (Pt 11), 3018 – 3026. DOI: 10.1099/vir.0.83146-0.
- [70] *Corrosion Prevention of Magnesium Alloys*, Elsevier **2013**.
- [71] J. Meng, W. Sun, Z. Tian, X. Qiu, D. Zhang, in *Corrosion Prevention of Magnesium Alloys*, Elsevier **2013**.
- [72] Y.-P. Jia, B.-Y. Ma, X.-W. Wei, Z.-Y. Qian, *Chinese Chemical Letters* **2017**, *28* (4), 691 – 702. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.01.021.

- [73] Y. Li, L. Liu, P. Wan, Z. Zhai, Z. Mao, Z. Ouyang, D. Yu, Q. Sun, L. Tan, L. Ren, Z. Zhu, Y. Hao, X. Qu, K. Yang, K. Dai, *Biomaterials* **2016**, *106*, 250 – 263.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.031.
- [74] A. H. Martinez Sanchez, B. J. C. Luthringer, F. Feyerabend, R. Willumeit, *Acta biomaterialia* **2015**, *13*, 16 – 31. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.11.048.
- [75] Z. Tang, H. Huang, J. Niu, L. Zhang, H. Zhang, J. Pei, J. Tan, G. Yuan, *Materials & Design* **2017**, *117*, 84 – 94. DOI: 10.1016/j.matdes.2016.12.075.
- [76] E. Zhang, H. Chen, F. Shen, *Journal of materials science. Materials in medicine* **2010**, *21* (7), 2151 – 2163. DOI: 10.1007/s10856-010-4070-0.
- [77] H. Drücker, Korrosionsverhalten bioresorbierbarer Magnesiumlegierungen in vitro und in vivo, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover **2015**.
- [78] X. N. Gu, Y. F. Zheng, L. J. Chen, *Biomedical materials (Bristol, England)* **2009**, *4* (6), 65011. DOI: 10.1088/1748-6041/4/6/065011.
- [79] Z. ZHEN, T.-f. XI, Y.-f. ZHENG, *Transactions of Nonferrous Metals Society of China* **2013**, *23* (8), 2283 – 2293. DOI: 10.1016/S1003-6326(13)62730-2.
- [80] N. Angrisani, J. Reifenrath, F. Zimmermann, R. Eifler, A. Meyer-Lindenberg, K. Vano-Herrera, C. Vogt, *Acta biomaterialia* **2016**, *44*, 355 – 365.
DOI: 10.1016/j.actbio.2016.08.002.
- [81] S. Chen, L. Tan, B. Zhang, Y. Xia, K. Xu, K. Yang, *Journal of Materials Science & Technology* **2017**, *33* (5), 469 – 474. DOI: 10.1016/j.jmst.2016.09.011.
- [82] C. Vogt, K. Bechstein, S. Gruhl, M. Lange, H. Drücker, F. Witte, J. Vogt, *International Conference on Magnesium Alloys and their Applications* **2010**, 1162 – 1174.
- [83] Y. F. Wu, Y. M. Wang, Y. B. Jing, J. P. Zhuang, J. L. Yan, Z. K. Shao, M. S. Jin, C. J. Wu, Y. Zhou, *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* **2017**, *158*, 147 – 156.
DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.06.031.
- [84] J. S. Kriegshauser, A. C. Silva, R. G. Paden, M. He, M. R. Humphreys, S. I. Zell, Y. Fu, T. Wu, *Academic radiology* **2016**, *23* (8), 969 – 976. DOI: 10.1016/j.acra.2016.03.009.
- [85] F. M. Musteata, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2013**, *45*, 154 – 168.
DOI: 10.1016/j.trac.2012.11.012.
- [86] E. Yaghini, H. D. Turner, A. M. Le Marois, K. Suhling, I. Naasani, A. J. MacRobert, *Biomaterials* **2016**, *104*, 182 – 191. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.014.

- [87] *Instrumentelle analytische Chemie: Verfahren, Anwendungen, Qualitätssicherung*, 1st ed. (Eds: K. Cammann), Spektrum Akad. Verl., Heidelberg **2010**.
- [88] N. Kläntschi, *Elementanalytik: Instrumenteller Nachweis und Bestimmung von Elementen und deren Verbindungen*, Spektrum Analytik, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- [89] D. A. Skoog, J. J. Leary, *Instrumentelle Analytik: Grundlagen - Geräte - Anwendungen*, Springer-Lehrbuch, Springer, Berlin, Heidelberg **1996**.
- [90] L. Spiess, *Moderne Röntgenbeugung: Röntgendiffraktometrie für Materialwissenschaftler, Physiker und Chemiker*, 2nd ed., Studium, Vieweg + Teubner, Wiesbaden **2009**.
- [91] V. A. Fassel, *Z. Anal. Chem.* **1986**, 324 (6), 511 – 518. DOI: 10.1007/BF00470406.
- [92] Deutsches Institut für Normung, *Chemische Analytik: Verfahren der Standardaddition ; Verfahren, Auswertung, mit CD-ROM*, 2013rd ed., Deutsche Norm, DIN 32633, Beuth, Berlin **2013**.
- [93] Deutsches Institut für Normung, *Kalibrierung von Analysenverfahren: Lineare Kalibrierfunktion (A 51)*, 2015th ed., Deutsche Normen, DIN 38402-51, Beuth, Berlin **2015**.
- [94] G. G. Guilbault, M. Hjelm, *Pure and Applied Chemistry* **1989**, 61 (9). DOI: 10.1351/pac198961091657.
- [95] Y. Huang, R. Shi, W. Gee, R. Bonderud, *Bioanalysis* **2012**, 4 (3), 271 – 279. DOI: 10.4155/bio.11.315.
- [96] M. W. Blades, G. Horlick, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **1981**, 36 (9), 881 – 900. DOI: 10.1016/0584-8547(81)80080-8.
- [97] S. H. Tan, G. Horlick, *J. Anal. At. Spectrom.* **1987**, 2 (8), 745. DOI: 10.1039/ja9870200745.
- [98] G. C.-Y. Chan, G. M. Hieftje, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **2008**, 63 (3), 355 – 366. DOI: 10.1016/j.sab.2007.12.009.
- [99] E. H. Larsen, S. Stürup, *J. Anal. At. Spectrom.* **1994**, 9 (10), 1099 – 1105. DOI: 10.1039/JA9940901099.
- [100] H. Wiltsche, M. Winkler, P. Tirk, *J. Anal. At. Spectrom.* **2015**, 30 (10), 2223 – 2234. DOI: 10.1039/C5JA00237K.

- [101] M. Karadjov, N. Velitchkova, O. Veleva, S. Velichkov, P. Markov, N. Daskalova, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **2016**, *119*, 76 – 82.
DOI: 10.1016/j.sab.2016.03.011.
- [102] N. Daskalova, Boevski, IV., *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **1999**, *54* (7), 1099 – 1122. DOI: 10.1016/S0584-8547(99)00043-9.
- [103] Analytik Jena AG, *High-Resolution Array ICP-OES PlasmaQuant® PQ 9000*, https://www.analytik-jena.de/fileadmin/content/pdf_analytical_instrumentation/ICP/ICP-OS/Br_PlasmaQuant_en.pdf **2016**.
- [104] M. Krachler, R. Alvarez-Sarandes, *Microchemical Journal* **2016**, *125*, 196 – 202.
DOI: 10.1016/j.microc.2015.11.028.
- [105] Inorganic Ventures Inc., *Spectral Interference: Types, Avoidance and Correction: ICP Operations Guide: Part 8*, <https://www.inorganicventures.com/spectral-interference-types-avoidance-and-correction>.
- [106] E. Hecht, *Optik*, 5th ed., Oldenbourg, München **2009**.
- [107] SPECTRO Analytical Instruments GmbH, *SPECTRO ARCOS - ICP-OES Spektrometer*, http://www.spectro.de/-/media/ametekspectro/documents/brochure/spectroarcos2_brochure__final_deu_web0.pdf **2015**.
- [108] J. S. Becker, *Inorganic Mass Spectrometry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK **2007**.
- [109] A. R. Date, A. L. Gray, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **1983**, *38* (1-2), 29 – 37. DOI: 10.1016/0584-8547(83)80100-1.
- [110] Y. Deng, X. Wu, Y. Tian, Z. Zou, X. Hou, X. Jiang, *Microchemical Journal* **2017**, *132*, 401 – 405. DOI: 10.1016/j.microc.2017.02.024.
- [111] E. H. Evans, J. J. Giglio, *J. Anal. At. Spectrom.* **1993**, *8* (1), 1.
DOI: 10.1039/ja9930800001.
- [112] R. Thomas, *Practical guide to ICP-MS: A tutorial for beginners*, 3rd ed., Practical spectroscopy, Vol. 38, CRC Press, Boca Raton, Fla. **2013**.
- [113] S. D'Illo, F. Petrucci, M. D'Amato, M. Di Gregorio, O. Senofonte, N. Violante, *Analytica chimica acta* **2008**, *624* (1), 59 – 67. DOI: 10.1016/j.aca.2008.06.024.
- [114] V. Dufailly, L. Noël, T. Guérin, *Analytica chimica acta* **2006**, *565* (2), 214 – 221.
DOI: 10.1016/j.aca.2006.02.046.

- [115] F. A. de Oliveira, A. T. de Abreu, N. de Oliveira Nascimento, R. E. S. Froes-Silva, Y. Antonini, H. A. Nalini, J. C. de Lena, *Talanta* **2017**, *162*, 488 – 494.
DOI: 10.1016/j.talanta.2016.10.058.
- [116] D. Pick, M. Leiterer, J. W. Einax, *Microchemical Journal* **2010**, *95* (2), 315 – 319.
DOI: 10.1016/j.microc.2010.01.008.
- [117] R. C. Machado, C. D.B. Amaral, D. Schiavo, J. A. Nóbrega, A. R. A. Nogueira, *Microchemical Journal* **2017**, *130*, 271 – 275. DOI: 10.1016/j.microc.2016.09.011.
- [118] N. Yamada, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **2015**, *110*, 31 – 44.
DOI: 10.1016/j.sab.2015.05.008.
- [119] M. P. Balogh, *LCGC North America* **2004** (22).
- [120] L. A. Simpson, R. Hearn, S. Merson, T. Catterick, *Talanta* **2005**, *65* (4), 900 – 906.
DOI: 10.1016/j.talanta.2004.08.012.
- [121] R. L. Thompson, T. Bank, E. Roth, E. Granite, *Fuel* **2016**, *185*, 94 – 101.
DOI: 10.1016/j.fuel.2016.07.093.
- [122] U. Arroyo-Abad, S. Lischka, C. Piechotta, J. Mattusch, T. Reemtsma, *Food chemistry* **2013**, *141* (3), 3093 – 3102. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.05.152.
- [123] R. Fragni, A. Trifirò, A. Nucci, *Food Control* **2015**, *48*, 96 – 101.
DOI: 10.1016/j.foodcont.2014.04.027.
- [124] K. O. Amayo, A. Petursdottir, C. Newcombe, H. Gunnlaugsdottir, A. Raab, E. M. Krupp, J. Feldmann, *Analytical chemistry* **2011**, *83* (9), 3589 – 3595. DOI: 10.1021/ac2005873.
- [125] L. L. Rochlin, *Magnesium alloys containing rare earth metals: Structure and properties*, Advances in metallic alloys, Vol. 3, Taylor & Francis, London **2003**.
- [126] Envigo, *Lewis inbred rat: LEW/SsNHsd*, <http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/inbred/lewis-inbred-rat/lew-ssnhsd/> **2017**.
- [127] F. Zimmermann, Masterthesis - Spurenbestimmung in biologischen Matrices, Leibniz Universität Hannover **2013**.
- [128] Deutsches Institut für Normung, *Chemische Analytik: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze ; Ermittlung unter Wiederholbedingungen ; Begriffe, Verfahren, Auswertung*, Deutsche Norm, DIN 32645, Beuth, Berlin **2008**.
- [129] M. M. Cheatham, W. F. Sangrey, W. M. White, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **1993**, *48* (3), 487 – 506. DOI: 10.1016/0584-8547(93)80054-X.

- [130] Deutsches Institut für Normung, *Auswertung von Messungen einer einzelnen Meßgröße, Meßunsicherheit*, 1996th ed., Deutsche Norm, Vol. 1319,3, Beuth, Berlin **1996**.
- [131] I. Sulistyaningrum, M. P. G. Utami, R. B. Istiningrum, I. M. Siregar, *Procedia Chemistry* **2015**, 17, 70 – 74. DOI: 10.1016/j.proche.2015.12.137.
- [132] R. E. Gaines Das, *Clinical chemistry* **1980**, 26 (12), 1726 – 1729.
- [133] L. Cuadros-Rodríguez, M. G. Bagur-González, M. Sánchez-Viñas, A. González-Casado, A. M. Gómez-Sáez, *Journal of chromatography. A* **2007**, 1158 (1-2), 33 – 46.
DOI: 10.1016/j.chroma.2007.03.030.
- [134] *An introduction to materials engineering and science for chemical and materials engineers* (Eds: B. S. Mitchell), Wiley, Hoboken, NJ **2004**.
- [135] B07 Committee, *Specification for Magnesium-Alloy Sand Castings*, ASTM International, West Conshohocken, PA **2015**.
- [136] NCS Testing Technology Co., Ltd., *Certificate of Certified Reference Materials: NCS ZC73034*, Peking **2004**.
- [137] X. B. Zhang, G. Y. Yuan, Z. Z. Wang, *Materials Science and Technology* **2013**, 29 (1), 111 – 116. DOI: 10.1179/1743284712Y.0000000107.
- [138] K. P. Rao, Y.V.R.K. Prasad, K. Suresh, N. Hort, K. U. Kainer, *Materials Science and Engineering: A* **2012**, 552, 444 – 450. DOI: 10.1016/j.msea.2012.05.068.
- [139] L. L. Rokhlin, *JPE* **1998**, 19 (2), 142 – 145. DOI: 10.1361/105497198770342607.
- [140] N. E. Saris, E. Mervaala, H. Karppanen, J. A. Khawaja, A. Lewenstam, *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* **2000**, 294 (1-2), 1 – 26.
- [141] P. J. van Soest, *Nutritional ecology of the ruminant*, 2nd ed., Comstock, Ithaca **1994**.
- [142] S. Gruhl, F. Witte, J. Vogt, C. Vogt, *J. Anal. At. Spectrom.* **2009**, 24 (2), 181 – 188.
DOI: 10.1039/B813734J.
- [143] Z. Li, X. Gu, S. Lou, Y. Zheng, *Biomaterials* **2008**, 29 (10), 1329 – 1344.
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.021.
- [144] V. R. Young, *The Journal of nutrition* **2003**, 133 (5 Suppl 1), 1581S-7S.
- [145] T. Shimamura, S. Iijima, M. Hirayama, M. Iwashita, S. Akiyama, Y. Takaku, S. Yumoto, *Journal of trace elements in medicine and biology organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* **2013**, 27 (1), 12 – 20. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.05.005.

- [146] S. Takahashi, I. Takahashi, H. Sato, Y. Kubota, S. Yoshida, Y. Muramatsu, *BTER* **2001**, *80* (2), 145 – 158. DOI: 10.1385/BTER:80:2:145.
- [147] W. Zheng, M. Aschner, J.-F. Ghersi-Egea, *Toxicology and Applied Pharmacology* **2003**, *192* (1), 1 – 11. DOI: 10.1016/S0041-008X(03)00251-5.
- [148] L. Wolters, N. Angrisani, J. Seitz, P. Helmecke, A. Weizbauer, J. Reifenrath, *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* **2013**. DOI: 10.1515/bmt-2013-4059.
- [149] T. J. Haley, K. Raymond, N. Komesu, H. C. Upham, *British journal of pharmacology and chemotherapy* **1961**, *17*, 526 – 532.
- [150] R. J. Palmer, J. L. Butenhoff, J. B. Stevens, *Environmental research* **1987**, *43* (1), 142 – 156.
- [151] A. Myrissa, S. Braeuer, E. Martinelli, R. Willumeit-Römer, W. Goessler, A. M. Weinberg, *Acta biomaterialia* **2017**, *48*, 521 – 529. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.11.024.
- [152] C. E. Sieniawska, L. C. Jung, R. Olufadi, V. Walker, *Annals of clinical biochemistry* **2012**, *49* (Pt 4), 341 – 351. DOI: 10.1258/acb.2011.011179.
- [153] P. J. Aggett, *Clinics in endocrinology and metabolism* **1985**, *14* (3), 513 – 543.
- [154] R. Chitturi, V. R. Baddam, L. Prasad, L. Prashanth, K. Kattapagari, *J NTR Univ Health Sci* **2015**, *4* (2), 75. DOI: 10.4103/2277-8632.158577.
- [155] A. J. Bowdler, *The complete spleen: Structure, function, and clinical disorders*, 2nd ed., Humana Press, Totowa, N.J. **2010**.
- [156] C. Hampp, N. Angrisani, J. Reifenrath, D. Bormann, J.-M. Seitz, A. Meyer-Lindenberg, *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* **2013**, *33* (1), 317 – 326. DOI: 10.1016/j.msec.2012.08.046.
- [157] A. Krause, N. von der Höh, D. Bormann, C. Krause, F.-W. Bach, H. Windhagen, A. Meyer-Lindenberg, *J Mater Sci* **2010**, *45* (3), 624 – 632. DOI: 10.1007/s10853-009-3936-3.
- [158] F. Witte, J. Fischer, J. Nellesen, C. Vogt, J. Vogt, T. Donath, F. Beckmann, *Acta biomaterialia* **2010**, *6* (5), 1792 – 1799. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.10.012.
- [159] I. Jarić, Ž. Višnjić-Jeftić, G. Cvijanović, Z. Gačić, L. Jovanović, S. Skorić, M. Lenhardt, *Microchemical Journal* **2011**, *98* (1), 77 – 81. DOI: 10.1016/j.microc.2010.11.008.
- [160] K. Uysal, Y. Emre, E. Köse, *Microchemical Journal* **2008**, *90* (1), 67 – 70. DOI: 10.1016/j.microc.2008.03.005.

- [161] O. G. Bodelón, C. Iglesias, J. Garrido, C. Clemente, M. C. Garcia-Alonso, M. L. Escudero, *Biomedical materials (Bristol, England)* **2015**, *10* (4), 45015. DOI: 10.1088/1748-6041/10/4/045015.
- [162] C. Rössig, N. Angrisani, P. Helmecke, S. Besdo, J.-M. Seitz, B. Welke, N. Fedchenko, H. Kock, J. Reifenrath, *Acta biomaterialia* **2015**, *25*, 369 – 383.
DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.025.
- [163] E. Engström, A. Stenberg, S. Senioukh, R. Edelbro, D. C. Baxter, I. Rodushkin, *Analytica chimica acta* **2004**, *521* (2), 123 – 135. DOI: 10.1016/j.aca.2004.06.030.
- [164] AMAG Austria Metall AG, *AluReport: Wärmebehandlung - eine kurze Einführung*, <https://www.amag.at/presse/publikationen/alureports/ar-2014-01.html> **2014**.
- [165] Deutsches Institut für Normung, *Aluminium und Aluminiumlegierungen: Halbzeug Bezeichnungen der Werkstoffzustände DIN EN 515*, 1993rd ed., Deutsche Normen, EN 515, Beuth, Berlin **1993**.
- [166] M. Rinne, Charakterisierung von Ag-beschichteten Implantatoberflächen, *Masterthesis*, Leibniz Universität Hannover **2014**.
- [167] JCPDS-ICDD, *PDF-2 Data Base*, USA **1997**.
- [168] J. D'Ans, E. Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l. **1943**.
- [169] F. W. Tegethoff, *Calciumcarbonat: Von der Kreidezeit ins 21. Jahrhundert*, Birkhäuser Basel, Basel, s.l. **2001**.
- [170] RRUFF Project, *ATR-IR spectrum of Aragonite R040078*, <http://rruff.info/aragonite/display=default/R040078>.
- [171] Å. Björck, *Numerical Methods for Least Squares Problems*, Society for Industrial and Applied Mathematics **1996**.
- [172] T. Strutz, *Data fitting and uncertainty: A practical introduction to weighted least squares and beyond*, 2nd ed., Springer Vieweg, Wiesbaden **2016**.
- [173] R. Frech, E. C. Wang, J. B. Bates, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1980**, *36* (10), 915 – 919. DOI: 10.1016/0584-8539(80)80044-4.
- [174] A. Seidell, *Solubilities of inorganic and organic compounds: A compilation of quantitative solubility data from the periodical literature*, 2nd ed., Van Nostrand, New York **1919**.

- [175] D. Tie, F. Feyerabend, N. Hort, D. Hoeche, K. U. Kainer, R. Willumeit, W. D. Mueller, *Materials and Corrosion* **2014**, *65* (6), 569 – 576. DOI: 10.1002/maco.201206903.
- [176] D. Tie, F. Feyerabend, W. D. Müller, R. Schade, K. Liefeth, K. U. Kainer, R. Willumeit, *European cells & materials* **2013**, *25*, 284-98; discussion 298.
- [177] J. R. Dettman, J. W. Olesik, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **2012**, *76*, 96 – 108. DOI: 10.1016/j.sab.2012.06.047.
- [178] S. A. Rabb, J. W. Olesik, *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* **2008**, *63* (2), 244 – 256. DOI: 10.1016/j.sab.2007.11.034.
- [179] J. L. Todolí, L. Gras, V. Hernandis, J. Mora, *J. Anal. At. Spectrom.* **2002**, *17* (2), 142 – 169. DOI: 10.1039/B009570M.
- [180] M. Thompson, M. H. Ramsey, *Analyst* **1985**, *110* (12), 1413.
DOI: 10.1039/an9851001413.
- [181] P. Kościelniak, M. Wieczorek, *Analytica chimica acta* **2016**, *944*, 14 – 28.
DOI: 10.1016/j.aca.2016.09.024.
- [182] N. M. Raut, L.-S. Huang, S. K. Aggarwal, K.-C. Lin, *Jnl Chinese Chemical Soc* **2005**, *52* (4), 589 – 597. DOI: 10.1002/jccs.200500087.
- [183] M. Wang, G. Audi, A. H. Wapstra, F. G. Kondev, M. MacCormick, X. Xu, B. Pfeiffer, *Chinese Phys. C* **2012**, *36* (12), 1603 – 2014. DOI: 10.1088/1674-1137/36/12/003.
- [184] S. Chen, X. Wang, Y. Niu, P. Sun, M. Duan, Y. Xiao, P. Guo, H. Gong, G. Wang, Q. Xue, *Science Bulletin* **2017**, *62* (4), 277 – 289. DOI: 10.1016/j.scib.2017.01.004.
- [185] J. Takahashi, *Basic Performance of the Agilent 7700s ICP-MS for the Analysis of Semiconductor Samples: Application Note*, <https://www.agilent.com/cs/library/applications/5990-6195EN.pdf> **2010**.
- [186] Dora Technologie, *Eagle Series: X-ray Analysers for the Microanalysis*, <http://www.dora-tec.com/joomla/images/stories/pdf/eagle> **2005**.
- [187] M. Haschke, *Laboratory Micro-X-Ray Fluorescence Spectroscopy: Instrumentation and Applications*, Springer Series in Surface Sciences, Vol. 55, Springer International Publishing; Imprint: Springer, Cham **2014**.
- [188] A. Lesniewicz, L. Gackiewicz, W. Zyrnicki, *International Biodeterioration & Biodegradation* **2010**, *64* (1), 81 – 85. DOI: 10.1016/j.ibiod.2009.09.012.
- [189] G. Pagano, *Rare Earth Elements in Human and Environmental Health: At the Crossroads Between Toxicity and Safety*, CRC Press LLC; Pan Stanford, Singapore **2017**.

- [190] P. C. D'Haese, G. B. Spasovski, A. Sikole, A. Hutchison, T. J. Freemont, S. Sulkova, C. Swanepoel, S. Pejanovic, L. Djukanovic, A. Balducci, G. Coen, W. Sulowicz, A. Ferreira, A. Torres, S. Curic, M. Popovic, N. Dimkovic, M. E. de Broe, *Kidney international Supplement* **2003** (85), S73-8. DOI: 10.1046/j.1523-1755.63.s85.18.x.
- [191] S. Busch, Synthese und Charakterisierung von Abbauprodukten biodegradierbarer Implantate, *Masterthesis*, Leibniz Universität Hannover **2017**.
- [192] M. Binnewies, M. Finze, M. Jäckel, P. Schmidt, H. Willner, G. Rayner-Canham, *Allgemeine und Anorganische Chemie*, 3rd ed., Springer Spektrum, Berlin **2016**.
- [193] M. Kawase, T. Suzuki, K. Miura, *Chemical Engineering Science* **2007**, 62 (18-20), 4875 – 4879. DOI: 10.1016/j.ces.2007.02.032.
- [194] Reiji Otsuka, *DE10201684 A1*.
- [195] Ulrich Müller, Dieter Schmidt, Martin Dr. Zachau, Franz Dr. Zwaschka, *DE102004058922 A1*.
- [196] R. G. Pearson, *Inorganica Chimica Acta* **1995**, 240 (1-2), 93 – 98. DOI: 10.1016/0020-1693(95)04648-8.
- [197] B. Wopenka, J. D. Pasteris, *Materials Science and Engineering: C* **2005**, 25 (2), 131 – 143. DOI: 10.1016/j.msec.2005.01.008.
- [198] M. Jarcho, R. L. Salsbury, M. B. Thomas, R. H. Doremus, *J Mater Sci* **1979**, 14 (1), 142 – 150. DOI: 10.1007/BF01028337.
- [199] G. Penel, G. Leroy, C. Rey, E. Bres, *Calcified tissue international* **1998**, 63 (6), 475 – 481.
- [200] K. Kaur, K. J. Singh, V. Anand, N. Islam, G. Bhatia, N. Kalia, J. Singh, *Ceramics International* **2017**, 43 (13), 10097 – 10108. DOI: 10.1016/j.ceramint.2017.05.029.
- [201] I. Marco, A. Myrissa, E. Martinelli, F. Feyerabend, R. Willumeit-Römer, A. M. Weinberg, O. van der Biest, *European cells & materials* **2017**, 33, 90 – 104. DOI: 10.22203/eCM.v033a07.

Abkürzungsverzeichnis

avg $\omega(x)$	Durchschnittlicher Gehalt
ASTM	engl.: <i>American Society for Testing and Materials</i>
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
CCD	Ladungsgekoppeltes Bauelement (engl.: <i>charge-coupled device</i>)
cps	Zählimpulse pro Sekunde (engl.: <i>counts per second</i>)
DMEM	engl.: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
ext. Kali.	Externe Kalibration
HAp	Hydroxylapatit
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
HR	Hochauflösend (engl.: <i>high resolution</i>)
HSAB	engl.: <i>Hard and Soft Acids and Bases</i>
ICP	Induktiv-gekoppeltes Plasma (engl.: <i>inductively coupled plasma</i>)
impl.	Implantattragend
IR	Infrarotspektroskopie
K_L	Löslichkeitsprodukt
KED	engl.: <i>kinetic energy discrimination</i>
LA	Laserablation
LUH	Leibniz Universität Hannover
LM	Lichtmikroskopie
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MRS	Mikroramanspektroskopie
μ RFA	Mikroröntgenfluoreszenzanalyse
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse-zu-Ladungsverhältnis
NR	Normalauflösend / konventionell
OES	Optische Emissionsspektroskopie
QMS	Quadrupol-Massenspektrometrie
RAC	Ringer-Acetat-Lösung
REM	Rasterelektronenmikroskopie
Ringer	Ringerlösung
SE	Sekundärelektronen
SEE	Seltenerdelemente
Std. add.	Standardadditionsverfahren
Std	Standard(lösung)
TiHo	Tierärztliche Hochschule Hannover
u (x)	Messunsicherheit
U $\omega(x)$	Erweiterte Messunsicherheit
V _{xo}	Verfahrensvariationskoeffizient
WFR	Wiederfindungsrate
xBG	Bestimmungsgrenze
xNG	Nachweisgrenze
XPS	Röntgenphotoelektronenspektroskopie
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie
ZRM	Zertifiziertes Referenzmaterial

Lebenslauf

FABIAN ZIMMERMANN

geb. am 07.06.1988 in Hameln



Beruflicher Werdegang

Sep. 2014 – Aug. 2017 *Institut für Anorganische Chemie, Hannover*
Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Doktorand

Nov. 2013 - Feb. 2014 *Institut für Anorganische Chemie, Hannover*
Wissenschaftliche Hilfskraft

Apr. 2012 – Sep. 2012 *Institut für Anorganische Chemie, Hannover*
Wissenschaftliche Hilfskraft

Mrz. 2010 – Aug. 2010 *Hochschule Niederrhein, Krefeld*
Wissenschaftliche Hilfskraft

Ausbildung

Nov. 2013 – Aug. 2017 *Institut für Anorganische Chemie, Hannover*
Promotion (Dr. rer. nat.)
„Beiträge zur Analyse von Abbauprodukten moderner Implantate in biol. Matrices“

Okt. 2011 – Okt. 2013 *Leibniz Universität Hannover*
Master-Studiengang Analytik
Abschluss: MSc. (1,2 mit Auszeichnung)

Sep. 2007 – Aug. 2011 *Hochschule Niederrhein, Krefeld*
Koop. BSc. Chemistry & Biotechnology
Abschluss: BSc. (1,6)

Aug. 2007 – Aug. 2009 *Currenta und Hochschule Niederrhein*
Duale Ausbildung
Abschluss: Chemielaborant (*gut*)

Aug. 2000 – Jul. 2007 *Viktoria-Luise-Gymnasium in Hameln*
Abschluss: Abitur (1,5)

Ausland

USA und Kanada

- Rundreise durch den Westen der Vereinigten Staaten und Kanada (Mrz. 2014 - Aug. 2014)

Kenntnisse & Fähigkeiten

Englisch

- fließend in Wort und Schrift

EDV-Kenntnisse

- Intuitiver Umgang mit MS-Office, Origin und Image J
- Erfahrungen mit Hardware- und Softwareinstallationen

Französisch

- Grundlagen aus der Schulzeit

Zusatzqualifikationen

- Strahlenschutzfachkunde (S2.2 + S4.1)
- Referent bei mehreren analytischen Workshops

Publikationen & Konferenzbeiträge

Publikationen

P. Maier, **F. Zimmermann**, M. Rinne, G. Szakacs, N. Hort, C. Vogt, *Solid solution treatment on strength and corrosion of biodegradable Mg6Ag wires*, Mater Corros 24 (2017)

N. Angrisani, J. Reifenrath, **F. Zimmermann**, R. Eifler, A. Meyer-Lindenberg, K. Vano-Herrera, C. Vogt, *Biocompatibility and degradation of LAE442-based magnesium alloys after implantation of up to 3.5 years in a rabbit model*, Acta Biomater 44 (2016), 355-365

S. Haddad, Y. Wang, B. Galy, M. Korf-Klingebiel, V. Hirsch, A. M. Baru, F. Rostami, M. R. Reboll, J. Heineke, U. Flögel, S. Groos, A. Renner, K. Toischer, **F. Zimmermann**, S. Engeli, J. Jordan, J. Bauersachs, M. W. Hentze, K. C. Wollert, T. Kempf, *Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure*, Eur Heart J (2016), 1-12

C. Vogt, K. Vano-Herrera, **F. Zimmermann**, *Challenges for the determination of degradation products of biodegradable metals and alloys*, Front. Bioeng. Biotechnol. Conference Abstract: 10th World Biomaterials Congress (2016)

C. Vogt, **F. Zimmermann**, N. Hort, *Challenges for accurate determination of rare earth elements in degradable Mg alloys*, Eur Cell Mater 30, Suppl. 3 (2015) 41

K. Vano-Herrera, **F. Zimmermann**, M. Stekker, C. Vogt, *Investigation of coated magnesium alloys by IR, Raman, X-ray and Mass spectrometry*, Eur Cell Mater 26, Suppl. 5 (2013), 26

Vorträge

F. Zimmermann, C. Vogt, *Charakterisierung des Abbauverhaltens von biodegradierbaren Implantatmaterialien*, 9. Analytische Tage (2017), Jena

F. Zimmermann, C. Vogt, *Herausforderungen bei der Charakterisierung von biodegradierbaren Implantatmaterialien*, Analytik Jena OES-Anwenderseminar (2016), Goslar

F. Zimmermann, C. Vogt, *Bestimmung von Seltenen Erden in tierischen Organen*, Thermo Scientific Q-ICP-MS Anwendertreffen (2016), Berlin

P. Maier, **F. Zimmermann**, R. Peters, N. Hort, C. Vogt, *Solid solution treatment on strength and corrosion of biodegradable Mg-Ag wires*, Materials Science and Engineering Congress (2016), Darmstadt

N. Angrisani, C. Vogt, **F. Zimmermann**, K. Vano-Herrera, A. Meyer-Lindenberg, J. Reifenrath, *Degradation progress of LAE442-cylinders in rabbit tibiae and their impact on the organism - outcome of implantation durations up to 3.5 years*, 8th Symposium on Biodegradable Metals (2016), Esterel, Kanada

C. Vogt, K. Vano-Herrera, **F. Zimmermann**, *Challenges for the determination of degradation products of biodegradable metals and alloys*, 10th World Biomaterials Congress (2016), Montreal, Kanada

C. Vogt, K. Vano-Herrera, **F. Zimmermann**, *Challenges for accurate determination of Rare Earth Elements in degradable Mg alloys*, 7th Symposium on Biodegradable Metals (2015), Carovigno, Italien

K. Vano-Herrera, **F. Zimmermann**, M. Stekker, C. Vogt, *Investigation of coated magnesium alloys by IR, Raman, X-ray and Mass spectrometry*, 5th Symposium on Biodegradable Metals (2013), Umang Island, Indonesien

Poster

F. Zimmermann, T. Kempf, J. Bode, C. Vogt, *Determination of trace elements in healthy and malfunctioning LV and SKM of mice*, European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (2017), Sankt Anton, Österreich

F. Zimmermann, K. Vano-Herrera, C. Vogt, *Development of a method for ultra trace analysis of heavy metals in animal samples*, European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (2015), Münster

K. Vano-Herrera, A. Misiun, **F. Zimmermann**, C. Vogt, *Herstellung und Charakterisierung von Polylactid/Polymethylmethacrylat Standards für die quantitative Analyse von Implantatbeschichtungen mittels Mikro-Ramanspektroskopie*, ANAKON (2015), Graz, Österreich

F. Zimmermann, K. Vano-Herrera, C. Vogt, *Determination of background values in tissue for components of implant materials*, Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (2014), Amelia Island, USA

Anhang A: Verfahrensparameter

Tab. A1: Mikrowellenaufschlussprogramm für organische und biologische Proben

Zeit / min	max. Leistung / W	Endtemperatur / °C	max. Druck / bar
02:30	500	80	80
08:00	800	160	100
03:00	1200	220	120
15:00	1200	220	120

Tab. A2: Parameter der ICP-OES- und ICP-MS-Analysen

	ICP-OES	ICP-MS
Model	Arcos FHS12 (SPECTRO A. I. GmbH)	XSeries 2 (Thermo Fisher Scientific Inc.)
Leistung	1400 W	1400 W
Plasmagas	12.0 L · min ⁻¹	13.0 L · min ⁻¹
Hilfsgas	1.0 L · min ⁻¹	0.8 L · min ⁻¹
Zerstäubergas	1.0 L · min ⁻¹	1.0 L · min ⁻¹
Probenzufuhr	3 mL · min ⁻¹	0.7 L · min ⁻¹

Tab. A3: Angaben zu den verwendeten Standards und untersuchte Emissionslinien der Analyten

	Emissionslinien / nm	Lot.#	Hersteller
Li	Li 460.283, Li 460.289, Li 670.780	0C530353	Merck
Na	Na 588.995, Na 589.592	B94680	Roth
Mg	Mg 279.079, Mg 279.553, Mg 280.270, Mg 285.213	T69600	Roth
Al	Al 167.078, Al 176.641, Al 308.215, Al 394.401, Al 396.152	B23210	Roth
Ca	Ca 393.366, Ca 396.847	A74280	Roth
Mn	Mn 257.611, Mn 259.373, Mn 260.569, Mn 294.921	A31930	Roth
Fe	Fe 239.562, Fe 259.941	0C528567	Merck
Cu	Cu 219.958, Cu 224.700	A34910	Roth
Zn	Zn 206.200, Zn 213.856	A93570	Roth
Y	Y 224.306, Y 371.030	D35544	Roth
La	La 333.749, La 379.478, La 408.672	B20940	Roth
Ce	Ce 411.814, Ce 413.380, Ce 413.765, Ce 418.660, Ce 448.691	B57840	Roth
Pr	Pr 406.222, Pr 411.846, Pr 422.535	B28850	Roth
Nd	Nd 401.225, Nd 406.109, Nd 417.731, Nd 430.358	Y27280	Roth
Gd	Gd 335.047, Gd 335.862, Gd 336.223, Gd 342.247	B47390	Roth
Dy	Dy 394.468, Dy 400.045	Y32690	Roth

Tab. A4: Angaben zu den verwendeten Standards und untersuchte Isotope der Analyten

	Isotope	Lot.#	Hersteller
Al	²⁷ Al	B23210	Roth
Ni	⁶⁰ Ni, ⁶¹ Ni, ⁶² Ni	61400623	Alfa Aesar
Cu	⁶³ Cu, ⁶⁵ Cu	A34910	Roth
Y	⁸⁹ Y	D35544	Roth
Ag	¹⁰⁷ Ag, ¹⁰⁹ Ag	A56620	Roth
La	¹³⁹ La	B20940	Roth
Ce	¹⁴⁰ Ce	B57840	Roth
Pr	¹⁴¹ Pr	B28850	Roth
Nd	¹⁴³ Nd, ¹⁴⁵ Nd, ¹⁴⁶ Nd	Y27280	Roth
Gd	¹⁵⁵ Gd, ¹⁵⁶ Gd, ¹⁵⁷ Gd, ¹⁵⁸ Gd	B47390	Roth
Dy	¹⁶¹ Dy, ¹⁶³ Dy	Y32690	Roth

Tab. A5: Quantifizierung von Leberproben mittels Standardaddition und ext. Kalibration (Nicht-Legierungsbestandteile)

	Leber 1			Leber 2		
	Standardaddition	ext. Kalibration	Bias	Standardaddition	ext. Kalibration	Bias
	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$		avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	
Cu / mg · kg ⁻¹	1.78 \pm 0.16	1.89 \pm 0.94	(+ 6.3 %)	1.89 \pm 0.07	1.87 \pm 1.04	(- 1.2 %)
Ni	64.8 \pm 8.4	65.2 \pm 3.1	(+ 0.7 %)	76.6 \pm 1.8	75.0 \pm 3.4	(- 2.0 %)
Y	0.49 \pm 0.03	0.45 \pm 0.03	(- 7.2 %)	0.71 \pm 0.05	0.59 \pm 0.03	(- 17 %)
Ag / μ g · kg ⁻¹	1.66 \pm 0.15	1.93 \pm 0.10	(+ 16 %)	1.84 \pm 0.19	1.81 \pm 0.11	(- 2.0 %)
Gd	1.34 \pm 0.19	1.47 \pm 0.41	(+ 9.5 %)	1.18 \pm 0.18	1.35 \pm 0.46	(+ 15 %)
Dy	0.16 \pm 0.04	0.19 \pm 0.15	(+ 17 %)	0.15 \pm 0.02	0.17 \pm 0.16	(+ 18 %)

*P = 95%, k = 2

Tab. A6: Parameter der MRS- und FTIR-Analysen

	MRS		FTIR
Model	Senterra (Bruker Corp.)	Model	TENSOR 27 (Bruker Corp.)
Lasertyp	Nd-YAG-Laser, 532 nm	Modus	KBr / ATR
Objektiv	50 x	Auflösung	4 cm ⁻¹
Laserleistung	10 mW	Akkumulationen	16
Messzeit	4 s	Detektor	DTGS
Akkumulationen	5		
Spektralaufösung	3 - 5 cm ⁻¹		
Blende	50 x 1000 μ m		

Tab. A7: Parameter der XRD- und REM-EDX-Analysen

	XRD		REM-EDX
Model	STADI P (STOE & Cie GmbH)	Model	SEM JSM-6610LV (JEOL Germany GmbH)
Röntgenröhre	Cu-Target	Anregung	bis 20 kV
Wellenlänge	Cu-K α , $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$	Haarnadelkathode	Wolfram
Röntgenleistung	40 kV, 30 mA	REM-Detektor	SE
Scan-Typ	2 Theta: Omega	EDX-Detektor	XFlash Detektor 410-M
2 Theta-Rang	20 - 75° step: 0.01°		
Detektor	Linear PSD		

Tab. A8: Parameter der LA-ICP-MS-Analysen

	Laserablation
Model	Nd-YAG, 213nm (New Wave Research Inc.)
Laserfrequenz	20 Hz
Laserleistung	4.5 J · cm ⁻²
Spotgröße	100 μm
Liniengeschwindigkeit	10 $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
He-Strom	1.16 L · min ⁻¹

Tab. A9: Parameter der ICP-OES, ICP-MS und RFA-Analysen (Kapitel 5)

	ICP-OES	ICP-MS		μRFA
Model	Arcos FHS12 (SPECTRO A. I. GmbH)	XSeries 2 (Thermo Fisher Scientific Inc.)	Model	Eagle μ -Probe II EDAX Inc.
Leistung	1400 W	1337 W	Röntgenröhre	Rhodium
Plasmagas	12.0 L · min ⁻¹	13.0 L · min ⁻¹	Stromstärke	340 μA
Hilfsgas	1.0 L · min ⁻¹	0.8 L · min ⁻¹	Spannung	40 kV
Zerstäubergas	0.79 L · min ⁻¹	1.0 L · min ⁻¹	Spotsize	50 μm
Probenzufuhr	3 mL · min ⁻¹	0.5 L · min ⁻¹	Detektor	Si(Li)

Präparation der festen Proben für RFA:

Für die Untersuchungen mit der RFA wurde ein Prüfkörper hergestellt, der oberflächlich die SEE La, Ce, Pr, Nd enthielt. Dazu wurde ein Al-Substrat als Basis verwendet, jeweils 100 μL der Einzelementstandards der genannten Elemente nacheinander auf die gleiche Stelle pipettiert und durch Erwärmen auf einer Heizplatte eingetrocknet. Die benetzte Fläche hatte einen Durchmesser von ca. 1.3 cm, so dass eine durchschnittliche Massenbelegung der SEE von 75 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-1}$ eingestellt wurde.

Tab. A10: Parameter der XRD-Reflexionsanalysen

	XRD (Reflexion)
Model	D8 Advance (Bruker)
Röntgenröhre	Cu-Target
Wellenlänge	Cu-K α , $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$
Röntgenleistung	30 kV, 20 mA*
	40 kV, 40 mA**
Scan-Typ	2 Theta: Omega
2Theta-Rang	5 - 110° step: 0.01°
Detektor	Linear PSD

* für Einkristallprobenträger

** für reguläre Probenträgersysteme

Anhang B: Zusätzliche Daten und Ergebnisse

Tab. B1: Ergebnisse der Trinkwasser- (links) und Futteranalyse (rechts) der Langzeituntersuchung

	Trinkwasser avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$		Futter avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	0.50 \pm 0.02	Al	0.67 \pm 0.78
Al / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7.4 \pm 0.3	Fe / Gew.-%	0.36 \pm 0.35
Ni	1.2 \pm 0.1	Mg	0.29 \pm 0.06
Y	44 \pm 2	Zn	42 \pm 11
Ag	2.7 \pm 0.4	Cu	9.3 \pm 1.1
La	5.9 \pm 0.5	Ni	6.6 \pm 5.7
Ce / ng · kg ⁻¹	10 \pm 2	Ce	5.9 \pm 4.3
Pr	1.9 \pm 0.5	La / mg · kg ⁻¹	3.7 \pm 3.8
Nd	11 \pm 3	Nd	3.3 \pm 3.4
Gd	4.5 \pm 1.0	Y	1.6 \pm 1.5
Dy	5.9 \pm 0.6	Gd	1.0 \pm 1.1
		Pr	0.87 \pm 0.94
		Dy	0.42 \pm 0.50
		Ag / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	19 \pm 13

*P = 95%, k = 2

*P = 95%, k = 2

Tab. B2: Gehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile und deren Akkumulationsfaktoren (Leber)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$	avg $\omega(x)$ \pm U* $\omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	2.5 - 3.3	2.9 \pm 0.7	3.2 \pm 0.5 ^(1.1)	3.1 \pm 0.4 ^(1.1)
Zn	15 - 19	17 \pm 3	-	-
Ni	18 - 22	20 \pm 13	18 \pm 6 ^(0.9)	17 \pm 4 ^(0.9)
Y	0.75 - 1.3	0.88 \pm 0.56	0.32 \pm 0.09 ^(0.4)	0.94 \pm 0.15 ^(1.1)
Ag / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.20 - 0.98	0.45 \pm 0.33	0.13 \pm 0.06 ^(0.3)	0.35 \pm 0.13 ^(0.8)
Gd	1.7 - 2.5	2.2 \pm 0.7	13 \pm 3 ^(6.0)	26 \pm 4 ⁽¹²⁾
Dy	0.34 - 0.47	0.41 \pm 0.27	0.54 \pm 0.16 ^(1.3)	1.2 \pm 0.2 ⁽³⁾

*P = 95%, k = 2

Anhang B

Tab. B3: Gehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile und deren Akkumulationsfaktoren (Niere L)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	2.8 - 3.6	3.2 ± 1.5	3.1 ± 0.6 ^(0.97)	2.7 ± 0.3 ^(0.85)
Zn	17 - 23	20 ± 6	-	-
Ni	133 - 243	190 ± 131	146 ± 14 ^(0.77)	120 ± 9 ^(0.63)
Y	0.79 - 1.4	1.1 ± 0.7	0.50 ± 0.19 ^(0.44)	0.62 ± 0.05 ^(0.55)
Ag / µg · kg ⁻¹	0.17 - 0.32	0.25 ± 0.71	0.07 ± 0.09 ^(0.28)	0.29 ± 0.47 ^(1.1)
Gd	0.37 - 0.61	0.50 ± 0.28	0.85 ± 0.16 ^(1.7)	0.89 ± 0.15 ^(1.8)
Dy	0.18 - 0.35	0.26 ± 0.23	0.17 ± 0.04 ^(0.64)	0.24 ± 0.04 ^(0.93)

*P = 95%, k = 2

Tab. B4: Gehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile und deren Akkumulationsfaktoren (Niere R)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	2.8 - 4.0	3.7 ± 1.6	3.1 ± 0.6 ^(0.84)	2.7 ± 0.3 ^(0.74)
Zn	14 - 21	18 ± 4	-	-
Ni	117 - 215	168 ± 74	146 ± 14 ^(0.87)	120 ± 9 ^(0.71)
Y	1.29 - 1.6	1.4 ± 0.8	0.50 ± 0.19 ^(0.35)	0.62 ± 0.05 ^(0.44)
Ag / µg · kg ⁻¹	0.13 - 0.39	0.23 ± 0.23	0.07 ± 0.09 ^(0.3)	0.29 ± 0.47 ^(1.2)
Gd	0.27 - 0.38	0.32 ± 0.25	0.85 ± 0.16 ^(2.7)	0.89 ± 0.15 ^(2.8)
Dy	0.19 - 0.36	0.28 ± 0.26	0.17 ± 0.04 ^(0.59)	0.24 ± 0.04 ^(0.86)

*P = 95%, k = 2

Tab. B5: Gehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile und deren Akkumulationsfaktoren (Gehirn)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	3.3 - 4.2	3.8 ± 2.2	3.2 ± 0.7 ^(0.9)	2.7 ± 0.3 ^(0.7)
Zn	6.3 - 8.9	7.9 ± 1.6	-	-
Ni	4.8 - 42	24 ± 45	8.2 ± 12 ^(0.4)	3.8 ± 2.2 ^(0.2)
Y	0.07 - 0.13	0.09 ± 0.08	0.07 ± 0.04 ^(0.8)	0.13 ± 0.21 ^(1.4)
Ag / µg · kg ⁻¹	0.29 - 0.39	0.34 ± 0.47	0.67 ± 0.59 ^(2.0)	0.38 ± 0.11 ^(1.1)
Gd		< 0.05 (xBG)	< 0.05 (xBG)	< 0.05 (xBG)
Dy		< 0.05 (xBG)	< 0.05 (xBG)	< 0.05 (xBG)

*P = 95%, k = 2

Anhang B

Tab. B6: Gehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile und deren Akkumulationsfaktoren (Milz)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	0.6 - 0.9	0.8 ± 0.1	2.0 ± 0.5 ^(2.4)	1.8 ± 0.4 ^(2.2)
Zn	6.9 - 12.1	8.6 ± 1.4	-	-
Ni	8.2 - 22	12 ± 18	15 ± 5 ^(1.3)	7.3 ± 4.8 ^(0.6)
Y	0.12 - 0.24	0.17 ± 0.09	0.32 ± 0.12 ^(1.9)	0.33 ± 0.12 ⁽²⁾
Ag / µg · kg ⁻¹	0.11 - 0.29	0.17 ± 0.36	0.21 ± 0.09 ^(1.2)	0.16 ± 0.09 ⁽¹⁾
Gd	0.08 - 0.23	0.16 ± 0.07	8.7 ± 3.6 ⁽⁵⁵⁾	4 ± 4 ⁽²⁵⁾
Dy	< 0.05 (xBG)		0.47 ± 0.18 ^(9.4)	0.3 ± 0.2 ⁽⁶⁾

*P = 95%, k = 2

Tab. B7: Hintergrundgehalte aller Nicht-Legierungsbestandteile in Pankreas und Blut

	Pankreas		Blut	
	Hintergrundgehalte		Hintergrundgehalte	
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu / mg · kg ⁻¹	0.27 - 0.59	0.43 ± 0.28	0.48 - 0.58	0.54 ± 0.09
Zn	5.8 - 11	8.3 ± 1.8	-	-
Ni	16 - 47	34 ± 52	27 - 57	44 ± 20
Y	0.06 - 0.42	0.19 ± 0.20	< 0.05	
Ag / µg · kg ⁻¹	0.06 - 1.2	0.82 ± 0.89	0.32 - 0.90	0.59 ± 0.34
Gd	< 0.05		< 0.05	
Dy	< 0.05		< 0.05	

*P = 95%, k = 2

Tab. B8: Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Niere links)

	Hintergrundgehalte		impl. Tier 1	impl. Tier 2
	Spannweite	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Al / mg · kg ⁻¹	0.35 - 0.74	0.54 ± 0.32	0.58 ± 0.30 ^(1.1)	0.55 ± 0.08 ^(1.0)
La	0.30 - 0.91	0.61 ± 1.19	6.9 ± 0.7 ⁽¹¹⁾	6.7 ± 0.6 ⁽¹¹⁾
Ce	0.76 - 2.3	1.6 ± 1.6	21 ± 2 ⁽¹⁴⁾	20 ± 1 ⁽¹³⁾
Pr / µg · kg ⁻¹	0.11 - 0.25	0.18 ± 0.15	2.4 ± 0.3 ⁽¹³⁾	2.3 ± 0.2 ⁽¹³⁾
Nd	0.62 - 1.5	1.0 ± 0.6	8.0 ± 0.9 ^(7.8)	7.9 ± 0.5 ^(7.7)

*P = 95%, k = 2

Tab. B9: Analytgehalte und Akkumulationsfaktoren (Niere rechts)

	Hintergrundgehalte			impl. Tier 1		impl. Tier 2	
	Spannweite	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$
Al / mg · kg ⁻¹	0.35 - 0.50	0.42	± 0.20	0.58	± 0.30 ^(1.4)	0.55	± 0.08 ^(1.3)
La	0.50 - 1.02	0.71	± 1.91	6.9	± 0.7 ⁽¹⁰⁾	6.7	± 0.6 ^(9.4)
Ce	1.23 - 2.4	1.7	± 2.3	21	± 2 ⁽¹³⁾	20	± 1 ⁽¹²⁾
Pr / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0.11 - 0.28	0.22	± 0.21	2.4	± 0.3 ⁽¹¹⁾	2.3	± 0.2 ⁽¹¹⁾
Nd	0.83 - 1.4	1.1	± 0.5	8.0	± 0.9 ^(7.5)	7.9	± 0.5 ^(7.4)

*P = 95%, k = 2

Tab. B10: Analytgehalte der Mg5Gd- und Mg10Gd-Proben (Leber)

	Mg5Gd			Mg10Gd		
	min - max	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$	min - max	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$
Cu	3.3 - 5.1	4.2	± 0.3	3.1 - 5.2	3.9	± 0.4
Mg / mg · kg ⁻¹	154 - 226	188	± 17	146 - 242	180	± 20
Mn	1.7 - 2.6	2.3	± 0.2	1.5 - 2.7	2.1	± 0.3
Zn	20 - 38	26	± 3	19 - 37	24	± 3
Y	10 - 82	34	± 26	7 - 38	21	± 15
La	37 - 84	53	± 18	28 - 62	41	± 12
Nd / ng · kg ⁻¹	84 - 251	126	± 50	67 - 156	101	± 31
Dy	12 - 49	24	± 36	12 - 28	20	± 27
Gd	x	x		x	x	

*P = 95%, k = 2

Tab. B11: Analytgehalte der Mg5Gd- und Mg10Gd-Proben (Niere links)

	Mg5Gd			Mg10Gd		
	min - max	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$	min - max	avg $\omega(x)$	$\pm U^* \omega(x)$
Cu	4.8 - 15.3	9.8	± 1.7	6.9 - 15.9	9.7	± 1.7
Mg / mg · kg ⁻¹	124 - 165	143	± 13	118 - 178	148	± 15
Mn	0.50 - 0.68	0.59	± 0.06	0.47 - 0.74	0.59	± 0.07
Zn	16 - 21	18	± 1	15 - 23	19	± 1
Y	8 - 37	26	± 13	22 - 95	48	± 18
La	14 - 57	23	± 17	11 - 43	22	± 15
Nd / ng · kg ⁻¹	48 - 97	68	± 30	48 - 90	66	± 32
Dy	15 - 24	18	± 30	12 - 24	19	± 34
Gd	x	x		x	x	

*P = 95%, k = 2

Tab. B12: Analytgehalte der *Mg5Gd*- und *Mg10Gd*-Proben (Niere rechts)

	Mg5Gd			Mg10Gd		
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	5.2	15.9	10.6 \pm 1.8	6.8	18.1	10.1 \pm 2.0
Mg / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	125	183	153 \pm 13	130	196	156 \pm 16
Mn	0.51	0.75	0.63 \pm 0.07	0.53	0.82	0.61 \pm 0.08
Zn	16	22	19 \pm 1	17	25	19 \pm 2
Y	16	64	35 \pm 19	27	68	45 \pm 16
La	17	36	27 \pm 12	18	42	29 \pm 10
Nd / $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	48	74	64 \pm 27	40	70	59 \pm 24
Dy	10	22	14 \pm 22	10	27	16 \pm 22
Gd	x		x	x		x

*P = 95%, k = 2

Tab. B13: Analytgehalte der *MgFe*-Proben (Niere rechts und links)

	MgFe			MgFe		
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	8.6	16.1	12.6 \pm 1.6	7.5	16.8	13.7 \pm 2.2
Mg / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	162	248	199 \pm 21	154	242	202 \pm 23
Mn	0.63	0.99	0.80 \pm 0.12	0.68	1.00	0.84 \pm 0.11
Zn	21	34	26 \pm 3	21	32	26 \pm 3
Y	45	68	54 \pm 21	44	64	58 \pm 21
La	19	51	32 \pm 33	18	31	24 \pm 32
Nd / $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	57	83	67 \pm 24	55	76	69 \pm 23
Dy	< 10 (xNG)			< 10 (xNG)		
Gd	7	21	15 \pm 34	11	23	15 \pm 34

*P = 95%, k = 2

Tab. B14: Analytgehalte der *Mg5Gd*- und *Mg10Gd*-Proben (Milz)

	Mg5Gd			Mg10Gd		
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	1.1	1.7	1.4 \pm 0.2	1.2	1.3	1.3 \pm 0.1
Mg / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	154	237	189 \pm 23	164	193	177 \pm 17
Mn	0.23	0.46	0.33 \pm 0.11	0.20	0.45	0.34 \pm 0.11
Zn	16	23	19 \pm 1	17	20	18 \pm 1
Y	22	107	61 \pm 42	28	150	84 \pm 37
La	40	156	74 \pm 29	50	125	78 \pm 22
Nd / $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1}$	151	407	270 \pm 70	176	418	283 \pm 59
Dy	35	54	44 \pm 38	41	65	52 \pm 32
Gd	x		x	x		x

*P = 95%, k = 2

Tab. B15: Analytgehalte der Mg5Gd- und Mg10Gd-Proben (Gehirn)

	Mg5Gd			Mg10Gd		
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	2.1	2.6	2.3 \pm 0.1	2.0	2.8	2.3 \pm 0.2
Mg / mg · kg ⁻¹	134	166	150 \pm 17	138	159	149 \pm 7
Mn	0.39	0.46	0.42 \pm 0.08	0.38	0.47	0.43 \pm 0.04
Zn	11	15	13 \pm 1	11	13	12 \pm 1
Y	27	67	46 \pm 32	2	32	18 \pm 12
La	18	71	37 \pm 19	8	42	23 \pm 8
Nd / ng · kg ⁻¹	26	115	54 \pm 40	14	41	26 \pm 12
Dy	5	27	16 \pm 20	3	26	10 \pm 10
Gd	x		x	x		x

*P = 95%, k = 2

Tab. B16: Analytgehalte der MgGd- und MgFe-Proben (Pankreas)

	MgGd			MgFe		
	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$	min	max	avg $\omega(x) \pm U^* \omega(x)$
Cu	1.4	2.3	1.8 \pm 0.5	1.0	2.1	1.7 \pm 1.0
Mg / mg · kg ⁻¹	162	319	235 \pm 47	139	349	233 \pm 87
Mn	2.0	4.7	3.3 \pm 1.0	1.9	5.2	3.4 \pm 1.9
Zn	4	8	6 \pm 1	4	8	6 \pm 2
Y	54	1966	390 \pm 336	113	774	443 \pm 599
La	311	5300	1594 \pm 821	244	11788	3526 \pm 3219
Nd / ng · kg ⁻¹	99	1160	404 \pm 262	127	2050	749 \pm 700
Dy	24	276	104 \pm 102	< 10 (xNG)		
Gd	x		x	136	644	331 \pm 419

*P = 95%, k = 2

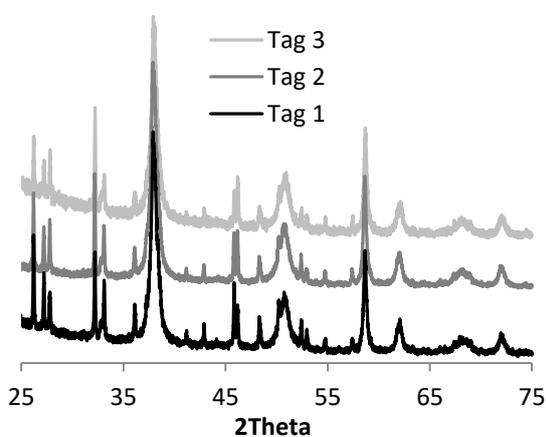


Abb. B1: Diffraktogramme der abgeschiedenen Korrosionsprodukte.

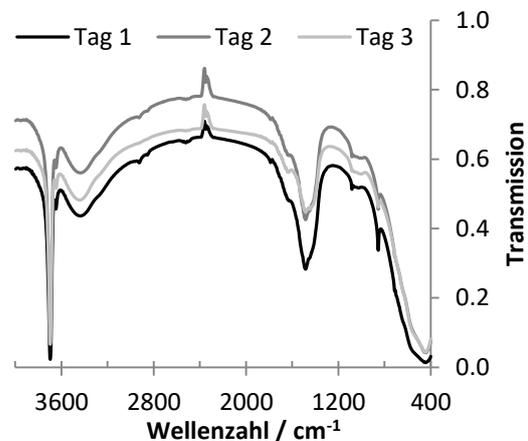


Abb. B2: KBr-IR-Spektren der abgeschiedenen Korrosionsprodukte.

Tab. B17: Semiquantitative Analytgehalte in sonstigen Proben der Kurzzeitstudie

	Papier	Futter	Wasser	Streu	Kaublock
	$\omega(x)$	$\omega(x)$	$\omega(x)$	$\omega(x)$	$\omega(x)$
Na	8.5	36	5.7	0.13	0.02
Mg	17	19	1.5	1.6	1.4
Al	148	2	-	0.17	0.01
K / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	7.5	73	1.2	3.1	5.0
Ca	762	88	19	8.2	8.0
Mn	0.56	0.57	-	0.69	0.07
Fe	14	1.8	-	0.95	0.01
B	287	67	16	14	11
Cu	642	71	240	1.3	1.7
Zn / $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	765	891	107	44	52
Sr	1611	95	49	43	10
Ba	2008	70	12	140	21

Tab. B18: Einwaagen für die Prüfkörperanalyse

	Prüfkörper	Gewicht / mg
Mg5Gd	Original	169
	202 Im rechts	166
	202 Sc rechts	164
	214 im rechts	171
	214 Sc rechts	171
Mg10Gd	Original	182
	161 Sc links	180
	161 Im links	181
	181 Sc links	171
	181 Im links	174
	162 Sc re	180
	162 im re	179
	182 Sc re	177
	182 im re	171
MgFe	231 Sc li	165
	232 Sc re	173
	240 Sc li	166
	241 Sc re	175

Tab. B19: Weitere Analytgehalte im Papier der Kurzzeitstudie

Papier	$\omega(x) / \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
Cr	126
Ni	36
Y	16
La	53
Ce	113

Tab. B20: Zusammensetzung der RAc-Lösung

	$\beta(x)$ / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
NaCl	6.0
KCl	0.40
CaCl ₂ · 2 H ₂ O	0.134
MgCl ₂ · 6 H ₂ O	0.203
NaAc · 3 H ₂ O	3.7

*Serumwerk Bernburg AG

Tab. B21: Vergleich der relativen Elementzusammensetzungen der Niederschläge

	T4			as-drawn		
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 1	Tag 2	Tag 3
	$\omega(x) \pm U \cdot \omega(x)$					
Mg	30 ± 2	31 ± 1	32 ± 1	25 ± 4	31 ± 1	32 ± 1
Ca	5.89 ± 0.46	4.67 ± 0.14	4.15 ± 0.30	2.10 ± 0.09	1.20 ± 0.03	1.22 ± 0.03
Ag / Gew.-%	0.16 ± 0.09	0.16 ± 0.09	0.32 ± 0.08	0.94 ± 0.25	0.28 ± 0.07	0.14 ± 0.07
Na	0.43 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.56 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.11 ± 0.01
Si	0.19 ± 0.01	0.32 ± 0.02	0.36 ± 0.04	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.10 ± 0.01
K	992 ± 386	486 ± 34	452 ± 19	407 ± 11	150 ± 4	74 ± 4
B	59 ± 4	84 ± 8	95 ± 11	22 ± 1	34 ± 1	19 ± 1
Al / mg·kg ⁻¹	52 ± 8	72 ± 17	89 ± 18	50 ± 7	39 ± 5	89 ± 8
Zn	36 ± 2	30 ± 1	30 ± 1	33 ± 2	24 ± 1	22 ± 1
Fe	29 ± 3	20 ± 3	21 ± 2	114 ± 4	59 ± 2	71 ± 1
Cu	14 ± 3	8.7 ± 1.9	7.5 ± 1.2	26 ± 1	13.1 ± 0.3	13.2 ± 0.3

*P = 95%, k = 2

Tab. B22: Ergebnisse weiterer Verdünnungen der Mg-Platte

	V 1/200	V 1/500	V 1/1000	Std.add.
Al / Gew.-%	8.26	8.38	8.45	8.26 ± 0.24
Ca	1.33	1.34	1.32	1.39 ± 0.08
Zn	0.609	0.657	0.708	0.655 ± 0.029
Mn	0.273	0.277	0.274	0.282 ± 0.018
Sr	642	633	622	620 ± 60
La	219	259	-	213 ± 15
Si	-	-	-	71 ± 11
Fe / mg·kg ⁻¹	19	18	-	27 ± 4
Pr	-	-	-	20 ± 17
Ni	-	-	-	15.2 ± 0.9
Cu	-	-	-	9.06 ± 2.70
Be	4.68	-	-	4.48 ± 0.47

fett markiert: Gehalt innerhalb der Grenzen der Std.add.

Tab. B23: Ergebnisse weiterer Linien (SEE, LAE442-Pin)

Linie / nm	NR-ICP-OES / mg·kg ⁻¹	Std.add. / mg·kg ⁻¹
Ce 393.373	<u>15559</u>	
Ce 394.275	9827	
Ce 413.765	10610	10251
Ce 448.691	10306	
Ce 535.353*	10294	
La 364.542	<u>4180</u>	4579
Nd 417.731	<u>687</u>	
Nd 430.358	2739	2692
Pr 411.846	850	
Pr 414.311	<u>1209</u>	878
Pr 422.293	<u>802</u>	

* HR-ICP-OES, Ausreißer markiert