

Selbstheilung von Calciumphosphatzementen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)



**FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA**

**vorgelegt dem Rat der Physikalisch-Astronomischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von M.Sc. Anne Veronika Boehm
geboren am 22.05.1992 in Berlin

Gutachter

1. Professor Dr.-Ing. habil. Frank A. Müller (FSU Jena)
2. Professor Dr.-Ing. habil. Ulrich Lohbauer (FAU Erlangen)
3. Professor Dr. rer. medic. Hans-Peter Wiesmann (TU Dresden)

Tag der Disputation: 18.10.2022

Kurzfassung

Calciumphosphat-Zemente (*engl. calcium phosphate cements CPC*) werden seit mehreren Dekaden erforscht und in der Medizintechnik als Knochenersatzmaterial angewendet. Neben zahlreichen Vorteilen, insbesondere der biologischen Verträglichkeit, bergen vor allem die mechanischen Eigenschaften Nachteile. In der Vergangenheit wurden verschiedenste Strategien zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von CPC diskutiert. Viele dieser Ansätze verbindet die Fokussierung auf eine Schadensvermeidung im Werkstoff. Im Rahmen dieser Arbeit wurde hingegen ein neues Konzept in Form von Schadensmanagement im CPC konzipiert und erprobt. Dieses erfolgt durch Selbstheilung von Rissen durch eine Biomineralisation aus simulierter Körperflüssigkeit. So wurde zunächst eine Schadenstoleranz durch unterkritische Rissöffnung für Apatit-CPC über eine Langfaserverstärkung mit Kohlenstofffasern eingestellt. Durch die hohe Zugfestigkeit der Fasern wurde die Festigkeit des Komposits gesteigert. Zusätzlich wurde eine chemische Modifizierung der Fasern mit Oxidationsmitteln angewendet um die Oberfläche der Fasern hinsichtlich ihrer Benetzungseigenschaften und Bioaktivität zu verändern. Dadurch konnte die Festigkeit sowie die Schadenstoleranz bemessen an der Brucharbeit bis 5 % Dehnung weiter gesteigert werden. Aufgrund der resultierenden Rissstabilisierung konnten mechanisch eingebrachte Defekte durch Mineralisation von Apatit aus simulierter Körperflüssigkeit geschlossen werden. Diese Mineralisation wurde (i) intrinsisch, also ausgehend vom Material selbst, und (ii) extrinsisch, unterstützt durch Mineralisationsbeschleuniger, beobachtet. Die Selbstheilung wurde sowohl phänomenologisch charakterisiert als auch anhand der mechanischen Eigenschaften quantifiziert. Zeigt ein Material Selbstheilungseigenschaften, so können die Einsatzzeiten erweitert und aufwändiger Materialaustausch vermieden werden.

Abstract

Calcium phosphate cements (CPC) have been researched and used in medical technology for several decades. Besides many advantages, especially the biological compatibility, the mechanical properties have significant drawbacks. In order to improve them, various strategies have been undertaken in the past. However, what many strategies have in common is that damage prevention has been the main focus. On the contrary, in this study damage management was aimed, using the self-healing of cracks by mineralization from simulated body fluid (SBF). First of all, a damage tolerance by under-critical crack opening for the applied apatite CPC was investigated by means of long fiber reinforcement with carbon fibers (C-fibers). Due to the high tensile strength of the fibers the strength of the composite was increased. Additionally, a chemical modification of the C-fibers with oxidizing agents was applied. The strength as well as the damage tolerance measured on the work of fracture up to 5% strain could be further increased by the modification. Due to the resulting crack stabilization, the cracks could be closed by mineralization of apatite from SBF. This mineralization was observed both (i) intrinsically, i.e. starting from the material itself, and (ii) extrinsically, by mineralization accelerators. The self-healing was phenomenologically characterized and quantified by the mechanical properties of the self-healing degree.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 2 | Stand des Wissens | 5 |
| 2.1 | <i>Knochen – ein dynamisches Material</i> | 5 |
| 2.2 | <i>Materialien und Konzepte für Knochenersatz</i> | 9 |
| 2.3 | <i>Selbsteilung von Materialien</i> | 29 |
| 3 | Materialien und Methoden | 34 |
| 3.1 | <i>Probenübersicht</i> | 34 |
| 3.2 | <i>Herstellung und Modifikation der Materialien</i> | 35 |
| 3.2.1 | Zementkomponenten | 35 |
| 3.2.2 | Zementpräparation | 36 |
| 3.2.3 | Simulierte Körperflüssigkeit..... | 37 |
| 3.3 | <i>Analysemethoden</i> | 37 |
| 3.3.1 | Mikroskopie | 37 |
| 3.3.2 | Spektroskopie und Spektrometrie | 38 |
| 3.3.3 | Kontaktwinkelmessung..... | 39 |
| 3.3.4 | Zementcharakterisierung | 39 |
| 3.3.5 | Mechanische Charakterisierung..... | 40 |
| 3.3.6 | Elutionstests | 42 |
| 4 | Entwicklung eines bioaktiven und schadenstoleranten CPC | 44 |
| 4.1 | <i>Zementadditive C-Fasern und Phosphat- Kapseln</i> | 44 |
| 4.1.1 | Chemisch modifizierte C-Fasern | 44 |
| 4.1.2 | Phosphatkapseln als extrinsische Phase..... | 52 |
| 4.2 | <i>Abbindereaktion und Einfluss der Additive auf die Zementeigenschaften</i> | 54 |
| 4.3 | <i>Mechanisches Verhalten der faserverstärkten CPC</i> | 65 |
| 4.4 | <i>Verhalten der faserverstärkten CPC unter mehrfacher Belastung</i> | 75 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.5 | <i>Biokompatibilität anhand von in vitro Zelltests</i> | 78 |
| 5 | Selbsteilung | 81 |
| 5.1 | <i>Phänomenologische Betrachtungen</i> | 81 |
| 5.2 | <i>Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften</i> | 84 |
| 5.3 | <i>Kinetik der Selbsteilung</i> | 91 |
| 5.4 | <i>Wiederholte Selbsteilung</i> | 95 |
| 5.5 | <i>Mögliche Einflüsse auf den Selbsteilungsmechanismus in Vivo</i> | 96 |
| 6 | Zusammenfassung | 98 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 100 |
| 8 | Anhang | 122 |
| | Danksagung | 124 |
| | Ehrenwörtliche Erklärung | 126 |
| | Publikationsliste | 127 |
| | Konferenzliste | 128 |

1 Einleitung

Während die Natur schon seit Jahrtausenden auf Schadensmanagement setzt, hat die Menschheit stets Materialien entwickelt, die auf Schadensvermeidung ausgelegt sind.[1] So hat die Evolution verschiedenste Konzepte für Materialien zur Selbstheilung entwickelt, von der Heilung auf molekularer Ebene, wie z.B. die Reparatur von DNA, bis hin zu makroskopischen Phänomenen wie dem Zusammenwachsen von Knochen. Viele dieser Konzepte sind uns vertraut und werden als Selbstverständlichkeit wahrgenommen, wie die Wundheilung eines kleinen Schnittes oder das Rückbilden eines Hämatoms. Eine Übertragung dieser Selbstheilungskonzepte in die Materialentwicklung kann zu einer maßgeblichen Erweiterung der Anwendungsgebiete sowie -dauer vieler Werkstoffe führen. Aus diesem Grund steigt die Anzahl der Studien in diesem Bereich seit nunmehr 20 Jahren stetig an.[2,3]

Das grundlegende Prinzip der Selbstheilung ist, dass ein Defekt durch eine mobile Phase geschlossen wird.[1] Unter den ersten synthetischen selbstheilenden Materialien, und auch nach wie vor prominenteste Vertreter, sind vorrangig Systeme aus der Materialklasse der Polymere.[4,5] In diesem Bereich wurden zahlreiche Konzepte entwickelt, die sowohl autonom ablaufen, also ohne zusätzliche Stimuli, als auch nicht-autonom, wobei die Heilung durch z.B. ein Temperaturanstieg oder Bestrahlung angeregt wird.[3,6-11] Neben Polymeren findet ausgiebige Forschung im Bereich selbstheilender keramischer Baustoffe und Beschichtungen statt.[12-17] Zuletzt wurden vereinzelt selbstheilende Metallsysteme vorgestellt.[18]

Auch in der klinischen Anwendung kann Selbstheilung einen wichtigen Aspekt zur Verlängerung der Lebensdauer von beispielsweise Implantaten darstellen.[11] Aktuell bezieht sich die Entwicklung selbstheilender Biomaterialien jedoch hauptsächlich auf Polymere und Hydrogele. Diese Materialien haben in Bezug auf Bioverträglichkeit und -aktivität Nachteile. Calciumorthophosphate (CaP), die seit vielen Jahrzehnten in der Anwendung sind, bieten entscheidende Vorteile.[19,20] So sind diese Materialien

chemisch stark verwandt mit dem menschlichen Hartgewebe in Knochen und Zähnen, bestehend aus dem CaP Hydroxylapatit, sodass sie nicht nur biokompatibel, sondern darüber hinaus auch bioaktiv wirken. Nachdem von Brown und Chow 1980 Knochenzemente auf CaP-Basis (*engl. calcium phosphate cements, CPC*) vorgeschlagen wurden, sind diese Systeme Bestandteil intensiver Forschung, woraus eine Vielzahl kommerzieller Produkte entstand.[19] Jedoch leidet das System unter seiner innewohnenden Sprödigkeit, wodurch die Einsatzmöglichkeiten auf nicht-lasttragende Anwendungen beschränkt sind. Während in den letzten Jahren im Rahmen von Schadensvermeidung CPC mit erhöhter Festigkeit oder gesteigerter Bruchzähigkeit entwickelt wurden, wird in dieser Arbeit der Weg des Schadensmanagements besprochen, um die Anwendungsmöglichkeiten über Selbstheilung zu erweitern.

Für die Entwicklung solcher Zemente wurden folgende Hypothesen untersucht. (1) Die Langfaserverstärkung von CPC durch den Einsatz von Kohlefasern (C-Fasern) führt zu Schadenstoleranz. (2) Eine Oberflächenmodifikation der C-Fasern kann den Versagensmechanismus der Komposite beeinflussen und hat somit entscheidenden Einfluss auf Festigkeit und Brucharbeit. (3) Die Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften eines faserverstärkten CPC ist durch Verschließen der Risse möglich. (4) Die Rissfüllung kann in simulierter Körperflüssigkeit (SBF) intrinsisch erfolgen und (5) durch extrinsische Hilfsmittel unterstützt.

2 Stand des Wissens

2.1 Knochen – ein dynamisches Material

Das menschliche Skelett besteht aus über 200 Knochen unterschiedlicher Form und Struktur.[21] Ein Teil der Knochen dient dem Schutz von innenliegenden Organen, so sichert beispielsweise der Brustkorb die Lunge und das Herz. Der Großteil der Knochen trägt zur internen Struktur des menschlichen Körpers bei und sorgt somit sowohl für die Form des menschlichen Körpers, als auch für die Fähigkeit sich in aufrechter Position zu halten. Hierbei entstehen durch die Art der Bewegung, Gewicht des Menschen und aufgrund der Position der Knochen im Skelett die unterschiedlichsten Ansprüche sowohl an die Form, aber auch an die mechanischen Eigenschaften des Materials. Knochen müssen in der Lage sein, Zug, Druck und auch Biegebeanspruchung standzuhalten. Auf der anderen Seite gibt es Knochen, welche keine Lasten tragen, wie beispielsweise die Gesichts- und Schädelknochen. Aufgrund dieser Vielfalt der Anforderungen, haben sich Knochen von Natur aus als dynamische Materialien entwickelt. Demnach ist zwar die Form des Knochens genetisch festgelegt, die Struktur jedoch hängt von der Art und Größe der mechanischen Beanspruchung ab.[22] Der Knochen ist ein aktives Gewebe, das aus verschiedenen Zelltypen in einer einzigartigen extrazellulären Matrix aufgebaut ist.[23] In einer hierarchischen Struktur besteht Knochen aus Kollagenfasern, welche durch eine mineralische Phase verstärkt werden.[24] Diese mineralische Phase macht ca. 65% des Gewichts von Knochen aus und wird der Klasse der Calciumorthophosphate (CaP) zugeordnet.[25] Es gibt eine Reihe verschiedener CaP, die sich im Wesentlichen durch das Calcium zu Phosphor Verhältnis (Ca/P) und in ihren pH Stabilitätsbereichen in wässriger Lösung unterscheiden. In Tabelle 1 sind biologisch relevante CaP mit ihren Eigenschaften zusammengestellt.

Tabelle 1: Übersicht verschiedener biologisch relevanter Calciumorthophosphate mit deren pH-Stabilitätsbereichen.[26]

| Ca/P | Bezeichnung | Chemische Summenformel | pH Stabilitätsbereich |
|---------|---|--|---------------------------------------|
| 0,5 | Monocalciumphosphat-monohydrat (MCPM) | $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | 0,0-2,0 |
| 0,5 | Monocalciumphosphat-anhydrat (MCPA) | $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ | stabil bei $T > 100^\circ\text{C}$ |
| 1,0 | Dicalciumphosphatdihydrat (DCPD), Bruschit | $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2,0-6,0 |
| 1,0 | Dicalciumphosphat-anhydrat (DCPA), Monetit | CaHPO_4 | stabil bei $T > 100^\circ\text{C}$ |
| 1,33 | Octacalciumphosphat (OCP) | $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | 5,5-7,0 |
| 1,5 | α -Tricalciumphosphat (α -TCP) | $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | stabil bei $T > 100^\circ\text{C}$ |
| 1,5 | β -Tricalciumphosphat (β -TCP) | $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | stabil bei $T > 100^\circ\text{C}$ |
| 1,2-2,2 | Amorphes Calciumphosphat (ACP) | $\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$ | metastabil |
| 1,5- | calciumdefizitärer Hydroxylapatit (CDHA) | $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ | 6,5-9,5 |
| 1,67 | Hydroxylapatit (HAp) | ($0 < x < 1$) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ | 9,5-12 |
| 1,67 | Fluorapatit (FAp) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ | 7-12 |
| 2,0 | Tetracalciumphosphat (TTCP) | $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ | stabil bei $T > 100^\circ\text{C}$ |

Die Basis für das menschliche Hartgewebe bildet das CaP Hydroxylapatit mit der Summenformel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (HAp). Bei der Bildung des biologischen HAp kommt es zu vielen Substitutionen, abhängig auch vom Einsatz als Knochen, Zahnschmelz oder -bein. In Knochen sind Substitutionen des Ca^{2+} durch Mg^{2+} oder Na^{2+} , sowie CO_3^{3-} gegen PO_4^{3-} bzw. OH^- typisch, während in Zähnen das OH^- durch F^- zu Fluorapatit (FAp) ausgetauscht wird. Beide Modifikationen entstehen aus übersättigten Lösungen bei physiologischen pH und sind daher die stabilste Form der CaP unter den Bedingungen im menschlichen Körper.

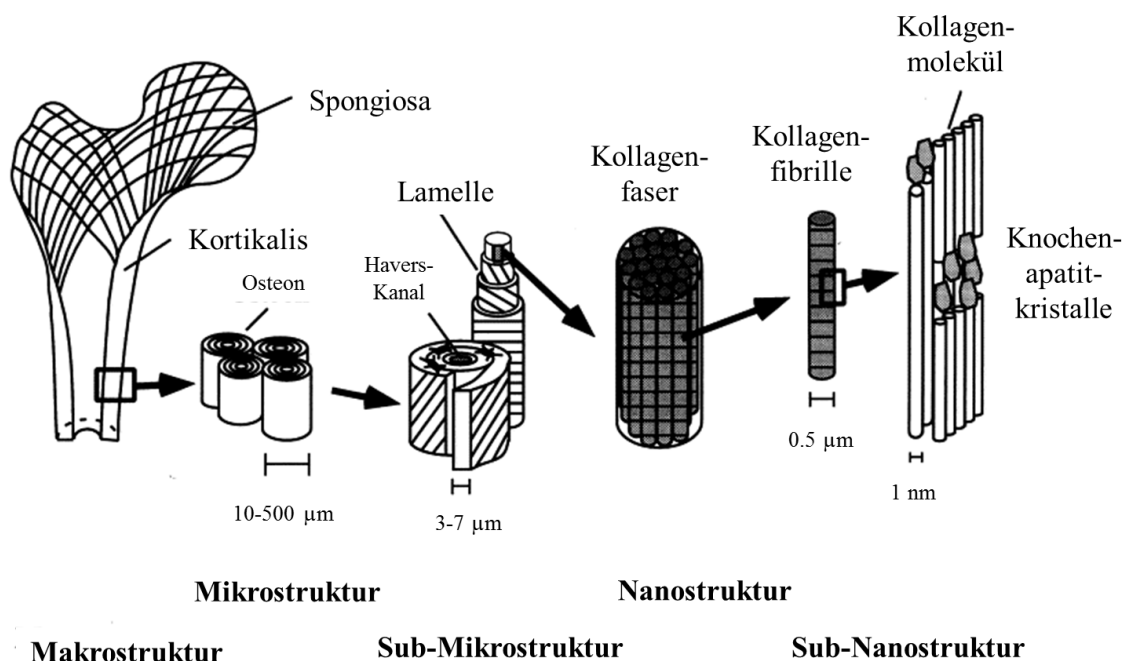


Abbildung 1: Hierarchischer Aufbau von Knochen ausgehend von der Makrostruktur (links) bis hin zur Sub-Nanostruktur (rechts) nach [27], bearbeitet.

Die Knochenzusammensetzung allein bewirkt jedoch nicht die Eigenschaften und das mechanische Verhalten, sondern diese basieren vielmehr auf der komplexen Struktur. Rho *et al.* haben in einer schematischen Darstellung des Knochens die hierarchische Struktur beschrieben, Abbildung 1.[24] Die verschiedenen Strukturebenen wurden identifiziert als (1) Makrostruktur: Spongiosa und Kortikalis, (2) Mikrostruktur: Havers-System, Osteonen, Trabekula, (3) Sub-Mikrostruktur: Lamellen, (4) Nanostruktur:

Kollagenfasern mit eingebettetem Mineral und (5) Sub-Nanostruktur: Molekularstruktur der Minerale, Kollagen und anderer organischer Proteine. Die Orientierung der einzelnen Komponenten in dieser hierarchischen Struktur wurde zwar als unregelmäßig, jedoch optimiert identifiziert, sodass Knochenmaterial als heterogen und anisotrop angesehen werden kann. Die genaue Struktur des Knochens befindet sich stetig im Wandel und wird durch biologische Prozesse permanent neu gebildet.[28] Das gesamte menschliche Skelett wird etwa alle fünf bis zehn Jahre erneuert. Alter Knochen wird resorbiert unter der Mitwirkung von Osteoklasten, während die Formierung von neuem Knochen unter Nutzung dieser freigesetzten Ionen u.a. durch Osteoblasten geschieht. Die Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität befindet sich in einem gesunden Knochen in einer ausgeglichenen Balance, sodass durch externe Stimuli wie Spannung und Druck eine einzigartige Knochenstruktur mit spezifischen mechanischen Eigenschaften entsteht.[29] Mirzaali *et al.* ermittelten durch mechanische Charakterisierung von menschlichen kortikalen Knochen mit Zug- und Druckbelastung einen Elastizitätsmodul $E_0 = 18-19$ GPa und eine maximale Spannung $\sigma_{\max} = 90$ MPa unter Zug bzw. 150 MPa unter Druck. Unter Scherbelastung wurde ein Schermodul μ_0 von ca. 6 GPa und eine maximale Scherspannung τ_{\max} mit ca. 46 MPa bestimmt.[30]

Die ständige Anpassung und Umgestaltung der Knochenstruktur bergen neben den herausragenden und spezifischen mechanischen Eigenschaften einen weiteren entscheidenden Vorteil. So ist neben der Anpassung auch eine Heilung von Defekten durch die Erneuerung der Struktur möglich. Der menschliche Knochen ist dadurch in der Lage Frakturen zu heilen.[21] Bei der Knochenheilung wurden unterschiedliche Mechanismen identifiziert. Diese werden in primäre (direkte) und sekundäre (indirekte) Frakturheilung unterschieden.[31] Bleiben die Frakturrenden in Kontakt bzw. wird das Periost, eine dünne Gewebeschicht auf der Außenfläche des Knochens, nicht zerstört, setzt die primäre Heilung ein. Dabei wächst kapillares Bindegewebe in den Frakturspalt, das zur Bildung von Osteonen und Knochengewebe beiträgt. Größere Frakturen werden durch sekundäre Frakturheilung geheilt. Unmittelbar nach dem Bruch entstehen eine Entzündung sowie ein Hämatom. Im Anschluss bildet sich zunächst ein Weichgewebekallus, der sich anschließend in einen knöchernen Kallus umwandelt.

Abschließend findet eine Remodellierung des Frakturbereiches statt.[32] Ein gesunder Knochen ist somit durch seinen dynamischen Charakter in der Lage in einem gewissen Rahmen Brüche zu heilen und großen Belastungen standzuhalten.

2.2 Materialien und Konzepte für Knochenersatz

Obwohl der menschliche Knochen, insbesondere durch seine individuelle und anpassungsfähige Struktur äußerst belastbar ist und selbstheilende Eigenschaften zeigt, haben diese Fähigkeiten auch Grenzen. Dazu zählen die Reparatur von großen Knochendefekten wie z.B. offene Traumata oder die Regeneration nach der Entfernung eines Tumors. Auch das Nichtverwachsen einer Fraktur oder fehlende Knochenmasse zur Fixierung von Implantaten kann Eingreifen erfordern. In solchen klinischen Fällen wird Material als Knochenersatz benötigt. Das ideale Knochenimplantat oder -ersatzmaterial sollte eine ausreichende Stabilität, sowie die Eigenschaften der Osteoinduktion, Osteokonduktion, Osteointegrität und/oder der Osteogenese aufweisen.[33] Osteoinduktion ist der Prozess, bei dem undifferenzierte Zellen dazu angeregt werden, sich in Zellen zur Knochenbildung zu entwickeln.[34] Osteokonduktion beschreibt das Knochenwachstum auf einer Oberfläche.[34] Das Verwachsen des Implantats mit dem Knochen wird als Osteointegrität bezeichnet. Unter Osteogenese versteht man die Formierung von neuen Knochen ohne Anzeichen zellulären Ursprungs.[35] Die verschiedenen Arten der Transplantate, Auto- bzw. Allotransplantate sowie synthetischer Knochenersatz, erfüllen diese Anforderungen in unterschiedlichem Ausmaß. Für ein Autotransplantat wird Knochen vom Patienten entnommen und an die benötigte Stelle versetzt.[33] Diese Methode ist weit verbreitet, da das entnommene Material entscheidende Vorteile bietet. So enthalten Autotransplantate lebende Zellen und Wachstumsfaktoren, die die Heilung beschleunigen können. Nachteilig ist jedoch, dass eine zweite Operationsstelle notwendig ist, verbunden mit möglichen Schmerzen und eingeschränkter Beweglichkeit an dieser zusätzlichen Stelle. Auch ist die Verfügbarkeit von Ersatzmaterial eingeschränkt.[36] Diese Limitation kann teilweise durch den Einsatz von Allotransplantaten, also Spenderknochen von menschlichem oder tierischem Ursprung aus einer Knochenbank überwunden werden.[37] Bei den notwendigen

Sterilisationsverfahren kommt es jedoch zum Verlust der biologischen Faktoren und womöglich Einbußen in der Festigkeit.[23] Außerdem liegen Bedenken bzgl. möglicher Immunreaktionen vom Patienten auf den gespendeten Knochen sowie der Übertragung von Krankheiten durch das Spendermaterial vor.[38]

Aufgrund der genannten Nachteile steigt die Nachfrage an synthetischem Knochensatz. Es wurden Systeme aus Metallen [39], wie Titan oder Tantal, über Polymere [40], z.B. Polylactide oder Hydrogele, bis hin zu Keramiken vorgeschlagen [41,42]. Für synthetischen Knochenersatz werden insbesondere die mechanischen Eigenschaften, Resorbierbarkeit und Osteoinduktivität als entscheidend eingeschätzt.[43] Eine besondere Herausforderung stellt die Kombination der drei Eigenschaften, insbesondere über längere Anwendungszeit dar. Während Polymere und Metalle zumeist die mechanischen Anforderungen erfüllen, bringen die großen chemischen Unterschiede zu Knochen Probleme mit sich. Die Biokompatibilität, also die Verträglichkeit des Werkstoffs, kann eingeschränkt sein. Biokompatibilität ist definiert als „die Fähigkeit eines Materials mit einer angemessenen Respons des Körpers in einer spezifischen Anwendung zu performen“.[44] Grundsätzlich kann unterschieden werden in inkompatibel, bioinert oder bioaktiv. Während Knochenersatzmaterialien der ersten Generation vorrangig als bioinert charakterisiert sind, kamen zwischen 1980 und 2000 Biomaterialien der zweiten Generation auf, die bioaktiv auftreten.[39] Bioaktiv bezieht sich auf „die Fähigkeit mit der biologischen Umgebung zu interagieren und verstärkend auf biologische Prozesse einzuwirken“. Eine Kombination der Eigenschaften bioaktiv und biodegradierbar führten zur dritten Generation, die spezifische zelluläre Reaktionen auf molekularem Level stimulieren können.[45]

Entscheidend für die Performance des Materials mit Hinblick auf die Biokompatibilität sind die Resorptions- und Degradationsprozesse. Während bioinerte Materialien keine chemischen oder biologischen Wechselwirkungen mit dem Gewebe zeigen und somit nahezu unverändert über die Anwendungszeit vorliegen, initiieren bioaktive Materialien diverse Prozesse. Für Metalle oder Polymere erfolgt die Degradation u. a. durch Korrosionsprozesse oder Hydrolyse.[41] Diese geschehen jedoch unkontrolliert und

gehen zumeist nicht mit Osteoinduktion einher, weshalb letztlich Komplikationen in Bezug auf mechanisches Verhalten und Knochenneubildung auftreten können.[43] Dem gegenüber stehen Resorptionsprozesse, die durch Zellen gesteuert werden. Osteoklasten docken an die Materialoberfläche an und setzen geringe Mengen Salzsäure frei. Dieser Prozess erfolgt durch die Zellmembran lokal begrenzt.[46] In diesem Bereich kommt es zu einer Reduzierung des pH-Wertes auf ca. 4,5. Am Knochen, welcher in der mineralischen Phase aus HAp besteht, reicht diese Reduktion zur Auflösung des Knochenapatit und die freigesetzten Ionen werden im Allgemeinen durch die Osteoklasten transportiert und fallen entweder wieder aus [47] oder beeinflussen die Aktivität von Knochenzellen. [48,49] Auch wenn zelluläre Einflüsse bei verschiedensten Materialien zu beobachten sind, zeigen CaP Ersatzmaterialien den entscheidenden Vorteil, dass die aufgelösten Ionen als Rohmaterial für neue Knochenformierung dienen können.[50] Aus diesem Grund werden bevorzugt Biokeramiken im klinischen Alltag eingesetzt, u.a. CaP, die starke Ähnlichkeit zur mineralischen Phase des Knochens aufweisen.[26,51,52] Erstmals berichteten Albee *et al.* 1920 von beschleunigter Heilung von operativ eingebrachten Defekten in Hundeknochen durch den Einsatz von „triple calcium phosphate“.[53] Erste kommerzielle CaP Produkte basierend auf gesintertem HAp und β -TCP etablierten sich 1970-1980.[54-56] Als weiterführende Literatur werden die Übersichtsartikel von Navarro, Bohner und Dorozhkin empfohlen.[39,42,57]

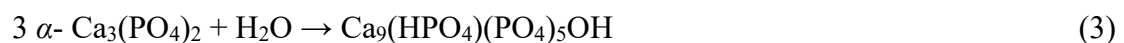
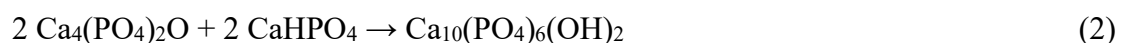
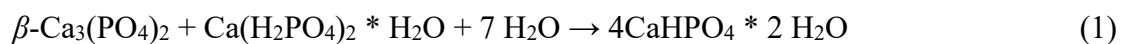
Calciumphosphatzemente

Der Bedarf an Biokeramiken für die minimalinvasive Chirurgie führte zur Entwicklung der selbstabbindenden Knochenzemente auf CaP-Basis.[42] Calciumphosphatzemente (CPC) zeigen entscheidende Vorteile aufgrund ihrer Verträglichkeit und Verarbeitung. Im Allgemeinen resultieren CPC aus der Mischung eines CaP-Pulvers mit einer flüssigen Phase. Es entstehen HAp oder Bruschit (Dicalciumphosphatdihydrat, DCPD) entweder in einem Lösungs- und Fällungsprozess oder in einer Säure-Base-Reaktion.[57] Während HAp unter physiologischen Bedingungen stabil ist und somit auch vom Körper als Hartgewebe gebildet wird, liegt der Stabilitätsbereich für das CaP DCPD in einem pH-Wertebereich von 2-6. Daher kommt es neben der Biodegradation zu einer Umwandlung

von DCPD in HAp.[58] Für CPC ergeben sich mehrere Vorteile als Implantatmaterial. Durch den pastösen Zustand zwischen dem Anmischen und Abbinden kann der Zement injiziert werden und ist daher für die minimalinvasive Chirurgie geeignet. [57] Außerdem ist die formbare Paste in der Lage, komplexe Strukturen zu füllen und sorgt für einen guten Knochen-Implantat-Kontakt, auch bei schwierigen Geometrien. Die Abbindung selbst ist ein autonomer Prozess mit geringen bis moderaten Temperatur- und Volumenänderungen, der *in vivo* verläuft.[59] Das daraus resultierende Reaktionsprodukt weist somit eine hohe chemische und insbesondere strukturelle Ähnlichkeit mit dem aus biologischem HAp bestehenden menschlichen Hartgewebe auf. Durch die ähnliche Struktur mit höherer Porosität wird die Reaktivität von CPC im Vergleich zu gesinterten CaP-Keramiken erhöht.[60] Schließlich ermöglicht die Abbindereaktion bei niedrigen Temperaturen, dass umliegendes Gewebe nicht geschädigt wird und dass der Zement mit Medikamenten wie Antibiotika oder entzündungshemmenden Mitteln bis hin zu Wachstumsfaktoren vermischt werden kann, um bestimmte biologische Reaktionen zu stimulieren.[61]

Abbindereaktion

Trotz der sehr hohen Anzahl an untersuchten Systemen, basiert die Abbindung von CPC im Wesentlichen auf drei Reaktionen (1)-(3):



Die erste Reaktion entspricht einer Säure-Base-Reaktion. Das leicht basische CaP β -Tricalciumphosphat (β -TCP) reagiert mit dem sauren CaP Monocalciumphosphat-Monohydrat (MCPM) unter Beteiligung von Wasser zum neutralen Salz DCPD. Die zweite Reaktion wurde ursprünglich von Brown und Chow präsentiert und ist somit dem Beginn der Entwicklung der CPC zuzuordnen. [62] In dieser Säure-Base-Reaktion von Tetracalciumphosphat (TTCP) mit wasserfreiem Dicalciumphosphat (DCP) entsteht Hydroxylapatit (HAp). Abschließend ist die Lösungs-Fällungs-Reaktion von α -

Tricalciumphosphat (α -TCP) in Wasser zu calciumdefizitären Hydroxylapatit (CDHA) aufgezeigt.[63] Da dieses System als Grundlage für diese Arbeit genutzt wurde, wird im Folgenden genauer auf den Prozess, die Teilreaktionen und Möglichkeiten zur Beeinflussung eingegangen. In Abbildung 2 ist das Vorgehen zur Zementherstellung dargestellt. Zunächst wird die Festphase, das α -TCP Pulver, mit einer wässrigen Lösung versetzt. Es entsteht aufgrund der einsetzenden Auflösung eine Paste, die sich mit zunehmender Zeit zu einem Festkörper verfestigt. Dies geschieht durch die Fällung von CDHA Kristallen, die ein verzweigtes Netzwerk ausbilden.

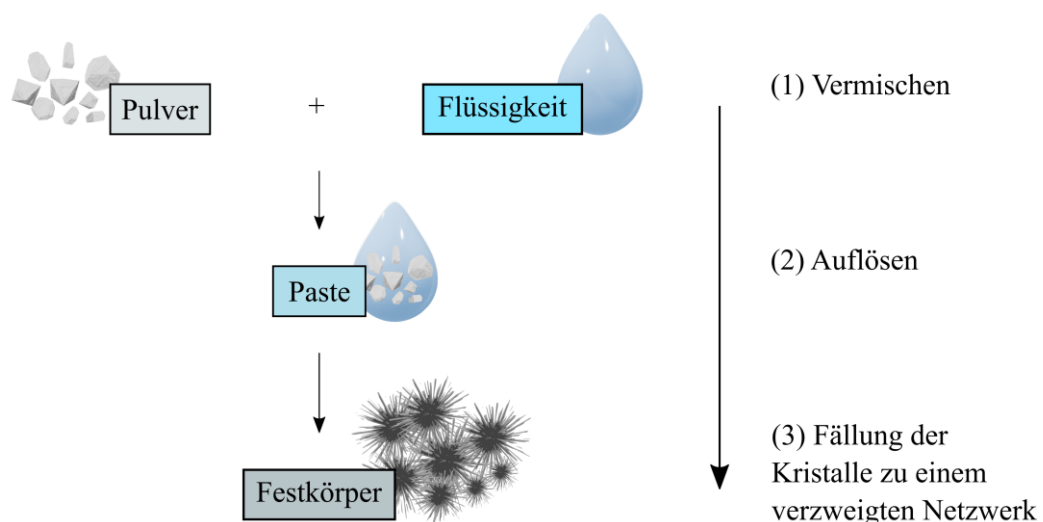
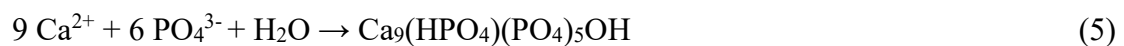


Abbildung 2: Prozess der Zementherstellung mit Darstellung der Teilreaktionen.

Die Gesamtreaktion lässt sich demnach durch die zwei Teilreaktionen, Reaktion 4 und 5, beschreiben:



Diese Teilreaktionen können durch verschiedene Maßnahmen beeinflusst werden.[64,65] Eine Vielzahl an Publikationen und kommerziellen Produkten belegen, dass sich durch spezifische Einstellungen die Eigenschaften der Abbindung und somit des Produktes beeinflussen lassen. Der Fokus wird u.a. auf die Handhabbarkeit sowie die Mikro- und Makrostruktur gelegt.[57,60,66,67] Für die Handhabbarkeit der Zemente sind im

Wesentlichen die Komplexität des Prozesses, wie Anzahl der Komponenten, Vorbereitung und Mischprotokolle, sowie die Verarbeitbarkeit der Paste, Kohäsion bzw. Anti-Auswaschen und Abbindezeiten relevant. Für die klinische Anwendung ist es entscheidend, dass die Komplexität und Fehleranfälligkeit des Präparationsprozesses möglichst geringgehalten werden. Etabliert hat sich ein Zweikomponentensystem bestehend aus einer Festphase und einer Flüssigphase, wobei die Mengen bereits abgewogen sind.[42] Dadurch wird das Anrühren des Zementes für das Operationsteam erleichtert. Weiterhin ist die Verarbeitbarkeit der angemischten Paste relevant. Hierunter fallen die Viskosität und somit die Injizierbarkeit des Zementes bzw. die Fähigkeit zum Ausfüllen komplexer Geometrien.[68] Im Körper sind die Kohäsion und das Anti-Auswaschen entscheidend. Darunter versteht man den Zusammenhalt der Paste in einer wässrigen Umgebung. Von Kohäsion wird dabei in einer statischen Umgebung gesprochen, während Anti-Auswaschen in dynamischer Umgebung untersucht wird. Letztlich sind die Abbindezeiten ausschlaggebend. Darunter versteht man die Zeit, die ein System vom Anrühren bis zum Erreichen einer bestimmten Festigkeit benötigt. Die Charakterisierung dieser Eigenschaft kann bspw. durch den Gilmore-Nadeltest vorgenommen werden, wobei die Zementpaste in definierten Abständen mit Nadeln eines bestimmten Durchmessers und Gewichts belastet wird. Verbleibt kein Abdruck mehr auf der Zementoberfläche zurück, ist die initiale t_i bzw. die finale t_f Abbindezeit erreicht. Die beiden Nadeln sind durch die Gewichte und Durchmesser initial, $d = 2,12$ mm und $m = 113,4$ g, sowie final $d = 1,06$ mm und $m = 453,6$ g charakterisiert.[69] Die Abbindezeiten sind dahingehend relevant, dass sie das Prozessfenster für die Operation, sowie die Belastbarkeit im Anschluss vorgeben. Bis zum Erreichen der initialen Abbindezeit ist die Paste formbar, während zwischen den Zeiten keine weitere Verformung stattfinden sollte, da dies zum einen die Abbindezeit stören könnte oder zum anderen zur potentiellen Risseinbringung führt.[70] Während eine zu kurze Abbindezeit das Risiko für Flüchtigkeitsfehler und unvollständige Defektfüllung erhöhen kann, führt eine zu lange Abbindezeit zu Verzögerungen während der Operation und somit zu einem erhöhten Infektionsrisiko, aufgrund der verlängerten Operationszeit. Angestrebt wird eine Viskosität der Paste im Bereich von 100-1000 Pas für ca. 10 Minuten, [71,72] gefolgt

von einer möglichst schnellen Verfestigung in der Aushärtungsphase.[60] Einige Parameter zur Beeinflussung der Abbindeaktion von α -TCP zu CDHA sollen im Folgenden diskutiert werden. Zunächst ist die Reaktivität des eingesetzten α -TCP Pulvers maßgebend. Über die Partikelgröße und Defektdichte kann der Auflösungsprozess gesteuert werden. Untersuchungen zeigen, dass durch eine Zerkleinerung des Pulvers aufgrund des erhöhten Oberflächen-Volumen Verhältnisses die Auflösung beschleunigt wird.[73,74] Weiterhin kann die Defektdichte der Partikeloberfläche durch z.B. Mahlen erhöht werden, was ebenfalls zu einer beschleunigten Auflösung führt.[75] Neben den Pulvereigenschaften kann durch Veränderung der Flüssigphase Einfluss genommen werden. Die Auflösung von CaP ist stark pH-abhängig, Abbildung 3. Aufgetragen sind in den Diagrammen die Löslichkeitsisothermen verschiedener CaP über den pH-Wert. So zeigt sich für α -TCP anhand der geringsten Konzentration ein Minimum der Löslichkeit bei einem pH-Wert von ca. 9,5. Mit sinkendem pH-Wert steigt die Löslichkeit von α -TCP an. Demnach kann durch Absenkung des pH die Auflösung beschleunigt werden. Auf der anderen Seite kann jedoch eine Vorsättigung der Lösung mit Ionen zu einer Reduktion der Auflösungsrate führen, da somit die Gesamtkonzentration an Ionen im System erhöht wird. Mithilfe der Löslichkeitsisothermen können zusätzlich auch zu der zweiten Teilreaktion, der Fällung, Voraussagen gemacht werden.

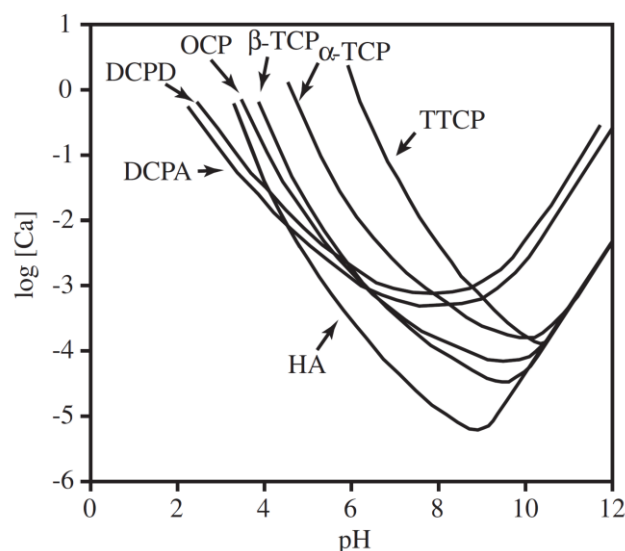


Abbildung 3: Löslichkeitsisothermen für CaP nach [76], bearbeitet.

Wird die Abbindereaktion über den pH-Wert oder die Ionenkonzentrationen gesteuert, so muss ebenfalls der Einfluss auf die zweite Teilreaktion, die Fällung, berücksichtigt werden. Die Fällung, in diesem Fall vom Endprodukt CDHA, wird initiiert durch die Bildung von Kristallisationskeimen. Bereits an dieser Stelle gibt es Ansätze zur Beeinflussung. So können beispielsweise unlösliche Keime dem System hinzugefügt werden, wodurch die Nukleation beschleunigt wird.[77,78] Hierfür eignen sich beispielsweise HAp-Kristalle. Das Kristallwachstum ist u.a. abhängig vom pH-Wert, Fremdionen, Temperatur und Lösungsmittelmenge. Den Einfluss des pH-Wertes auf die Fällungsreaktion kann Abbildung 3 entnommen werden. Grundsätzlich fällt die CaP-Modifikation mit der geringsten Löslichkeit aus. Unter physiologischen Bedingungen wäre dies HAp. Bei einem pH von ca. 4 gibt es eine Überschneidung der DCPD- und HAp-Isotherme, sodass in der Regel unterhalb von pH 4 DCPD gebildet wird und oberhalb HAp ausfällt. Fremdionen können das Kristallwachstum beeinflussen. So wurde z.B. gezeigt, dass Citrationen das Kristallwachstum von DCPD hemmen, sodass bei niedrigem pH-Wert dennoch HAp entsteht.[79,80] Auch auf die Fällung kann durch eine Vorsättigung der Flüssigphase mit Ionen Einfluss genommen werden. So führt beispielsweise ein erhöhter Phosphatgehalt zu einem früheren Erreichen der kritischen Konzentration, wodurch die Fällungsreaktion beschleunigt wird.[60] Neben dem Einfluss des pH-Wertes auf die Abbindereaktion soll ebenfalls das Pulver-zu Flüssigkeits-Verhältnis (*engl. powder to liquid ratio*, PLR) vorgestellt werden. Ein niedriger PLR, also ein hoher Anteil der Flüssigphase, führt zu einer beschleunigten Auflösereaktion. Die erhöhte Flüssigkeitsmenge führt absolut zu einer geringeren Ionenkonzentration in Lösung, so dass zwar die Reaktion 4 beschleunigt wird. Jedoch wird auch eine Übersättigung der Lösung später erreicht, wodurch auch die Nukleation und das Kristallwachstum gemäß Reaktion 5 verzögert stattfindet und somit die Abbindezeit i.d.R. verlängert wird. Eine Erhöhung des Feststoffanteils und somit des PLR führt hingegen zu einer beschleunigten Erreichung der Sättigungskonzentration und damit der Fällung.[81] Jedoch kann ein zu hoher PLR auch dazu führen, dass die Flüssigkeitsmenge nicht ausreicht, sodass ein erhöhter Anteil von α -TCP Pulver nicht umgewandelt wird.[82] Die Beeinflussung der Abbindereaktion ist stets ganzheitlich zu betrachten und

das Wechselspiel von Lösung und Fällung zu berücksichtigen. Neben den beschriebenen Punkten wie Ausgangspulver, pH-Wert und PLR gibt es noch viele weitere Möglichkeiten die Reaktion zu beeinflussen. [60,64,66]

Biologische Verträglichkeit und Reaktionen in vivo

CaP werden zu den prominentesten Vertretern der Knochenersatzmaterialien gezählt, da sie eine hohe Verträglichkeit aufgrund der chemischen Ähnlichkeit zu menschlichen Hartgewebe aufweisen.[52] Die zwei möglichen Endprodukte der CPC-Reaktionen, DCPD oder HAp unterscheiden sich signifikant in ihrer Löslichkeit beim physiologischen pH-Wert. DCPD-CPC ist ein bis zwei Größenordnungen stärker löslich als HAp-CPC. Aufgrund dieses Umstands erfolgt demnach auch die Auflösung des Implantatmaterials deutlich schneller bei DCPD-CPC als bei HAp-CPC. Im Fall von DCPD-CPC tritt im Allgemeinen passive Degradation auf, da die Löslichkeit des Zements um einige Größenordnungen höher ist, als die entsprechenden Ionenkonzentrationen in umliegender Körperflüssigkeit.[83-85] Dem gegenüber steht die aktive Degradation bspw. bei apatitischen CPC, die Knochenneubildung unter Beteiligung von Osteoklasten, die lokal den pH-Wert senken, wodurch eine erhöhte Löslichkeit der CPC eintritt.[86,87] Die zellgesteuerte Auflösung geschieht unter Freisetzung von Calcium- und Phosphationen.[88,89] Es wird angenommen, dass diese Ionen eine direkte Wirkung auf Knochenzellen haben, wobei insbesondere Phosphationen eine osteoinduktive Reaktion auslösen sollen.[90] Aufgrund dieser Umstände fördern CaP-Implantate die Knochenneubildung und unterstützen somit eine schnelle Knochenheilung. Die zellgesteuerte Auflösung erfolgt lagenweise durch Osteoklasten, beginnend an der Knochen-Zement Interphase bis ins Innere des Implantats.[61]

Die Verträglichkeit von CPC hergestellt aus α -TCP wurde in zahlreichen Studien belegt.[58,91-93] Die hohe chemische Ähnlichkeit zum menschlichen Hartgewebe spielt eine entscheidende Rolle. Additive wie Fasern, Partikel oder Medikamente können die Kompatibilität beeinflussen oder gar steuern.[61,94,95] Neben der chemischen Zusammensetzung und den verwendeten Additiven beeinflussen auch die Mikro- und Makrostruktur, insbesondere die Porosität, Kristallitgröße und Phasenzusammensetzung,

die Auflösung *in vivo*. Diez-Escudero *et al.* haben in einem *in vitro* Versuch den Einfluss von Porosität, Textureigenschaften sowie Zusammensetzung auf die Degradation von CDHA-CPC untersucht.[96] Eingesetzt wurden Ausgangspulver aus α -TCP von unterschiedlicher Korngröße, fein und grob. Diese wurden mit verschiedenen PLR zu CDHA abgebunden. Durch diese Parameter konnte zum einen die Kristallinität und zum anderen die Porosität gesteuert werden. Bei Degradationsversuchen in saurer Lösung zeigte sich, dass die kleineren Nadeln, die durch den Einsatz des feinen Pulvers entstanden, sich schneller auflösten als die Plättchen, die aus dem groben Pulver gebildet wurde. Auch führte eine steigende Porosität, eingestellt durch geringere PLR zu beschleunigter Degradation. Durch die biomimetische Route der CDHA-Bildung durch Hydratation von α -TCP ergeben sich somit gegenüber gesinterter CaPs mehr Einstellungsmöglichkeiten anhand der Pulverpartikelgröße, des PLR sowie im Allgemeinen der Abbindebedingungen.

Voruntersuchungen in vitro

Neben der Degradation ist ein weiter wichtiger Aspekt der Bioaktivität die Biomineralisation.[97,98] Es kommt zur Abscheidung von Biomaterialen aus der Körperflüssigkeit auf der Implantatoberfläche.[99] Als *in vitro* Test steht die Auslagerung in simulierter Körperflüssigkeit (*engl. simulated body fluid, SBF*) zur Verfügung.[99,100] Erstmals in 1990 wurden Kukobu *et al.* verschiedene SBF getestet und eine Formulierung vorgeschlagen. Untersucht wurde, ob auf bioaktiven Glaskeramiken vergleichbare Mineralisation wie *in vivo* beobachtet werden können.[101] Die gleiche Gruppe hat 2003 eine überarbeitete Version von SBF vorgeschlagen, wobei die Ionenkonzentrationen entsprechend bzw. ähnlicher der im menschlichen Blutplasma sind.[102] Im Jahr 2006 haben Müller *et al.* eine SBF vorgeschlagen, die aus gesättigten Salzlösungen hergestellt wird und bei der die Konzentrationen der Cl^- und HCO_3^- -Ionen näher am menschlichen Blutplasma sind.[100] Außerdem eröffnet der Einsatz von gesättigten Salzlösungen zur Präparation Möglichkeiten, um die Ionenkonzentrationen genauer einzustellen bzw. Substitutionen für modifizierte Biomineralisation vorzunehmen. Den beiden Ansätzen zur Herstellung der SBF ist gemein, dass lediglich der anorganische Teil des

menschlichen Blutplasmas abgebildet wird und keine Zellen zum Einsatz kommen. Es sollen drei mögliche Ansätze benannt werden. (i) Die Oberfläche stellt einen HAp-Kristallisationskeim bereit, sodass direkt das Kristallwachstum initiiert wird. (ii) Es liegt eine geringe Grenzflächenenergie zwischen der Oberfläche und HAp vor und (iii) es kommt zu einer lokalen Veränderung der Übersättigung. Ein möglicher Mechanismus der Biomineralisation von HAp an Grenzflächen mit negativer Partialladung, wie bspw. synthetischen HAp, wird von Kim *et al.* vorgeschlagen: Zunächst wird Ca^{2+} an der Oberfläche angelagert, woraus sich letztlich eine Schicht aus Ca-reichem amorphen Calciumphosphat (ACP) bildet. Diese positiv geladene Schicht wird in einem zweiten Schritt mit Phosphationen angereichert, wodurch sich Ca-armer ACP bildet. Letztlich kommt es zu einer Umwandlung in kristallinen HAp.[103] Nachdem die SBF der Zusammensetzung des anorganischen Teils des menschlichen Blutplasmas ähnelt, zeigt sich auch eine hohe chemische Ähnlichkeit des abgeschiedenen Minerals zum biologischen HAp des menschlichen Knochens. Demnach bildet sich ein calciumdefizitärer HAp mit CO_3^{2-} und Mg^{2+} Substitutionen.[104] Vorgeschlagen wurde die allgemeine Summenformel $\text{Ca}_{10-x-y}\text{Mg}_y(\text{HPO}_4)_{x-z}(\text{CO}_3)_z(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, wobei $0 \leq x, y, z \leq 1$ angenommen werden kann.

Auch wenn der *in vitro* Test mithilfe von SBF eine breite Akzeptanz in der Anwendung als Vorversuch zur Bestimmung des *in vivo* Verhaltens gefunden hat, gibt es in der Interpretation der Ergebnisse einige Aspekte zu berücksichtigen.[105] Zunächst wird die zelluläre Beteiligung an Biomineralisation oder auch Degradation (bspw. Korrosionstests bei metallischen Implantatmaterialien) bei dieser Testmethode vollkommen außer Acht gelassen. *In vivo* ist daher durch die Beteiligung des organischen Teils des Blutplasmas davon auszugehen, dass Abscheide- und Degradationsraten stark abweichen. Aus der Literatur ist bekannt, dass einige Zelltypen hierbei einen hemmenden Einfluss auf die Biomineralisation haben können.[106] Außerdem werden Untersuchungen *in vitro* zumeist statisch durchgeführt mit einer begrenzten Lösungsmenge an SBF, während *in vivo* dynamische Bedingungen mit stetigem Austausch des Blutplasmas vorliegen. Nachdem durch die dynamischen Bedingungen die Ionenkonzentrationen konstant

bleiben und somit absolut mehr Ionen vorliegen als im statischen System, erhöhen die dynamischen Bedingungen die Abscheideraten.[107]

Mechanik der CPC

Neben den chemischen und biologischen Eigenschaften, u. a. der Biokompatibilität und der Bioaktivität, ist für die Einsetzbarkeit und die Anwendungsmöglichkeiten von CPC die mechanische Performance entscheidend. Grundsätzlich kann ein CPC der Materialklasse der Keramiken zugeordnet werden und entsprechend zeigt unverstärkter CPC sprödes Verhalten. Entscheidend für die mechanischen Eigenschaften eines Werkstoffes ist die Mikrostruktur. Im Gegensatz zu Biokeramiken, die über Sintern hergestellt werden und dadurch sehr kompakt sind, entstehen CPC aus einer Paste. Der eingesetzte CPC mineralisiert während einer Auflösungs-Fällungs-Reaktion. Durch diesen Prozess entsteht ein Netzwerk aus verhakten HAp-Kristallen, das die mechanischen Eigenschaften bestimmt. Im Verlauf der Abbindereaktion wachsen die Kristalle und das Netzwerk wird dichter, bis der CPC seine maximale Festigkeit erreicht.[36] Zwischen den Kristallen entstehen durch überschüssige Zementflüssigkeit Poren, sodass CPC als poröse Keramik angesehen werden kann. Gemäß Griffith sind für die Festigkeit die Defektdichte und -größe ausschlaggebend.[108] Aufgrund der hohen Porosität und somit Defektdichte im abgebundenen CPC sind die Festigkeitswerte im Vergleich zu gesinterten Biokeramiken relativ gering, wobei unter Zug- oder Biegebelastung niedrigere Werte erreicht werden als unter Druck.[109] Eine Strategie zur Festigkeitssteigerung und Beeinflussung des Bruchverhaltens ergibt sich somit aus der Einflussnahme auf die Mikrostruktur des CPC.

Für die Festigkeit zeichnen sich einige Trends ab. Zhang *et al.* haben Festigkeiten von CPC zusammengefasst und die Trends in Abhängigkeit der Porosität dargestellt, Abbildung 4.[36] Zunächst ist im Allgemeinen feststellbar, dass die HAp-CPC eine höhere Festigkeit aufzeigen als solche aus DCPD, was durch die Kristallstruktur und Festigkeit der beiden CaP-Modifikationen begründet werden kann.[26] Außerdem demonstriert diese Darstellung, dass durch eine Zunahme der Porosität eine Abnahme der Festigkeit beobachtet werden kann. Jedoch zeigt sich auch, dass neben der absoluten

Porosität auch die Porengröße entscheidend ist. So zeigen die Untersuchungen, dass bei gleicher absoluter Porosität CPC mit Mikroporen eine höhere Festigkeit aufweisen als CPC mit Makroporen. Diese Beobachtung stimmt mit der Theorie von Griffith überein, wonach nicht nur der Defektanzahl, sondern insbesondere auch der Defektgröße ein Einfluss auf die Rissentstehung sowie dem -Fortschritt zugeschrieben werden.[108]

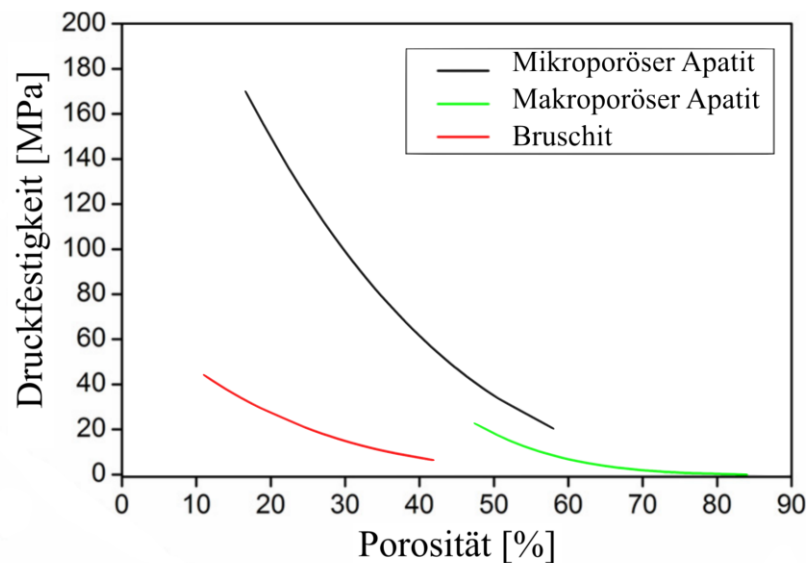


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Porosität und Druckfestigkeit von CPC nach [36], bearbeitet.

Auf dieser Basis gibt es verschiedene Ansätze um die Festigkeit von CPC zu steigern.[110] Ein möglicher Ansatz zielt auf das Herabsetzen der Porosität der Zementmatrix ab. Zu diesem Zweck werden unterschiedliche Methoden angewandt, inklusive der Vorverdichtung der Zementpaste [111], Anpassung der Pulvermorphologie sowie Partikelgrößenverteilung[112], Beeinflussung der Oberflächenladung des Ausgangspulvers[113] und des PLR[114]. Neben diesen intrinsischen Methoden zur Festigkeitssteigerung ist für extrinsische Verstärkung der Einsatz einer zweiten Phase zu nennen. Anzuführen sind Faserverstärkung[115] und dualhärtende Systeme[116]. Nachdem in dieser Arbeit die Grundfestigkeit der CPC-Matrix durch Einflussnahme auf die Porosität gesteigert wurde, sowie eine verstärkende Phase in Form von C-Fasern eingesetzt wurde, sollen diese beiden Aspekte näher beschrieben werden. Für einen

Überblick über die weiteren Verstärkungsstrategien wird auf die Literatur verwiesen.[36,110,115,117,118]

Wie bereits benannt spielt bei der intrinsischen Festigkeit der CPC Matrix die Porosität eine entscheidende Rolle. Diese kann durch die Bedingungen der Abbindereaktion, Partikelgrößenverteilung des Ausgangspulvers, Vorverdichtung der Zementpaste sowie den eingesetzten PLR beeinflusst werden.[110] Gbureck *et al.* haben gezeigt, dass durch den Einsatz eines Pulvers mit bimodaler Partikelgrößenverteilung die Porosität gesenkt und somit die Festigkeit gesteigert werden kann.[112] Es wird angenommen, dass dadurch im Gefüge Räume mit Zement gefüllt werden, die ansonsten durch Wasser besetzt wären. Zusätzlich kann durch eine Beeinflussung der Oberflächenspannung und des Zetapotentials des Pulvers, also die Abstoßung bzw. Anziehung der Partikel einander gegenüber die Packungsdichte, optimiert werden. Durch Einstellung des Zetapotentials und somit Verringerung der Anziehungskräfte zwischen den Partikeln, können Agglomerate dispergiert werden. Eine Beeinflussung kann beispielsweise durch Additive in der Zementlösung erreicht werden. Prominente Vertreter sind Citrate oder Ttrate.[111,113] Neben diesen beiden Faktoren ist außerdem das eingesetzte PLR entscheidend für die Porosität. Nachdem Poren durch überschüssiges Wasser entstehen, kann eine Reduzierung des Flüssiganteils, also eine Erhöhung des PLR, eine Reduktion der Porosität und somit eine Festigkeitssteigerung bewirken. In Abbildung 5 ist dieser Zusammenhang schematisch dargestellt. Aufgrund der höheren Flüssigkeitsmenge bei geringem PLR befinden sich Kristallisationskeime bei der Nukleation weiter auseinander, wodurch die Kristalle voneinander weiter entfernt sind. Aufgrund des erhöhten Abstands sind die einzelnen Kristalle jedoch weniger ineinander verzahnt, weshalb die Festigkeit sinkt. Bei zu hohem PLR erfolgt jedoch keine vollständige Umwandlung des α -TCP in CDHA, so dass Reste vom Ausgangspulver zurückbleiben. Außerdem wird ein Minimum an Wasserüberschuss benötigt, um den pastösen Zustand des CPC nach dem Anmischen zu gewährleisten.[82]

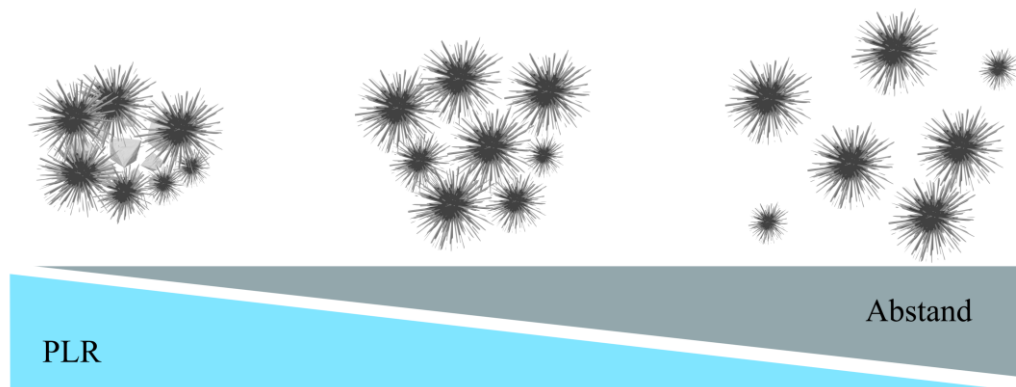


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen PLR und Mikrostruktur in CPC.

Trotz der Möglichkeiten den CPC durch Einflussnahme auf die Mikrostruktur zu höheren Festigkeiten zu modifizieren, haben diese Maßnahmen kaum Einfluss auf die Bruchdehnung bzw. Brucharbeit (*engl. Work of fracture, WOF*). Diese Eigenschaften sind jedoch essentiell für den Einsatz als lasttragendes Knochenersatzmaterial.[115] Neben der intrinsischen Festigkeitssteigerung wird daher auch eine extrinsische Verstärkung untersucht, die durch die Einbringung einer Zweitphase in CPC realisiert wird. Diese hat entscheidenden Einfluss sowohl auf die Festigkeit, als auch auf das Bruchverhalten. Verbundmaterialien wie diese, bestehend aus mehreren Phasen, nennt man Komposit. Wie zuvor beschrieben, hat auch der menschliche Knochen einen hierarchischen Aufbau mit einem keramischen Anteil (Knochenapatit) und organischer Verstärkung (Kollagenfasern). Aufgrund der Materialpaarung und des kräfteorientierten Aufbaus ist Knochen in der Lage den hohen Kräften standzuhalten und bringt ebenfalls das notwendige Maß an Zähigkeit und Bruchdehnung mit sich.[119] Vorrangig sind in der technologischen Umsetzung bei CPC zwei Strategien zu nennen: Zum einen die dualhärtenden Systeme, bei denen neben dem CaP ebenfalls ein Zement auf Polymer- bzw. Hydrogelbasis eingesetzt wird, und zum anderen die Faserverstärkung. Außerdem gibt es Forschungsansätze mit dem Einsatz von u.a. Whiskern, Carbonanoröhrchen oder Pulvern als Verstärkungsphase. An dieser Stelle wird der Fokus auf Faserverstärkung gelegt.[120-123]

Das makroskopische mechanische Verhalten des Komposits ist ein Produkt aus den komplexen Interaktionen zwischen Mikrostruktur, Eigenschaften der einzelnen Komponenten sowie der Grenzflächen. Darunter fallen die Festigkeiten und Bruchdehnungen der Fasern und der Matrix, Mengenanteile der Komponenten, das Aspektverhältnis der Fasern sowie die Wechselwirkungen zwischen Matrix und Fasern, Abbildung 6. Außerdem kann dieser Parametersatz zusätzlich ergänzt werden durch Effekte von Polymeradditiven oder Zuschlägen.[115]

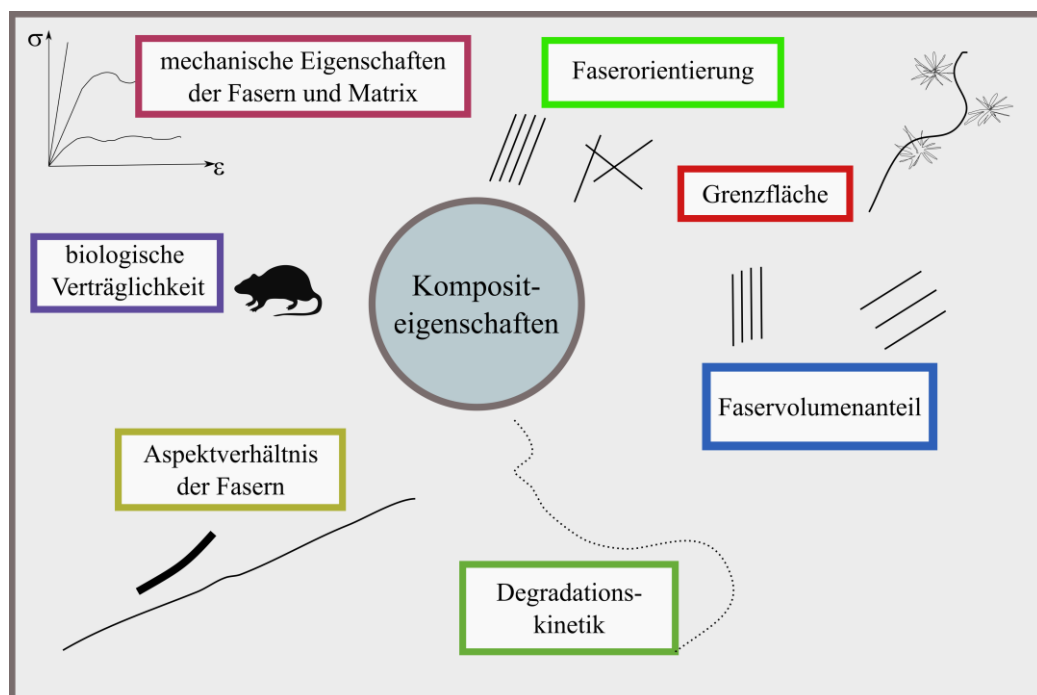


Abbildung 6: Einflussparameter auf die Kompositeigenschaften für einen faserverstärkten CPC.

Zur Charakterisierung der Einflüsse wurden verschiedene Studien mit unterschiedlichsten Fasern durchgeführt. Es kann grundsätzlich zwischen biodegradierbaren und nicht-degradierbaren Faseradditiven unterschieden werden. Während biodegradierbare Fasern vom Körper im Laufe der Zeit aufgelöst werden können und so bspw. Poren für die Zellinfiltration schaffen, sind nicht-degradierbare Fasern permanent im Körper. Für beide Fasertypen gilt daher, dass sie biokompatibel sein müssen und weder ihre Zersetzungsprodukte Schäden verursachen, noch dass permanente

Fasern bspw. durch Wandern zu Komplikationen führen dürfen. Durch den Abbau der biodegradierbaren Fasern und ggf. Umwandlung der CaP-Matrix verändern sich die mechanischen Eigenschaften des Komposits, weshalb die Degradationskinetiken der Komponenten entscheidend für die Kompositperformance sind.

Die Festigkeit eines Komposits σ hängt von der Faserorientierung und Belastungsrichtung ab.[119] Eine Annäherung für Fasern lässt sich mit der Mischungsformel gemäß Beaudoin *et al.* entsprechend des Faseranteils V_f und der Komponentenfestigkeiten, indiziert mit f für Faser und m für Matrix, ableiten.[124] Der Effizienzkoeffizient ϕ_i berücksichtigt Reduktionen der mechanischen Eigenschaften des Komposites durch Faktoren wie Faserorientierung, Faserlänge, Defekte sowie Faser-Faser Wechselwirkungen.:

$$\sigma = \phi_i \sigma_f V_f + \sigma_m V_m \quad (6)$$

Im Detail setzt sich dieser Effizienzfaktor ϕ_i aus dem Krenchelkorrekturfaktor η_0 und einem Faserlängenkorrekturfaktor η_L zusammen.[125] Für kontinuierliche parallele Fasern, die in Belastungsrichtung orientiert sind, entspricht der Effizienzfaktor $\phi_i = 1$.

Auch auf die Bruchdehnung und das Bruchverhalten haben die Fasern einen entscheidenden Einfluss. Im Fall eines CPC weist die CPC-Matrix zumeist eine geringere Bruchdehnung auf als die verstärkenden Fasern. Somit können verschiedene Effekte beobachtet werden. Zunächst ist es wahrscheinlich, dass durch eine anliegende Kraft ein Matrixbruch erfolgt. In Abhängigkeit der Faseranteile, Festigkeiten und Grenzflächeneigenschaften können verschiedene Prozesse einzeln oder gemeinsam auftreten. Zunächst kann es zu einer Stabilisierung des Risses durch die Fasern kommen. Der Komposit kann Spannungen von $\sigma = \sigma_f f_f$ standhalten.[119] Bei Rissfortschritt muss dieser die Fasern überwinden, daher kommt es zu einer Rissumleitung. Bei höherer Dehnung kann es außerdem entweder zum Faserbruch bzw. zum Faserauszug (*engl. pull-out*) kommen. Aufgrund der Rissstabilisierung durch die Fasern kann es in der Folge zu multiplen Rissen (*engl. multiple cracking*) kommen.[126] Zumeist wird ein Wechselspiel aus diesen Mechanismen beobachtet, was letztlich das Bruchverhalten des Komposits bestimmt.[119,127] Für diese Arbeit mit dem Fokus auf Bruchheilung wird

angenommen, dass die Rissstabilisierung und multiple Rissöffnung elementar sind. Daher wurde für den Komposit eine permanente, feste Faserverstärkung in Form von langen, zufällig orientierten C-Fasern ausgewählt. Für einen Einblick in die Faserverstärkung mit anderen Fasertypen wird auf weiterführende Literatur verwiesen.[110,115,118,128]

Technisch eingesetzte C-Fasern werden im Allgemeinen aus einem schmelzbaren Ausgangsstoffen hergestellt. Aus diesem werden Fasern gesponnen, die nachträglich karbonisiert werden. Die gängigsten Ausgangsstoffe sind Polyacrylnitril (PAN) oder Steinkohleteer bzw. Petroleumpech (pitch-basierte Verfahren). Aufgrund der verschiedenen Präkursoren ergeben sich unterschiedliche mechanische Eigenschaften der C-Fasern. Während pitch-basierte Fasern das höhere Zugmodul aufweisen, verfügen PAN-basierte Fasern über eine höhere Zugfestigkeit von bis zu 6,5 GPa.[119] Aufgrund dieser hohen Festigkeiten besitzen C-Fasern eine sehr hohe Energieaufnahme bis zum Spröbruch, der bei maximal 2% Bruchdehnung eintritt.[119] Für C-faserverstärkte CPC veröffentlichten Xu *et al.* Studien zur Abhängigkeit der Festigkeiten und des Bruchverhaltens von dem Faseranteil und der Faserlänge.[117,118] Ausgehend von der CPC-Kontrollprobe (HAp-CPC hergestellt aus TTCP, DCPA und destillierten Wasser) mit einer Biegefestigkeit σ_b von 13 ± 3 MPa und einer Brucharbeit WOF von 0.04 ± 0.01 kJ·m⁻² wurden durch die Einbringung von C-Fasern signifikante Steigerungen erreicht. Das Maximum markiert der Komposit mit 5,7 vol% C-Fasern mit einer Faserlänge l von 75 mm mit $\sigma_b = 59 \pm 11$ MPa und $WOF = 6.6 \pm 1.2$ kJ·m⁻². [117] Sowohl für zunehmende Faserlänge l , als auch für zunehmenden Volumenanteil f_f von C-Fasern wurde zunächst ein Anstieg der Festigkeit σ_b und der Brucharbeit WOF beobachtet, was mit der Annäherung durch Formel 6 übereinstimmt. Während der Einfluss des Volumenanteils f_f direkt aus der Formel hervorgeht, führen längere Fasern zu einer Steigerung des Effizienzkoeffizienten ϕ_i . Eine experimentelle Beobachtung, die zunächst nicht durch die Gleichung wiedergegeben wird, ist das Abfallen der Festigkeit bei Faseranteilen oberhalb von 5,7 vol% bzw. Faserlängen von mehr als 75 mm. Diese Beobachtung kann durch Einschränkungen in der gleichmäßigen Verteilung und Benetzung der Fasern innerhalb der Matrix erklärt werden und ist somit durch die Faserorientierung im Effizienzkoeffizienten ϕ_i erfasst.[128] Auf die Zementabbindung

selbst und die Formierung der HAp-Kristalle zeigen die C-Fasern keinen Einfluss. Fraktographische Untersuchungen identifizierten vorrangig Faserausziehen, sodass von schwachen Grenzflächeninteraktionen ausgegangen werden kann.[117] Außerdem wurden stabile Rissausbreitung (*engl. steady-state cracking*) und multiple Rissöffnung beobachtet, die unter anderem von Li *et al.* detailliert beschrieben wurden.[129,130] So beschreibt stabile Rissausbreitung einen ausbalancierten Zustand zwischen dem Anstieg der Kompositzähigkeit und dem lastinduzierten Anstiegs des Spannungsintensitätsfaktors während der Rissausdehnung.[130] Das heißt der Riss breitet sich bei einer nominell konstant anliegenden Kraft stabil aus. Dieser Zustand ist eine Voraussetzung für multiple Rissöffnung.[131] Li *et al.* haben zur Beschreibung den Parameter \bar{K} eingeführt, der das Verhältnis zwischen Risspitzen- und Faserüberbrückungszähigkeit beschreibt. Übersteigt \bar{K} einen kritischen Wert \bar{K}_{krit} geht das System von einer stabilen Rissausbreitung in eine katastrophale über. Ein essentieller Parameter ist die Rissöffnung δ , nachdem die Überbrückungslast P von dieser Variablen abhängt und beim Überschreiten eines kritischen Werts δ_{krit} das Maximum der möglichen Überbrückungsspannung erreicht wird.[132] Bei höheren Spannung erfolgt Faserausziehen oder Faserbruch, was in beiden Fällen zu katastrophaler Rissausbreitung führt. Li *et al.* beschreiben die Überbrückungslast $P(\delta)$ unter der Annahme, dass dem Faserausziehen lediglich Reibung entgegen wirkt wie folgt:[130]

$$P(\delta) = \frac{\pi}{2} \sqrt{(1 + \eta) E_f d_f^3 \tau \delta e^{f\varphi}} \quad (\text{für } \delta \leq \delta_{krit}) \quad (7)$$

d_f entspricht dem Faserdurchmesser, $\eta = (V_f E_f)/(V_m E_m)$, δ der Rissöffnung und τ der Grenzflächenreibung. Der exponentielle Term wurde eingeführt, um den „Snubbing effect“ zu beschreiben, der auftritt, wenn die Faserorientierung im Winkel φ von der Lastachse abweicht. Der Koeffizient f ist spezifisch für bestimmte Faser-Matrix Paarungen.[132] Aus Gleichung 7 geht weiterhin hervor, dass über die Grenzflächeneigenschaften die Überbrückungslast beeinflusst werden kann. So führt eine Steigerung von τ zu höherem Widerstand gegen Faserausziehen und somit höheren Überbrückungskräften. Eine Erhöhung ist jedoch nur für hochfeste Fasern sinnvoll, da es ansonsten zum Faserversagen kommt.[119] Wenn ein Riss unter stabiler Rissausbreitung

auftritt, sind im Anschluss zwei Szenarien möglich. Im ersten Fall ist die Faserüberbrückung nicht im Stande die gesamte Last nach Rissformierung zu tragen und es kommt zum Faserausziehen bzw. -versagen. Wenn die Faserüberbrückung jedoch ausreichend effektiv ist, wird die Belastung auf die Matrix übertragen was letztlich zur Formierung eines neuen Risses führt. Dieser Prozess wiederholt sich selbst, sodass mehrere teilparallele Risse entstehen. Durch die Beeinflussung des Bruchverhaltens hin zu stabiler Rissausbreitung und multipler Rissöffnung können Komposite mit hoher Zähigkeit und Bruchdehnung trotz spröder Matrix erreicht werden. Somit kann diese Art der Faserverstärkung dazu führen, dass CPC für lasttragende Anwendungen modifiziert werden können.

In diesem Kapitel wurden verschiedenen Methoden und Parameter zur Zementherstellung und -modifizierung vorgestellt, aus denen sich eine breite Auswahl an CPC ergibt, die sich aufgrund ihrer Eigenschaften den klinischen Bedürfnissen der unterschiedlichen Herausforderungen anpassen. Herausforderungen finden sich in der Defektfüllung und Implantation, der Mechanik und den Reaktionen *in vivo*. CPC können somit im klinischen Alltag Herausforderungen lösen, an denen die Selbstheilungsfähigkeiten des Knochens an ihre Grenzen geraten.

2.3 Selbstheilung von Materialien

Ghosh definiert Selbstheilung als „die Fähigkeit eines Materials Schäden automatisch und autonom, das heißt ohne äußere Einwirkung, zu heilen (wiederherstellen/reparieren)“.[133] Während die Natur dieses Konzept seit Jahrtausenden anwendet und perfektioniert, erfordern menschengemachte Materialien für die Selbstheilung häufig einen externen Trigger. Demnach kann technologische Selbstheilung in autonom und nicht-autonom unterschieden werden. Mögliche erforderliche Einwirkungen sind das Einbringen von Wärme oder die Bestrahlung mit Licht.[10] Selbstheilung kann sich auf verschiedene Eigenschaften beziehen. Am prominentesten sind die strukturelle Integrität (Verschließen eines Kratzers) sowie die Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften. Darüber hinaus kann Selbstheilung aber auch andere Funktionen, wie beispielsweise elektrische Eigenschaften, umfassen.[134] Diese Arbeit ist fokussiert auf den Erhalt der mechanischen Eigenschaften eines Komposits durch Selbstheilung von Rissen, weshalb technologische Konzepte mit dem Ziel der Wiederherstellung mechanischer Eigenschaften besonders vorgestellt werden. Solche Konzepte sind Bestandteil intensiver Forschung seit den letzten 20 Jahren und wurden für die verschiedenen Materialklassen vorgestellt.[1-3,5,10,18,133,135,136] Verallgemeinert lässt sich das Prinzip zur strukturellen Wiederherstellung, wie in Abbildung 7 gezeigt, beschreiben.

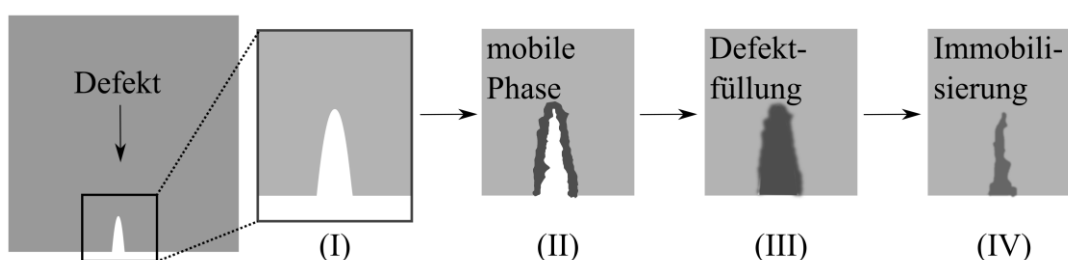


Abbildung 7: Schematische Darstellung des verallgemeinerten Selbstheilungsmechanismus durch eine mobile Phase, inspiriert durch [135].

Wenn ein Material geschädigt wird, kann es zur (I) Entstehung eines Risses kommen. Für selbstheilende Materialien treten dann Mechanismen auf mikroskopischer bis

makroskopischer Ebene in Kraft. Im Allgemeinen wird zunächst (II) eine „mobile Phase“ generiert, entweder durch interne Prozesse oder durch einen externen Stimulus. In der Folge kann (III) der Defekt durch gerichteten Massetransport in den Riss geschlossen werden. Abschließend findet ein Verbinden der Rissflanken durch physikalische Interaktionen oder chemische Bindungen statt, was gleichzeitig zu (IV) einer Immobilisierung des Materials führt.[135] Nachdem in Polymeren, aufgrund der vielfältigen Möglichkeit zur Modifizierung und hoher Kettenmobilität, bereits bei niedrigen Temperaturen vergleichsweise einfach mobile Phasen zu erzeugen sind, lag auf dieser Materialklasse insbesondere zu Beginn der Erforschung von Selbstheilung der Fokus.[2,3,5-7,10,11,133,135,137] Darüber hinaus wurden aber auch Metalle, Keramiken und Zemente bzw. Betone untersucht.[14,15,18,136,138,139] Auch Biomaterialien wurden im Hinblick auf selbstheilende Eigenschaften erforscht, wobei der Fokus auf Polymeren bzw. Hydrogelen lag.[11,137] Nachdem die strukturelle Ähnlichkeit und Übertragbarkeit von Konzepten auf CPC am ehesten für selbstheilende Zemente/Betone aus dem Bereich der Bauwissenschaften gegeben ist, soll ein Überblick über die bestehenden Konzepte gegeben werden. Für Baumaterialien ist Selbstheilung eine wichtige Eigenschaft, da verbaute Werkstoffe nur schwer auszutauschen oder zu überprüfen sind. Sollten Risse oder Defekte selbstständig durch das Material ausgeheilt werden, kann dies zu einer Verlängerung der Lebenszeit von Bauwerken führen.[139]

Für zementöse Materialien gibt es verschiedene Strategien zur Selbstheilung, Abbildung 8. Zu nennen sind die extrinsische Heilung durch den Einsatz von (I) Kapseln oder (II) Kanälen, (III) bakterielle Heilung, (IV) mineralische Zuschläge und (V) kontrollierte Rissöffnung.[140] Sowohl beim Einsatz von (I) Kapseln als auch von (II) Kanälen, werden isolierte Heilungsagenten eingesetzt, die bis zur Rissöffnung und Beschädigung der Kapselhülle bzw. des Kanals unreaktiv, aber fein verteilt im Zement vorliegen. Durch die Freisetzung des Heilungsagenten wird eine chemische Reaktion initiiert, die idealerweise zum Verschluss des Risses führt.[141] Bei Strategie (III) werden dem Zement Bakterien zugesetzt, die fein verteilt im Zement vorliegen. Diese müssen in der Lage sein den alkalischen Bedingungen und Kompressionen im Zement zu widerstehen. Im Falle eines Risses werden diese Bakterien freigesetzt und induzieren den Niederschlag

von Calciumcarbonaten, die den Riss verschließen bzw. überbrücken.[15] Werden dem Zement (IV) mineralische Zuschläge zugesetzt, so reagieren diese bei Rissöffnung. Ahn *et al.* demonstrierten Selbstheilung für Zemente durch den Einsatz einer Mischung von Expansionsmitteln und schwellenden Geomaterialien, was wiederum zu einer Rissverjüngung bis hin zum Verschließen führt.[142] Letztlich basiert Ansatz (V) auf der kontinuierlichen Hydratation und Abbindungsprozessen sobald die Rissflanken Wasser oder Luft ausgesetzt sind. Es wird ausgenutzt, dass im Zement unreaktierte Zementkörner vorliegen, die bei Kontakt mit Wasser abbinden. [143] Für eine solche Heilung ist es jedoch zwingend erforderlich, dass die Rissöffnung unterkritisch ist und demnach kein katastrophaler Rissfortschritt auftritt.

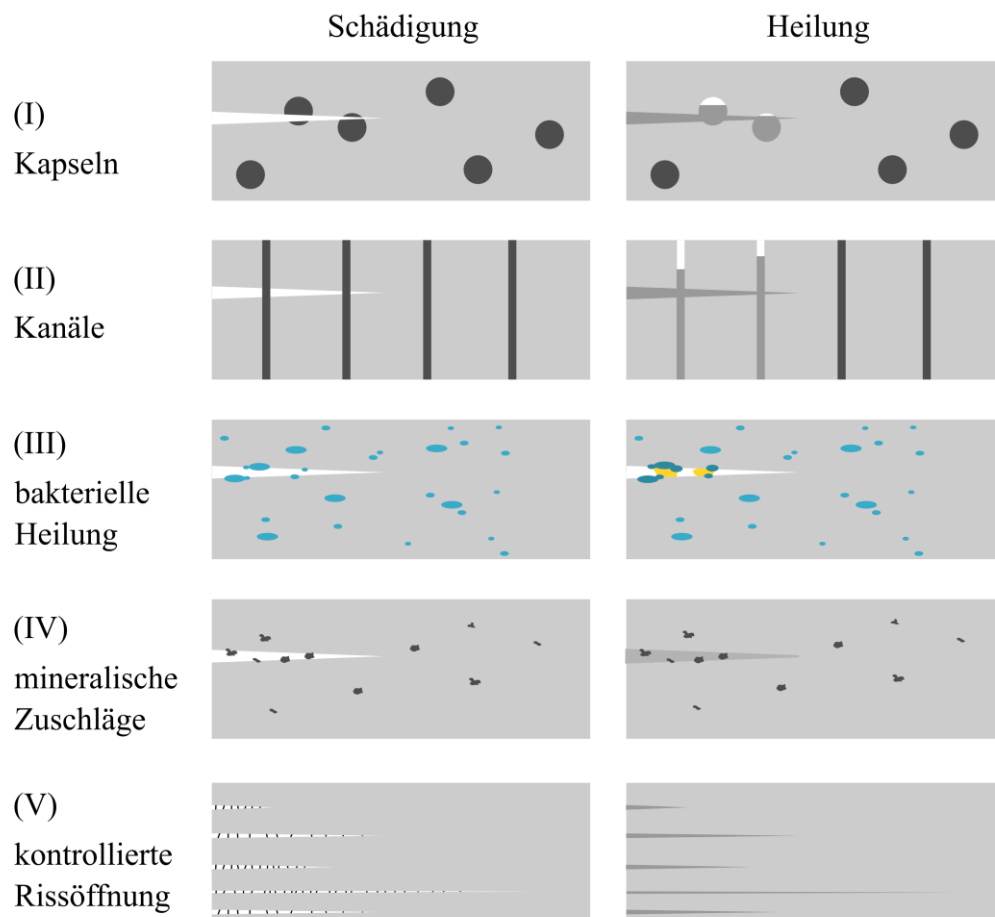


Abbildung 8: Mechanismen für die Selbstheilung von zementösen Materialien.

Beton ist ein zementöser Komposit, dessen mechanische Eigenschaften vornehmlich in Hinblick auf Druckbelastung optimiert wurde, da dies die wichtigste Eigenschaft für Baumaterialien ist. Demgegenüber steht das spröde Verhalten von Beton und der Ausbildung von Rissen unter Zugbelastung. So zeigt selbst verstärkter Beton sprödes Verhalten unter Zug, nachdem die Betonmatrix bei Rissöffnung nicht in der Lage ist die Energie an der Risspitze unter Last zu verteilen. Daher führt bereits ein Riss zum Bruch. Die Bruchdehnung von Betonen liegt im Rahmen von lediglich 0.01 %.[144] Anfang der 2000er wurden *engineered cementitious composites* (ECC) entwickelt, die kontrollierte Rissöffnung ausnutzen um die Duktilität zu erhöhen.[145,146] Eingesetzt wurde eine Verstärkung mit Polymerfasern, sodass die Duktilität unter Zugbelastung um einen Faktor von 300 vergrößert werden konnte.[146] Anstatt den Beton in Bezug auf Festigkeit zu optimieren, wurde stattdessen die Rissöffnung an Defekten in einer kontrollierten Weise zugelassen. Es entstehen eine große Anzahl von nahe beieinanderliegenden Mikrorissen, die eine Rissöffnung unter 100 μm aufweisen. [140]

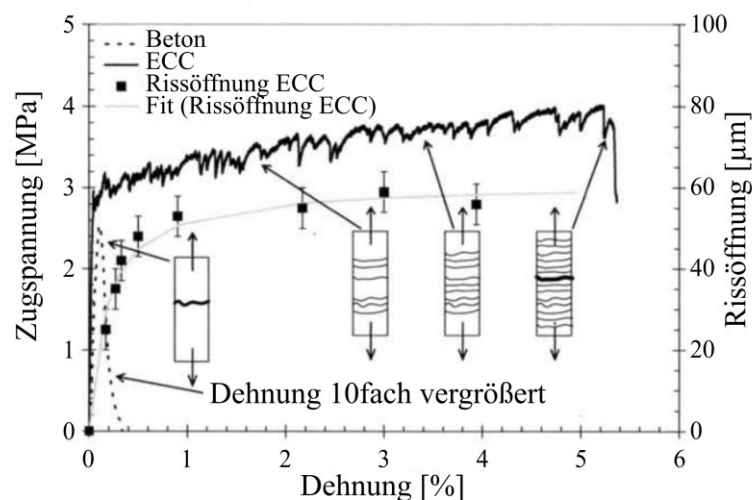


Abbildung 9: Spannungs-Dehnungskurve mit mittlerer Rissöffnungsentwicklung für ECC, [147] bearbeitet.

Die Spannungs-Dehnungskurve unter Zugbelastung in Abbildung 9 zeigt einen für ECCs typischen Verlauf mit hoher Duktilität bis ca. 5,5 % Dehnung. Nach einer initialen elastischen Verformung wird eine Übergangszone beobachtet. Es entstehen Mikrorisse

an bestehenden Defekten, wobei die Defektgröße mit zunehmender Spannung abnimmt. Ab einer Dehnung von ca. 1 % bleibt die Rissöffnung nahezu konstant bei einer Breite unter 100 μm , während sich die Anzahl der Risse mit zunehmender Dehnung vergrößert. Dieser Effekt wird durch die homogen verteilten Polymerfasern ermöglicht, die größere Rissöffnung durch stabile Rissausbreitung verhindern.[140] Sahmaran *et al.* wiesen durch Ausnutzung dieser Mechanismen für ECCs mit Verfestigungseigenschaften unter Zug Selbstheilungseigenschaften nach. Die geringe Rissöffnung wird selbst bei höheren Dehnungen erhalten und ermöglicht somit eine Heilung unter Belastung durch kontinuierliche Hydratation.[148]

Obwohl einige der vorgestellten Konzepte für Baumaterialien aufgrund anderer Bedingungen und Anforderungen im menschlichen Körper nicht auf CPC übertragbar sind, können dennoch Lehren aus den Arbeiten in diesem Bereich aufgrund von Ähnlichkeiten im Abbinde- und Bruchverhalten gezogen werden. So wurde für diese Arbeit die Annahme getroffen, dass für die Heilung von Rissen in CPC eine mobile Phase benötigt wird. Aufgrund der Anwendung als Implantatmaterial kann die menschliche Körperflüssigkeit, technologisch umgesetzt in Form von SBF, verwendet werden. Das Verschließen des Risses soll durch Abscheidung von CaP erfolgen. Zur Realisierung dieser Prozesse wird jedoch eine kontrollierte Rissöffnung benötigt, weshalb Faserverstärkung mit dem Ziel der stabilen Rissausbreitung und der multiplen Rissöffnung eingesetzt wird.

3 Materialien und Methoden

Zur Untersuchung der Selbstheilungseigenschaften von CPC wurden zunächst schadenstolerante Zemente durch die Verstärkung mit Fasern entwickelt. C-Fasern wurden chemisch aktiviert und im Anschluss wurde die Schadenstoleranz dieser Zemente untersucht und letztlich ein Verfahren zum Test der Selbstheilung entwickelt. Es wurde sowohl intrinsisch durch die Mineralisation von HAp aus SBF, als auch extrinsisch durch Kapsel induzierte Mineralisation, gearbeitet. Das experimentelle Vorgehen wird zunächst in Bezug auf die Herstellung und Modifizierung der einzelnen Komponenten und nachfolgend entsprechend der Analysemethoden beschrieben.

3.1 Probenübersicht

In dieser Arbeit werden die Proben gemäß den Abkürzungen in Tabelle 2 bezeichnet. Die Probenbezeichnung beinhaltet welche Additive dem Zement (CPC) in Form von Kapseln (PO_4) und C-Fasern ($\text{C}_{\text{Modifikation}}$) zugesetzt wurden.

Tabelle 2: Nomenklatur der verschiedenen Proben.

| Abkürzung | Modifikation |
|---|--|
| C_U | Unbehandelte Fasern |
| C_H | H_2O_2 behandelte Fasern |
| C_{HCa} | H_2O_2 und CaCl_2 behandelte Fasern |
| C_{AR} | Königswasser (<i>engl. aqua regia</i> , AR) behandelte Fasern |
| C_{ARCa} | Königswasser und CaCl_2 behandelte Fasern |
| CPC | Unverstärkter Calciumphosphatzement |
| $\text{C}_{\text{Modifikation}}\text{-CPC}$ | Zement mit Faserverstärkung mit der tiefgestellt gekennzeichneten Modifikation |
| $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{Modifikation}}\text{-CPC}$ | Zement mit NaH_2PO_4 -Kapseln versetzt und Faserverstärkung |

3.2 Herstellung und Modifikation der Materialien

In dieser Arbeit werden die Selbstheilungseigenschaften von faserverstärkten CPC untersucht. Der Zement besteht aus einer Matrix, die aus α -TCP und einer Salzlösung angerührt wird. Zusätzlich wurden dem Zement Additive zugesetzt, zur Verstärkung C-Fasern und zur Unterstützung der Selbstheilung PO_4 -Kapseln. Die Charakterisierung erfolgte chemisch, biologisch und mechanisch.

3.2.1 Zementkomponenten

CPC-Matrix

Die verwendeten Zemente wurden aus monoklinen α -TCP durch die Reaktion mit einer wässrigen Lösung hergestellt. Das α -TCP wurde vom Projektpartner FMZ Würzburg hergestellt, indem zunächst Calciumhydrogenphosphate (CaHPO_4 , Mallinckrodt-Baker, Deutschland) und Calciumcarbonat (CaCO_3 , Merck, Deutschland) im molaren Verhältnis von 2:1 für 5 h bei 1400 °C gesintert wurden.[149] Das Produkt wurde anschließend zerkleinert und durch ein 125 μm Sieb gedrückt. Abschließend erfolgte ein Mahlen bei 200 rpm für 4 h in einer Kugelmühle. Zusätze wie Fasern oder Kapseln wurden zuerst trocken mit dem α -TCP gemischt. Die eingesetzte Flüssigphase bestand aus destilliertem Wasser, versetzt mit 1 M Trinatriumcitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, Carl Roth, Deutschland) und 2,5 ma% Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4 , Carl Roth, Deutschland).

Zementadditive

Um Schadenstoleranz zu erhalten, wurde den Zementen C-Fasern zugesetzt und diese chemisch aktiviert. Ausgehend von einem C-Fasergewebe wurden die Fasern zunächst auf eine Länge von ca. 1 cm zugeschnitten und anschließend durch zweimaliges Aufkochen in 2-Propanol entschlichtet. Im Anschluss wurden die Fasern oxidiert und durch Auslagerung in Calciumchlorid-Lösung (CaCl_2) vorbehandelt. Als Oxidationsreagenzien wurden Wasserstoffperoxid (H_2O_2 , Carl Roth, Deutschland) und Königswasser eingesetzt. Die Aktivierung mit den Oxidationsmitteln wurde für 40 min unter kontinuierlichem Rühren bei Zimmertemperatur vorgenommen. Das Königswasser

wurde stets frisch aus 37 vol% Salzsäure (HCl, Carl Roth, Deutschland) und 65 vol% Salpetersäure (HNO₃, Carl Roth, Deutschland) im Volumenverhältnis 3:1 hergestellt. Die Auslagerung in CaCl₂-Lösung geschah für 24 h bei 70 °C. Die 1 M Lösung wurde hergestellt durch die Zugabe von Calciumhydrid (CaH₂, Alfa Aesar, Deutschland) zu destillierten Wasser. Der entstandene Niederschlag bestehend aus CaOH wurde anschließend durch Hinzufügen von HCl aufgelöst, wodurch eine CaCl₂-Lösung entsteht. Nach jedem Behandlungsschritt der Fasern wurden diese abfiltriert und mit destilliertem Wasser nachgespült. Zwischen den Behandlungen fand eine Trocknung im Ofen (Memmert, Deutschland) bei 70 °C statt und abschließend eine Gefriertrocknung (Alpha 2-4 LSC, Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen, Deutschland) für 5 h bei 0,047 mbar. Die eingesetzten Kapseln, bestehend aus NaH₂PO₄-Salz (VWR Chemicals, Belgien) in einem Polymer-Mantel wurden mittels Wirbelschicht-Coater (Mini Glatt 12104, Deutschland) hergestellt. Das NaH₂PO₄ wurde in der Wirbelschicht bewegt und mit dem in Aceton gelösten Polymer Degacryl (Evonik, Deutschland) besprüht. Bei Degacryl handelt es sich um ein Polymethylmethacrylat (PMMA). Durch das Verdampfen des Lösungsmittels entsteht eine Polymerschicht auf den Partikeln.

3.2.2 Zementpräparation

Pulver und Flüssigphase wurden in einer Glasschale mithilfe eines Spatels per Hand zu einer Paste verrührt. Der PLR wurde auf 3 g·mL⁻¹ eingestellt. Die erhaltene Paste wurde in Silikonformen übertragen, für Biegestäbchen mit Dimensionen von (6 x 4 x 30) mm³ und für Scheiben für biologische Test mit einem Durchmesser von d = 15 mm bei einer Höhe von h = 2 mm. Die Proben wurden zunächst für 4 h initial bei 100 % Luftfeuchtigkeit und 37 °C Umgebungstemperatur ausgehärtet bevor sie in destilliertem Wasser für 7 Tage bei 37 °C gelagert wurden. Die Additive PO₄-Kapseln (2 ma%) sowie C-Fasern (max. 3 ma%) wurden per Hand mit dem α -TCP Pulver verrührt und anschließend die Flüssigphase zugesetzt. Die eingewogene Menge der Additive bezog sich dabei auf die Trockenmasse des CPC. So setzt sich beispielsweise ein 40 g Ansatz für einen CPC mit 2 ma% PO₄-Kapseln und 1 ma% C_{ARCa}-Fasern wie folgt zusammen:

0,8 g PO₄-Kapseln, 0,4 g C_{ARCa}- Fasern und 38,8 g α-TCP. Nach der Auslagerung wurden die Zemente planparallel geschliffen bis zu einer Körnung von 1000.

3.2.3 Simulierte Körperflüssigkeit

Die Simulierte Körperflüssigkeit (SBF) wurde nach der Vorschrift von Müller *et al.* hergestellt. [100] Eingesetzt wurde SBF10. Zur Herstellung der SBF wurden aus Salzen zunächst hochkonzentrierte Stammlösungen mit deionisiertem Wasser hergestellt. Diese Stammlösungen wurden gemäß der Vorschrift unter Rühren zusammengeführt.

Die Charakterisierung der Bioaktivität für modifizierte C-Fasern und Graphitplättchen (Graphitfolie, Alfa Aesar, USA) wurde im Wasserbad bei 37 °C über den Zeitraum einer Woche durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde ein Faserbündel in ein Volumen von $V_{SBF} = 500$ ml unter kontinuierlichem Rühren eingelegt. Die Graphitplättchen wurden analog zu den Fasern modifiziert und besaßen eine Größe von 1 cm x 1 cm und somit eine Gesamtoberfläche (Grund- und Deckfläche) von $A_P = 2$ cm². Entsprechend dem Verhältnis V_{SBF} zu A_P von $V_{SBF}/A_P = 40$ ml/cm² wurden 80 ml SBF eingesetzt. Die Auslagerung fand in verschlossenen Behältnissen statt. Die Proben wurden in das Gefäß gehangen um vollständige Benetzung zu gewährleisten und den Einfluss von Niederschlag zu reduzieren.

Für die Tests der Selbstheilung wurde für ein Biegestäbchen jeweils ein Volumen von $V_{SBF} = 200$ ml eingesetzt.

3.3 Analysemethoden

3.3.1 Mikroskopie

Lichtmikroskopie (LM)

Einzelne Proben wurden mittels Lichtmikroskopie (Axio Vision, Zeiss) im Hellfeld im Z-Stack-Modus aufgenommen. Insbesondere wurde dieses Verfahren zur Untersuchung der Bruchflächen eines CPC mit 2 ma% PO₄-Kapseln (PO₄-CPC) eingesetzt. Die erhaltenen Aufnahmen wurden im Anschluss mit der Bildverarbeitungssoftware ImageJ

binarisiert und der Anteil der Oberfläche der PO₄-Kapseln an der Bruchfläche des PO₄-CPC ermittelt.

Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Sowohl Fasern als auch Zementproben wurden mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM, Sigma VP, Zeiss) analysiert, um das Bruch- und Selbstheilungsverhalten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Proben zunächst im Gefriertrockner behandelt und mit Gold bedampft um elektrostatische Aufladung zu vermeiden. Vorrangig kam der Sekundärelektronendetektor (SE) zum Einsatz. Je nach Leitfähigkeit des Probenmaterials wurde mit Beschleunigungsspannungen zwischen 5 und 20 kV gearbeitet.

3.3.2 Spektroskopie und Spektrometrie

Röntgenphotoelektronenspektroskopie (engl. X-ray photoelectron spectroscopy XPS)

Die Veränderung der Oberflächenchemie der C-Fasern durch die chemischen Behandlungen wurden mittels XPS (Quantum 2000, Physical Electronics, USA) analysiert. Einzelsignalanpassungen wurden mit der Software „fiky“ unter Anwendung von Gaussverteilungen für die C1s und O1s Spektren durchgeführt.

Optische Emissionsspektrometrie mit dem induktiv gekoppelten Plasma (engl. inductively coupled plasma optical emission spectrometry ICP-OES)

Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma wurde eingesetzt, um die Zusammensetzung der SBF und den Konzentrationsverlauf während der Selbstheilung zu untersuchen. Täglich wurden 5 ml der SBF entnommen und mit 5 ml 20 vol% Salpetersäure (HNO₃) angesäuert. Im Anschluss wurden die Proben durch einen Spritzenfilter mit einem Rückhaltebereich oberhalb 0,2 µm gegeben. Die Quantifizierung erfolgte mit einem simultan radialen ICP-OES Spektrometer 725ES (Agilent, Deutschland) mit einem CCD-Detektor. Außerdem wurde Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (*engl. inductively coupled plasma mass spectrometry ICP-MS*, Varian, Deutschland) eingesetzt, um den Überstand bezüglich der Ionenfreisetzung durch die eingesetzten Proben zu analysieren. Hierzu wurden Standardlösungen mit 100,

500 und 1000 ppb für Ca^{2+} und P^{5+} -Ionen zur Kalibration eingesetzt und die Adsorption und Freisetzung der Ionen wurde in Bezug auf die Konzentration in frischem Medium berechnet.

3.3.3 Kontaktwinkelmessung

Tensiometer

Der Einfluss der Oberflächenchemie auf die Benetzbarkeit der C-Fasern über den Kontaktwinkel zu Wasser ermittelt. Die Kontaktwinkelanalyse der C-Fasern wurde mit einem Tensiometer (Tensiometer DCAT21, Dataphysics, Deutschland) in dem Medium Wasser durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde zunächst die Oberflächenspannung von Wasser γ_{lv} mittels einer Wilhelmy-Platte bestimmt. Der Kontaktwinkel für die Fasern wurde durch Messung der Masse m im fortschreitenden Zyklus bestimmt. Anhand der Oberflächenspannung von Wasser und der Masse konnte so der dynamische Kontaktwinkel von Einzelfasern zu Wasser bestimmt werden.

3.3.4 Zementcharakterisierung

Röntgendiffraktometrie (engl. X-ray diffraction, XRD)

Die kristalline Phasenzusammensetzung und -struktur des Ausgangspulvers α -TCP und der CPC wurde mittels Röntgendiffraktometrie (XRD, D5000, Siemens) unter Nutzung von $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung mit einer Wellenlänge von $\lambda = 0.15405$ nm untersucht. Für die Messungen wurden 40 kV Betriebsspannung, 30 mA Betriebsstrom und eine Abtastrate von 0.02 °/s in einem Winkelbereich von $25 - 55^\circ 2\theta$ angewandt. Die Zuordnung der Reflexe und die damit verbundene Bestimmung der Kristallphasen erfolgten unter der Nutzung einer XRD-Datenbank (Diffrac. Suite, Bruker).

Rietveld-Analyse

Es wurde eine Rietveld-Analyse der Röntgendiffraktogramme zur Quantifizierung der Phasenanteile durchgeführt. Angewandt wurde eine Rietveldverfeinerung mit anschließender G-Faktor Quantifizierung. Analysiert wurden die Phasen α -TCP, β -TCP

und HAp. Der Einfluss von Wasser in den Proben auf den Hintergrund der Diffraktogramme berücksichtigt.[150]

Gilmore Nadelttest

Die Bestimmung der initialen t_i und finalen t_f Abbindezeit erfolgte entsprechend der ASTM-Norm C266-99. Vorbereitet wurden die Zemente mit oder ohne Zusatz von NaH_2PO_4 -Kapseln oder Fasern mit einem $\text{PLR} = 3 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Die Zeitmessung wurde bei Zugabe der Flüssigphase zur Festphase gestartet. Nach dem Homogenisieren des Gemischs mittels Spatel wurde die Paste in eine Glasform überführt und in regelmäßigen Abständen die Nadeln aufgesetzt und die Zeit gestoppt, sobald kein Abdruck der Nadel auf dem Zement mehr sichtbar war. Pro System wurden 3 Messungen durchgeführt.

3.3.5 Mechanische Charakterisierung

3-Punkt Biegeprüfung (3PBV)

Die Zementstäbe wurden nach der Auslagerung zunächst planparallel geschliffen und anschließend mit einer Universalprüfmaschine (Zwick/Roell Z020, Deutschland) getestet. Es wurde eine 500 N Kraftmessdose (Zwick/Roell, Typ BTC-LC0500N.F02, Deutschland) zur Messung der Kraft F eingesetzt. Die Probendimensionen betragen in etwa in der Länge $l = 30 \text{ mm}$, in der Breite $b = 6 \text{ mm}$ und in der Höhe $h = 4 \text{ mm}$. Verwendet wurde der 3-Punkt-Biegeversuch (3PBV) mit einer Stützweite von $L = 20 \text{ mm}$. Die eingesetzte Vorkraft lag bei $F_0 = 0,1 \text{ N}$ und die Prüfgeschwindigkeit betrug $1 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$. Die Biegefestigkeit σ_b wurde gemäß Gleichung 8 mit dem Biegemoment M_b und dem Widerstandsmoment W errechnet.

$$\sigma_b = \frac{M_b}{W} = \frac{3FL}{2bh^2} \quad (8)$$

Zusätzlich wurde die Brucharbeit (*Work of Fracture*, WOF) untersucht. Aufgrund des großen Fehlers bei Verformungen oberhalb von 5 % und der Relevanz für spätere

Anwendungen, wurde lediglich bis zu dieser Grenze untersucht und die Größe $WOF5$ entsprechend eingeführt (Gleichung 9 und 10).[151]

$$WOF = \frac{\int_{s_0}^{s_{Bruch}} F ds}{bh} \quad (9)$$

$$WOF5 = \frac{\int_{s_0}^{s_{5\%}} F ds}{bh} \quad (10)$$

Mehrfache Belastung

Die Zemente C_{ARCa} -CPC wurden einer mehrfachen Belastung ausgesetzt. Dazu wurde der 3PBV eingesetzt und eine dehnungskontrollierte Biegung um 0,5 % bzw. 1 % in Richtung A durchgeführt. Nach der Biegung wurde die Probe gewendet und in die entgegengesetzte Richtung B geprüft, wie in Abbildung 10 in Schritt III beschrieben. Insgesamt wurde jeweils 10-mal in Richtung A und B geprüft, sodass sich 20 Belastungszyklen ergaben. Die Prüfparameter wurden dabei konstant gehalten zum zuvor beschriebenen 3PBV.

Bestimmung der Selbstheilungseigenschaften

Das Vorgehen für die Tests der Selbstheilungseigenschaften ist schematisch in Abbildung 10 zusammengefasst. Nach (I) der Zementsynthese der verschiedenen Zementsysteme (1) ohne PO_4 -Kapseln bzw. (2) mit Kapseln fand (II) eine Bedampfung mit Gold für 3 min (Sputter Coater S150B, Edwards) in zwei Schritten beidseitig statt. Die Bedampfung mit Gold erfolgte, um die Oberfläche des Zementes bioinert zu machen, sodass Biomineralisation auf neu erzeugte Defekte begrenzt wird. Nach (III) dem Einbringen einer Schädigung durch kontrollierte Verformung von je 1 % in entgegengesetzte Richtungen wurden (IV) die Proben in der Regel für 7 Tage in destilliertem Wasser oder SBF ausgelagert. Im Anschluss an die Lagerung (V) erfolgte eine erneute Charakterisierung. Die Zusammensetzung der Auslagerungslösung wurde zeitaufgelöst mittels ICP-OES analysiert.

Der Grad der Selbstheilung (*engl. self-healing degree, SHD*) wurde mechanisch gemäß Formel 4 quantifiziert. Gemessen wurden die Biegefestigkeiten vor der Heilung σ_A und σ_B in entgegengesetzte Richtungen A und B, sowie nach der Heilung σ_A^* und σ_B^* .

$$SHD = \frac{\sigma_A^* + \sigma_B^*}{\sigma_A + \sigma_B} \quad (11)$$

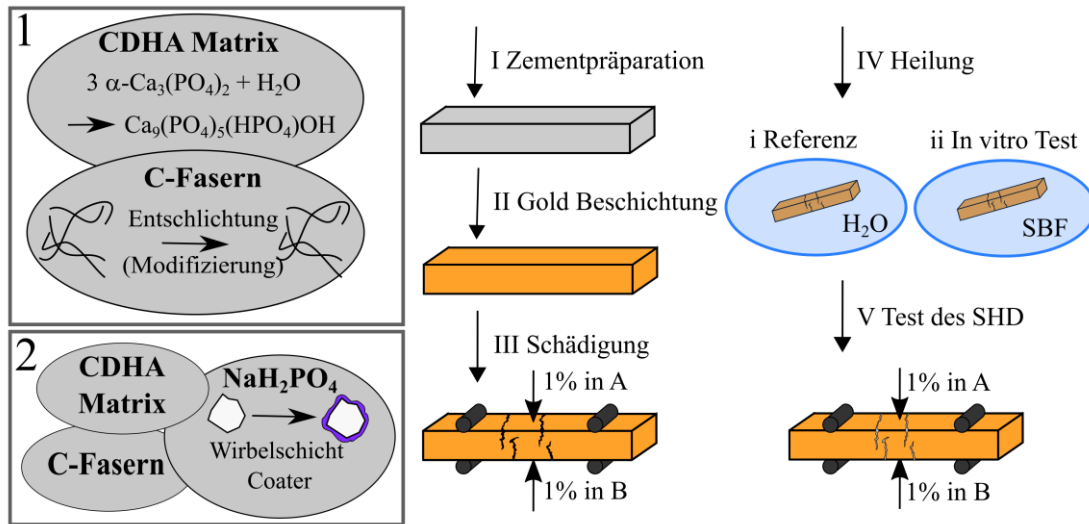


Abbildung 10: Vorgehen für den Test der Selbstheilungseigenschaften.

Eine statistische Auswertung der Ergebnisse aus der Biegeprüfung für die Quantifizierung des *SHD* wurde mittels one-way ANOVA durchgeführt. Hiermit konnte analysiert werden, ob signifikante Unterschiede zwischen den *SHD* der unterschiedlichen Proben und Auslagerungsbedingungen bestanden. Für alle Tests wurde der Grenzwert für Signifikanz mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Signifikanz wurde für die einzelnen Probengruppen jeweils mit Bezug auf die entsprechende Referenz, ausgelagert in demineralisiertem Wasser, untersucht.

3.3.6 Elutionstests

Einzelne Zementssysteme wurden auf ihre biologische Verträglichkeit *in vitro* mit der Osteoblasten-ähnlichen Zelllinie MG63 getestet. Untersucht wurden die Proben CPC, Cu-CPC und Ca-ARC-CPC in Elutionstests. Die Untersuchung von jeweils $n = 6$ Proben

find in Wellplatten statt. Proben wurden jeweils in 1 ml Zellkulturmedium Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM-F12, Life Technologies, USA) eingetaucht, das mit 1 % Penicillin/Streptomycin (Life Technologies, USA) und 10 % fetalem Kälberserum (FCS, Life Technologies, USA) supplementiert wurde. Für die Ablösung wurden die Proben bei 37 °C und 5 % CO₂ gelagert. Das Medium wurde täglich ausgetauscht. MG63 wurde mit einer Zellanzahl von $8,333 \cdot 10^3 \text{ ml}^{-1}$ ausgesät und mit $n = 4$ in 48-Wellplatten kultiviert. Nach einem Tag Kultivierung wurden das Zellkulturmedium durch das erste Ablösungsmedium ausgetauscht. Der Tag der ersten Exposition wurde als Tag 0 definiert. Nach 3, 6 und 10 Tagen wurden die Zellanzahl und Zellaktivität bestimmt. Letztere wurde mit einem wasserlöslichen Tetrazolium (WST-1) Test quantifiziert. Zu diesem Zweck wurden die Zellen bei 37 °C für 30 min mit einer WST-1 Reagens inkubiert. Die Zellaktivität wurde mit einem Spektrometer (Tecan, Schweiz) bei einer Wellenlänge von 450 nm analysiert. Für die Berechnung der Zellanzahl wurden die Zellen zunächst durch Inkubation mit Accutase (PAA Laboratories GmbH, Österreich) bei 37 °C für 10 min abgelöst. Anschließend wurde die Ablösung gestoppt durch die Zugabe von Medium. Die Zellzählung wurde mit einem Casy Zähler (Roche Innovatis AG, Deutschland) in isotonischer Lösung durchgeführt.

4 Entwicklung eines bioaktiven und schadenstoleranten CPC

Für eine erfolgreiche Selbstheilung ist ein Zusammenspiel vieler Faktoren notwendig. Zu nennen sind die Faserfunktionalisierung, Zementabbindung, Schadenstoleranz und Bioaktivität. Eine Faserfunktionalisierung wurde mit dem Ziel der Grenzflächenoptimierung für verbesserte mechanische Eigenschaften und der Erzeugung von Bioaktivität in Form von Biomineralisation eingesetzt. In Kombination mit einer kontrollierten Abbindung soll ein Zement mit Schadenstoleranz von möglichst hoher Festigkeit bei moderater Zähigkeit erreicht werden. Durch die Schadenstoleranz wird eine Rissstabilisierung ermöglicht, so dass an den bioaktiven Grenzflächen eine Mineralisation im Riss stattfinden kann. Letztlich muss der Komposit zytokompatibel sein um als Implantatmaterial verwendet werden zu können. Diese einzelnen Aspekte werden im Folgenden vorgestellt.

4.1 Zementadditive C-Fasern und Phosphat- Kapseln

4.1.1 Chemisch modifizierte C-Fasern

Im vorgestellten System wurde eine Verstärkung des Zements mit langen C-Fasern angewandt. Die phänomenologische Untersuchung der unbehandelten C-Fasern ist in Abbildung 11 a anhand von REM Aufnahmen dargestellt. Die Fasern besitzen einen Durchmesser von ca. 7 μm sowie eine Länge von ca. 1 cm. Die Faseroberfläche wird durch Vertiefungen entlang der Faserlängsachse charakterisiert, die während des Herstellungsprozesses entstehen. [119] Für die Herstellung wird der Polymerprecursor Polyacrylnitril (PAN) eingesetzt, zu Fasern gezogen und im Anschluss pyrolisiert, wodurch Kohlenstoff zurückbleibt. Die Oxidation der Faseroberfläche zur Steuerung des Benetzungsverhaltens und der Bioaktivität wurde mit den Oxidationsmitteln H_2O_2 bzw. AR realisiert. Die resultierenden Faseroberflächen sind in Abbildung 11 c und f dargestellt. Es zeigte sich, dass die Fasermorphologie und der Faserdurchmesser nach der chemischen Modifizierung unverändert sind.

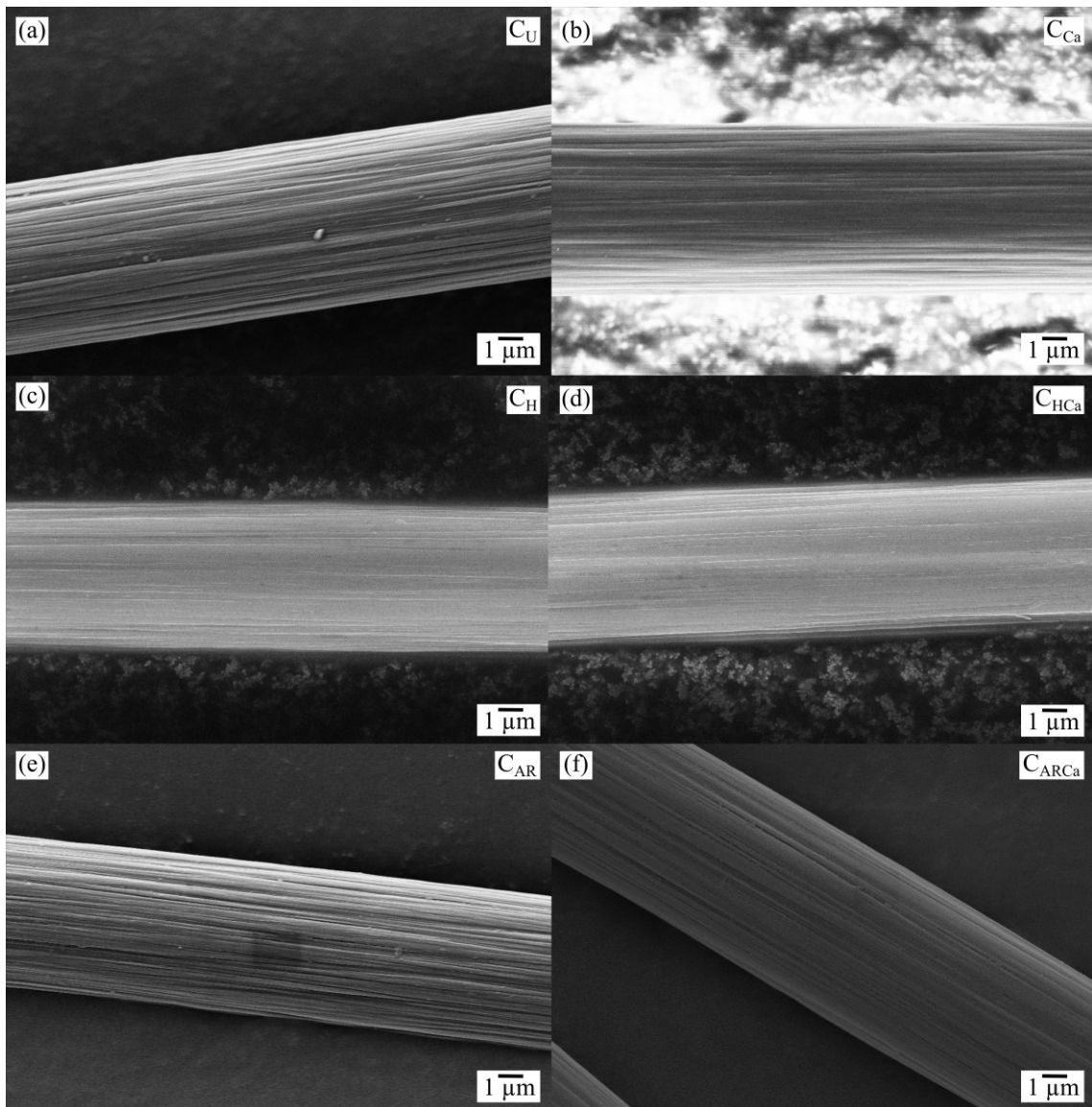


Abbildung 11: REM-Aufnahmen der C-Fasern vor und nach der Auslagerung in $CaCl_2$ -Lösung für (a, b) unbehandelte Fasern (C_U , C_{Ca}) sowie nach den Oxidationen mit (c, d) Wasserstoffperoxid (C_H , C_{HCa}) und (e, f) Königswasser (C_{AR} , C_{ARCa}).

Da sowohl bei der Abbindung als auch bei der Mineralisation von HAp eine Wechselwirkung mit Ca^{2+} -Ionen entscheidend ist, wurde der Einfluss einer vorherigen Auslagerung in $CaCl_2$ Lösung untersucht, Abbildung 11 b, d, f. Durch diese zusätzliche Auslagerung zeigen sich keine Unterschiede in der Fasermorphologie für C_{Ca} und C_{HCa} , während für C_{ARCa} eine leichte Glättung der Oberfläche zu beobachten ist.

Die Bestimmung des Benetzungswinkels mittels Tensiometer zeigte für C_U einen Kontaktwinkel zu destilliertem Wasser von 71° , was einem leicht hydrophilen Charakter entspricht (Tabelle 3). Durch die Auslagerung in $CaCl_2$ verschob sich dieser Wert innerhalb des Fehlers zu 76° . Durch den Oxidationsschritt mit H_2O_2 ergab sich für C_H eine Reduktion des Kontaktwinkels zu 64° , der durch die $CaCl_2$ Behandlung im Rahmen des Fehlers unverändert blieb. Lediglich bei den Proben mit Königswasserbehandlung tritt eine signifikante Steigerung des Kontaktwinkels durch die $CaCl_2$ Auslagerung von 48° auf 62° für C_{AR} bzw. C_{ARCa} auf, was für eine Veränderung an der Faseroberfläche spricht. Insbesondere vor, aber auch nach der $CaCl_2$ -Auslagerung zeigte sich für die AR-Behandlung der geringste Kontaktwinkel und somit die größte Hydrophilie. Die Abnahme des Kontaktwinkels durch die Behandlung mit Oxidationsmitteln lässt sich durch das Einbringen funktionaler Gruppen erklären. Durch die Reaktion der Oberfläche der C-Fasern mit H_2O_2 bzw. AR findet eine Oxidation der Oberfläche und somit das Erzeugen polarer Gruppen statt. Da Wassermoleküle ebenfalls polar sind, findet eine Wechselwirkung der polaren Gruppen an der Oberfläche der Fasern mit den Wassermolekülen statt, weshalb die Grenzflächenspannung von Wasser zu den C-Fasern reduziert wird und somit der Kontaktwinkel sinkt. Die Steigerung des Kontaktwinkels durch die Auslagerung in Ca^{2+} -Lösung weist darauf hin, dass es sich bei den durch Oxidation eingebrachten Gruppen um negativ geladene oder Gruppen mit negativer Partialladung handelt. Durch den Kontakt mit Ca^{2+} kommt es zu einer Absättigung dieser negativen Oberflächenladungen, weshalb die Polarität der Faseroberfläche abnimmt und somit die Grenzflächenspannung zu Wasser und der Kontaktwinkel erhöht wird. Aufgrund der gemessenen Benetzungswinkel nach der Faserfunktionalisierung wird angenommen, dass für C_{AR} die stärkste Oxidation der Faseroberfläche aufgrund des geringsten Kontaktwinkels vorliegt. Das Fehlen einer signifikanten Veränderung des Kontaktwinkels nach der Auslagerung in $CaCl_2$ -Lösung für C_U und C_H lässt darauf schließen, dass für diese Modifizierungen keine Ca^{2+} -Adhäsion stattfindet. Dem gegenüber zeigt der deutliche Anstieg des Kontaktwinkels für C_{ARCa} -Fasern im Vergleich mit C_{AR} -Fasern sowie die leichte Glättung der Faseroberfläche, die mittels REM beobachtet wurde, dass eine Ca^{2+} Adhäsion wahrscheinlich ist.

Eine zusätzliche Bestätigung der Ca^{2+} -Adsorption an die Faseroberfläche nach AR-Behandlung lieferte die XPS Charakterisierung der Fasern. Tabelle 3 fasst die Oberflächenchemie der Fasern für die Elemente Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O) und Calcium (Ca) zusammen. Die Analyse der chemischen Zusammensetzung zeigt, dass nach allen Fasermodifizierungen ein Sauerstoffanteil detektiert wurde. Dies lässt sich auf die Herstellung der Fasern durch Pyrolyse von PAN zurückführen. Initial liegt das Sauerstoff zu Kohlenstoffverhältnis (O/C) bei 0,19 für unbehandelte Fasern und wird durch die Behandlungen leicht erhöht. Während nach der Auslagerung in CaCl_2 -Lösung für C_{Ca} und C_{HCa} kein Ca detektiert werden konnte, zeigte sich für C_{ARCa} ein Anteil von 4 mol% Ca.

Tabelle 3: Benetzungseigenschaften und Oberflächenzusammensetzung der funktionalisierten Fasern ermittelt aus Tensiometer- und XPS Messungen.

| Modifizierung | Kontaktwinkel [°] | C [mol%] | O [mol%] | Ca [mol%] | O/C |
|-------------------|-------------------|----------|----------|-----------|------|
| C_U | 71 ± 4 | 83 | 16 | 0 | 0,19 |
| C_{Ca} | 76 ± 4 | 81 | 17 | 0 | 0,21 |
| C_H | 64 ± 6 | 81 | 17 | 0 | 0,21 |
| C_{HCa} | 61 ± 2 | 82 | 16 | 0 | 0,19 |
| C_{AR} | 48 ± 3 | 76 | 22 | 0 | 0,28 |
| C_{ARCa} | 62 ± 4 | 74 | 18 | 4 | 0,24 |

Da durch die Vorsättigung mit Sauerstoff aufgrund des Herstellungsprozesses, sowie durch Adsorption an der Luft [152] die Aussagekraft des O/C eingeschränkt ist, wurden Einzelsignalanpassungen durchgeführt. Damit können den einzelnen Bindungsenergien (BE) verschiedene Bindungstypen zugeordnet und diese für die Charakterisierung der Oberflächenchemie eingesetzt werden. Die Analyse für drei Modifikationen soll näher betrachtet werden. Nachdem vorherige Ergebnisse darauf schließen lassen, dass die Auslagerung in CaCl_2 -Lösung für unbehandelte sowie mit H_2O_2 behandelten Proben zu keiner Veränderung führt, wurden diese Ansätze nicht weiterverfolgt. Hingegen verspricht die Ca^{2+} -Anlagerung im Fall der C_{ARCa} Fasern entscheidende Vorteile im

Zusammenspiel mit der CPC-Matrix und der SBF, weshalb die Modifikation anstelle der C_{AR} untersucht wurde. Demnach erfolgte die Einzelsignalanpassung für die drei Modifikationen unbehandelt, mit H_2O_2 behandelt und Oxidation mittels AR gefolgt von $CaCl_2$ Auslagerung. In Abbildung 12 sind die Intensitäts-Bindungsenergien Spektren gezeigt, wobei in den C1s Orbitalen die Einzelsignale in grau eingezeichnet sind und im Fall der O1s Orbitale in blau.

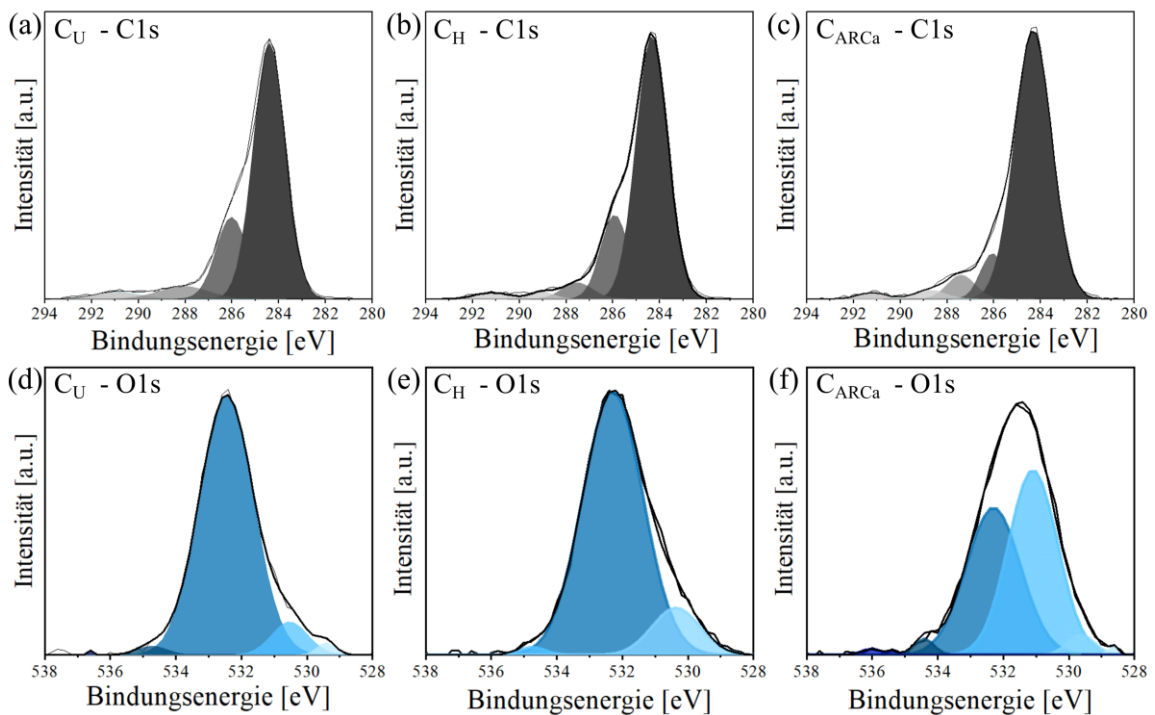


Abbildung 12: XPS Messung und Oberflächenchemie der funktionalisierten Fasern. In (a-c) sind die C1s Signale und in (d-f) die O1s Signale dargestellt für (a,d) unbehandelte, (b,e) H_2O_2 sowie (c,f) Königswasser/ $CaCl_2$ behandelte C-Fasern.

Die vorherrschende Spezies mit einer $BE = 284,4$ eV, die in den C1s Spektren (Abbildung 12a-c) für alle Modifikation vorliegt, kann als aromatischer bzw. aliphatischer Kohlenstoff, ebenfalls als Graphit bekannt, identifiziert werden. [153] Zusätzlich können für C_U sowie C_H Signale bei $BE = 285,7$ - $286,4$ eV beobachtet werden, die Hydroxylgruppen (-OH) anzeigen. [154] Im Fall von C_{ARCa} tritt hingegen eine Verschiebung zu höheren Bindungsenergien, sowie ein zusätzliches Signal bei $288,1$ -

289,0 eV auf. Dieses Signal weist auf Carboxylgruppen (-COOH) hin. [155] Weiterhin wurden für alle Fasermodifikationen geringe Mengen adsorbiertes Kohlenmonoxid (CO) und Kohlendioxid (CO₂) mit Bindungsenergien von rund 291 eV gemessen. [156] Bei der Analyse der O1s Spektren (Abbildung 12d-f) traten lediglich geringe Unterschiede zwischen C_U und C_H auf. Für diese Fasern wurden vorherrschend Signale bei BE = 532,2-532,5 eV detektiert, welche -OH zugeordnet werden können. [154] Dem gegenüber stehen niedrigere BE für C_{ARCa} sowie ein zusätzliches Signal bei 531,1-531,5 eV. Dieses stimmt mit Angaben in der Literatur für Carbonylgruppen (-CO) überein. [153,154,157] Weiterhin werden für alle Fasern, allerdings mit unterschiedlicher Intensität, Carboxylgruppen (-COOH) im Bereich von BE = 534,2-534,9 eV beobachtet. [153,154,157] Die relative Intensität, bezogen auf die O1s-Intensität korreliert mit dem Anteil der Gruppe an den vorhandenen Sauerstoffspezies und ist erhöht für C_{ARCa}.

Führt man die Erkenntnisse aus den C1s und O1s Spektren zusammen können unterschiedliche Bindungstypen für Sauerstoff zugeordnet werden. Für die Fasern C_U und C_H sind vorherrschend adsorbierter Sauerstoff sowie -OH-Gruppen vorhanden, während durch die Behandlung mit AR -CO und -COOH-Gruppen erzeugt wurden. Weiterhin wird aufgrund des höheren O/C Verhältnisses vermutet, dass durch AR mehr funktionelle Gruppen eingebracht werden als durch die Oxidation mit H₂O₂. Die Oxidationsstufe des C-Atoms steigt in der Reihenfolge Hydroxyl-, Carbonyl bis zu Carboxylgruppen, so dass ebenfalls die Polarität in dieser Reihenfolge ansteigt. Daher sind die Erkenntnisse über die Faseroxidation in guter Übereinstimmung mit der Wechselwirkungsneigung mit Ca²⁺. Die Fasern mit höchster Oxidation und somit stärkerer Polarität wechselwirken mit der CaCl₂-Lösung, während die Auslagerung für C_U und C_H keinen Effekt zu haben scheint. Ein möglicher Mechanismus zur Adsorption von Ca²⁺ wäre, dass in der wässrigen Lösung die Carboxylgruppe dissoziiert und H⁺ abgespalten wird. Aufgrund der hohen negativen Partiaalladung der verbleibenden -COO⁻ Oberflächengruppe werden zweifach positiv geladene Ca²⁺-Ionen aus der gesättigten CaCl₂-Lösung an die Faseroberfläche gebunden. Auch die hohe negative Partiaalladung der Carbonylgruppen kann einen anziehenden Effekt auf Ca²⁺ haben. Für den Einsatz als Verstärkungsphase für CPC ist insbesondere die Interaktion von Faseroberfläche mit CPC-Matrix entscheidend. Die

Abbindung von CPC findet unter basischen Bedingungen statt. Unter Berücksichtigung der pK_a -Werte von 9-11 für -OH [158,159] und 2-4 [160,161] für -CO, zeigen Carbonyl-Gruppen eine höhere Tendenz zur Dissoziation und somit für negative Partialladungen auf der Faseroberfläche. Nachdem diese funktionellen Gruppen vorrangig für C_{ARCa} gefunden wurden, wird angenommen, dass es zu starken Wechselwirkungen zwischen Faseroberfläche und Zementmatrix kommen kann.

Bioaktivität der C-Fasern

In *in vitro* Tests wurde die Bioaktivität der C-Fasern in Form von Mineralabscheidung aus SBF untersucht. Untersuchungen wurden sowohl an einzelnen Fasern als auch an Graphitplättchen durchgeführt. Nachdem die Fasern mit einem geringen Durchmesser von $d = 7 \mu\text{m}$ als Faserbündel eingesetzt wurden und aufgrund der unbekanntenen Faseranzahl sowie Länge die genaue Oberflächengröße der Fasern schwer zu bestimmen ist, wurde auf Graphitplättchen einer vergleichbaren chemischen Struktur zurückgegriffen, die auf eine definierte Größe geschnitten wurde. Somit konnte für alle Tests gewährleistet werden, dass das Verhältnis von SBF-Volumen V_{SBF} und Probenoberfläche A_P konstant ist. Durch dieses Verhältnis wird die zur Verfügung stehende Menge an Ionen für die Biomineralisation für die zu testende Oberfläche kontrolliert und ist daher für vergleichbare Testbedingungen essenziell. Die Ergebnisse der Bioaktivitätstests sind in Abbildung 13 dargestellt. Bereits bei der Untersuchung der Fasern zeigen sich Unterschiede in der Bioaktivität in Form von Fällung durch heterogene Nukleation an den Fasern und anschließendem Kristallwachstum. So ist für C_U kein Kristallwachstum erkennbar, während bei C_H und C_{ARCa} sphärische Ablagerungen an den Fasern zu beobachten ist, Abbildung 13 a-c. Dieser Trend spiegelt sich ebenfalls bei definierten V_{SBF}/A_P bei der Untersuchung der Graphitplättchen wider. Für C_U ist erneut kein Kristallwachstum zu verzeichnen, während bei C_H geringe Mengen zu erkennen sind. C_{ARCa} ist von einer kompakten, mineralischen Schicht überzogen, die Trocknungsrisse aufweist. In Abbildung 13 h und i zeigen sich deutlich die Unterschiede in der Morphologie des Mineralisationsprodukts. Während die Schicht auf C_{ARCa} aus feinen Plättchen besteht, wie es für biomineralisierten HAp typisch ist,[100] zeigt sich für die Kristalle auf C_H eine kubische Gestalt.

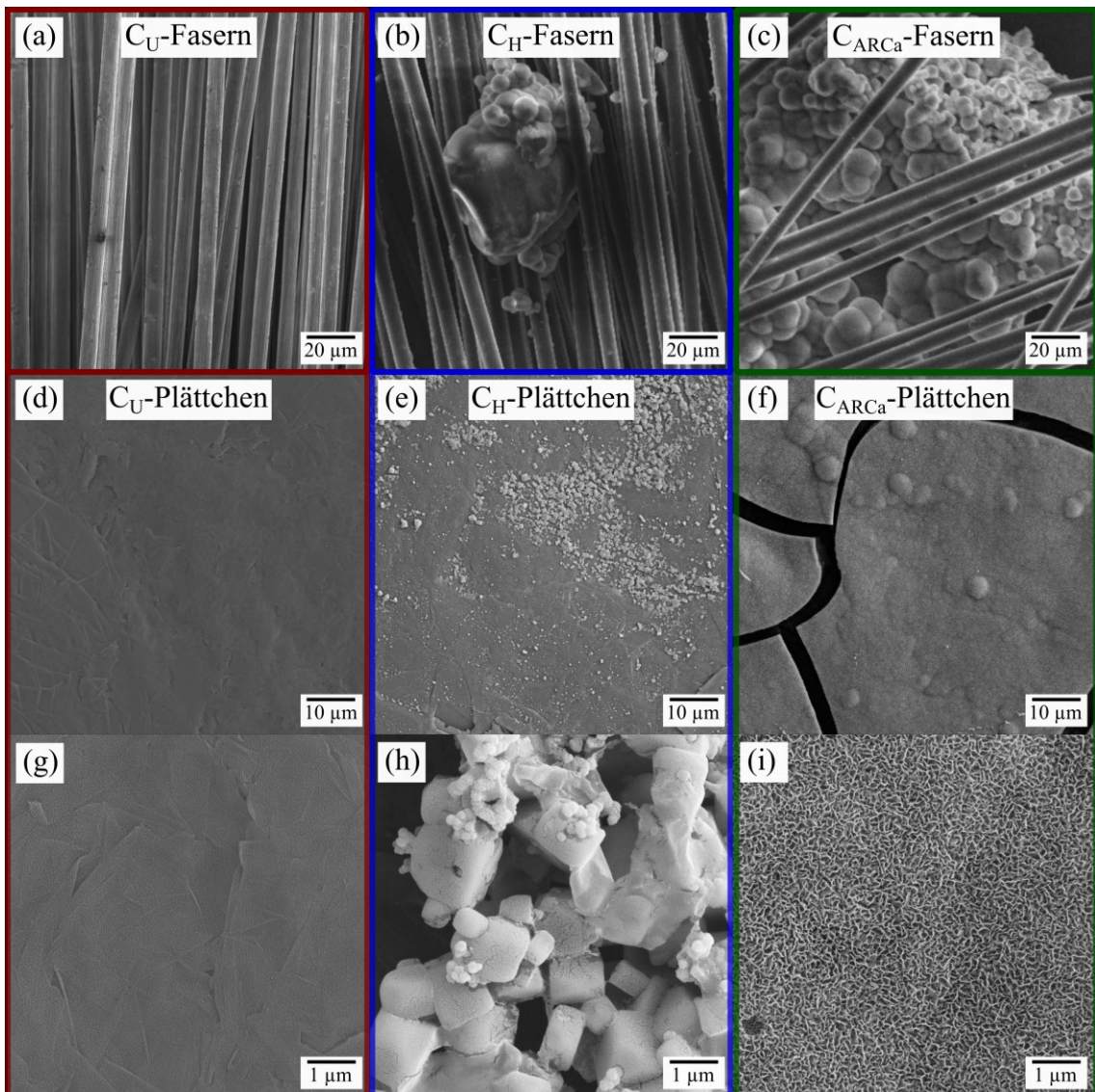


Abbildung 13: REM-Aufnahmen von C-Fasern **(a-c)** und Graphitplättchen **(d-i)** nach einwöchiger Auslagerung in SBF. Gezeigt sind Proben im **(a,d,g)** unbehandelten Zustand sowie mit den Modifikationen **(b, e, h)** H_2O_2 und **(c, f, i)** AR/CaCl_2 .

Aufgrund der Morphologie und der verfügbaren Ionen in der SBF könnte es sich um CaCO_3 handeln.[162] Die Analyse der Fasermodifizierung für C_{ARCa} mittels XPS bestätigt das Vorhandensein polarer Gruppen sowie die Anlagerung von Ca^{2+} -Ionen an der Oberfläche. In Kombination mit den Ergebnissen der SBF Auslagerung kann durch die Ausbildung einer HAp-Schicht auf Bioaktivität für diese Modifizierung geschlossen

werden. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Oberflächencharakterisierung ist das Ausbleiben einer Mineralisation auf C_U . Daher wird dieser Fasertyp als bioinert angenommen. Weniger eindeutig sind die Ergebnisse für die C_H -Fasern. Zwar zeigte die Charakterisierung der Faseroberfläche das Einbringen funktionaler Gruppen und somit einen reduzierten Kontaktwinkel, jedoch keine Ablagerung von Ca^{2+} -Ionen bei hoher Übersättigung während der $CaCl_2$ -Auslagerung. Die Auslagerung in SBF führte zwar zu einer Ablagerung, jedoch ist die Menge gering und die Morphologie des Materials stimmt nicht mit biomineralisiertem HAp überein. Die Ablagerungen könnte durch eine Wirkung der Fasern oder Plättchen als heterogener Kristallisationskeim zu erklären sein, der aufgrund der guten Benetzbarkeit und Oberflächenrauigkeit die Bildung von Keimen ermöglicht hat. Im Gegensatz zu C_{ARCa} -funktionalisierten Fasern ist jedoch keine signifikante Bildung von HAp zu verzeichnen und somit werden die Fasern als bioinert angesehen.

4.1.2 Phosphatkapseln als extrinsische Phase

Zur Unterstützung der Selbstheilung wurde eine extrinsische Phase in Form von PO_4 -Kapseln eingesetzt, die das Salz NaH_2PO_4 enthalten. Im Herstellungsprozess wurde das Salz als Feststoff eingesetzt und mittels Wirbelschicht-Coater mit dem angefärbten Polymer Degacryl beschichtet. Bei dem Polymer handelt es sich um ein Polymethylmethacrylat (PMMA). Durch diesen Beschichtungsprozess bleibt die unregelmäßige Form sowie Größenverteilung der Salzkristalle nahezu erhalten, weshalb die Kapseln eine sehr weite Partikelgrößenverteilung von $d_{10} = 9\mu m$ bis $d_{90} = 89\mu m$ mit $d_{50} = 40\mu m$ aufweisen, Abbildung 14a. Im Zement selbst liegen die Partikel gleichmäßig verteilt vor, wie es exemplarisch in der optischen Mikroskopie einer Bruchfläche eines CPC mit 2 ma% PO_4 -Kapseln erkennbar ist, Abbildung 14b. Durch die Bildanalyse der Bruchflächen konnte ein Oberflächenanteil der PO_4 -Kapseln an der Bruchfläche von 7 % ermittelt werden. In der lichtmikroskopischen Aufnahme der Rissfläche eines PO_4 -CPC zeigt sich, dass die Kapseln ohne erkennbare Ausbildung von Poren in die CPC-Matrix eingebettet sind.

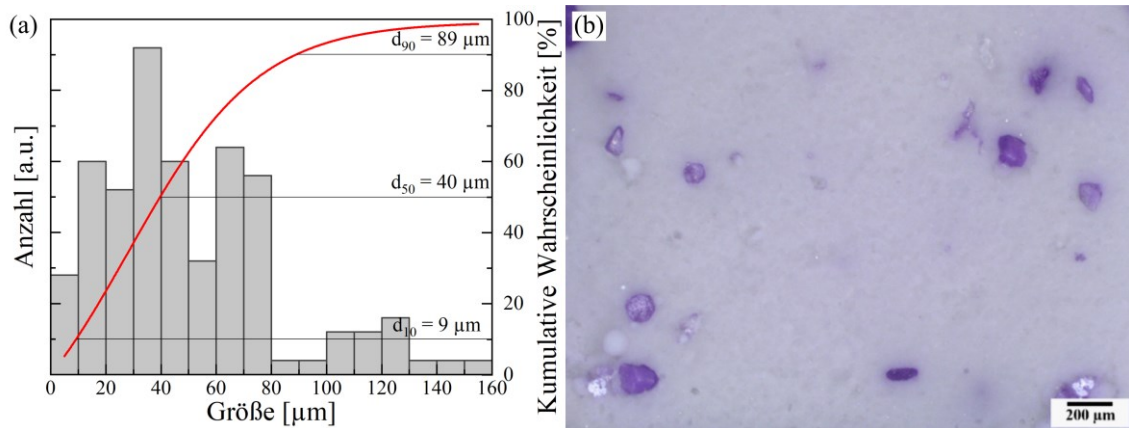
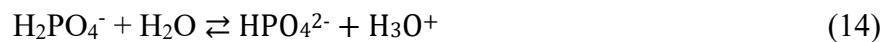
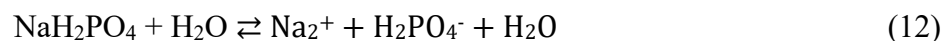


Abbildung 14: (a) Partikelgrößenverteilung von NaH_2PO_4 Kapseln und (b) Bruchfläche von $\text{PO}_4\text{-CPC}$ mit einem Gewichtsanteil von 2 ma% Kapseln.

PMMA ist charakterisiert durch einen leicht-hydrophilen Kontaktwinkel von ca. $70\text{-}80^\circ$ [163], weshalb angenommen wird, dass die Bindung zwischen der Matrix und den Kapseln gering ist. Außerdem ist PMMA bei physiologischen Bedingungen chemisch stabil, sodass eine Hydrolyse unwahrscheinlich erscheint.[164] Das eingebettete Salz NaH_2PO_4 ist wasserlöslich und dissoziiert in Wasser entsprechend Reaktion 12 unter der Freisetzung von Dihydrogenphosphationen (H_2PO_4^-). Diese Ionen zeigen ampholytes Verhalten. Sie können demnach sowohl als Base, Reaktion 13, oder als Säure, Reaktion 14 und 15, auftreten. Nachdem H_2PO_4^- mehrprotonig ist, dissoziiert es in mehreren Stufen.



Zur Abschätzung des Verhaltens von H_2PO_4^- können die Säure- bzw Basenkonstanten K_S oder K_B herangezogen werden. Dieser Wert gibt den Reaktionsgrad eines Ions unter Freigabe bzw. Aufnahme von Protonen an.[165] Für H_2PO_4^- beträgt der $pK_S = 7,2$. [166] Damit verhält sich H_2PO_4^- als schwache Säure unter der Bildung von HPO_4^{2-} , das entsprechend Reaktion 15 weiter dissoziieren kann. Der pK_S von HPO_4^{2-} beträgt jedoch

12,4 [166], womit eine vollständige Dissoziation des Salzes unwahrscheinlich erscheint. Unabhängig vom Dissoziationsgrad sind jedoch sowohl HPO_4^{2-} als auch PO_4^{3-} in der Lage mit Ca^{2+} CaP auszubilden und ein festes Salz abzuscheiden. Somit wird durch die mechanisch induzierte Freisetzung von NaH_2PO_4 durch Aufbrechen des Polymerschutzhülls eine extrinsische mobile Phase zur Verfügung gestellt, Abbildung 15.

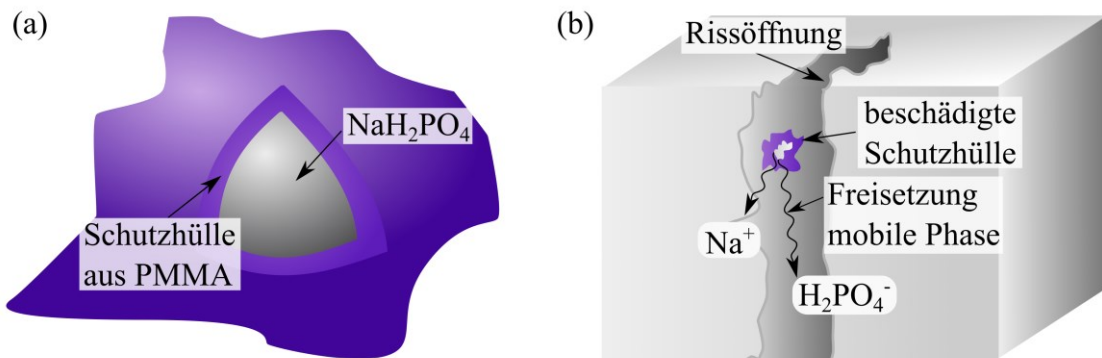


Abbildung 15: (a) Schematische Darstellung des Aufbaus der NaH_2PO_4 PMMA-Kapseln und (b) möglicher Aktivierungsmechanismus während der Rissöffnung.

4.2 Abbindereaktion und Einfluss der Additive auf die Zementeigenschaften

Die CPC-Matrix wird durch die Hydrolyse von α -TCP zu CDHA gebildet. Während der Hydrolyse wird zunächst das α -TCP in Wasser gelöst bis eine Übersättigung eintritt und eine Nukleation von CDHA beobachtet werden kann. Anschließend findet ein Wachstum der CDHA-Kristalle statt. Wie in Kapitel 2 beschrieben, haben Partikelgröße, Flüssigkeitsmenge und -eigenschaften (pH-Wert, chemische Zusammensetzung) sowie Fasergehalt und -modifikation Einfluss auf die Abbindung. Durch die Modifikationen der Zementproben ergeben sich Unterschiede im Abbindeverhalten und somit in der Mikrostruktur des CPC. Daher werden folgend zunächst die Pulver- und Flüssigphaseneigenschaften beschrieben und mit der Mikrostruktur in Verbindung gesetzt.

Eingesetzt wurde ein α -TCP-Pulver, das vor dem Aufmahlen eine breite Partikelgrößenverteilung mit einem mittleren Partikeldurchmesser von $d_{50} = 20,9 \mu\text{m}$ aufweist, Abbildung 16. Nach 4 h Mahlen verkleinerte sich d_{50} auf $6,9 \mu\text{m}$. Weiterhin zeigte sich eine Verstärkung des bimodalen Charakters der Partikelgrößenverteilung, was sich durch zwei Maxima bei $1 \mu\text{m}$ und $18 \mu\text{m}$ äußert. Basierend auf Festigkeitsuntersuchungen an CPC in vorherigen Arbeiten enthielt das α -TCP Pulver zusätzlich 10 % Füller. Durch die Zugabe glichen sich die Häufigkeiten der größeren und kleineren Partikel an. Die mittlere Partikelgröße reduzierte sich auf $d_{50} = 3,0 \mu\text{m}$, wobei die Maxima bei ca. $1 \mu\text{m}$ und $10 \mu\text{m}$ liegen. Aufgrund der bimodalen Verteilung erhöht sich die Packungsdichte im CPC da kleinere Partikel die Poren zwischen größeren Partikeln auffüllen und die Verhakung der Plättchen effektiver wird, wodurch eine Festigkeitssteigerung eintritt.

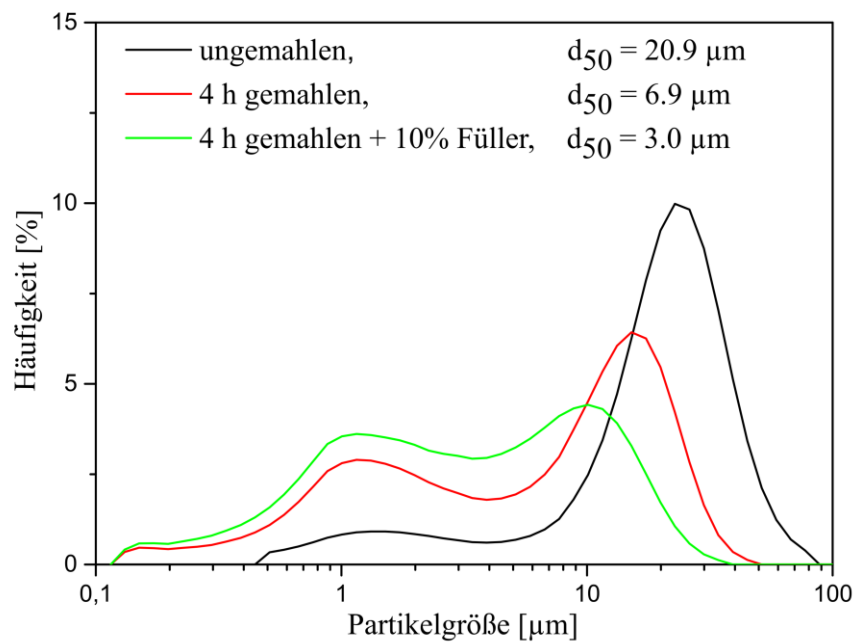


Abbildung 16: Partikelgrößenverteilung des α -TCP-Ausgangpulvers.

Die Flüssigphase bestehend aus einer wässrigen Lösung mit Na_2HPO_4 und Na-Citrat und besaß einen pH von 9,2. Die Zugabe der Flüssigphase erfolgte mit dem höchstmöglichen PLR, da aus der Literatur bekannt ist, dass höhere PLR bei ausreichender Benetzung zu höheren Festigkeiten im CPC führen.[167] Es wurde der höchste PLR gewählt bei dem

die Handhabbarkeit des CPC mit Additiven gegeben war. Für die maximale Zugabe von 3 ma% C-Fasern bzw. 2 ma% PO₄-Kapseln entsprach dies einem PLR von 3 g·ml⁻¹. Der hohe PLR wurde insbesondere durch die Zugabe des Na-Citrats ermöglicht. Das Na-Citrat führt zu einer Veränderung des Zetapotentials der α-TCP-Partikel und verhindert somit Agglomeration.[168] Die Zugabe von Na₂HPO₄ bewirkt eine Vorsättigung der wässrigen Phase mit HPO₄²⁻ bzw. PO₄³⁻, wodurch die Nukleation von CDHA und somit die Abbindereaktion beschleunigt wird.[168] Die initiale Abbindezeit t_i wurde für CPC auf 25 min bestimmt, während die finale Abbindezeit t_f nach 105 min erreicht war. Für eine klinische Anwendung wäre der Zement mit diesen Abbindezeiten am oberen Limit der allgemein akzeptierten Verarbeitungszeit.[72] Aufgrund des pH-Werts in der Paste und der verfügbaren Ionen ist die Bildung von CDHA am wahrscheinlichsten, während ebenso zunächst OCP gebildet werden könnte.[64] Für OCP ist schnelles Kristallwachstum bekannt und durch die anschließende Auslagerung würde dieser in CDHA umgewandelt werden.[42] In Abbildung 17 ist die Bruchfläche eines CPC ohne Zusätze als REM-Aufnahme dargestellt. Aufgrund der charakteristischen Morphologie wird von CDHA-Plättchen ausgegangen, die sich zu einem offenporigen Netzwerk verhaken. Weiterhin ist in der Übersichtsaufnahme das Vorkommen zweier Plättchengrößen erkennbar (Abbildung 17a). In der Detailaufnahme der größeren Struktur sind Plättchen einer geringen Dicke im Bereich weniger hundert Nanometer erkennbar, während die Breite und Länge der Plättchen im Bereich von wenigen Mikrometern liegen (Abbildung 17b). Das Vorkommen der unterschiedlichen Strukturgrößen lässt sich auf die Korngrößenverteilung des Ausgangspulvers zurückführen. Gemäß Ginebra *et al.* orientiert sich die Größe der CDHA-Plättchen an der Partikelgröße des Ausgangspulvers, weshalb eine bimodale Verteilung beim Ausgangspulver zu unterschiedlichen Plättchengrößen führt.[169] Aufgrund der bimodalen Verteilung der Plättchengröße und des hohen PLR kommt es zu einer dichteren Packung und somit geringerer Porosität.[170] Dies führt letztlich zu einer Reduzierung der Defektdichte und einer effektiveren Verzahnung der Plättchen und somit erhöhter Festigkeit. Gemäß Griffith und Taylor hängt die Festigkeit einer Keramik entscheidend von der Defektgröße und Dichte ab.[108]

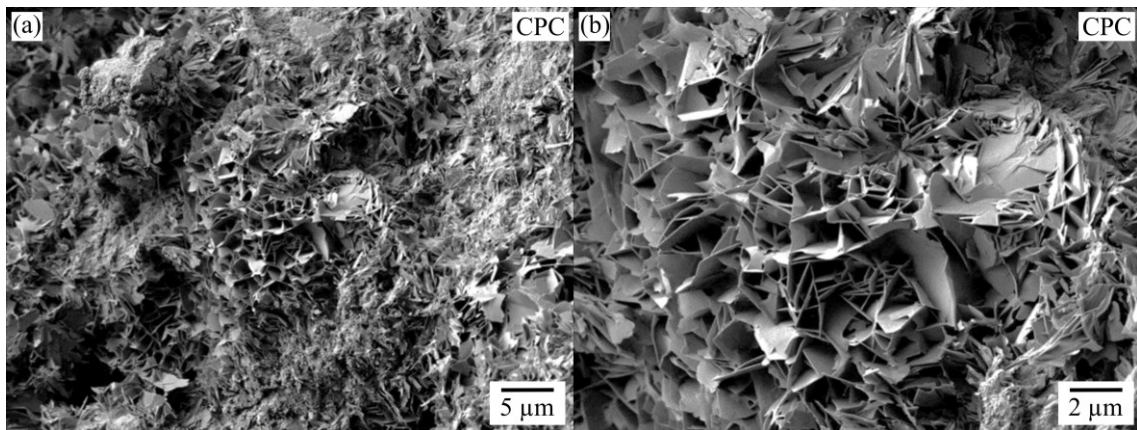


Abbildung 17: REM-Aufnahmen einer Bruchfläche eines CPC ohne Zusätze **(a)** im Überblick und **(b)** im Detail.

Nachdem in Keramiken Risse an Defekten entstehen, führt eine Reduzierung der Defektdichte zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit der Rissentstehung. Eine Verringerung sowohl der Porosität als auch der Porengröße bewirkt eine Festigkeitssteigerung. Mittels XRD-Charakterisierung des Ausgangspulvers und des CPC wurde das Produkt der Abbindereaktion nach 7 d Lagerung in Wasser untersucht, Abbildung 18. Das Ausgangspulver zeigt die charakteristischen Reflexlagen für monoklines α -TCP der Raumgruppe $P2_1/a$ (JCPDS Nr. 29-0359), während nach 7 d Auslagerung kristalliner hexagonaler HAp der Raumgruppe $P6_3/m$ identifiziert werden kann (JCPDS Nr. 09-0432). Für den CPC finden sich in dem Spektrum noch Signale des α -TCP mit dem intensivsten Signal für die $(hkl) = (034)$ bei $2\theta = 30,7^\circ$. Nach der Hydrolyse zeigen die CPC-Proben eine Signalverbreiterung für die Reflexe von HAp, während die Signale des α -TCP sowohl beim Ausgangspulver als auch in den Zementen schmaler sind. Verbreiterungen von Signalen in XRD-Diffraktogrammen weisen auf geringe Kristallinität sowie kleine Kristallgrößen hin.[171] Im Fall der CPC handelt es sich gemäß der Reaktionsgleichung 1 bei dem Produkt um CDHA, das zwar eine ähnliche Summenformel wie HAp hat, jedoch aufgrund der Calciumfehlstellen und des entsprechenden Ladungsausgleiches eine Gitterverzerrung aufweist. Im XRD-Diffraktogramm wird es als HAp indiziert, da CDHA HAp sehr ähnlich ist.[172]

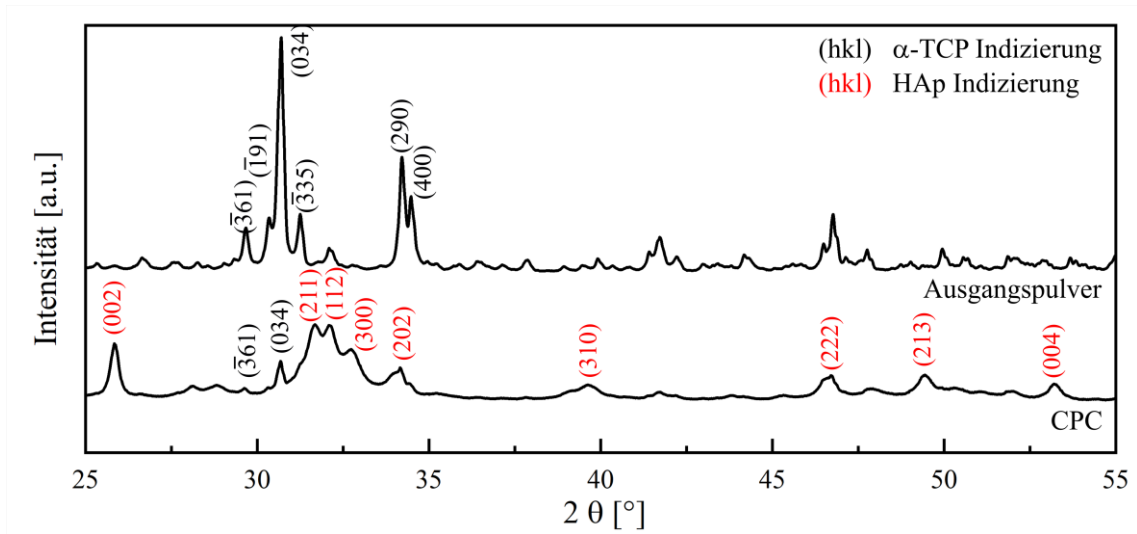


Abbildung 18: XRD des Ausgangspulvers α -TCP, sowie des Zementes nach 7 d Lagerung in Wasser.

Der CDHA entsteht durch einen Fällungsprozess ohne anschließende Temperaturbehandlung, wodurch die Konzentration an Defekten sehr hoch ist. Das Vorhandensein des α -TCP-Signals für die (hkl) = (034) zeigt, dass die Hydrolyse zu CDHA nach 7 Tagen in Wasser nicht vollständig abgeschlossen ist, sondern Reste vom Ausgangsmaterial im CPC verbleiben. Gemäß der Rietveld-Analyse, zusammengefasst in Tabelle 4, liegt der Anteil von α -TCP im Zement bei ca. 13 ma%. Neben den Phasen α -TCP und HAp wurde zusätzlich nach DCPD gesucht, das in der Analyse jedoch nicht identifiziert werden konnte.

Tabelle 4: Rietveld-Analyse der XRD-Diffraktogramme für α -TCP und CPC ohne Zusätze.

| Probe | α -TCP | | HAp [%] | | Rwp |
|---------------|---------------|-----|---------|----|-------|
| | [ma%] | nm | [ma%] | nm | |
| α -TCP | 100 | 94 | - | - | 4,612 |
| CPC | 13 | 137 | 87 | 34 | 8,067 |

Durch die Zugabe der Fasern und PO_4 -Kapseln ergeben sich Veränderungen im Abbindeverhalten des CPC. Beim Anrühren der Zementpaste spiegelte die Handhabbarkeit die Ergebnisse der Faserfunktionalisierung wieder. Aufgrund der Faseroxidation wurde der Kontaktwinkel reduziert und damit die Benetzung durch die wässrige Paste erhöht. In Folge dessen wurde eine Verbesserung in der Verarbeitbarkeit beobachtet. Zemente mit funktionalisierten Fasern als Zusätze ließen sich spürbar leichter vermischen und besser in die Formen füllen. Messbar konnte ein Einfluss auf die Abbindezeiten festgestellt werden, Tabelle 5. Ausgehend von der initialen Abbindezeit $t_i = 25$ min für reinen CPC wurde durch die Zugabe von Fasern, unabhängig von deren Modifikation, eine Reduktion beobachtet. Für C_{ARCa} -CPC wurde der stärkste Effekt mit $t_i = 18,5$ min beobachtet. Deutlicher noch ist der Unterschied bei der finalen Abbindezeit t_f , die für CPC bei $t_f = 105$ min lag und durch die Faserzugabe reduziert wurde. Im Fall von C_{U} -CPC wurde eine Reduktion auf $t_f = 65$ min beobachtet, während Proben von H_2O_2 oxidierten Fasern $t_f = 80$ min zeigten. Die Oxidation mit Königswasser und anschließende Auslagerung in CaCl_2 bewirkt eine Reduktion auf $t_f = 50$ min. Auch in REM-Untersuchungen der Faser-Matrix-Grenzfläche sind Unterschiede in der Interaktion und Morphologie der CPC-Matrix zu erkennen, Abbildung 19. Während die Detailaufnahme der unbehandelten Faser den Eindruck beim Anrühren bestätigt und wenig Benetzung der Faser stattfand, so ist diese für C_{H} und C_{ARCa} deutlich zu erkennen.

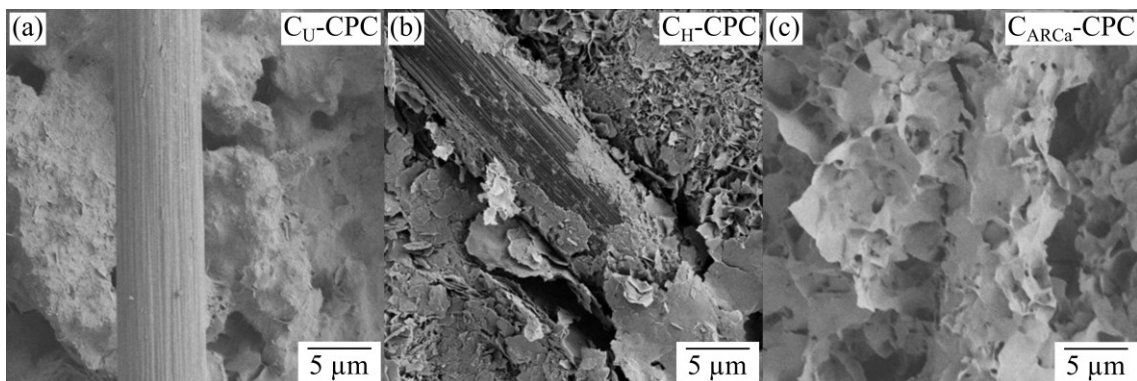


Abbildung 19: Detailaufnahmen der C-Fasern sowie der Faser-Matrix-Interaktion für CPC mit (a) unbehandelten C-Fasern, (b) H_2O_2 -funktionalisierten C-Fasern und (c) AR/CaCl_2 -behandelten C-Fasern.

Neben der Benetzung der Faseroberfläche sind darüber hinaus Veränderungen der Matrixmorphologie in der direkten Umgebung der Fasern zu beobachten, Abbildung 19 b und c. Während für C_H die Ausbildung einzelner größerer, an den Fasern anliegender Plättchen zu beobachten ist, so sind die C_{ARCa} -Fasern vollständig von größeren Plättchen ummantelt. In allen Fällen kann die Reduktion der Abbindezeiten zunächst durch das Einbringen von zusätzlichen Nukleationsflächen in Form von Fasern begründet werden. Demnach wirken die Fasern als heterogene Kristallisationskeime. Die Veränderung der Morphologie lässt ebenfalls auf eine Beeinflussung der Abbindezeit schließen. Größere Plättchen deuten auf ein schnelles Kristallwachstum und geringe Keimanzahl hin, während bei kleinen Plättchen von schneller Keimbildung und langsamerem Wachstum ausgegangen werden kann.[173] Das schnellere Kristallwachstum könnte durch die oxidierte Faseroberfläche bzw. die Vorsättigung der Oberfläche mit Ca^{2+} -Ionen verursacht sein.

Ein zweiter Ansatz wäre, dass aufgrund der chemischen Veränderungen auf der Faseroberfläche das Fällungsprodukt beeinflusst wurde. So ist es insbesondere für C_{ARCa} -Fasern denkbar, dass durch die Oberflächenmodifizierung der pH-Wert im direkten Umfeld der Fasern reduziert ist. Dadurch könnte neben CDHA die Fällung von DCPD oder Octacalciumphosphat (OCP) möglich sein.[42] Nachdem der Lösung Na-Citrat zugesetzt ist und Citrationen die Bildung von DCPD-Keimen stören, ist die Entstehung von DCPD unwahrscheinlich.[79,80] OCP hingegen ist für schnelles Kristallwachstum bekannt und könnte auf der sauren Faseroberfläche bei hohen Übersättigungen entstehen.[64] Eine Bildung von OCP ist jedoch nur in der direkten Umgebung der Fasern wahrscheinlich, da in der Zementmatrix der pH-Wert zu hoch ist. Außerdem ist eine Umwandlung des OCP mit der Auslagerungsdauer in CDHA aufgrund der pH-Stabilitätsbereiche für OCP von 5,5-7,0 und für CDHA von 6,5-9,5 wahrscheinlich.[26,174] Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es für die Veränderungen in der Morphologie zwei mögliche Erklärungsansätze gibt: (I) beschleunigtes Kristallwachstum und (II) eine Veränderung vom Fällungsprodukt CDHA zu OCP im direkten Fasereinfluss. Neben dem Fasereinfluss wurde die Wirkung der PO_4 -Kapseln untersucht. Für PO_4 -CPC zeigte sich eine Reduzierung der Abbindezeiten auf

$t_i = 19$ min und $t_f = 30$ min. Auch für CPC mit PO_4 -Kapseln bewirkte die Zugabe von Fasern eine weitere Verkürzung der Abbindezeiten. In diesem Fall wurde ein verstärkter Einfluss der C_{ARCa} -Fasern im Gegensatz zu C_U beobachtet, wobei für die initiale Abbindezeit der Unterschied $\Delta t_i = 3$ min betrug und für die finale Abbindezeit $\Delta t_f = 4$ min. Zusätzlich zur Wirkung der Fasern als Nukleationskeime wird angenommen, dass die Kapseln zwei Effekte auf die Abbindezeit haben. Zum einen sind die Polymerkapseln wasserunlöslich, weshalb auch diese den physikalischen Effekt der Einbringung von Nukleationsflächen erfüllen. Zum anderen wird vermutet, dass aufgrund der mechanischen Belastung durch das Verrühren des Pulvers mit der Flüssigphase zur Zementpaste bereits einige PO_4^{3-} -Kapseln geöffnet werden und es zur Freisetzung des Salzes und somit einer Erhöhung des PO_4^{3-} -Gehalts in der Zementpaste kommt. Ein experimentelles Indiz ist das Absinken des pH-Werts auf 7,1 während des Anmischens. Aufgrund der erhöhten Konzentration kommt es somit zu einer Beschleunigung der initialen Abbindezeit.

Tabelle 5: Messungen der initialen t_i und finalen t_f Abbindezeiten mit dem Gilmore Nadeltest.

| Zement | Initiale Abbindezeit t_i [min] | Finale Abbindezeit t_f [min] |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| CPC | $25,0 \pm 0,5$ | 105 ± 5 |
| C_U -CPC | $20,0 \pm 0,5$ | 65 ± 2 |
| C_H -CPC | $21,0 \pm 0,5$ | 80 ± 2 |
| C_{ARCa} -CPC | $18,5 \pm 0,5$ | 50 ± 2 |
| PO_4 -CPC | $19,0 \pm 0,5$ | 30 ± 1 |
| PO_4 - C_U -CPC | $16,0 \pm 0,5$ | 25 ± 1 |
| PO_4 - C_{ARCa} -CPC | $13,0 \pm 0,5$ | 21 ± 1 |

Neben der veränderten Abbindegeschwindigkeit sind auch Unterschiede in der Zementmorphologie erkennbar. In Abbildung 20 ist die Zementmatrix als Bruchfläche der C_{ARCa} -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC dargestellt. In beiden Fällen sind CDHA-Plättchen zweier Größen zu erkennen. Die Zugabe des Kapselsystems führt für PO_4 - C_{ARCa} -CPC zu

einer Reduzierung der Kristallgröße. Dies steht mit der beschleunigten Abbindereaktion in Zusammenhang. Durch die beschleunigte Keimbildung kommt es zu einer Erhöhung der Keimzahl und somit zu einer geringeren Plättchengröße. Neben dem überwiegenden Teil mit reduzierter Größe, sind in Abbildung 20 b im oberen rechten Bildausschnitt ebenfalls Strukturen mit einer Plättchengröße von mehreren Mikrometern zu erkennen. Unter den gegebenen Bedingungen der Abbindereaktionen erscheinen neben CDHA auch noch DCPD oder OCP als mögliche Fällungsprodukte. Wie zuvor diskutiert, ist die Bildung von DCPD unwahrscheinlich. Jedoch ist die Bildung von OCP bei hoher Übersättigung möglich. Es wird allerdings erwartet, dass im Verlauf der weiteren Abbindereaktion und während der Auslagerung in Wasser, verbunden mit einem Anstieg des pH-Wertes, eine Umwandlung von OCP zu CDHA stattfindet.

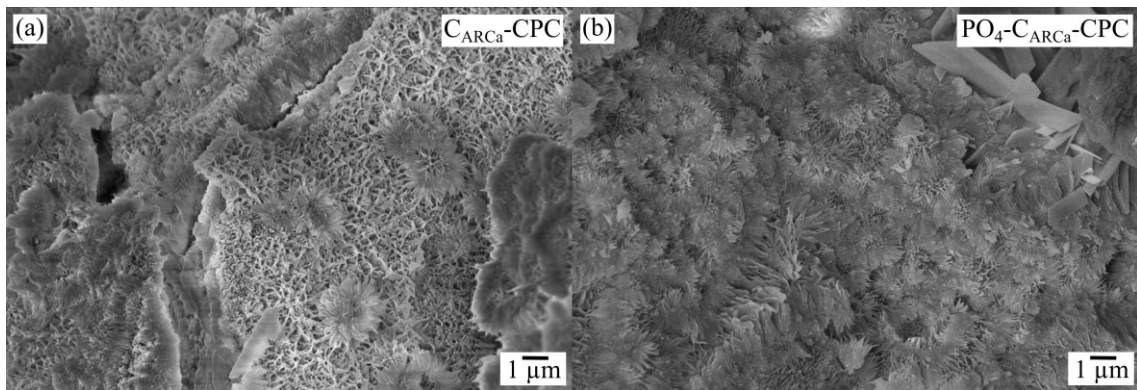


Abbildung 20: REM-Aufnahmen der Matrix von (a) C_{ARCa} -CPC und (b) PO_4 - C_{ARCa} -CPC bei gleicher Vergrößerung.

XRD-Diffraktogramme in Abbildung 21 zeigen für die CPC mit Faser oder/und PO_4 -Kapselzusätzen die Phasen α -TCP und HAp an und bestätigen die oben angeführten Überlegungen. Stellvertretend für die C-Fasern werden die Ergebnisse der C_{ARCa} -Fasern gezeigt. Die Diffraktogramme zeigen für die Zementmodifikationen C_{ARCa} -CPC, PO_4 -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC jeweils die Phasen α -TCP und HAp an. Der intensivste Reflex von Graphit (JCPDS Nr. 01-0640) der C-Fasern wird durch das (002)-Signal des HAp bei $25,9^\circ$ überlagert, wodurch die C-Fasern für die Proben C_{ARCa} -CPC sowie PO_4 - C_{ARCa} -CPC mittels XRD nicht eindeutig zugewiesen werden können. Für alle Diffraktogramme sind die Signale verbreitert. Zwischen den Verläufen sind geringe Unterschiede

erkennbar. So ist insbesondere die Ausprägung des (034)-Signals der α -TCP Phase unterschiedlich. Das schärfste und höchste Signal ist für den PO₄-CPC zu erkennen, was auf den höchsten Restanteil von Ausgangspulver hindeutet. Die Rietveldanalyse, zusammengefasst in Tabelle 6, bestätigt diesen Eindruck. So liegen für alle Verläufe die Phasen α -TCP und CDHA in unterschiedlicher Verteilung vor. Der höchste Anteil an Ausgangspulver im abgebundenen Zement wurde mit dem Kapselzusatz identifiziert und auf 12 ma% bestimmt. Gleichzeitig wurde auch die größte Kristallitgröße mit 138 nm ermittelt. Dies zeigt eine hohe Ähnlichkeit zu den Ergebnissen von CPC ohne jegliche Zusätze. Im Kontrast dazu führt die Zugabe der Fasern jedoch in beiden Fällen zu einer Reduzierung des α -TCP-Anteils auf 5-9 ma%, sowie eine Reduzierung der Kristallitgröße. Diese liegt für C_{ARCa}-CPC bei ca. 20 nm, während für PO₄-C_{ARCa}-CPC aufgrund des geringeren Anteils und Größe keine Kristallitgröße bestimmbar ist. Die Kristallitgröße der CDHA-Phase ist für alle Zemente ähnlich und liegt im Bereich zwischen 20-34 nm.

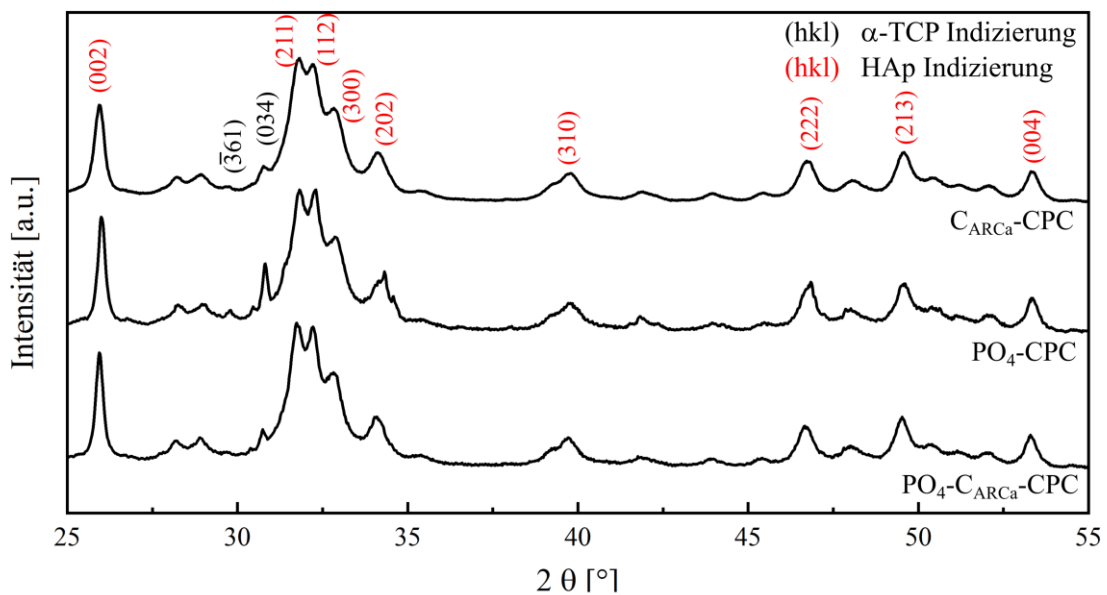


Abbildung 21: XRD-Untersuchung des Einflusses der Zusätze C_{ARCa}-Fasern und PO₄-Kapseln auf die Phasenzusammensetzung des abgebundenen CPC.

Tabelle 6: Rietveld-Analyse der XRD Diagramme für die Zemente C_{ARCa} -CPC, PO_4 -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC.

| Probe | α -TCP | | CDHA [%] | |
|--------------------------|---------------|-------|----------|----|
| | [ma%] | nm | [ma%] | nm |
| C_{ARCa} -CPC | 9 | 20 | 91 | 20 |
| PO_4 -CPC | 12 | 138 | 88 | 33 |
| PO_4 - C_{ARCa} -CPC | 5 | n. b. | 95 | 34 |

Die ermittelte Größe von 20-35 nm in Kombination mit den REM-Untersuchungen aus Abbildung 17 zeigen, dass die CDHA-Plättchen polykristallin sind, also aus vielen kleineren Kristallen aufgebaut sind. Die Zunahme der Kristallgröße vom Ausgangspulver zu den Zementen ohne Faserzusätzen CPC und PO_4 -CPC, von 90 nm zu knapp 140 nm, lässt sich darin begründen, dass kleinere Kristallite eine höhere Wasserlöslichkeit aufzeigen und somit schneller in CDHA umgewandelt werden. [170] Der geringere Anteil des Ausgangspulvers für die Zemente mit Faserzusatz sowie die geringere Kristallgröße bzw., im Fall der PO_4 - C_{ARCa} -CPC, eine nicht bestimmbare Größe des α -TCP, indizieren, dass die Umwandlung weiter fortgeschritten ist. Nachdem initial kleinere Partikel umgewandelt wurden, folgten die größeren Partikel. Dies geschieht durch ein Auflösen der Partikel von außen nach innen, wodurch die Kristallgröße mit fortschreitender Abbindezeit reduziert wird, bis keine Größe mehr mittels XRD bestimmbar ist. Diese unterschiedlichen Stadien in der Auflösung des Ausgangspulvers spiegeln sich in den Ergebnissen des Gilmore Nadeltests und der XRD-Analyse wider. So zeigt die Modifikation mit dem höchsten Anteil an Ausgangspulver ebenfalls die größte Kristallitgröße für das α -TCP. C_{ARCa} -CPC mit dem mittleren Anteil an α -TCP zeigt bereits deutlich verkleinerte Kristallite, während die Größe für den PO_4 - C_{ARCa} -CPC, dem geringsten Anteil Ausgangsphase laut Rietveld nicht mehr bestimmbar ist. Auch die initiale Abbindezeit nach dem Gilmore Nadeltest nimmt passend zum α -TCP Anteil in der Reihe PO_4 -CPC, C_{ARCa} -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC ab.

4.3 Mechanisches Verhalten der faserverstärkten CPC

Für die Entwicklung eines schadentoleranten Zements wurde das Bruchverhalten unter Biegebelastung untersucht. Bei dem Matrixmaterial CDHA handelt es sich um eine poröse Keramik. Allgemein bekannt ist, dass die Festigkeit von Keramiken mit der Defektgröße und -dichte zusammenhängt.[175] Nachdem die Zemente, wie im vorherigen Kapitel gezeigt, ein poröses Netzwerk mit unterschiedlich großen Kristallen besitzen, das als Ergebnis einer Fällungsreaktion entsteht, schwanken die Defektgrößen und -dichten zwischen den einzelnen Proben, was deutliche Unterschiede in der absoluten Festigkeit einzelner Proben bewirkt. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen jeweils an mehreren Proben durchgeführt und die mechanischen Kennwerte gemittelt. Stellvertretend für die unverstärkten (links) und faserverstärkten (rechts) CPC sind in Abbildung 22 repräsentative Verläufe gezeigt. Der CPC zeigt ein sprödes Bruchverhalten mit ausschließlich elastischer Verformung bei geringer Durchbiegung und einer moderaten Biegefestigkeit.

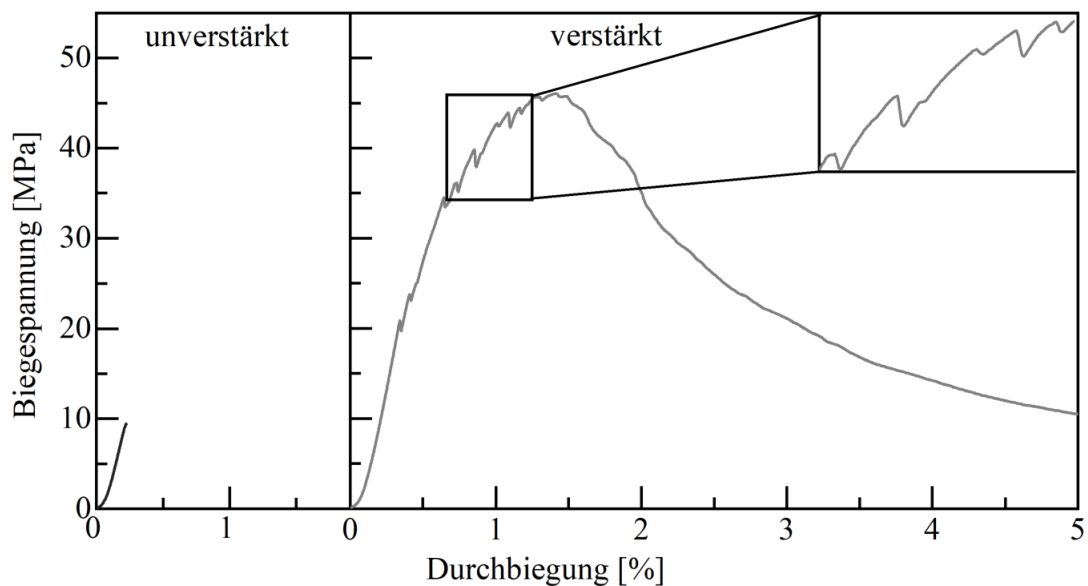


Abbildung 22: Exemplarische Darstellung des Biegeverlaufs für einen unverstärkten (CPC) und einen faserverstärkten CPC mit 1 ma% C_{ARCa} -Fasern mit Detaildarstellung der Kraftabfälle bei zunehmender Durchbiegung.

Während sich der Beginn der Kurve beim Komposit zunächst ähnlich zum reinen CPC verhält, zeigt sich im weiteren Verlauf der Einfluss der C-Fasern durch die höhere Biegefestigkeit und Verformbarkeit bei höheren Dehnungen. Der gleiche Anstieg in der elastischen Verformung indiziert, dass die Kraft durch die CPC-Matrix aufgenommen wird. Der unverstärkte CPC erfährt bei der maximalen Spannung durch die katastrophale Rissöffnung an einem kritischen Defekt einen Spröbruch. Der faserverstärkte CPC hingegen hält weiterer Belastung stand. Auch ist das Auftreten von Matrixrissen wahrscheinlich und wird durch die Kraftabfälle indiziert. Jedoch wird aufgrund der Faserverstärkung keine katastrophale Rissöffnung, sondern stabile Rissausbreitung beobachtet. Die Fasern nehmen die Kräfte auf, stabilisieren die Risse mit einer geringen Rissöffnung von $< 20 \mu\text{m}$ und verhindern somit den Spröbruch. Die hohe Anzahl an Spannungsabfällen im Rissverlauf des Komposites, in der Vergrößerung deutlich zu erkennen, können neuen Rissöffnungen zugeschrieben werden. Somit deutet das Spannungs-Durchbiegungsdiagramm auf multiple Rissöffnung hin. Die Spannung erreicht bei ca. 1-2% Durchbiegung ein breites Maximum und fällt dann über mehrere Prozent Durchbiegung ab. Im Bereich des Spannungsabfalls ist die Matrix stark geschädigt und die Kraftaufnahme erfolgt größtenteils über die Fasern. Typische Prozesse, die zu erwarten sind, wären Faserausziehen bzw. Faserversagen und damit verbunden weitere Rissöffnung. Während der Riss bei stabiler Rissausbreitung nur eine geringe Rissöffnung aufweist und kontrolliert fortschreitet, führen Faserausziehen und weitere Rissöffnung zu einem katastrophalen Rissfortschritt und letztlich zum Versagen des CPC. Die Verläufe der Spannungs-Dehnungskurven einzelner Proben schwanken im typischen Maß für Keramiken. Bei höheren Durchbiegungen werden für die verstärkten CPC stärkere Schwankungen beobachtet, was durch Inhomogenitäten in der Orientierung der Fasern begründet werden kann. In Anlehnung an die Anwendung als Knochenimplantatmaterial wurde eine Betrachtung der Kurven bei Durchbiegungen höher 5 % nicht durchgeführt, sondern die Analyse auf den vorderen Bereich der Spannungs-Durchbiegungsdiagramme konzentriert. Aus diesem Bereich wurde jeweils die maximale Spannung als Biegefestigkeit σ_b , sowie die Brucharbeit WOF_5 erfasst und mit der Standardabweichung als Maß für die Streuung zwischen den einzelnen Proben

dargestellt. Untersuchungen der Festigkeiten sind basierend auf den Ergebnissen der Faserbehandlung für die Modifikationen unbehandelt, H_2O_2 - sowie $AR/CaCl_2$ -behandelt, gezeigt. Deutlich geht der Einfluss der Fasermodifizierung aus der Zusammenfassung der Biegefestigkeiten und der Brucharbeit hervor. In Abbildung 23 sind die mechanischen Eigenschaften verschiedener Zementsysteme durch eine Auftragung der Biegefestigkeit σ_b und der Brucharbeit $WOF5$ gezeigt. Ausgehend vom unverstärktem CPC ist durch die Zugabe der deutlich festeren C-Fasern, die eine Zugfestigkeit $\sigma_z = 2500$ MPa besitzen,[176] eine erhöhte Biegefestigkeit σ_b und $WOF5$ zu beobachten. So wird durch die Zugabe von 1 ma% C_U die Biegefestigkeit auf $\sigma_b = 19$ MPa und die Brucharbeit auf $WOF5 = 0,7$ $kJ \cdot m^{-2}$ erhöht.

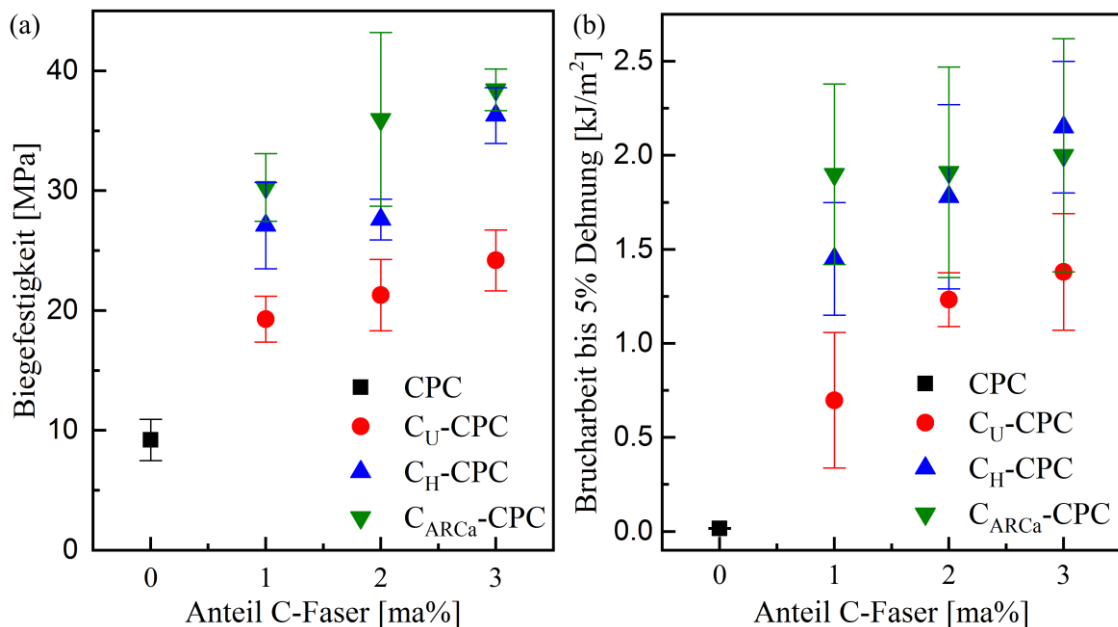


Abbildung 23: (a) Biegefestigkeit σ_b und (b) $WOF5$ für Zemente mit unfunktionalisierten (rot), H_2O_2 -behandelten (blau) sowie $AR/CaCl_2$ -behandelten C-Fasern (grün) in unterschiedlichen Konzentrationen und unverstärktem CPC (schwarz) als Referenz.

Dieser Effekt wurde bereits in der Literatur beschrieben und lässt sich auf Veränderungen in der Kraftabsorption und des Bruchmechanismus aufgrund der Einbringung einer Zweitphase zurückführen.[115,117,118] Die verstärkenden Fasern ermöglichen eine

Rissüberbrückung durch Kraftabsorption. Auch die hohe Faserlänge trägt dazu bei, dass die Reibung zwischen Matrix und Faser ausreichend groß ist, um die Überbrückungslast P nach einem Matrixbruch aufzunehmen. Daher ist der Komposit in der Lage weiterer Belastung standzuhalten und erreicht höhere Festigkeiten. Aufgrund der geringen Grenzflächeninteraktion mit den unbehandelten Fasern kommt es zu Faserausziehen bei weiterer Belastung. Dieser Prozess benötigt Energie und erhöht somit die Brucharbeit. Abbildung 24 a und b zeigen die Rissverläufe in CPC sowie des faserverstärkten Systems C_U -CPC. Im Fall des reinen CPC zeigt sich ein katastrophaler Riss, der zur Teilung der Probe in zwei Bruchstücke führt. Es sind nur geringe Abweichungen von einer ebenen Rissfläche durch nicht umgewandeltes α -TCP bzw. der Kristallstruktur der Matrix selbst zu beobachten. Im Fall des C_U -CPC hingegen führt die Faserverstärkung zu einer Rissstabilisierung und somit stabiler Rissöffnung.[177]

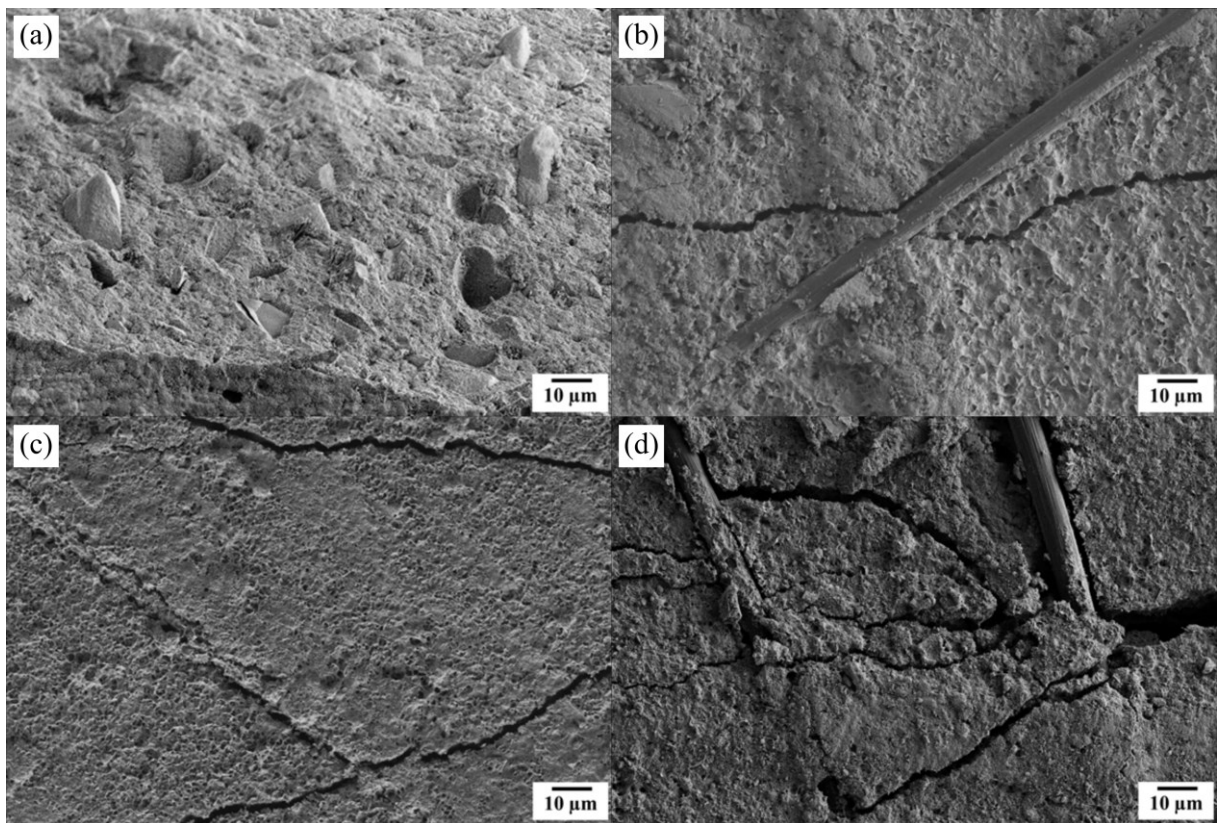


Abbildung 24: Bruchfläche eines (a) CPC, sowie Rissverlauf in (b) 1 ma% C_U -CPC, (c) 1 ma% C_H -CPC und (d) 1 ma% C_{ARCa} -CPC.

Gemäß Faber und Evans führen Abweichungen von der planaren Rissebene bzw. des linearen Rissverlaufs zu einer Erhöhung der Zähigkeit und können durch eine Zweitphase begünstigt werden.[178,179] Während für faserverstärkte Systeme die C-Fasern die beeinflussende Zweitphase bilden, hat bei unverstärkten CPC der unreaktierte α -TCP Auswirkungen auf das Bruchbild. Nachdem jedoch in beiden Fällen die Abweichungen vom direkten Rissverlauf klein sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Riss die Hindernisse entlang der Grenzfläche umläuft und weiter fortschreitet. Mit einer Erhöhung des Faseranteils geht eine Steigerung von σ_b und $WOF5$ einher. Während die Biegefestigkeit für C_U Verstärkung lediglich geringfügig auf maximal $\sigma_b = 24,2$ MPa ansteigt, verdoppelt sich die Brucharbeit auf $WOF5 = 1,4$ kJ·m⁻². Die deutliche Erhöhung der Brucharbeit kann auf vermehrtes Faserausziehen hindeuten. Laut der Mischungsformel 6 für Komposite, erläutert in Abschnitt 2.2.1, sollte die Festigkeit mit steigendem Fasergehalt zunehmen. Da dieser Anstieg nur gering beobachtet wird, liegt in der Effizienz der Faserverstärkung begründet. Demnach nehmen bei höheren Fasergehalt ebenfalls Faser-Faser-Interaktionen zu und somit verliert die Verteilung der Fasern an Gleichmäßigkeit. Diese Effekte wurden ebenfalls von Xu *et al.* für höhere C-Faseranteile beobachtet.[117] Die Autoren schlussfolgerten in ihrer Studie, dass bei höheren Fasergehalten die Effizienz der Faserverstärkung abnimmt. Außerdem wurden bei der Studie im CPC einzelne Bereiche ausgemacht, in denen die Fasern nicht durch CPC benetzt waren und somit kann auf eine höhere Defektdichte geschlossen werden. Diese Prozesse führen dazu, dass der Anstieg der Kompositfestigkeit mit höheren Fasergehalt geringer ausfällt oder ausbleibt.

Durch die Faserfunktionalisierungen wird bei gleichem Fasergehalt ein Anstieg sowohl für σ_b als auch $WOF5$ beobachtet. Die C_{ARCa} -Verstärkung zeigt in beiden Fällen den höchsten Anstieg. Auch für die behandelten Fasern ist mit steigendem Fasergehalt ein Anstieg von σ_b und $WOF5$ messbar. Insbesondere für C_{ARCa} -CPC fällt die Erhöhung weniger signifikant aus. Durch die Fasermodifizierung im Fall von C_H oder C_{ARCa} wird verstärkt multiple Rissbildung sowie -aufzweigung beobachtet, Abbildung 24 c und d. Ausschlaggebend für die Veränderung im Bruchverhalten ist die Beugung und Ablenkung von Rissen, wie es ausführlich von Faber und Evans beschrieben

wurde.[175,178,179] Bei der Verstärkung des CPC mit C_U -Fasern werden diese Effekte ebenfalls erwartet, aufgrund der Faserfunktionalisierung und somit der Grenzflächeneffekte gibt es jedoch Abweichungen im Bruchmechanismus. Während im Bruchbild der C_U -CPC nur geringe Abweichungen von der planaren Rissebene beobachtet wurden, verursachen die modifizierten Fasern ein verändertes Bruchbild. Die Rissbeugung entsteht durch eine resistente Zweitphase auf dem Verlauf eines fortschreitenden Risses, Abbildung 25 a. Nachdem der Riss nicht ohne weiteres durch die resistenteren Zweitphase laufen kann, kommt es zu einer Beugung der ansonsten linearen Rissfront zwischen den Zweitphasen, in diesem Fall den Fasern. Dabei bestimmt die Widerstandsfähigkeit der Zweitphase, demnach die sehr hohe Festigkeit und die Bruchzähigkeit der C-Fasern, das Ausmaß der Rissbeugung und somit den Anstieg der Zähigkeit. Durch die Rissablenkung entsteht eine nicht-planare Rissebene. Trifft der Riss auf die Zweitphase, die Fasern, gibt zwei mögliche Szenarien: Erstens die Verkippung des Risses, Abbildung 25 b, und zweitens eine Verdrehung des Risses, Abbildung 25 c.[178] Aufgrund der sehr hohen Festigkeit der Faser und Spannungsunterschiede durch die Grenzfläche kann der planare Rissfortschritt durch die Faser ausgeschlossen werden.

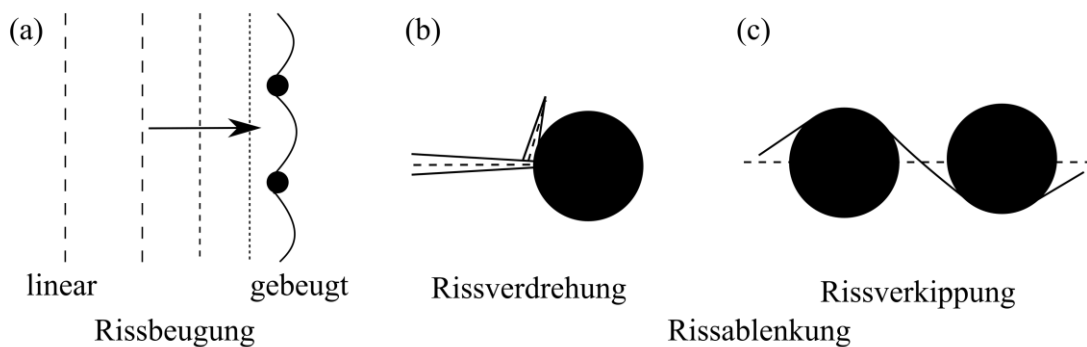


Abbildung 25: Schematische Darstellung von (a) Rissbeugung und Rissablenkung mit den Typen (b) Rissverdrehung und (c) Rissverkippung.

Die Diskrepanz zwischen den Festigkeiten, sowie die Matrix-Faser-Grenzfläche bewirken Unterschiede im Spannungsintensitätsfeld und somit Abweichungen vom planaren Rissverlauf. Ob es zu Rissverkippung oder Rissverdrehung kommt hängt von den Geometrien des Risses und der Zweitphase, der Festigkeit der Zweitphase und der

Stärke der Grenzfläche ab. Für die angewandte Faserverstärkung gilt, dass C-Fasern eine deutlich höhere Festigkeit mitbringen als die CDHA-Matrix. Die Grenzflächeninteraktion und die Haftung der Fasern an der Oberfläche von C_U ist jedoch gering, weshalb ein Rissverlauf entlang der Grenzfläche, also Rissverdrehung, wahrscheinlich erscheint. Das unterschiedliche Bruchverhalten ist auf die veränderte Grenzflächenchemie zurückzuführen, die in den Abschnitten 4.1 und 4.2 beschrieben wurden. Es wurde gezeigt, dass C_U den höchsten Kontaktwinkel und die geringste Interaktion mit dem Matrixmaterial aufweist. Dies spiegelt sich in der Fähigkeit der Kraftübertragung von Matrix auf Faser sowie der Rissablenkung wider, weshalb vornehmlich Faserausziehen vermutet wird. Durch die Oxidation in H_2O_2 wurde der Kontaktwinkel reduziert und auch die Benetzung mit Matrixmaterial verbessert. Daraus resultiert eine effektivere Kraftübertragung von der Matrix auf die hochfesten Fasern, was zu höheren Festigkeiten führt. Dennoch sind auch für diese Modifikation im Bruchbild nur geringe Abweichungen im Rissverlauf zu erkennen, weshalb erneut Faserausziehen als vorherrschender Mechanismus angenommen wird. Nachdem aber die Benetzung der Faseroberfläche und somit die Faser-Matrixanbindung verbessert wurde, wird bei diesem System mehr Kraft für das Faserablösen als Vorschrift für das Ausziehen benötigt. Dadurch erhöht sich sowohl die Festigkeit als auch die *WOF5* im Vergleich zu C_U maßgeblich. Insbesondere lässt sich der Effekt des leicht erschwerten Faserausziehens anhand des Anstiegs der *WOF5* mit zunehmenden C_H -Faseranteils ausmachen. Es ist der deutlichste Anstieg mit zunehmenden Fasergehalt für die drei Fasermodifikationen erkennbar. Durch den höheren Anteil an Fasern steigen ebenfalls die Grenzflächenanteile von Matrix zu C_H -Fasern und somit der Einfluss des Faserausziehens. Da die C_H -Fasern gute Benetzbarkeit mit CDHA zeigen, ist es denkbar, dass sich der Widerstand gegen das Faserablösen erhöht hat. Weiterhin kann es außerdem zu Matrixabplatzungen kommen. Diese Partikel erhöhen zusätzlich die benötigte Arbeit durch Reibung beim Verschieben der Faser gegenüber der Matrix und haben somit einen positiven Effekt auf die Brucharbeit.[180] C_{ARCa} zeigte in der Charakterisierung stets die höchste Affinität zu wässrigen Phasen bzw. dem Matrixmaterial. Dieser Effekt ist in der Bruchmechanik zu erkennen. So besitzt der C_{ARCa} -CPC die höchste Festigkeit und *WOF5* für alle drei Fasergehalte. Während die

Brucharbeit für C_U -CPC und C_H -CPC mit Faseranteil steigt, was auf mehr Faserausziehen hindeuten kann, steigt diese für C_{ARCa} -CPC mit höheren Fasergehalt nur leicht an. Dieser Unterschied, sowie das stark abweichende Bruchbild in Abbildung 24 d verweisen auf einen anderen Versagensmechanismus. Zu erkennen ist, dass es an den Fasern zu starker Rissablenkung bzw. zu Rissaufzweigung kommt. Aufgrund der starken Rissablenkung und der Rissaufzweigung wird in diesem System deutlich mehr Energie für den Rissfortschritt benötigt als in den anderen beiden. Zu begründen ist dieses Verhalten durch die effektivere Kraftübertragung von Matrix auf Faser. Als Resultat sind mehr Risse mit geringerer Rissöffnung zu beobachten. Rissüberbrückende Fasern sind aufgrund ihrer Grenzflächeneigenschaften dazu im Stande die gesamte Kraft zu halten und diese wieder in die Matrix zurückzuführen. Letztlich führt dies zur Entstehung eines neuen Risses. Dieser Prozess wiederholt sich und es kommt zu multipler Rissöffnung.[130] Die beobachtete Rissablenkung und -aufzweigung zeigt, dass Risse eher durch das Matrixmaterial fortschreiten anstatt entlang der Grenzfläche der Fasern, wie es für C_U und C_H zu sehen ist, Abbildung 24. Dieses Bruchbild indiziert, dass der Widerstand gegen Faserablösung und -ausziehen höher ist. Dass die Brucharbeit bei höheren Anteilen an Fasern nur geringfügig zunimmt, zeigt einen geringen Nutzen von höheren Faser- und Grenzflächenanteilen an. Begründet werden kann dieser Effekt mit der effektiven Kraftübertragung von Matrix auf Faser und Zurückführung in die Matrix. Außerdem wird angenommen, dass aufgrund der besseren Benetzbarkeit durch den geringeren Kontaktwinkel die Verteilung der Fasern im Zement gleichmäßiger ist und somit die Effektivität der Faserverstärkung bei geringen Anteilen steigt. Diese Steigerung der Effektivität, die in der Mischungsformel 6 durch den Effizienzfaktor ϕ_i berücksichtigt wird, unterstützt bei einer Faserverstärkung mit lediglich 1 ma% C_{ARCa} -Fasern die beschriebenen Effekte und führt zu höheren Festigkeiten und Brucharbeiten als es die anderen Fasermodifizierungen tun.

Es konnte gezeigt werden, dass ähnlich zu ECC durch die Faserverstärkung stabile sowie multiple Rissöffnung und somit Schadenstoleranz eingestellt werden konnte. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde das Zementsystem C_{ARCa} -CPC als schadenstoleranter CPC für die Untersuchung der Selbstheilungskapazität ausgewählt. Um den Einfluss der

Faseroberfläche auf die Mineralisation zu berücksichtigen wurden C_U-CPC als Referenz eingesetzt.

Einfluss der PO₄-Kapseln auf das mechanische Verhalten

Neben der intrinsischen Heilung eines schadenstoleranten CPC, soll auch ein extrinsischer Heilungsansatz untersucht werden, wobei die PO₄-Kapseln zum Einsatz kommen. Nachdem durch die Zugabe der PO₄-Kapseln zum CPC ein Einfluss auf die Abbindereaktion und auf die Morphologie der CDHA-Matrix festgestellt wurde, liegt eine Veränderung der mechanischen Eigenschaften nahe. Zum Verständnis des Selbstheilungsvorgangs ist daher eine Charakterisierung des Einflusses der PO₄-Kapseln auf die Mechanik relevant. Im Abschnitt 4.2 wurde gezeigt, dass die PO₄-Kapseln eine beschleunigte Abbindereaktion bewirken.

Tabelle 7: Biegefestigkeit σ_b und Brucharbeit *WOF5* der Zementsysteme in Abhängigkeit der Zusätze mit je 1 ma% C-Fasern bzw. 2 ma% PO₄-Kapseln.

| Fasermodifikation | Biegefestigkeit σ_b [MPa] | | |
|----------------------|---|------------|------------------------|
| | CPC | C-CPC | PO ₄ -C-CPC |
| unbehandelt | | 19,3 ± 1,9 | 37,8 ± 4,2 |
| AR/CaCl ₂ | 9,2 ± 1,7 | 30,3 ± 2,8 | 45,0 ± 3,8 |
| | Brucharbeit <i>WOF5</i> [kJ·m ⁻²] | | |
| unbehandelt | | 0,7 ± 0,4 | 1,7 ± 0,6 |
| AR/CaCl ₂ | 0,016 ± 0,004 | 1,9 ± 0,5 | 1,7 ± 0,5 |

Durch REM Untersuchung konnte bestätigt werden, dass dadurch ein CPC mit kleineren Kristallen entstanden ist. Dadurch entstand eine Veränderung in den mechanischen Eigenschaften. So bewirkte eine Zugabe von 2 ma% PO₄-Kapseln für die CPC-Systeme mit 1 ma% C_U bzw. C_{ARCa} eine Steigerung auf $\sigma_b = 37,8 \pm 4,2$ MPa bzw. $\sigma_b = 45,0 \pm 3,8$ MPa, Tabelle 7. Die Brucharbeit ist mit jeweils $1,7 \pm 0,6$ kJ·m⁻² vergleichbar mit der *WOF5* für C_{ARCa}-CPC. Insbesondere für die Biegefestigkeit σ_b der CPC haben die PO₄-Kapseln somit einen positiven Effekt und bewirken eine starke

Erhöhung. Auch bleibt der Einfluss der Fasermodifizierung erhalten, sodass die $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ die höchste Festigkeit aufweisen. Der Anstieg liegt in der beschleunigten Abbindereaktion begründet, die aufgrund des höheren PO_4 -Gehalts in der Paste mehr Kristallisationskeime ausbildet und somit kleinere Kristalle entstehen. Durch die veränderte Kristallitgröße entsteht ein augenscheinlich kompakterer CPC mit geringerer Porosität, Abschnitt 4.2 Abbildung 20. Wie zuvor im Detail beschrieben, bestimmt die Defektdichte und -größe des CPC das mechanische Verhalten. Nachdem die Kristalle aufgrund ihrer geringeren Größe dichter gepackt werden können und somit die Porosität und damit die Defektdichte abnimmt, ergibt sich eine höhere Festigkeit.[59] Da die Erhöhung von *WOF5* bei C_U -Faserverstärkung vorrangig durch Faserablösen und Faserausziehen entsteht, wird ein signifikanter Effekt beobachtet. Die Matrix und damit die Grenzfläche zur Faser hin sind kompakter und somit entsteht eine höhere abzulösende Fläche bzw. mehr Reibung. Für die C_{ARCa} -Faserverstärkung ist hingegen keine Veränderung messbar, was in Übereinstimmung mit dem Bruchmechanismus beruhend auf multipler Rissöffnung, -ablenkung und -verzweigung steht. Zwar sind die kritischen Defekte kleiner, sodass die Festigkeit steigt, erhöhte Arbeit bei der Rissöffnung, wie durch erschwertes Faserausziehen, ist jedoch nicht signifikant. Das Bruchbild der CPC mit PO_4 -Kapseln ähnelt dabei stark den CPC ohne PO_4 -Kapseln, Abbildung 26.

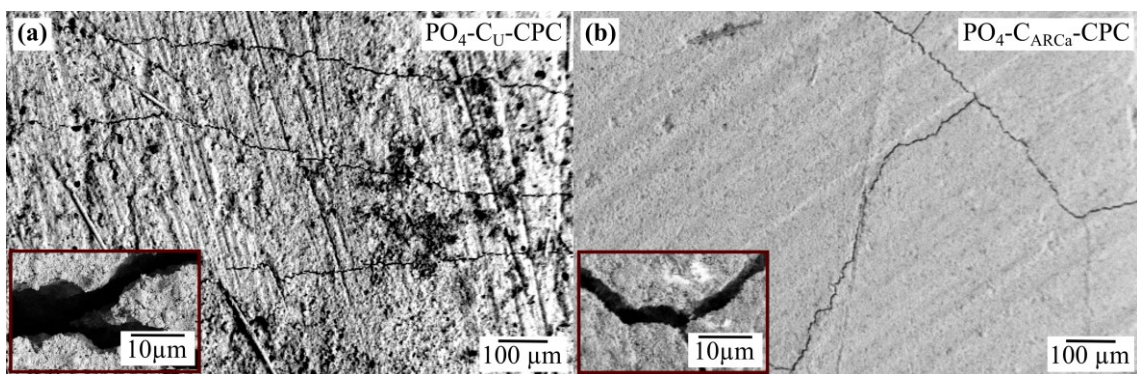


Abbildung 26: REM-Aufnahmen von $\text{PO}_4\text{-C}_U\text{-CPC}$ und $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ nach der Biegeprüfung mit sichtbaren Rissverläufen und einer Detailaufnahme der Risse.

Auffällig ist, dass der $\text{PO}_4\text{-C}_U\text{-CPC}$ mehr Risse aufzeigt als der $\text{C}_U\text{-CPC}$, was mit der erhöhten *WOF5* übereinstimmt. Dennoch zeigt sich auch ein linearer Rissverlauf mit

geringer Rissöffnung von unter 20 μm und wenigen Abweichungen. Das zeigt, dass auch für diesen Zement die Anbindung zwischen C_U -Fasern und Matrix schwach ist, sodass die Fasern umlaufen werden. Dennoch zeigt die erhöhte Rissanzahl, dass das Faserausziehen erschwert wird und der Krafttransfer effektiver, wodurch mehr Kräfte in die Matrix zurückgeleitet werden und der Mechanismus der multiplen Rissöffnung dominiert. Für den $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ sind ebenfalls mehrere Risse mit geringer Rissöffnung zu erkennen. Jedoch zeigen sich klare Abweichungen vom Rissverlauf sowie Rissverzweigungen, wie es bereits für den $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ beobachtet wurde. Es wird daher angenommen, dass die PO_4 -Kapseln die Defektdichte und somit die Festigkeit beeinflusst, nicht jedoch den Bruchmechanismus und daher keine Veränderung der *WOF5* bewirkt.

4.4 Verhalten der faserverstärkten CPC unter mehrfacher Belastung

Zur Verifizierung der Schadenstoleranz und Ermittlung der Testparameter für die Selbstheilungscharakterisierung wurden faserverstärkte CPC unter mehrfacher Belastung geprüft. Eingesetzt wurde ein spannungskontrolliertes Regime über 20 Zyklen mit je 0,5 % bzw. 1 % Dehnung alternierend in Richtung A und B. Eine mikroskopische Auswertung einer mehrfach gebogenen $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ Probe in Abbildung 27 zeigt multiple Rissöffnung anhand von zwei benachbarten Rissen. Beide Risse weisen, ähnlich zu den Biegeversuchen mit einmaliger Belastung, Rissöffnungen unter 10 μm auf. Dies ist ein erster Beleg für die Schadenstoleranz nachdem es auch bei mehrfacher Belastung weder zu katastrophalem Versagen, noch zu unkontrollierter Rissöffnung kommt. Zur Aufklärung dieses Verhaltens, wurden für eine Probe des $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ exemplarisch die Spannungs-Dehnungsdiagramme der einzelnen Zyklen mit Dehnungen von je $\varepsilon = 0,5\%$ aufgezeigt (Abbildung 28). Für den ersten Zyklus in Richtung A ist zunächst ein linearer Bereich, gefolgt von einer Aneinanderreihung von Maxima mit der Tendenz zu steigenden Spannungen zu beobachten. Die folgenden Zyklen hingegen sind durch überwiegend linearen Verlauf charakterisiert. In Richtung A ist der Anstieg der Spannungs-Dehnungskurve innerhalb eines Zyklus nahezu konstant, wobei mit zunehmender Zykluszahl eine Abflachung detektiert wird.

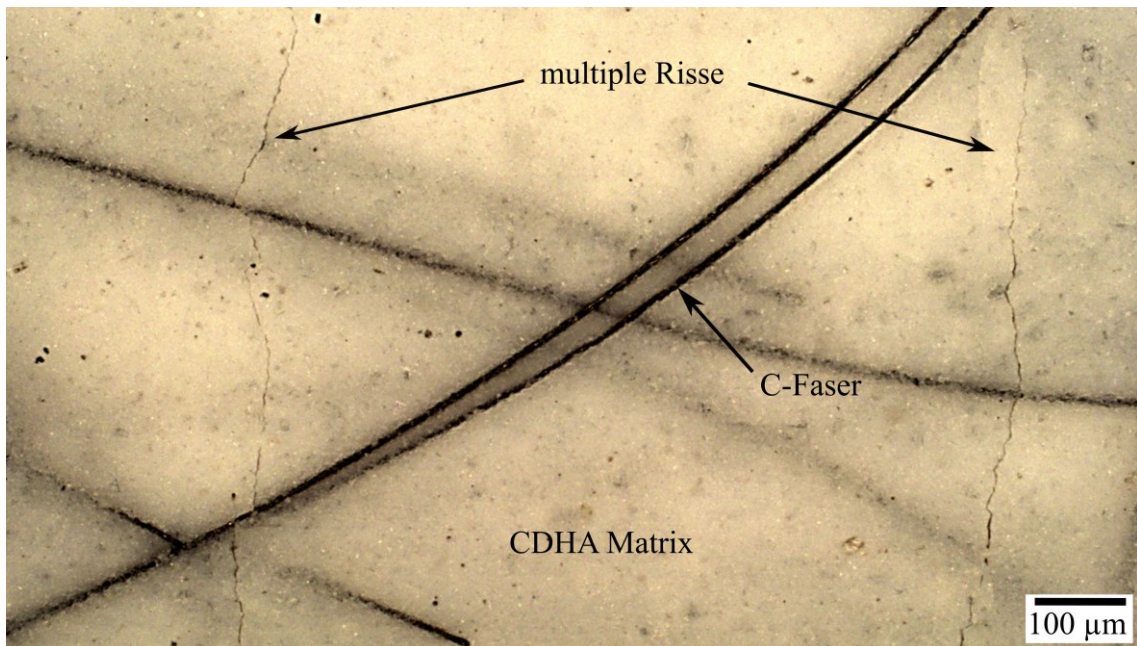


Abbildung 27: Lichtmikroskopische Aufnahme eines mehrfach bis 1% Dehnung belasteten C_{ARCa} -CPC.

In Richtung B hingegen beginnt die Belastung zunächst mit einem ähnlichen Anstieg, zeigt dann jedoch eine Erhöhung des Anstieges, sodass höhere Spannungen erreicht werden. Diese Unterschiede können durch eine Verschiebung des Startpunktes der Messung erklärt werden. Insbesondere im ersten Zyklus wird durch den nicht-linearen Teil der Spannungs-Dehnungskurve die plastische Verformung des Zementes angezeigt. Bei der Belastung in entgegengesetzter Richtung wird nun im Rahmen der Vorkraft die Verformung ε ausgeglichen. Die einzelnen Spannungs-Dehnungsverläufe legen jedoch nahe, dass tatsächlich bei einer geringer Verformung ε gestartet wurde. Wird bei einer Verformung ε in die zu messende Richtung gestartet, so wird eine leichte Erhöhung der maximalen Spannung σ_b beobachtet, da eine weitere Rissausbreitung für die plastische Verformung ε_p notwendig ist. Wird jedoch durch die Vorkraft die Startposition auf eine Verformung ε in entgegengesetzter Richtung verlegt, so reduziert sich die maximale Spannung σ_b . Aufgrund der ermittelten Schadenstoleranz und der Konstanz der Biegefestigkeiten σ_b insbesondere im Bereich der ersten Zyklen für eine Dehnung $\varepsilon = 0,5 \%$ ist eine solche Schädigung nicht geeignet um Selbstheilung zu untersuchen.

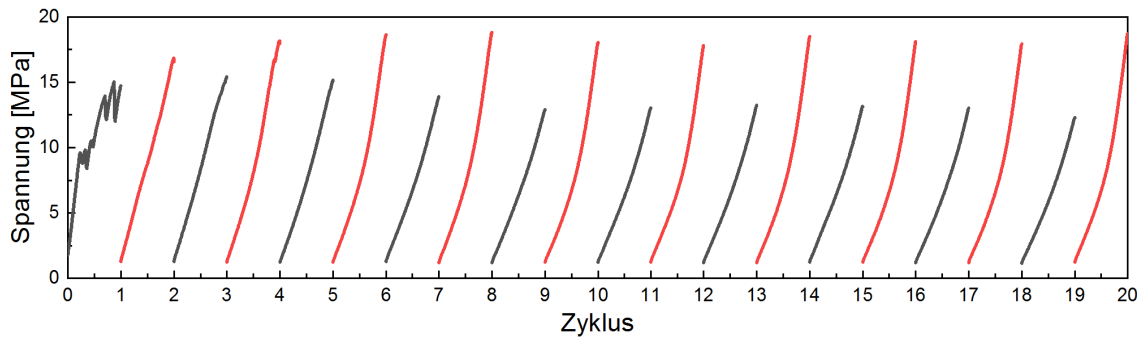


Abbildung 28: Wechselseitige lagegeregelte mehrfache Belastung von C_{ARCa} -CPC mit einer Dehnung von $\varepsilon = 0,5\%$ alternierend in Richtung A (schwarz) und Richtung B (rot).

Aus diesem Grund wurden mehrfache Belastung für eine Dehnung von $\varepsilon = 1\%$ untersucht (Abbildung 29). Es zeigt sich ebenfalls für den ersten Zyklus initial ein linearer Anstieg, gefolgt von einzelnen Spannungsspitzen. Dieser Verlauf stimmt mit dem repräsentativen Bruchverlauf einer faserverstärkten Probe, Abschnitt 4.3 Abbildung 22, überein. Bereits beim zweiten Zyklus ist jedoch eine Verringerung der maximalen Spannung σ_b um ca. die Hälfte zu beobachten. Dieser Trend setzt sich für die folgenden Zyklen fort, wobei es mit zunehmender Zyklenzahl zu Beginn der Belastung zu einem ausgeprägten Bereich mit sehr geringem Anstieg der Spannungs-Dehnungskurve, gefolgt von einer drastischen Erhöhung des Anstieges kommt.

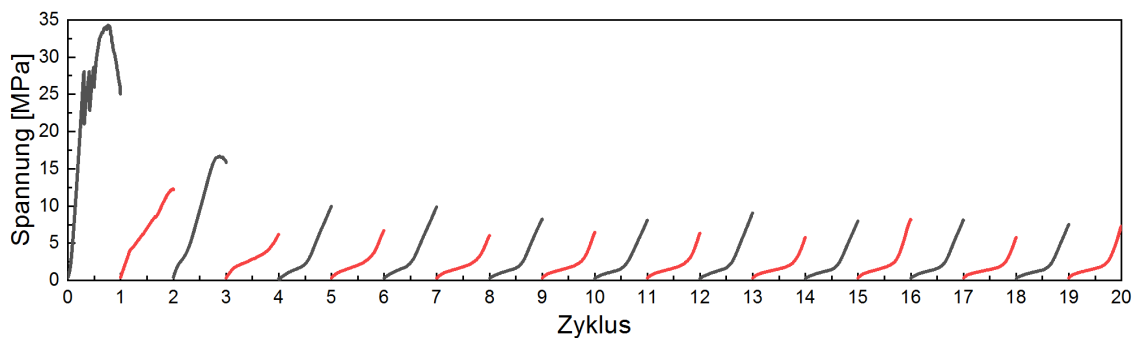


Abbildung 29: Wechselseitige lagegeregelte mehrfache Belastung von C_{ARCa} -CPC mit einer Dehnung von $\varepsilon = 1\%$ alternierend in Richtung A (schwarz) und Richtung B (rot).

Über die gesamte Zyklenzahl verringert sich die Festigkeit σ_b auf in etwa ein Drittel des Ausgangswertes. Trotz der starken Reduktion der Biegefestigkeit σ_b ist am Ende des mehrfachen Tests eine Belastbarkeit der Probe gegeben, was eine Rissstabilisierung zeigt und somit Schadenstoleranz indiziert. Die initiale Reduktion der Biegefestigkeit σ_b zeigt, dass dieses Regime geeignet ist, um Selbstheilung zu untersuchen.

4.5 Biokompatibilität anhand von *in vitro* Zelltests

Für die spätere Anwendung als Implantatmaterial ist die biologische Verträglichkeit eine der Schlüsseleigenschaften des Zementes. Diese wurde daher für die faserverstärkten Zementssysteme C_U-CPC und C_{ARCa}-CPC sowie den reinen Zement CPC in Elutionstests mit der Osteoblasten-ähnlichen Zelllinie MG63 untersucht. Ein wichtiger Aspekt ist dabei die Änderung der Zusammensetzung des Elutionsmediums, die durch Interaktionen mit dem Zement geschieht. Daher wurde das Medium mittels ICP analysiert und die Konzentrationen mit frischem Elutionsmedium verrechnet, sodass die Menge an freigesetzten bzw. resorbierten Ca²⁺ bzw. PO₄³⁻ bestimmt werden konnte. In Abbildung 30 a ist die Konzentrationsänderung tageweise aufgetragen, während in Abbildung 30b eine kumulative Freisetzung über den Elutionszeitraum von 11 Tagen gezeigt ist. Es zeigte sich, dass PO₄³⁻ während der Elutionstests freigesetzt und Ca²⁺ adsorbiert wurde. In der tagesaufgelösten Darstellung wird deutlich, dass die Freisetzung von PO₄³⁻ über den Messzeitraum abnahm, während die Adsorption von Ca²⁺ stetig erfolgte. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zementssystemen sind nicht erkennbar. In der kumulativen Darstellung über 11 Tage wird dieses Bild bestätigt. Die Freisetzung von PO₄³⁻ lag für die Zemente in einem Bereich von 100 - 130 mg·l⁻¹. Die Adsorption von Ca²⁺ schwankte für die Zemente zwischen 150 - 200 mg·l⁻¹. Der geringste Wert wurde für die C_{ARCa}-CPC beobachtet, obwohl die AR-Behandlung eine erhöhte Affinität für Ca²⁺-Ionen bewirkt. In Anbetracht der Vorsättigung der Fasern im zusätzlichen CaCl₂-Expositionsschritt scheint jedoch eine Sättigung der Faseroberfläche wahrscheinlich, weshalb in diesem System mehr Ca²⁺ für die Zementabbindung zur Verfügung stand.

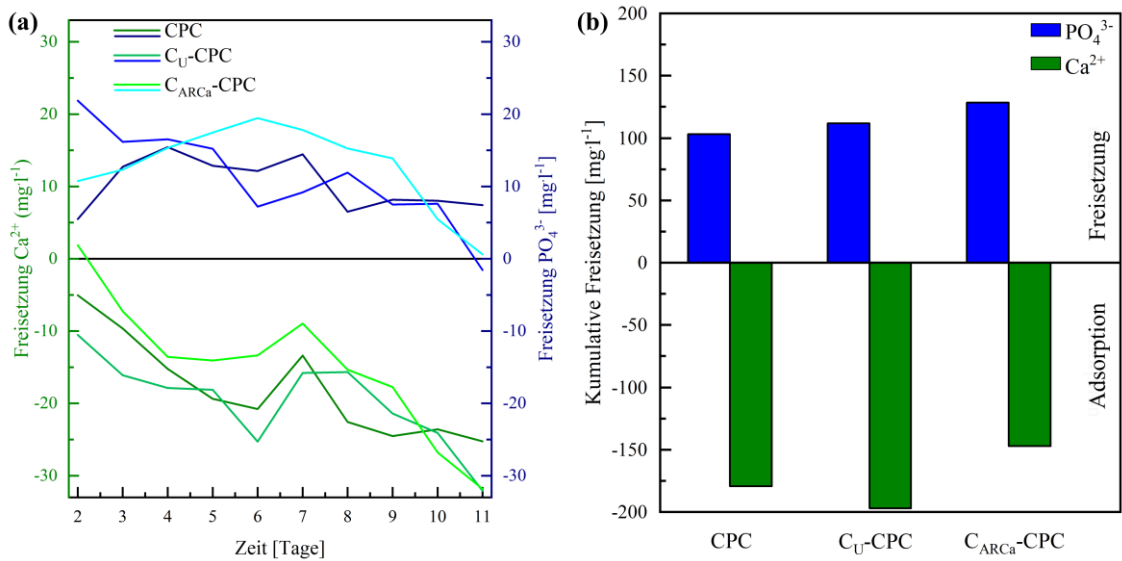


Abbildung 30: ICP-Messungen des Auslagerungsmediums für Zelltests im (a) zeitlichen Verlauf für CPC ohne Faserverstärkung sowie mit unbehandelten und AR/CaCl₂-behandelten Fasern, sowie (b) die kumulative Freisetzung über 11 Tage von Ca²⁺ und PO₄³⁻ für die verschiedenen CPC.

Somit ist der Trend zur geringeren Ca²⁺-Adsorption konsistent. Wie bereits aus der Literatur bekannt [181,182], liegen alle Änderungen der Ionenkonzentration in einem unkritischen Bereich, so dass der Einfluss auf die Zellproliferation und -aktivität recht gering war. Die Analyse der Zellproliferation, die durch Zellablösung und -auszählung geschah, zeigte für alle Zemente eine Erhöhung der Zellanzahl über den Messzeitraum. Als Referenz wurde reines Zellmedium eingesetzt. Nach 10 Tagen Auslagerung wurde eine Erhöhung der Zellanzahl um das 60-70-fache für die Zemente beobachtet. In der Referenz wurde das 100-fache an Zellen gezählt. Auch die Zellaktivität, welche durch die Wechselwirkung mit einem WST-Reagenz ermittelt wurde, zeigte ein ähnliches Verhalten. Die Aktivität verdoppelte sich unabhängig vom Zementssystem alle drei bis vier Tage. Die Referenz zeigte leicht höhere Aktivitäten, jedoch wurde für die Zemente ein stetiger Anstieg beobachtet. Übergreifend kann festgestellt werden, dass keine Unterschiede zwischen dem reinen CPC und den faserverstärkten C_U -CPC bzw. C_{ARCa} -CPC gemessen wurden und das für alle Ergebnisse die Standardabweichungen sehr gering sind.

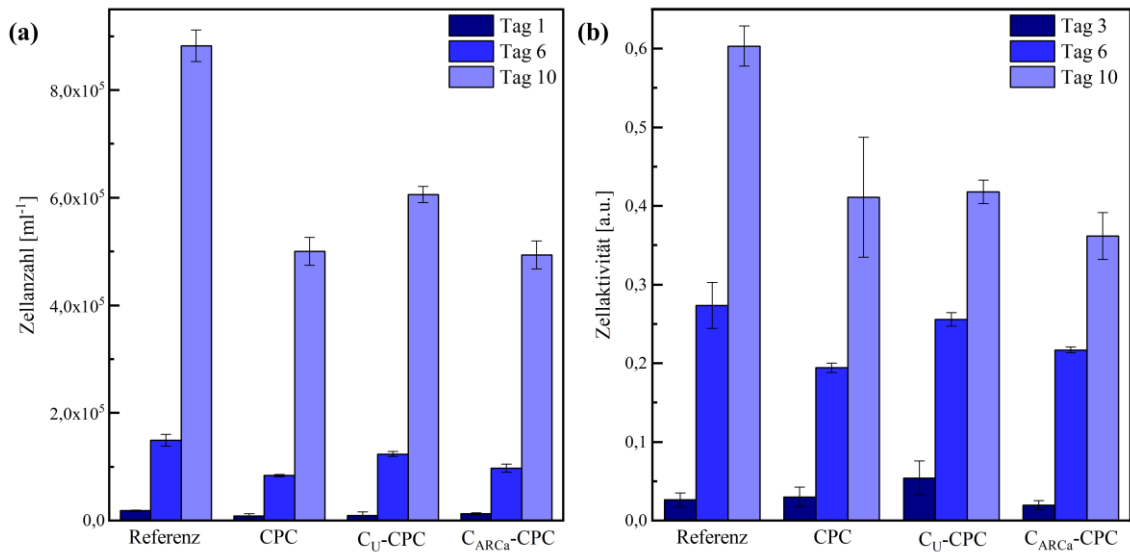


Abbildung 31: (a) Zellanzahl und (b) Zellaktivität für unverstärkten CPC, sowie mit 1 ma% unbehandelten bzw. AR/CaCl₂-behandelten Fasern.

Letzteres lässt auf konstante Zellrespons auf die Konzentrationsänderungen der Ionen schließen und spricht weiterhin für belastbare Ergebnisse. Bereits für die CPC ohne PO₄-Kapseln wurde insgesamt eine hohe Ca²⁺-Adsorption und PO₄³⁻-Freisetzung beobachtet. Es ist zu erwarten, dass insbesondere die Freisetzung von PO₄³⁻ durch die Zugabe der Kapseln erhöht wird. Dennoch wird in diesem Zusammenhang keine Unverträglichkeit erwartet, da *in vivo* das gesamte System um ein Implantat herum berücksichtigt werden muss. Während es sich bei den *in vitro* Tests um statische Versuche handelt, wird der CPC *in vivo* von Körperflüssigkeiten umgeben, die einen ständigen Abtransport von Auflösungsprodukten sowie die Versorgung mit frischen Nährstoffen gewährleisten. Dieses dynamische System würde die Ionenkonzentrationen für das Einwachsen der Zellen stabilisieren. Im Verhältnis zu der täglichen Aufnahme von Phosphaten in der Größenordnung 1000-1500 mg für Menschen[183] sollten die durch den CPC freigesetzten Mengen keine Probleme darstellen. Beispielsweise entspricht eine Implantationsmenge von 10 g CPC ca. 200 mg PO₄-Kapseln mit weniger als 120 mg NaH₂PO₄. Selbst wenn der unwahrscheinliche Fall eintritt, dass das gesamte Salz innerhalb eines Tages freigesetzt würde, so entspricht dies einem Anstieg des Phosphatmetabolismus um lediglich ca. 10 % für einen einzelnen Tag.

5 Selbstheilung

In den vorherigen Abschnitten konnte erfolgreich die Entwicklung eines schadenstoleranten CPC mit Faserverstärkung, sowie von PO_4 -Kapseln als extrinsische Hilfsmittel für die Heilung gezeigt werden. Die Bioaktivität wurde für C_{ARCa} -Fasern aufgrund von Abscheidung von HAp aus SBF auf der Probenoberfläche nachgewiesen und ist außerdem für die CDHA-Matrix aus der Literatur bekannt.[184] Da es sich bei CDHA ebenfalls um einen HAp handelt, dient dieser als Eigenkeim und bei der Exposition in SBF wird die Bildung von biomineralisierten HAp beobachtet. Sowohl die Bioaktivität als auch die Schadenstoleranz mit der Fähigkeit Risse bei geringer Öffnung zu stabilisieren wurden als Voraussetzung für die Selbstheilung von CPC angesehen. Durch mehrfache Belastung der CPC wurde für eine Dehnung von 1 % gezeigt, dass der CPC zwar trotz der Schädigung weiterhin Kraft aufnehmen kann, die Festigkeit jedoch mit jedem Zyklus abfällt. Durch ein Schadensmanagement mittels Mineralisation der Risse unter Beteiligung einer mobilen Phase soll dieser Festigkeitsverlust ausgeglichen und der Effekt der Selbstheilung nachgewiesen werden.

5.1 Phänomenologische Betrachtungen

Eine phänomenologische Untersuchung in Abbildung 32 zeigt in REM-Aufnahmen für geschädigte C_{ARCa} -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC nach der Auslagerung in SBF ein Verschließen der bestehenden Risse durch Mineralisation. Die Aufnahmen in der Übersicht in Abbildung 32a und c spiegeln den Ablauf der Selbstheilungstests wider. Durch die initiale Biegung im 3PBV bis 1 % Dehnung öffnen sich Risse in dem C_{ARCa} -CPC Biegestäbchen. Im Beispiel C_{ARCa} -CPC verläuft der Riss im Bild von links nach rechts und zeigt eine Aufspaltung in zwei Risszweige. In der folgenden Auslagerung in SBF für 7 Tage erfolgte eine Mineralisation innerhalb der Risse. Diese ist in den REM Aufnahmen durch ein dunkleres Grau klar von der Matrix zu unterscheiden. Das Mineralisationsprodukt zeigt eine poröse, plättchenförmige Morphologie, die charakteristisch für biomineralisierten HAp ist.[185] Durch die Goldbeschichtung der Probe vor dem Anreißen begrenzt sich die Mineralisation größtenteils auf durch die

Biegung erzeugte Defekte, wie die geöffneten Risse. Es sind jedoch auch vereinzelt mineralisierte Flächen abseits der Risse erkennbar, die beispielsweise an Inhomogenitäten der Goldschicht entstehen können. Diese Inhomogenitäten können durch Abplatzungen während des 3PBV oder Abweichungen bei der Goldbeschichtung auftreten.

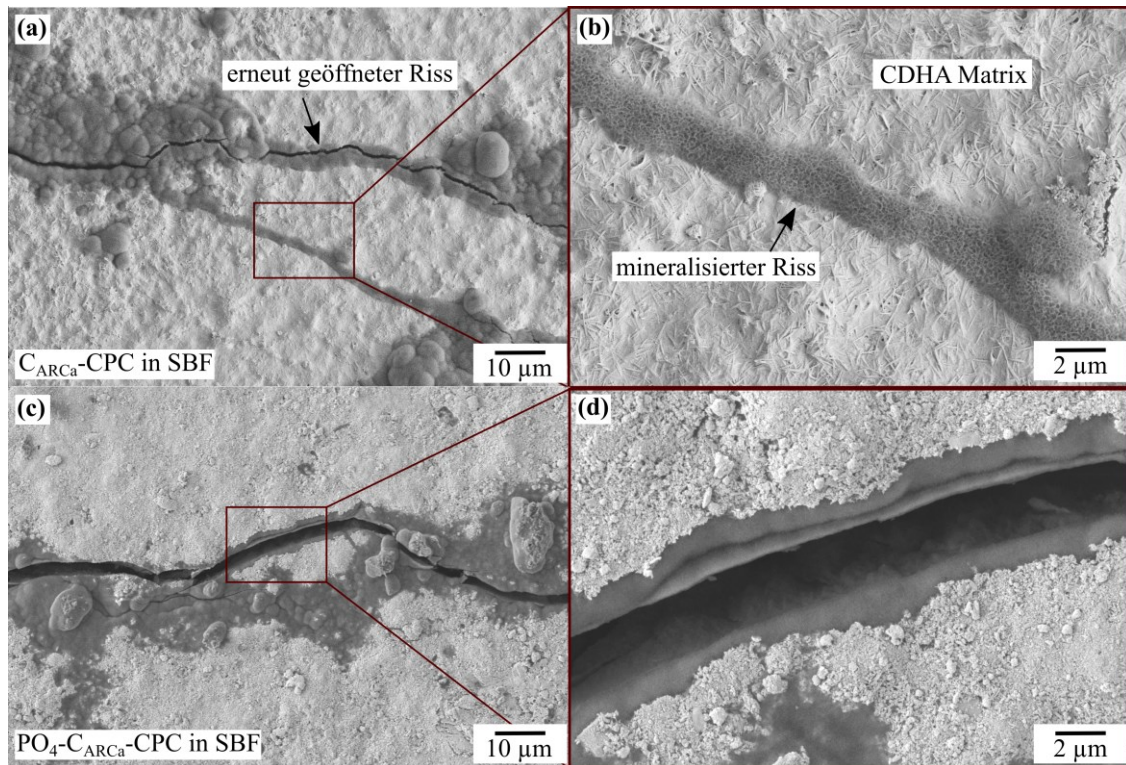


Abbildung 32: REM-Aufnahmen von (a, b) C_{ARCa} -CPC und (c, d) PO_4 - C_{ARCa} -CPC, die im Rahmen der Selbstheilungstests geschädigt, geheilt und erneut geschädigt wurden. Gezeigt ist jeweils ein Rissverlauf in Übersicht- und Detailaufnahme für eine Probe, die mit je 1 % Dehnung in Richtung A und B geschädigt wurde.

Nach der Auslagerung in SBF wurde die Selbstheilung durch erneute Biegung quantifiziert, wodurch partiell eine Wiederöffnung der Risse beobachtet werden kann. In der REM-Aufnahme in Abbildung 32 a wird deutlich, dass die erneute Belastung zu einer Öffnung des Risses führt. Im Gegensatz zur ersten Belastung zeigen sich jedoch Unterschiede im Rissverlauf. Zu Beginn verläuft der Riss analog zur ersten Schädigung von links ins Bild, jedoch kommt es dann nicht zu einer Aufspaltung, sondern der Riss

verläuft exklusiv entlang der oberen Risslinie, während die untere Abzweigung geschlossen bleibt. Weiterhin schwankt die erneute Öffnung zwischen der oberen und unteren CPC-Mineralisationsgrenzfläche über den gesamten Rissverlauf. Dies kann darauf hindeuten, dass das Mineralisationsprodukt aufgrund seiner hohen Porosität eine geringere Festigkeit aufweist als der CPC selbst und somit als schwächere Phase den Rissverlauf vorgibt. Besonders hervorzuheben ist, dass der Riss durch die neue Mineralisationsphase verläuft anstatt an der Grenzfläche zu einer der Rissflanken. Dieses Verhalten spricht für eine starke Verwachsung der Phasen miteinander. Ähnliches ist für $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ in Abbildung 32 c und d nach der Auslagerung in SBF zu beobachten. Auch hier ist ein Riss erkennbar, der durch die erste Schädigung geöffnet und durch die gerichtete Mineralisation geschlossen wurde. Bei erneuter Schädigung kommt es zur erneuten Rissöffnung, wobei auch hier Abweichungen vom ursprünglichen Rissverlauf zu erkennen sind. In der Detailaufnahme des wiedergeöffneten Risses ist zu erkennen, dass dieser weder an der Grenzfläche zwischen CDHA Matrix und mineralisierten HAP verlief, noch entlang der Grenze an der sich die Mineralisationsfronten getroffen haben. Der Rissverlauf impliziert eine starke Haftung bzw. ein Verwachsen der einzelnen Phasen miteinander. Abbildung 33 a und b zeigen weitere Untersuchungen der Selbstheilungseigenschaften von $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$, bei denen mit höherer Schädigung gearbeitet wurde, um größere Rissöffnungen zu erreichen.

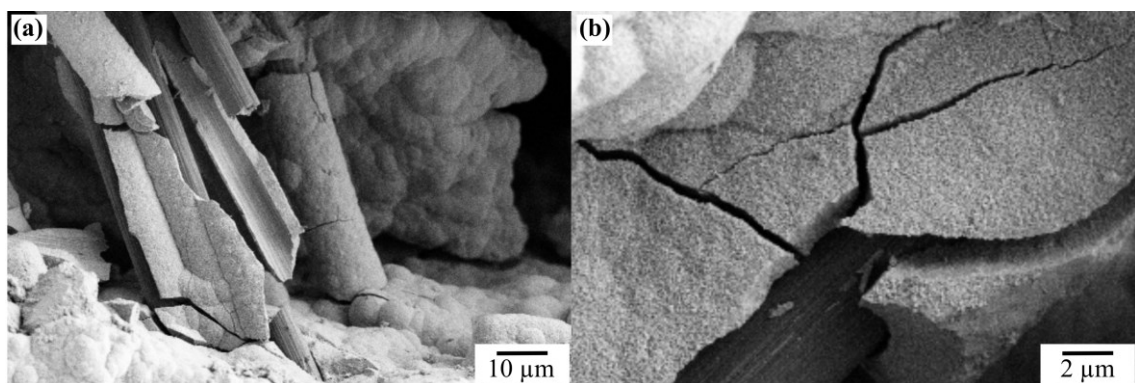


Abbildung 33: Mineralisation in einem Riss bei höherer Schädigung und daher größerer Rissöffnung (a) im Überblick und (b) anhand einer Detailaufnahme einer Faser.

Dadurch konnte die Mineralisation im Riss besser untersucht werden. Die REM-Aufnahmen zeigen, dass Mineralisation sowohl von den Rissflanken, als auch von den bioaktiven C_{ARCa} -Fasern ausgeht. An beiden Positionen, den Rissflanken und den Fasern, ist eine poröse Schicht aus plättchenförmigem HAp erkennbar. An dem abgebrochenen HAp-Stück an den Fasern lässt sich die Dicke der gewachsenen Schicht auf ca. 2-4 μm bestimmen, Abbildung 33 d.

5.2 Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften

Die Evaluierung der Testparameter in Abbildung 34 erfolgte über eine Quantifizierung über den Selbstheilungsgrad *SHD*. Die Biegefestigkeiten vor und nach der Auslagerung wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt. Der *SHD* wurde für jede Probe individuell bestimmt und ist aufgrund der Berechnungsformel normiert. Dadurch ergab sich die Möglichkeit eine statistische Absicherung der Ergebnisse über einen größeren Probenumfang mithilfe einer ANOVA-Analyse und eine Auswertung mittels Boxplot zu generieren. Jedoch ist zu beachten, dass aufgrund der Normierung im *SHD* die Unterschiede in den absoluten Biegefestigkeiten zwischen den einzelnen Zementsystemen nicht ersichtlich sind, die im Abschnitt 4.3 gezeigt wurden. In der Evaluierung der Testbedingungen wurde das Auslagerungsmedium, sowie der Schädigungsgrad berücksichtigt.

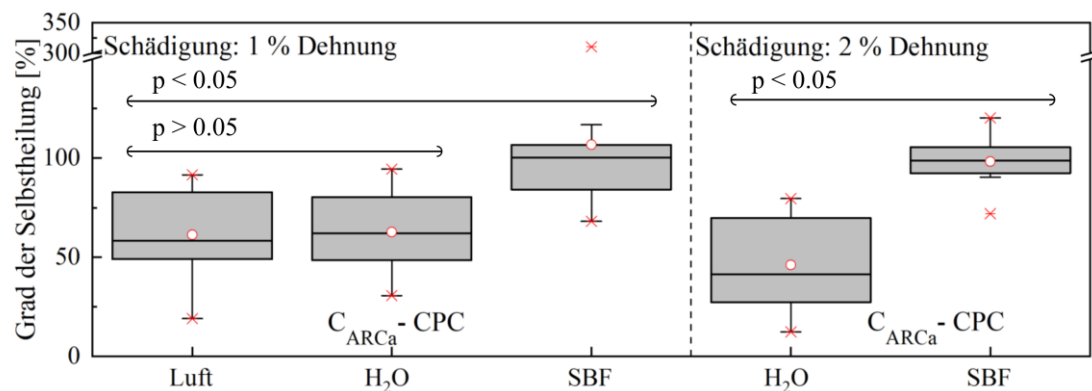


Abbildung 34: Einfluss der Testbedingungen auf die Selbstheilungseigenschaften für C_{ARCa} -CPC.

Es zeigte sich, dass die Auslagerung an Luft oder in Wasser keinen signifikanten Einfluss auf den *SHD* hat ($p > 0,05$). In beiden Fällen war ein deutlicher Festigkeitsabfall nach der Schädigung mit 1 % Dehnung zu verzeichnen, auf im Mittel 60 % bzw 62 %. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen der mehrfachen Belastung überein. In Wasser wäre eine Festigkeitssteigerung aufgrund der fortschreitenden Abbindereaktion denkbar, nachdem für die abgebundenen CPC ein Anteil an Restausgangspulver α -TCP im XRD detektiert wurde, der durch den Kontakt mit Wasser zu CDHA abbinden kann. Diese Nachhärtung hat aber gemäß der *SHD* keinen Einfluss. Signifikant messbar ($p < 0,05$) ist hingegen eine Wiederherstellung der Festigkeiten nach einer Auslagerung in SBF, sowohl für die Schädigung mit 1% Dehnung mit einem *SHD* = 106 % als auch für eine höhere Schädigung. Nach der Schädigung mit 2% Dehnung konnte eine Steigerung des *SHD* von 45 % auf 98 % durch die Auslagerung in SBF anstatt in Wasser beobachtet werden. Die Unterschiede im *SHD* bei unterschiedlich hoher Schädigung sind jedoch nicht signifikant, sodass auf Basis dieser Evaluierung die Selbstheilungsexperimente mit 1 % Dehnung und Auslagerung in Wasser und SBF durchgeführt wurden.

In Abbildung 35 ist die Selbstheilung von (a) C_{U-CPC} und (b) $C_{ARCa-CPC}$ jeweils ohne und mit PO_4 -Kapseln in den Auslagerungsmedien Wasser und SBF dargestellt.

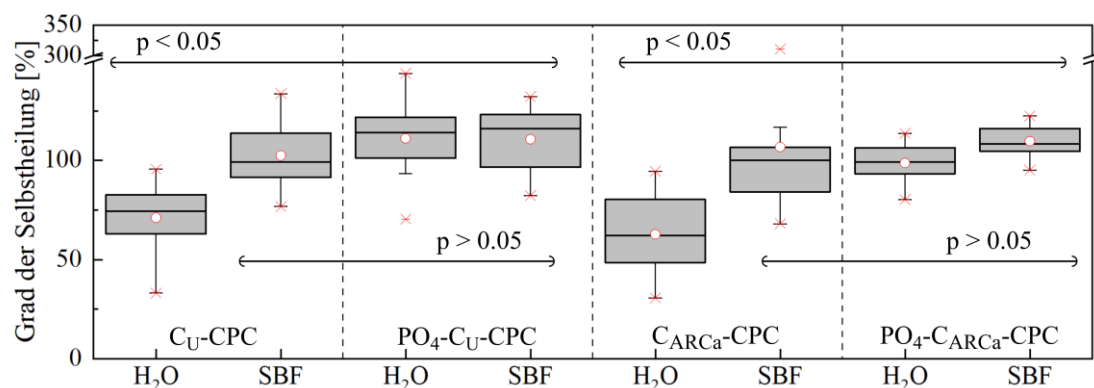


Abbildung 35: Quantifizierung der Selbstheilung anhand der Festigkeit bis 1 % Dehnung im 3-PBV für C_{U-CPC} , PO_4-C_{U-CPC} , $C_{ARCa-CPC}$ sowie $PO_4-C_{ARCa-CPC}$.

Eine Auslagerung von C_U -CPC in Wasser führt zu einem Abfall der Festigkeit auf $SHD = 60 - 80 \%$. Dieser Wert kann als Referenz für die Selbstheilung angesehen werden. Eine Lagerung analoger CPC in SBF führte zu einer Wiederherstellung der Biegefestigkeit auf einen mittleren $SHD = 102 \%$. Durch die Zugabe der PO_4 -Kapseln wird eine Wiederherstellung der Biegefestigkeit sowohl in Wasser mit $SHD = 100-125 \%$ als auch in SBF mit ähnlichem SHD erreicht. Im Fall der CPC mit modifizierten Fasern C_{ARCa} -CPC wurde ein vergleichbares Verhalten festgestellt. Auch reduzierte sich die Biegefestigkeit bei Lagerung in Wasser auf $50-75\%$ der Ausgangsfestigkeit. Durch die Auslagerung in SBF hingegen wird die Biegefestigkeit wiederhergestellt mit einem mittleren $SHD = 98 \%$. Analog zum vorherigen System wurde auch bei den PO_4 - C_{ARCa} -CPC sowohl in Wasser als auch in SBF eine Selbstheilung mit SHD von ca. 100% beobachtet. Die Unterschiede im SHD bei Heilung mit oder ohne extrinsische Phase sind nicht signifikant ($p > 0,05$). Hervorzuheben ist jedoch die Selbstheilung der CPC mit PO_4 -Kapseln in Wasser, was die Freisetzung von $Na H_2PO_4$ belegt. Nachdem aufgrund der chemischen Stabilität eine Hydrolyse der Polymerschicht unwahrscheinlich ist, wird vermutet, dass dies mechanisch induziert durch den Rissfortschritt geschieht.

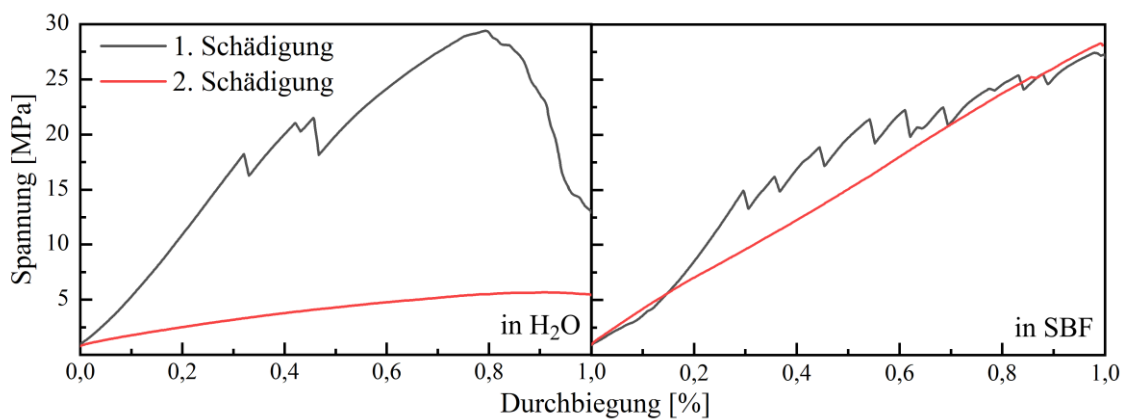


Abbildung 36: Spannungs-Dehnungskurven für die Belastung einer C_{ARCa} -CPC Probe bei erster und zweiter Schädigung in den Auslagerungsmedien Wasser oder SBF.

In Abbildung 36 ist ein repräsentativer Verlauf der Spannungs-Durchbiegungskurven mit der 1. Schädigung (schwarz) sowie der 2. Schädigung (rot) nach der Auslagerung in Wasser oder SBF gezeigt. Bei der erstmaligen Belastung ähnelt der Biegeverlauf der zuvor gezeigten Kurve für faserverstärkte CPC. Es sind erneut Spannungsabfälle erkennbar, die Matrixbrüchen zugewiesen werden können. In der Belastung nach der Auslagerung zeigen sich deutliche Unterschiede, je nach Auslagerungsmedium. Während die Probe in Wasser bei der 2. Belastung nur geringen Spannungen standhält, zeigt sich für die SBF-ausgelagerte Probe ein ähnliches Verhalten zur 1. Belastung. Es wird ein übereinstimmender Anstieg der 1. und 2. Belastung beobachtet, wohingegen Spannungsabfälle nicht beobachtet werden konnten. Für die Selbstheilung wird ein Mechanismus der Mineralisation von HAP in den Rissen, schematisch dargestellt in Abbildung 37, vorgeschlagen.

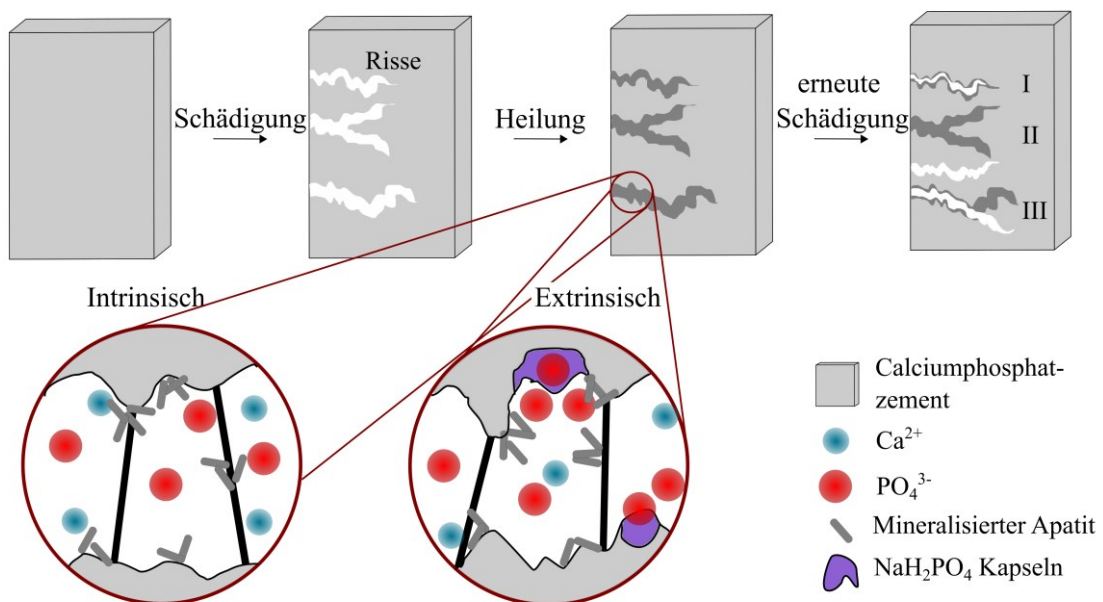


Abbildung 37: Schematische Darstellung der Selbstheilung und der erneuten Schädigung.

Demnach erfährt der intakte CPC zunächst eine mechanische Schädigung in Form von Rissen. Bei der anschließenden Heilung kommt es zu Unterschieden zwischen den Systemen mit oder ohne PO₄³⁻ Kapseln. So geschieht die Heilung für CPC ohne Kapseln

intrinsisch, also ohne die Freisetzung einer künstlichen mobilen Phase, sondern aufgrund der Bioaktivität der Fasern und der Matrix. Die Funktion der mobilen Phase für die Selbstheilung übernimmt dabei die SBF. Biomineralisation kann auf aktiven Oberflächen bereits nach wenigen Stunden bis Tagen beobachtet werden. Die Mineralisation erfolgt durch Anziehung von gegensätzlich geladenen Ionen aus der Lösung, sodass Nukleation initiiert wird.[186,187] In diesem System besteht die Matrix aus CDHA-Kristallen, die Ca^{2+} - und PO_4^{3-} -Ionen aus der Lösung anziehen und die Bildung von HAp unterstützen.[184] Für diesen Prozess ist die Mikrostruktur der Matrix entscheidend, nachdem bei einer höheren spezifischen Oberfläche durch kleinere Kristalle mehr Nukleationsstellen vorhanden sind.[188] Die chemisch funktionalisierten Fasern besitzen zusätzlich einen bioaktiven Charakter, wobei die HAp-Bildung nach dem gleichen Prinzip funktioniert. Nachdem die Oberfläche bereits mit Ca^{2+} vorgesättigt ist, werden PO_4^{3-} -Ionen aus der Lösung angezogen, was über die Formierung von CaP-Cluster zu biomineralisiertem HAp führt. Außerdem kann es zur Umwandlung von Resten des Ausgangspulvers α -TCP, das an den Rissflanken freigelegt wurde, kommen. Bei den Systemen mit Kapseln wird hingegen angenommen, dass durch den Riss die Kapseln auf der Rissoberfläche freigelegt und mechanisch geöffnet wurden. Somit steht dem System eine zusätzliche mobile Phase in Form von freigesetzten PO_4^{3-} -Ionen zur Verfügung. Daher wird von einer extrinsischen Heilung gesprochen. Vorherige Untersuchungen offenbarten, dass der Oberflächenanteil von Kapseln an der Bruchfläche 7 % beträgt. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für das Öffnen einer Kapsel durch einen Riss und schließlich die Beteiligung der extrinsischen Phase an der Heilung gegeben. Unreagiertes Ausgangspulver könnte eine Rolle spielen. Durch die Übersättigung mit PO_4^{3-} und die lokale Absenkung des pH-Werts bei deren Freisetzung ist es denkbar, dass das Mineralisationsprodukt bei der extrinsischen Heilung zunächst ein anderes CaP ist. In Anbetracht des reduzierten pH-Werts wären entweder DCPD oder OCP denkbar.[64] In beiden Fällen wird jedoch eine anschließende Umwandlung in HAp erwartet, sobald sich der pH-Wert aufgrund von Lösungsaustausch in den Rissen wieder erhöht.[26] In Wasser wird die Ca^{2+} -Zufuhr nicht durch die Lösung gewährleistet. Es wird angenommen, dass durch unreagiertes α -TCP oder durch Freisetzung aus der CDHA-Matrix (geschätzte

Löslichkeit 0,0094 g/l)[189] ausreichend Ca^{2+} zur Verfügung steht um schmale Risse zu mineralisieren. Zusätzlich wird erwartet, dass durch den sauren Charakter des NaH_2PO_4 die Löslichkeit der CDHA-Matrix erhöht wird und somit diese lokale Änderung für ausreichende Ionenzufuhr für Mineralisation sorgt. Neben den aktiven Nukleationsflächen und Ionenversorgung für biomineralisierten HAp sind außerdem die geringen Rissöffnungen für den Selbstheilungsprozess von zentraler Bedeutung. Die Biomineralisation ist ein zeitaufwändiger Prozess.[190] Neben der Einschätzung von Wang *et al.* wonach stabiler Rissfortschritt lediglich bei Öffnungen unterhalb von 60 μm beobachtet werden kann[191], wird aufgrund der erhaltenen Schichtdicken davon ausgegangen, dass breitere Risse in dem gegebenen Zeitfenster nicht vollständig gefüllt würden. Bei erneuter Schädigung kommt es wieder zur Rissöffnung, wobei es dafür verschiedene Möglichkeiten gibt. (I) Der zuvor ausgeheilte Riss wird erneut geöffnet und es gibt nur geringe Abweichungen vom ersten Rissverlauf. (II) Es kommt zu einer Rissöffnung an einer neuen Stelle und der ausgeheilte Riss bleibt verschlossen. Fall (III) ist in Abbildung 32 erkennbar und beschreibt die Wiederöffnung des ausgeheilten Risses mit anschließender Abweichung vom Rissverlauf. Welches Ereignis eintritt ist abhängig von den vorhandenen Defekten im CPC und der Vollständigkeit der Rissmineralisation. (I) ist insbesondere wahrscheinlich bei einem CPC mit geringer Defektdichte und einer unvollständigen Rissmineralisation bzw. einer Rissfüllung mit hoher Porosität. Der zweite Fall wird wahrscheinlich, wenn die Defektdichte im CPC hoch ist und die Rissfüllung vollständig erfolgte. Der dritte Fall ist eine Mischform der beiden ersteren und wird vermehrt erwartet. So ist eine Rissabweichung vom ursprünglichen Pfad insbesondere an Zweitphasen, wie den C-Fasern oder unreaktierten α -TCP, in Folge von veränderten Geometrien durch die Mineralisation denkbar. Die Faserfunktionalisierung, und damit die Bioaktivität der Fasern, kann einen Einfluss auf die Entstehung der mineralisierten Schicht und somit die Grenzflächeneigenschaften und Geometrien haben. Nachdem C_U -Fasern bioinertes Verhalten gezeigt haben, wird angenommen, dass in diesem Fall die Mineralisation vorrangig von den Rissflanken ausgeht und auch die Grenzfläche zwischen Faser und mineralisiertem HAp schwach ist. Aus diesem Grund könnte die Mineralisation im Riss unvollständig sein. Dem gegenüber wirken C_{ARCa} -

Fasern zusätzlich als Nukleationskeim und fördern ein vollständiges Verschließen des Risses. Während bei rissflankeninduziertem Wachstum zwei Fronten aufeinander zu wachsen bis sie sich schließlich treffen, bringen bioaktive Fasern zusätzliche Ebenen ein. Somit trifft ein eventueller Riss auf deutlich mehr Grenzübergänge und Phasenunterschiede, wodurch der Rissfortschritt erschwert wird und es zu Rissablenkungen kommen kann. Ein solcher Einfluss auf die Mineralisierung wird ebenfalls für die Zemente mit Kapselzusätzen erwartet, nachdem der veränderte pH-Wert und Konzentrationsunterschiede die Mineralisation lokal verändern können. Die Unterschiede zwischen den repräsentativen Biegeverläufen bei erster und zweiter Schädigung können einen Hinweis auf verändertes Bruchverhalten geben. So fallen bei erneuter Belastung die Spannungsabfälle schwächer aus als bei erster Belastung. Dies spricht dafür, dass es bei einem Matrixbruch und der Kraftübertragung auf die Fasern bei der ersten Belastung kurzzeitig zu einem schnellen Rissfortschritt mit abrupter Rissöffnung kommt, der jedoch durch die Faserverstärkung stabilisiert wird. Beim erneuten Öffnen des Risses, wird die Kraft hingegen sofort in die Fasern übertragen. Es kann geschlussfolgert werden, dass der Riss dem ausgeheilten Pfad folgt, bei welchem die Fasern bereits gespannt und somit aktiv an der Kraftübertragung beteiligt sind. Dass die Festigkeit dennoch wiederhergestellt bzw. sogar übertroffen wird, kann durch die Ausheilung von Defekten und somit erschwerte Rissöffnung begründet werden. Weiterhin indiziert der ähnliche Anstieg, dass ein Rissfortschritt durch den biomineralisierten HAp einen ähnlichen Widerstand überwinden muss wie durch die CPC Matrix. Ein Übertreffen der Ausgangsfestigkeit zeigt darüber hinaus, dass auch Defekte oder Poren geschlossen werden, die nicht unmittelbar durch die Schädigung entstanden sind. Demnach ist der Heilungsprozess nicht exklusiv auf neu gebildete Defekte begrenzt, sondern kann darüber hinaus auch Bestehende ausheilen. Eine Einschränkung bildet die Zugänglichkeit der Defekte. Während in einem Riss die Perfusion mit dem Heilungsmedium gegeben und durch Kapillarkräfte gefördert wird, so ist für bestehende Defekte eine offene Porosität entscheidend und eine Erreichbarkeit durch das Medium. Daher hängt die Heilung von bestehenden oder neuen Defekten stark von ihrer direkten Umgebung ab.

5.3 Kinetik der Selbstheilung

Eine weitere Analyse des Selbstheilungsmechanismus erfolgte über kinetische Untersuchungen für die zuvor beschriebenen Systeme C_U -CPC, PO_4 - C_U -CPC, C_{ARCa} -CPC sowie PO_4 - C_{ARCa} -CPC. Entsprechend sind in Abbildung 38 die *SHD* in Abhängigkeit der Auslagerungsdauer in SBF dargestellt. Aus den zeitaufgelösten mechanischen Daten wird ersichtlich, dass für alle Systeme eine Selbstheilung ab dem ersten Tag beobachtet wird.

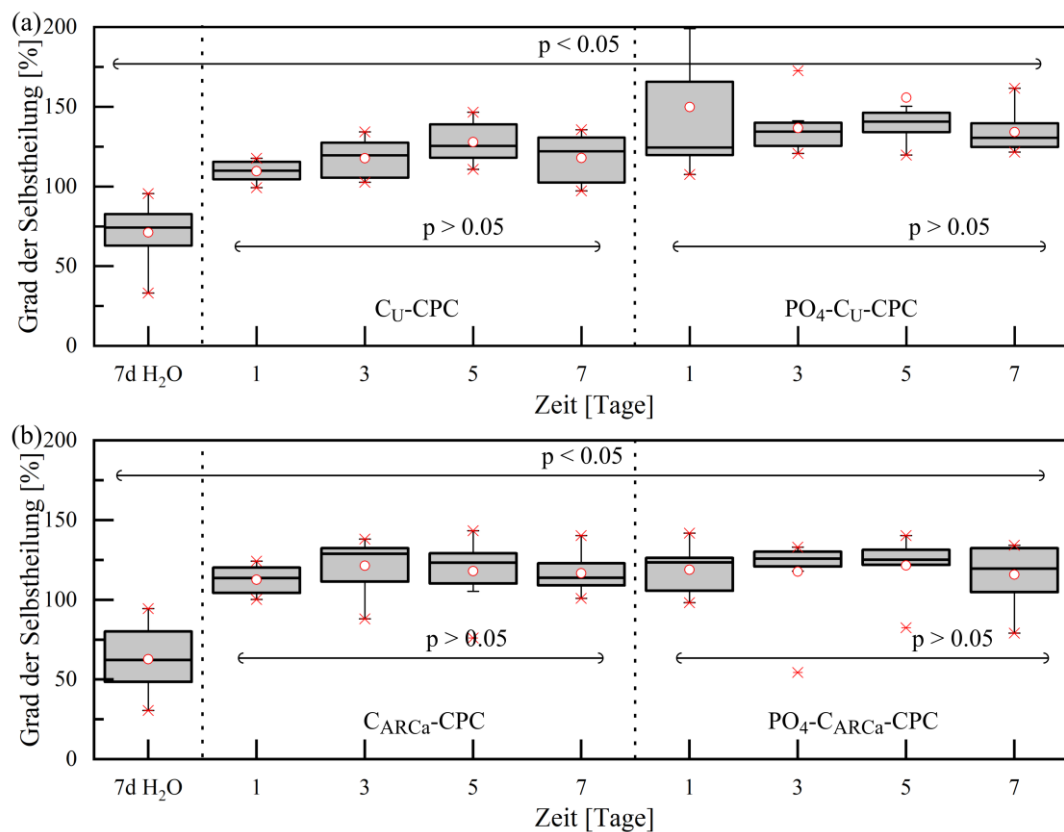


Abbildung 38: Kinetik der intrinsischen und extrinsischen Selbstheilung gemessen anhand der mechanischen Eigenschaften für CPC mit **(a)** 1 % C_U -Fasern sowie **(b)** 1 % C_{ARCa} -Fasern.

Über den Zeitraum von sieben Tagen bleibt die Selbstheilung stabil mit leichter Tendenz zu höheren mittleren *SHD*. Dieser Trend ist für alle Proben gleichermaßen zu beobachten. Eine Signifikanz konnte mittels ANOVA durch $p > 0,05$ jedoch nicht festgestellt werden.

In Abbildung 39 ist die kumulative Abnahme der Konzentration von Ca^{2+} bzw. PO_4^{3-} des Auslagerungsmediums SBF in Abhängigkeit der Zeit aufgetragen. Zusätzlich wurde das Ca/P-Verhältnis des Niederschlags aus den Konzentrationen der SBF errechnet und in Abbildung 39b aufgezeigt. Die Analyse des Auslagerungsmediums SBF mittels ICP-OES zeigt eine Abnahme der Ca^{2+} - und PO_4^{3-} -Konzentrationen über den gesamten Messzeitraum. Da auch die Zementmatrix aus dem CaP CDHA besteht, dass die Konzentration von Ca^{2+} und PO_4^{3-} in der SBF beeinflusst, sind Rückschlüsse auf das Mineralisationsprodukt nur eingeschränkt möglich. Auch wenn die Menge des Mineralisationsproduktes, sowie dessen Zusammensetzung anhand des Ca/P Verhältnisses (Ca/P) mittels ICP nicht bestimmt werden können, so zeigen die Verläufe doch Unterschiede zwischen den einzelnen CPC-Systemen.

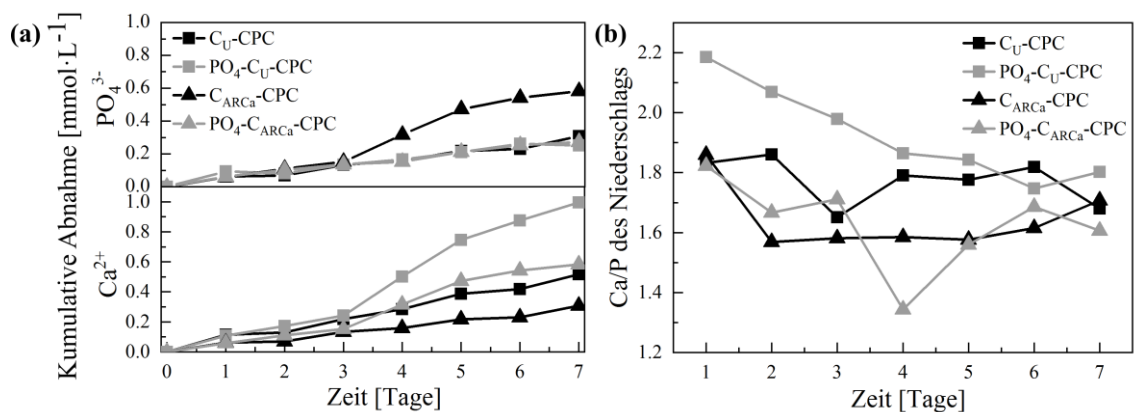


Abbildung 39: (a) ICP-Messungen der SBF während Auslagerung und daraus resultierendes (b) Ca/P-Verhältnis in Abhängigkeit der Auslagerungsdauer.

Zunächst haben alle Systeme gemein, dass ab dem ersten Auslagerungstag Abnahmen sowohl von Ca^{2+} als auch PO_4^{3-} in der Lösung zu verzeichnen sind, die über den gesamten Auslagerungszeitraum zunehmen. Dieser Verlauf erlaubt den Rückschluss, dass Mineralisation über die gesamte Auslagerungsdauer stattfindet. Die ICP-Daten zeigen, dass die Reduktion der Ca^{2+} -Konzentration für die $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ geringer ausfällt als für die $\text{C}_U\text{-CPC}$. Die Abnahme der PO_4^{3-} -Konzentration hingegen stärker für $\text{C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ bzw. gleich im Fall der $\text{PO}_4\text{-C}_{\text{ARCa}}\text{-CPC}$ verläuft wie für die CPC mit C_U -Fasern. Durch die Fasermodifikation mit AR und anschließender Ca^{2+} -Adhäsion in CaCl_2 -Lösung

erfolgte, wie in Abschnitt 4.1 gezeigt, eine Sättigung der Faseroberfläche mit Ca^{2+} -Ionen, sodass weniger Ca^{2+} aus der SBF für die Mineralisation benötigt wird. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass auch die PO_4 -Kapseln die Mineralisation beeinflussen. Es zeigt sich, dass jeweils eine stärkere Abnahme der Konzentration von Ca^{2+} in der SBF erfolgte, wenn die Kapseln im CPC eingesetzt wurden, während die Konzentration von PO_4^{3-} ähnliche Verläufe wie die CPC ohne Kapseln zeigten. Dies lässt vermuten, dass das durch die Kapseln freigesetzte H_2PO_4^- zur Bildung des HAp beiträgt. Diese Effekte der Faserfunktionalisierung bzw. der PO_4 -Kapseln spiegeln sich ebenfalls im Ca/P wider, wobei der C_U -CPC das höchste Ca/P aufweist. Initial startet das Ca/P bei 2,2 und fällt über den Messzeitraum auf 1,8 ab. Das Ca/P für PO_4 - C_U -CPC hingegen startet bei 1,8 und bleibt für die Auslagerungsdauer stabil mit einer Reduktion auf 1,7. Für die CPC mit funktionalisierten C_{ARCa} -Fasern liegt das Ca/P zu Beginn ebenfalls bei 1,8, jedoch wird über die Auslagerungsdauer eine stärkere Reduktion beobachtet, insbesondere für den PO_4 - C_{ARCa} -CPC mit einem Endwert von 1,6.

Obwohl die Aussagekraft der Konzentrationsänderungen im Medium durch die CDHA-Matrix eingeschränkt ist, erlauben die Daten methodenübergreifend Rückschlüsse. CDHA hat aufgrund der Ca^{2+} -Fehlstellen im Kristallsystem eine hohe Neigung diese Ionen aus der Lösung zu adsorbieren. Gleichzeitig neigt das System zur PO_4^{3-} -Freisetzung.[151] Diese Prozesse sind unabhängig von der Mineralisierung und erschweren damit die Interpretation der Daten. Dennoch indiziert das eingangs hohe Ca/P, dass zu Beginn der Nukleation vorrangig Ca^{2+} -Ionen aus der Lösung gezogen werden, was mit dem aus der Literatur bekannten Mechanismus zur HAp-bildung übereinstimmt.[192] Insbesondere für die Systeme mit PO_4 -Kapseln ist ein steiler Abfall des Ca/P zu beobachten, was dafürspricht, dass PO_4^{3-} aus den Kapseln für die Mineralisation eingesetzt wird. Außerdem zeigen die CPC mit C_{ARCa} -Fasern geringere Ca/P-Verhältnisse, was auf die Vorsättigung der Faseroberfläche mit Ca^{2+} hinweisen kann. Nachdem die C_{ARCa} -CPC zwar weniger Ca^{2+} adsorbieren, jedoch einen ähnlichen bis höheren Verbrauch an PO_4^{3-} -Ionen zeigen, wird vermutet, dass die Niederschlagsmenge im Riss genauso hoch bis höher ist.

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Ionenkonzentrationen im Hinblick auf die Entwicklung des *SHD*, so ändern sich diese über den gesamten Untersuchungszeitraum, während die mechanische Charakterisierung bereits nach einem Tag Heilung keine signifikanten Änderungen mehr anzeigt. Ein Hinweis auf den zugrundeliegenden Mechanismus wird in Abbildung 40 gegeben.

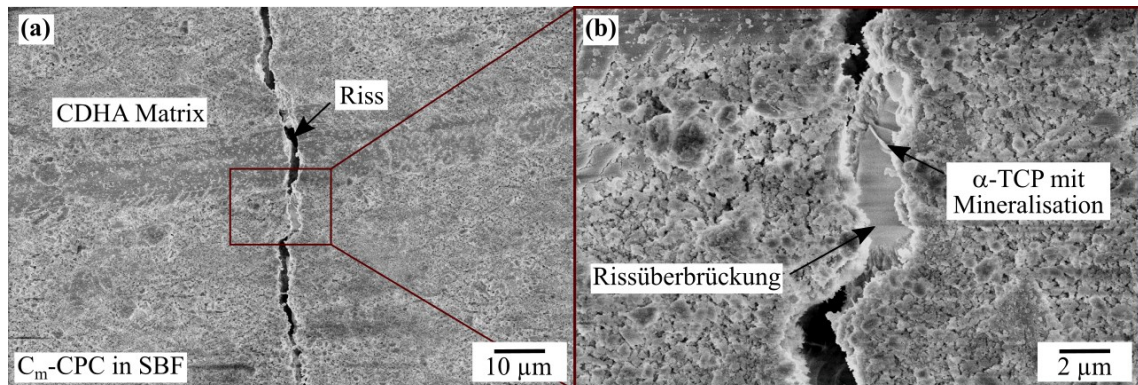


Abbildung 40: Unvollständig geheilter Riss mit Rissüberbrückung in (a) Übersicht- und (b) Detailaufnahme mittels SEM.

Zu erkennen ist ein unvollständig gefüllter Riss, der jedoch an mehreren Punkten überbrückt ist. Die Überbrückung schließt den Riss an bestimmten Punkten, was zum einen zu einer Stabilisierung beiträgt, den Riss teilt und somit die Defektgröße reduziert, was nach Griffith *et al.* wiederum zu Festigkeitssteigerung führt.[108] Bei der Vergrößerung in Abbildung 40 b handelt es sich wahrscheinlich um einen Rest Ausgangspulver, der an der Oberfläche beginnende Umwandlung zeigt.

5.4 Wiederholte Selbstheilung

Die Selbstheilung der Zemente C_{ARCa} -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC wurde auf Reproduzierbarkeit in drei Wiederholungen mit jeweils fünftägiger Auslagerung in SBF getestet, Abbildung 41. Dabei zeigte sich für beide Systeme eine hohe Reproduzierbarkeit über drei Zyklen ohne signifikanten Verlust im *SHD*. Auffällig ist, dass es für beide Systeme jeweils einen Ausreißer gibt, welcher durch einen roten Stern markiert ist und über die Zyklenanzahl ein stetig vermindertes *SHD* zeigt und demnach an Festigkeit verliert.

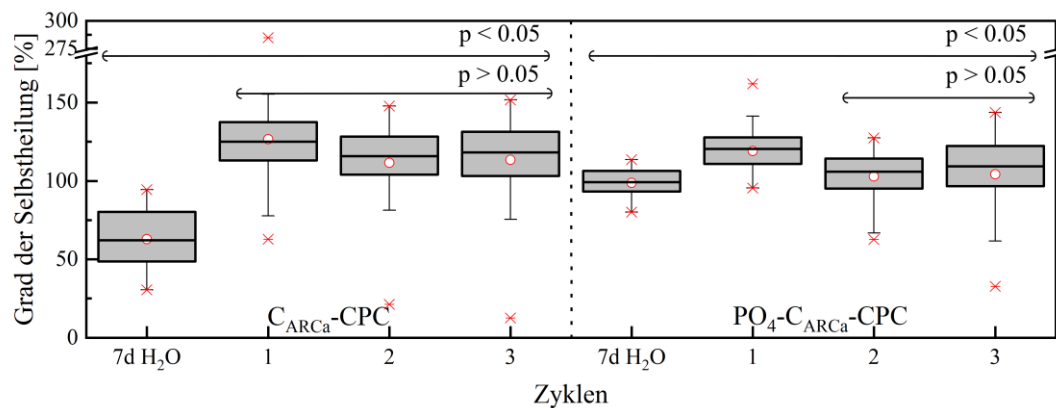


Abbildung 41: SHD nach mehrfacher Schädigung und Heilung für C_{ARCa} -CPC und PO_4 - C_{ARCa} -CPC.

Das Verschließen der Risse und somit die Selbstheilung basiert auf Mineralisation. Nachdem die Aktivität der Rissflanken und Fasern auch bei mehrfacher Testung nicht abnimmt ist der Prozess solange effizient, wie die Ionenzufuhr aufrechterhalten wird. *In vitro* ist das durch frische SBF bei jedem Zyklus realisiert und wird *in vivo* durch den ständigen Durchfluss mit Körperflüssigkeit gegeben. Die wiederholte Heilung des Zements mit extrinsischen Heilungsmechanismus stellt eine Besonderheit dar. Während im Allgemeinen extrinsische Systeme nur einmalig heilen können, übernimmt in diesem Fall die intrinsische Heilung, wenn das Kapselmaterial verbraucht ist. Diese These wird auch durch die leichte Reduktion von *SHD* im Fall der PO_4 - C_{ARCa} -CPC gestützt. Die Reduktion von 119 % auf 103 % ist mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$) gegeben,

während keine weitere Reduktion zum dritten Zyklus gefunden wird. Für beide Reihen gibt es jeweils einen Ausreißer, der nicht geheilt wurde. Es handelt sich jeweils um eine Probe bei der vermutlich die heilbare Rissöffnung überschritten war und somit bei jeder weiteren Belastung die Schädigung zunahm.

5.5 Mögliche Einflüsse auf den Selbstheilungsmechanismus *in Vivo*

In vivo sind einige Unterschiede zu den *in vitro* Bedingungen zu erwarten. Während die SBF den anorganischen Teil der Körperflüssigkeit simuliert, werden die Prozesse *in vivo* ebenfalls durch organische Bestandteile beeinflusst. Außerdem wird das Implantat der Körperflüssigkeit nicht statisch ausgesetzt sein, wie es in den Tests simuliert wurde, sondern es wird eine dynamische Perfusion stattfinden. Zusätzlich muss angenommen werden, dass das Implantatmaterial eine ständige Belastung erfahren kann und somit auch die Heilung unter Belastung stattfinden muss. Diese Veränderungen beeinflussen wesentlich die Morphologie und Kinetik der Mineralisation. Während der dynamische Durchfluss der Körperflüssigkeit die Ionenzufuhr erhöht und somit einen beschleunigenden Effekt auf die Niederschlagsrate hat[107], können die organischen Bestandteile, z.B. Proteine, einen verzögernden Einfluss haben[106]. Daher wird erwartet, dass die Kinetik *in vivo* von dem *in vitro* Model abweichen wird. Neben der verzögernden Wirkung können die organischen Bestandteile aber auch zu einer Rissfüllung beitragen, die sehr stark dem menschlichen Knochen ähnelt. Knochenmaterial, das eine hierarchische Struktur aus Kollagen und HAp aufweist, hat herausragende mechanische Eigenschaften.[193] Daher könnte das rissfüllende Material *in vivo* mechanische Eigenschaften aufweisen, die dem künstlichen Implantatmaterial überlegen sind. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass der CPC langsam degradiert und in Knochen transformiert wird.[149,194] Nachdem die C-Fasern nicht biodegradierbar sind, lösen sich diese nicht auf. Jedoch kann aufgrund der Länge von 1 cm davon ausgegangen werden, dass diese stets von Knochen oder Implantatmaterial ummantelt sind und somit an der Implantationsstelle gehalten werden. Nachdem CDHA jedoch *in vivo* schlecht löslich ist wird der Prozess Monate bis Jahre benötigen, weshalb die Selbstheilungseigenschaften für diesen Zeitraum relevant sind. Außerdem können die

geringe Porosität und Rissöffnung das Einwachsen von Blutgefäßen gegebenenfalls erschweren. Dies würde sowohl die Degradation als auch die Ionenzufuhr einschränken. Dynamische Belastung die *in vivo* auftreten kann, sollte aufgrund der Schadenstoleranz des CPC kein Problem darstellen. So haben Wilke *et al.* Kompressionskräfte innerhalb der Wirbelsäule *in vivo* auf 0,1-2,3 MPa bestimmt, was niedriger ist als die Festigkeiten des vorgestellten CPC-Systems.[195] Eine Goldschicht, wie sie *in vitro* für die Steuerung der Mineralisation benötigt wird, sollte *in vivo* nicht gebraucht werden, da das Implantat mit dem Gewebe verwächst.

6 Zusammenfassung

Ausgehend von einem apatitischen Calciumphosphatzement (HAp-CPC), hergestellt durch Hydrolyse von α -Tricalciumphosphat (α -TCP) zu calciumdefizitärem Hydroxylapatit (CDHA), fand durch Langfaserverstärkung mit Kohlenstofffasern (C-Fasern) die Einstellung von Schadenstoleranz und Selbstheilung im Knochenersatzmaterial statt. Der unverstärkte CPC zeigt sprödes Bruchverhalten, wohingegen der Einsatz von 1-3 ma% Langfasern eine Veränderung des Bruchmechanismus zu stabilen Rissfortschritt bewirkt. Während für unbehandelte Fasern und Wasserstoffperoxid oxidierte Fasern die Interaktion mit der Matrix gering ist und vorrangig Faserausziehen vermutet wird, so zeigen Fasern mit Königswasser- und Calciumchlorid-Behandlung einen deutlich effektiveren Krafttransfer über die Faser-Matrix Grenzflächen. Neben den mechanischen Kennwerten wurden Veränderungen der Zementabbindereaktion und somit der Mikrostruktur der Matrix diskutiert. Durch die Faserverstärkung konnten Schlüsselfaktoren für die Selbstheilung eingestellt werden. So zeigen die Komposite kontrollierte und multiple Rissöffnungen von geringer Breite. In Auslagerungsversuchen in simulierter Körperflüssigkeit (SBF) konnten für schadenstolerante CPC Selbstheilungseigenschaften nachgewiesen und quantifiziert werden. Durch Mineralisationsprozesse gelang es, diese Risse zu verschließen und die Integrität des CPC wiederherzustellen. Über die Rissfüllung wurde eine Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften erreicht. Dieser Prozess wurde durch aktive Rissflächen oder aktivierte C-Fasern intrinsisch initiiert oder durch den Einsatz eines Kapselsystems mit NaH_2PO_4 -Salz extrinsisch unterstützt. In beiden Fällen konnten Selbstheilungsgrade *SHD* über 100 % beobachtet werden. Während die Heilung intrinsisch eine Ionenzufuhr über SBF voraussetzt, kann extrinsische Heilung ebenfalls in Wasser beobachtet werden. Das von den Kapseln freigesetzte Salz bildet in einer Reaktion mit der Zementmatrix einen Niederschlag, der Risse effektiv überbrücken kann und somit die mechanischen Eigenschaften wiederhergestellt werden. Eine mechanische Untersuchung der Selbstheilungskinetik offenbarte, dass die Heilung bereits nach einem Tag beobachtet werden kann. Insbesondere der intrinsische Heilungsmechanismus ist für

mehrfache Schädigungen effektiv, während die PO₄-Kapseln bei erneuter Schädigung ihre Wirksamkeit verlieren und stattdessen intrinsische Heilung auftritt. *In vitro* Versuche bestätigten die Bioverträglichkeit der faserverstärkten Systeme durch Analyse des Auslagerungsmediums und der Zellaktivität. Es wird erwartet, dass die Kinetik der Selbstheilung sowie das Mineralisationsprodukt *in vivo* von dem *in vitro* Modell abweicht, da lediglich die anorganischen Bestandteile der Körperflüssigkeit abgebildet wurden.

Die Selbstheilung von CPC entsteht durch ein Wechselspiel verschiedenster Faktoren, wobei folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- (1) Durch die Langfaserverstärkung mit C-Fasern stellt sich eine Schadenstoleranz durch Stabilisierung der Risse auf geringe Öffnung unter 20 µm ein.
- (2) Die Funktionalisierung der Faseroberfläche verändert den Verstärkungs- und Versagensmechanismus der Komposite.
- (3) Die Überbrückung bis hin zum Rissverschluss durch Mineralisation bewirken eine Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften. Diese Selbstheilung ist mit dem *SHD* quantifizierbar.
- (4) Bioaktive Flächen, wie die funktionalisierten Fasern und die CDHA Matrix, ermöglichen gerichtete Mineralisation in den Rissen.
- (5) Durch die PO₄-Kapseln werden zusätzlich Ionen freigesetzt, die die Mineralisation fördern.

Die Zeitspanne für die Biodregadation von HAp-CPC als Implantatmaterial beträgt *in vivo* Monate bis Jahre. Selbstheilungseigenschaften können zum Erhalt der mechanischen Eigenschaften über diese Zeitspanne beitragen und somit das Einsatzfeld der CPC auf lasttragenden Anwendungen erweitern und eine Lösung für klinische Herausforderungen bieten.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Van der Zwaag, S. *Selfhealing materials: An alternative approach to 20 centuries of materials science*. Springer, **2007**, 388.
- 2 Hager, M. D., van der Zwaag, S., Schubert, U. S. *Self-Healing Materials*. Springer International Publishing, **2016**, 413.
- 3 Wool, R. P. Self-healing materials: A review. *Soft Matter* **2008**, *4*, 400-418.
- 4 Jud, K., Kausch, H. H., Williams, J. G. Fracture mechanics studies of crack healing and welding of polymers. *Journal of Materials Science* **1981**, *16*, 204-210.
- 5 Wu, D. Y., Meure, S., Solomon, D. Self-healing polymeric materials: A review of recent developments. *Progress in Polymer Science* **2008**, *33*, 479-522.
- 6 Murphy, E. B., Wudl, F. The world of smart healable materials. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35*, 223-251.
- 7 Speck, T., Mülhaupt, R., Speck, O. in *Self-Healing Polymers: From Principles to Applications* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**,
- 8 Enke, M., Bode, S., Vitz, J., Schacher, F. H., Harrington, M. J., Hager, M. D., Schubert, U. S. Self-healing response in supramolecular polymers based on reversible zinc-histidine interactions. *Polymer* **2015**, *69*, 274-282.
- 9 Thakur, V. K., Kessler, M. R. Self-healing polymer nanocomposite materials: A review. *Polymer* **2015**, *69*, 369-383.
- 10 Bekas, D. G., Tsirka, K., Baltzis, D., Paipetis, A. S. Self-healing materials: A review of advances in materials, evaluation, characterization and monitoring techniques. *Composites Part B: Engineering* **2016**, *87*, 92-119.

- 11 Diba, M., Spaans, S., Ning, K., Ippel, B. D., Yang, F., Loomans, B., Dankers, P. Y. W., Leeuwenburgh, S. C. G. Self-healing biomaterials: From molecular concepts to clinical applications. *Advanced Materials Interfaces* **2018**, *5*, 1800118.
- 12 da Silva, F. B., De Belie, N., Boon, N., Verstraete, W. Production of non-axenic ureolytic spores for self-healing concrete applications. *Constr. Build. Mater.* **2015**, *93*, 1034-1041.
- 13 Luo, M., Qian, C. X., Li, R. Y. Factors affecting crack repairing capacity of bacteria-based self-healing concrete. *Constr. Build. Mater.* **2015**, *87*, 1-7.
- 14 Van Tittelboom, K., Wang, J., Araújo, M., Snoeck, D., Gruyaert, E., Debbaut, B., Derluyn, H., Cnudde, V., Tsangouri, E., Van Hemelrijck, D., De Belie, N. Comparison of different approaches for self-healing concrete in a large-scale lab test. *Constr. Build. Mater.* **2016**, *107*, 125-137.
- 15 Vijay, K., Murmu, M., Deo, S. V. Bacteria based self healing concrete - A review. *Constr. Build. Mater.* **2017**, *152*, 1008-1014.
- 16 Shen, L., Eichner, D., van der Zwaag, S., Leyens, C., Sloof, W. G. Reducing the erosive wear rate of Cr₂AlC MAX phase ceramic by oxidative healing of local impact damage. *Wear*.
- 17 Tavangarian, F., Li, G. Bio-inspired crack self-healing of SiC/spinel nanocomposite. *Ceramics International* **2015**, *41*, 2828-2835.
- 18 Ferguson, J. B., Schultz, B. F., Rohatgi, P. K. Self-healing metals and metal matrix composites. *The Journal of The Minerals, Metals and Materials Society* **2014**, *66*, 866-871.
- 19 Brown, W. E., Chow, L. C. Dental Restorative Cement Pastes. *USRE33221E* **1982**.

- 20 Hench, L. L. Bioceramics. *Journal of the American Ceramic Society* **1998**, *81*, 1705-1728.
- 21 Chiras, D. D. *Human Body Systems: Structure, Function, and Environment*. Jones & Bartlett Learning, **2013**, 147.
- 22 Schünke, M. *Funktionelle Anatomie - Topographie und Funktion des Bewegungssystems*. Georg Thieme Verlag, **2000**,
- 23 Hing, K. A., Annaz, B., Saeed, S., Revell, P. A., Buckland, T. Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2005**, *16*, 467-475.
- 24 Rho, J.-Y., Kuhn-Spearing, L., Zioupos, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering & Physics* **1998**, *20*, 92-102.
- 25 Ginebra, M.-P., Espanol, M., Maazouz, Y., Bergez, V., Pastorino, D. Bioceramics and bone healing. *EFORT Open Reviews* **2018**, *3*, 173-183.
- 26 Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphates: Occurrence, properties, biomineralization, pathological calcification and biomimetic applications. *Biomatter* **2011**, *1*, 121-164.
- 27 Rho, J. Y., Kuhn-Spearing, L., Zioupos, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Medical Engineering and Physics* **1998**, *20*, 92-102.
- 28 Pasteris, J. D., Wopenka, B., Valsami-Jones, E. Bone and tooth mineralization: Why apatite? *Elements* **2008**, *4*, 97-104.
- 29 Raggatt, L. J., Partridge, N. C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *The Journal of biological chemistry* **2010**, *285*, 25103-25108.

- 30 Mirzaali, M. J., Schwiedrzik, J. J., Thaiwichai, S., Best, J. P., Michler, J., Zysset, P. K., Wolfram, U. Mechanical properties of cortical bone and their relationships with age, gender, composition and microindentation properties in the elderly. *Bone* **2016**, *93*, 196-211.
- 31 Marsell, R., Einhorn, T. A. The biology of fracture healing. *Injury* **2011**, *42*, 551-555.
- 32 Netter, F. H., Böttcher, T. *Netters Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, **2000**, 848.
- 33 Ricciardi, B. F., Bostrom, M. P. Bone graft substitutes: Claims and credibility. *Seminars in Arthroplasty* **2013**, *24*, 119-123.
- 34 Albrektsson, T., Johansson, C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal* **2001**, *10*, 96-101.
- 35 Cypher, T. J., Grossman, J. P. Biological principles of bone graft healing. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* **1996**, *35*, 413-417.
- 36 Zhang, J., Liu, W., Schnitzler, V., Tancret, F., Bouler, J.-M. Calcium phosphate cements for bone substitution: Chemistry, handling and mechanical properties. *Acta Biomaterialia* **2014**, *10*, 1035-1049.
- 37 Giannoudis, P. V., Dinopoulos, H., Tsiridis, E. Bone substitutes: An update. *Injury* **2005**, *36*, 20-27.
- 38 Barriga, A., Díaz-de-Rada, P., Barroso, J. L., Alfonso, M., Lamata, M., Hernáez, S., Beguiristáin, J. L., San-Julián, M., Villas, C. Frozen cancellous bone allografts: positive cultures of implanted grafts in posterior fusions of the spine. *European Spine Journal* **2004**, *13*, 152-156.
- 39 Navarro, M., Michiardi, A., Castaño, O., Planell, J. A. Biomaterials in orthopaedics. *Journal of The Royal Society Interface* **2008**, *5*, 1137-1158.

- 40 Nair, L. S., Laurencin, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science* **2007**, *32*, 762-798.
- 41 Bohner, M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Materials Today* **2010**, *13*, 24-30.
- 42 Dorozhkin, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials* **2010**, *31*, 1465-1485.
- 43 Bohner, M., Galea, L., Doebelin, N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. *Journal of the European Ceramic Society* **2012**, *32*, 2663-2671.
- 44 Ghasemi-Mobarakeh, L., Kolahreez, D., Ramakrishna, S., Williams, D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion in Biomedical Engineering* **2019**, *10*, 45-50.
- 45 Hench, L. L., Polak, J. M. Third-Generation Biomedical Materials. *Science* **2002**, *295*, 1014-1017.
- 46 Teitelbaum, S. L. Bone resorption by osteoclasts. *Science* **2000**, *289*, 1504-1508.
- 47 Koerten, H. K., van der Meulen, J. Degradation of calcium phosphate ceramics. *Journal of Biomedical Materials Research* **1999**, *44*, 78-86.
- 48 Kanatani, M., Sugimoto, T., Fukase, M., Fujita, T. Effect of elevated extracellular calcium on the proliferation of osteoblastic MC3T3-E1 cells: Its direct and indirect effects via monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1991**, *181*, 1425-1430.
- 49 Zaidi, M., Datta, H. K., Patchell, A., Moonga, B., MacIntyre, I. 'Calcium-activated' intracellular calcium elevation: A novel mechanism of osteoclast regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1989**, *163*, 1461-1465.

- 50 Metsger, D. S., DePhilip, R. M., Hayes, T. G. An autoradiographic study of calcium phosphate ceramic bone implants in turkeys. *Clin Orthop Relat Res* **1993**, 283-294.
- 51 Pasteris, J. D. A mineralogical view of apatitic biomaterials. *American Mineralogist* **2016**, *101*, 2594-2610.
- 52 Habraken, W., Habibovic, P., Epple, M., Bohner, M. Calcium phosphates in biomedical applications: Materials for the future? *Materials Today* **2016**, *19*, 69-87.
- 53 Albee, F. H. Studies in bone growth: Triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Annals of surgery* **1920**, *71*, 32-39.
- 54 de Groot, K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials* **1980**, *1*, 47-50.
- 55 Jarcho, M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res* **1981**, 259-278.
- 56 Aoki, H., Kato, K., Ebihara, M., Inoue, M. [Studies on the application of apatite to dental materials. (I) --Apatite ceramics-- (author's transl)]. *Shika Rikogaku Zasshi* **1976**, *17*, 200-205.
- 57 Bohner, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* **2000**, *31*, D37-D47.
- 58 Sheikh, Z., Najeeb, S., Khurshid, Z., Verma, V., Rashid, H., Glogauer, M. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials* **2015**, *8*, 5744-5794.
- 59 Fernández, E., Gil, F. J., Best, S. M., Ginebra, M. P., Driessens, F. C. M., Planell, J. A. Improvement of the mechanical properties of new calcium phosphate bone cements in the $\text{CaHPO}_4\text{-}\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ system: Compressive strength and

- microstructural development. *Journal of Biomedical Materials Research* **1998**, *41*, 560-567.
- 60 Bohner, M. Reactivity of calcium phosphate cements. *Journal of Materials Chemistry* **2007**, *17*, 3980-3986.
- 61 Ginebra, M. P., Traykova, T., Planell, J. A. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: A review. *Journal of Controlled Release* **2006**, *113*, 102-110.
- 62 Brown, W., Chow, L. Cements research progress. *American Ceramic Society* **1986**, 352-379.
- 63 Bohner, M., Brunner, T. J., Stark, W. J. Controlling the reactivity of calcium phosphate cements. *Journal of Materials Chemistry* **2008**, *18*, 5669-5675.
- 64 Fernandez, E., Gil, F. J., Ginebra, M. P., Driessens, F. C. M., Planell, J. A., Best, S. M. Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part I: Solution chemistry. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **1999**, *10*, 169-176.
- 65 Fernandez, E., Gil, F. J., Ginebra, M. P., Driessens, F. C. M., Planell, J. A., Best, S. M. Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part II: Precipitate formation during setting reactions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **1999**, *10*, 177-183.
- 66 Ginebra, M. P., Fernández, E., De Maeyer, E. A., Verbeeck, R. M., Boltong, M. G., Ginebra, J., Driessens, F. C., Planell, J. A. Setting reaction and hardening of an apatitic calcium phosphate cement. *J Dent Res* **1997**, *76*, 905-912.
- 67 Fukase, Y., Eanes, E. D., Takagi, S., Chow, L. C., Brown, W. E. Setting reactions and compressive strengths of calcium phosphate cements. *J Dent Res* **1990**, *69*, 1852-1856.

- 68 Ginebra, M. P., Espanol, M., Maazouz, Y., Bergez, V., Pastorino, D. Bioceramics and bone healing. *EFORT Open Reviews* **2018**, 3, 173-183.
- 69 ASTM-Standard C266-99: Standard test method for time of setting of hydraulic cement paste by Gilmore needles.
- 70 Driessens, F. C., Planell, J. A., Boltong, M. G., Khairoun, I., Ginebra, M. P. Osteotransductive bone cements. *Proc Inst Mech Eng H* **1998**, 212, 427-435.
- 71 Baroud, G., Bohner, M., Heini, P., Steffen, T. Injection biomechanics of bone cements used in vertebroplasty. *Bio-Medical Materials and Engineering* **2004**, 14, 487-504.
- 72 Driessens, F. C. M., Verbeeck, R. K. *Biomaterials*. Taylor & Francis, **1990**, 428.
- 73 Ginebra, M. P., Driessens, F. C. M., Planell, J. A. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis. *Biomaterials* **2004**, 25, 3453-3462.
- 74 Brown, P. W. Effects of Particle Size Distribution on the Kinetics of Hydration of Tricalcium Silicate. *Journal of the American Ceramic Society* **1989**, 72, 1829-1832.
- 75 Weeber, A. W., Bakker, H. Amorphization by ball milling. A review. *Physica B: Condensed Matter* **1988**, 153, 93-135.
- 76 Akiyama, M., Kawasaki, S. Novel grout material comprised of calcium phosphate compounds: In vitro evaluation of crystal precipitation and strength reinforcement. *Engineering Geology* **2012**, 125, 119-128.
- 77 Bohner, M., Lemaître, J., Landuyt, P. V., Zambelli, P.-Y., Merkle, H. P., Gander, B. Gentamicin-Loaded Hydraulic Calcium Phosphate Bone Cement as Antibiotic Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1997**, 86, 565-572.

- 78 Durucan, C., Brown, P. W. Reactivity of α -tricalcium phosphate. *Journal of Materials Science* **2002**, 37, 963-969.
- 79 Bohner, M., Lemaître, J., Ring, T. A. Effects of Sulfate, Pyrophosphate, and Citrate Ions on the Physicochemical Properties of Cements Made of β -Tricalcium Phosphate-Phosphoric Acid-Water Mixtures. *Journal of the American Ceramic Society* **1996**, 79, 1427-1434.
- 80 Bohner, M., Merkle, H. P., Landuyt, P. V., Trophard, G., Lemaître, J. Effect of several additives and their admixtures on the physico-chemical properties of a calcium phosphate cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2000**, 11, 111-116.
- 81 Dunne, N. J., O'Hara, R., Buchanan, F., Orr, J. Effect of Liquid/Powder Ratio on the Setting, Handling and Mechanical Properties of Collagen–Apatitic Cements. *Key Engineering Materials* **2012**, 493-494, 415-421.
- 82 Bohner, M., Baroud, G. Injectability of calcium phosphate pastes. *Biomaterials* **2005**, 26, 1553-1563.
- 83 Frayssinet, P., Gineste, L., Conte, P., Fages, J., Rouquet, N. Short-term implantation effects of a DCPD-based calcium phosphate cement. *Biomaterials* **1998**, 19, 971-977.
- 84 Grover, L. M., Gbureck, U., Wright, A. J., Tremayne, M., Barralet, J. E. Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro. *Biomaterials* **2006**, 27, 2178-2185.
- 85 Mariño, F. T., Torres, J., Tresguerres, I., Jerez, L. B., Cabarcos, E. L. Vertical bone augmentation with granulated brushite cement set in glycolic acid. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2007**, 81, 93-102.

- 86 Großardt, C., Ewald, A., Grover, L. M., Barralet, J. E., Gbureck, U. Passive and active in vitro resorption of calcium and magnesium phosphate cements by osteoclastic cells. *Tissue Engineering Part A* **2010**, *16*, 3687-3695.
- 87 Schröter, L., Kaiser, F., Stein, S., Gbureck, U., Ignatius, A. Biological and mechanical performance and degradation characteristics of calcium phosphate cements in large animals and humans. *Acta Biomaterialia* **2020**, *117*, 1-20.
- 88 Eggli, P. S., Müller, W., Schenk, R. K. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* **1988**, 127-138.
- 89 Klein, C. P. A. T., de Groot, K., Drissen, A. A., van der Lubbe, H. B. M. Interaction of biodegradable β -whitlockite ceramics with bone tissue: An in vivo study. *Biomaterials* **1985**, *6*, 189-192.
- 90 Habibovic, P., Bassett, D. C., Doillon, C. J., Gerard, C., McKee, M. D., Barralet, J. E. Collagen Biomineralization In Vivo by Sustained Release of Inorganic Phosphate Ions. *Advanced Materials* **2010**, *22*, 1858-1862.
- 91 Constantz, B., Ison, I., Fulmer, M., Poser, R., Smith, S., VanWagoner, M., Ross, J., Goldstein, S., Jupiter, J., Rosenthal, D. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* **1995**, *267*, 1796-1799.
- 92 Constantz, B. R., Barr, B. M., Ison, I. C., Fulmer, M. T., Baker, J., McKinney, L., Goodman, S. B., Gunasekaran, S., Delaney, D. C., Ross, J., Poser, R. D. Histological, chemical, and crystallographic analysis of four calcium phosphate cements in different rabbit osseous sites. *Journal of Biomedical Materials Research* **1998**, *43*, 451-461.

- 93 Kurashina, K., Kurita, H., Hirano, M., Kotani, A., Klein, C. P. A. T., de Groot, K. In vivo study of calcium phosphate cements: implantation of an α -tricalcium phosphate/dicalcium phosphate dibasic/tetracalcium phosphate monoxide cement paste. *Biomaterials* **1997**, *18*, 539-543.
- 94 Von Gonten, A. S., Kelly, J. R., Antonucci, J. M. Load-bearing behavior of a simulated craniofacial structure fabricated from a hydroxyapatite cement and bioresorbable fiber-mesh. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2000**, *11*, 95-100.
- 95 Krüger, R., Groll, J. Fiber reinforced calcium phosphate cements – On the way to degradable load bearing bone substitutes? *Biomaterials* **2012**, *33*, 5887-5900.
- 96 Diez-Escudero, A., Espanol, M., Beats, S., Ginebra, M. P. In vitro degradation of calcium phosphates: Effect of multiscale porosity, textural properties and composition. *Acta Biomaterialia* **2017**, *60*, 81-92.
- 97 Hench, L. L., Splinter, R. J., Allen, W. C., Greenlee, T. K. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *Journal of Biomedical Materials Research* **1971**, *5*, 117-141.
- 98 Ohtsuki, C., Kokubo, T., Yamamuro, T. Mechanism of apatite formation on $\text{CaOSiO}_2\text{P}_2\text{O}_5$ glasses in a simulated body fluid. *Journal of Non-Crystalline Solids* **1992**, *143*, 84-92.
- 99 Kokubo, T., Takadama, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials* **2006**, *27*, 2907-2915.
- 100 Müller, L., Müller, F. A. Preparation of SBF with different HCO_3^- content and its influence on the composition of biomimetic apatites. *Acta Biomaterialia* **2006**, *2*, 181-189.

- 101 Kokubo, T., Kushitani, H., Sakka, S., Kitsugi, T., Yamamuro, T. Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W³. *Journal of Biomedical Materials Research* **1990**, *24*, 721-734.
- 102 Oyane, A., Kim, H.-M., Furuya, T., Kokubo, T., Miyazaki, T., Nakamura, T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2003**, *65A*, 188-195.
- 103 Kim, H.-M., Himeno, T., Kawashita, M., Kokubo, T., Nakamura, T. The Mechanism of Biomineralization of Bone-Like Apatite on Synthetic Hydroxyapatite: An in Vitro Assessment. *Journal of The Royal Society Interface* **2004**, *1*, 17-22.
- 104 Müller, L., Conforto, E., Caillard, D., Müller, F. A. Biomimetic apatite coatings--carbonate substitution and preferred growth orientation. *Biomolecular engineering* **2007**, *24*, 462-466.
- 105 Bohner, M., Lemaître, J. Can bioactivity be tested in vitro with SBF solution? *Biomaterials* **2009**, *30*, 2175-2179.
- 106 Termine, J. D., Eanes, E. D., Conn, K. M. Phosphoprotein modulation of apatite crystallization. *Calcified Tissue International* **1980**, *31*, 247-251.
- 107 Oliveira, A. L., Costa, S. A., Sousa, R. A., Reis, R. L. Nucleation and growth of biomimetic apatite layers on 3D plotted biodegradable polymeric scaffolds: Effect of static and dynamic coating conditions. *Acta Biomaterialia* **2009**, *5*, 1626-1638.
- 108 Griffith, A. A., Taylor, G. I. VI. The phenomena of rupture and flow in solids. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **1921**, *221*, 163-198.
- 109 Ashby, M. F., Jones, D. R. H. *Engineering materials 1: An introduction to Properties, applications and design*. Elsevier, **2012**, 472.

- 110 Geffers, M., Groll, J., Gbureck, U. Reinforcement strategies for load-bearing calcium phosphate biocements. *Materials* **2015**, *8*, 2700-2717.
- 111 Barralet, J. E., Hofmann, M., Grover, L. M., Gbureck, U. High-strength apatitic cement by modification with α -hydroxy acid salts. *Advanced Materials* **2003**, *15*, 2091-2094.
- 112 Gbureck, U., Spatz, K., Thull, R., Barralet, J. E. Rheological enhancement of mechanically activated α -tricalcium phosphate cements. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2005**, *73B*, 1-6.
- 113 Barralet, J. E., Tremayne, M., Lilley, K. J., Gbureck, U. Modification of Calcium Phosphate Cement with α -Hydroxy Acids and Their Salts. *Chemistry of Materials* **2005**, *17*, 1313-1319.
- 114 Espanol, M., Perez, R. A., Montufar, E. B., Marichal, C., Sacco, A., Ginebra, M. P. Intrinsic porosity of calcium phosphate cements and its significance for drug delivery and tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia* **2009**, *5*, 2752-2762.
- 115 Krüger, R., Groll, J. Fiber reinforced calcium phosphate cements - On the way to degradable load bearing bone substitutes? *Biomaterials* **2012**, *33*, 5887-5900.
- 116 dos Santos, L. A., Carrodegua, R. G., Boschi, A. O., de Arruda, A. C. Dual-setting calcium phosphate cement modified with ammonium polyacrylate. *Artif Organs* **2003**, *27*, 412-418.
- 117 Xu, H. H. K., Eichmiller, F. C., Barndt, P. R. Effects of fiber length and volume fraction on the reinforcement of calcium phosphate cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2001**, *12*, 57-65.
- 118 Xu, H. H. K., Eichmiller, F. C., Giuseppetti, A. A. Reinforcement of a self-setting calcium phosphate cement with different fibers. *Journal of Biomedical Materials Research* **2000**, *52*, 107-114.

- 119 Rösler, J., Harders, H., Bäker, M. *Mechanisches Verhalten der Werkstoffe*. Vieweg+Teubner Verlag, **2012**, 521.
- 120 Watson, K. E., Tenhuisen, K. S., Brown, P. W. The formation of hydroxyapatite–calcium polyacrylate composites. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **1999**, *10*, 205-213.
- 121 Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphate-containing biocomposites and hybrid biomaterials for biomedical applications. *Journal of Functional Biomaterials* **2015**, *6*, 708-832.
- 122 Low, K. L., Tan, S. H., Zein, S. H. S., Roether, J. A., Mouriño, V., Boccaccini, A. R. Calcium phosphate-based composites as injectable bone substitute materials. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2010**, *94*, 273-286.
- 123 Zorn, K., Vorndran, E., Gbureck, U., Müller, F. A. Reinforcement of a magnesium-ammonium-phosphate cement with calcium phosphate whiskers. *Journal of the American Ceramic Society* **2015**, *98*, 4028-4035.
- 124 Beaudoin, J. J. *HB Fiber-reinforced concrete*. Elsevier Science, **1990**,
- 125 O'Regan, M. D. F., Akay, Meenan, B. A comparison of Young's modulus predictions in fibre-reinforced-polyamide injection mouldings. *Composites Science and Technology* **1999**, *59*, 419-427.
- 126 Xu, H. H. K., Ostertag, C. P., Fuller Jr., E. R., Braun, L. M., Lloyd, I. K. Fracture resistance of SiC-fiber-reinforced Si₃N₄ composites at ambient and elevated temperatures. *Journal of the American Ceramic Society* **1995**, *78*, 698-704.
- 127 Xu, H. H. K., Wang, P., Wang, L., Bao, C., Chen, Q., Weir, M. D., Chow, L. C., Zhao, L., Zhou, X., Reynolds, M. A. Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties. *Bone Research* **2017**, *5*, 17056.

- 128 Canal, C., Ginebra, M. P. Fibre-reinforced calcium phosphate cements: A review. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **2011**, *4*, 1658-1671.
- 129 Li, V. C., Wu, H.-C. Conditions for Pseudo Strain-Hardening in Fiber Reinforced Brittle Matrix Composites. *Applied Mechanics Reviews* **1992**, *45*, 390-398.
- 130 Li, V. C., Leung, C. K. Y. Steady-state and multiple cracking of short random fiber composites. *Journal of Engineering Mechanics* **1992**, *118*, 2246-2264.
- 131 Broek, D. *Elementary engineering fracture mechanics*. Springer, **2012**, 469.
- 132 Li, V. C., Wang, Y., Backer, S. Effect of inclining angle, bundling and surface treatment on synthetic fibre pull-out from a cement matrix. *Composites* **1990**, *21*, 132-140.
- 133 Ghosh, S. K. *Self-Healing Materials: Fundamentals, Design Strategies, and Applications*. Wiley, **2009**, 306.
- 134 Yang, Y., He, J., Li, Q., Gao, L., Hu, J., Zeng, R., Qin, J., Wang, S. X., Wang, Q. Self-healing of electrical damage in polymers using superparamagnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology* **2019**, *14*, 151-155.
- 135 Hager, M. D., Greil, P., Leyens, C., van der Zwaag, S., Schubert, U. S. Self-healing materials. *Advanced Materials* **2010**, *22*, 5424-5430.
- 136 Van Tittelboom, K., De Belie, N. Self-healing in cementitious materials - A review. *Materials* **2013**, *6*, 2182-2217.
- 137 Brochu, A. B. W., Craig, S. L., Reichert, W. M. Self-healing biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2011**, *96*, 492-506.
- 138 Greil, P. Generic principles of crack-healing ceramics. *Journal of Advanced Ceramics* **2012**, *1*, 249-267.

- 139 Wu, M., Johannesson, B., Geiker, M. A review: Self-healing in cementitious materials and engineered cementitious composite as a self-healing material. *Constr. Build. Mater.* **2012**, 28, 571-583.
- 140 Li, V. C., Herbert, E. Robust self-healing concrete for sustainable infrastructure. *Journal of Advanced Concrete Technology* **2012**, 10, 207-218.
- 141 Souradeep, G., Kua, H. W. Encapsulation technology and techniques in self-healing concrete. *Journal of Materials in Civil Engineering* **2016**, 28, 04016165.
- 142 Ahn, T.-H., Kishi, T. Crack self-healing behavior of cementitious composites incorporating various mineral admixtures. *Journal of Advanced Concrete Technology* **2010**, 8, 171-186.
- 143 Yang, Y., Lepech, M. D., Yang, E.-H., Li, V. C. Autogenous healing of engineered cementitious composites under wet-dry cycles. *Cement and Concrete Research* **2009**, 39, 382-390.
- 144 Horii, H., Shin, H. C., Pallewatta, T. M. Mechanism of fatigue crack growth in concrete. *Cement and Concrete Composites* **1992**, 14, 83-89.
- 145 Li, V. C. On Engineered Cementitious Composites (ECC) a review of the material and its applications. *Journal of Advanced Concrete Technology* **2003**, 1, 215-230.
- 146 Li, V. C. Tailoring ECC for special attributes: a review. *International Journal of Concrete Structures and Materials* **2012**, 6, 135-144.
- 147 Weimann, M. B., Li, V. C. Hygral behavior of engineered cementitious composites (ECC) / Vergleich der hygri-schen Eigenschaften von ECC mit Beton. *Restoration of Buildings and Monuments* **2003**, 9, 513-534.
- 148 Şahmaran, M., Keskin, S. B., Ozerkan, G., Yaman, I. O. Self-healing of mechanically-loaded self consolidating concretes with high volumes of fly ash. *Cement and Concrete Composites* **2008**, 30, 872-879.

- 149 Kanter, B., Geffers, M., Ignatius, A., Gbureck, U. Control of in vivo mineral bone cement degradation. *Acta Biomaterialia* **2014**, *10*, 3279-3287.
- 150 Bergold, S. T., Goetz-Neunhoeffler, F., Neubauer, J. Quantitative analysis of C–S–H in hydrating alite pastes by in-situ XRD. *Cement and Concrete Research* **2013**, *53*, 119-126.
- 151 Boehm, A. V., Meiningner, S., Tesch, A., Gbureck, U., Müller, F. A. The mechanical properties of biocompatible apatite bone cement reinforced with chemically activated carbon fibers. *Materials* **2018**, *11*, 192.
- 152 Alexander V. Naumkin, A. K.-V., Stephen W. Gaarenstroom, Cedric J. Powell. (2000).
- 153 Zielke, U., Hüttinger, K. J., Hoffman, W. P. Surface-oxidized carbon fibers: I. Surface structure and chemistry. *Carbon* **1996**, *34*, 983-998.
- 154 Figueiredo, J. L., Pereira, M. F. R., Freitas, M. M. A., Órfão, J. J. M. Modification of the surface chemistry of activated carbons. *Carbon* **1999**, *37*, 1379-1389.
- 155 Zhuang, Q. L., Kyotani, T., Tomita, A. DRIFT and TK/TPD analyses of surface oxygen complexes formed during carbon gasification. *Energy and Fuels* **1994**, *8*, 714-718.
- 156 Zhou, J.-H., Sui, Z.-J., Zhu, J., Li, P., Chen, D., Dai, Y.-C., Yuan, W.-K. Characterization of surface oxygen complexes on carbon nanofibers by TPD, XPS and FT-IR. *Carbon* **2007**, *45*, 785-796.
- 157 Zhou, J. H., Sui, Z. J., Zhu, J., Li, P., Chen, D., Dai, Y. C., Yuan, W. K. Characterization of surface oxygen complexes on carbon nanofibers by TPD, XPS and FT-IR. *Carbon* **2007**, *45*, 785-796.

- 158 Konkena, B., Vasudevan, S. Understanding aqueous dispersibility of graphene oxide and reduced graphene oxide through pK_a measurements. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2012**, *3*, 867-872.
- 159 Orth, E. S., Ferreira, J. G. L., Fonsaca, J. E. S., Blaskiewicz, S. F., Domingues, S. H., Dasgupta, A., Terrones, M., Zarbin, A. J. G. pK_a determination of graphene-like materials: Validating chemical functionalization. *Journal of Colloid and Interface Science* **2016**, *467*, 239-244.
- 160 Avdeef, A., Box, K. J., Comer, J. E. A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., Patterson, W., Tam, K. Y. PH-metric log P 11. pK_a determination of water-insoluble drugs in organic solvent–water mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1999**, *20*, 631-641.
- 161 Guthrie, J. P. Hydration of carbonyl compounds, an analysis in terms of multidimensional marcus theory. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 5529-5538.
- 162 Wang, H., Alfredsson, V., Tropsch, J., Ettl, R., Nylander, T. Formation of CaCO₃ deposits on hard surfaces - effect of bulk solution conditions and surface properties. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2013**, *5*, 4035-4045.
- 163 Briggs, D., Chan, H., Hearn, M. J., McBriar, D. I., Munro, H. S. The contact angle of poly(methyl methacrylate) cast against glass. *Langmuir* **1990**, *6*, 420-424.
- 164 Ries, M. D., Young, E., Al-Marashi, L., Goldstein, P., Hetherington, A., Petrie, T., Pruitt, L. In vivo behavior of acrylic bone cement in total hip arthroplasty. *Biomaterials* **2006**, *27*, 256-261.
- 165 Scholz, F., Kahlert, H. *Chemische Gleichgewichte in der Analytischen Chemie: Die Theorie der Säure-Base-, Komplexbildungs-, Fällungs- und Redoxgleichgewichte*. Springer Spektrum, **2018**, 260.
- 166 Riedel, E., Janiak, C. *Anorganische Chemie*. De Gruyter, **2011**, 963.

- 167 Ishikawa, K.,Asaoka, K. Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *Journal of Biomedical Materials Research* **1995**, *29*, 1537-1543.
- 168 Gbureck, U., Barralet, J. E., Spatz, K., Grover, L. M.,Thull, R. Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: Hypodermic injection and strength improvement of apatite cement. *Biomaterials* **2004**, *25*, 2187-2195.
- 169 Ginebra, M.-P., Canal, C., Espanol, M., Pastorino, D.,Montufar, E. B. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2012**, *64*, 1090-1110.
- 170 Gbureck, U., Barralet, J. E., Radu, L., Klinger, H. G.,Thull, R. Amorphous α -tricalcium phosphate: Preparation and aqueous setting reaction. *Journal of the American Ceramic Society* **2004**, *87*, 1126-1132.
- 171 Scherrer, P. in *Kolloidchemie - Ein Lehrbuch* Springer, **1912**,
- 172 Danilchenko, S. N., Moseke, C., Sukhodub, L. F.,Sulkio-Cleff, B. X-ray diffraction studies of bone apatite under acid demineralization. *Crystal Research and Technology* **2004**, *39*, 71-77.
- 173 Roeder, R. K., Converse, G. L., Leng, H.,Yue, W. Kinetic Effects on Hydroxyapatite Whiskers Synthesized by the Chelate Decomposition Method. *Journal of the American Ceramic Society* **2006**, *89*, 2096-2104.
- 174 Horváthová, R., Müller, L., Helebrant, A., Greil, P.,Müller, F. A. In vitro transformation of OCP into carbonated HA under physiological conditions. *Materials Science and Engineering: C* **2008**, *28*, 1414-1419.
- 175 Evans, A. G.,Faber, K. T. Crack-growth resistance of microcracking brittle materials. *Journal of the American Ceramic Society* **1984**, *67*, 255-260.

- 176 Kunz, C., Büttner, T. N., Naumann, B., Boehm, A. V., Gnecco, E., Bonse, J., Neumann, C., Turchanin, A., Müller, F. A., Gräf, S. Large-area fabrication of low- and high-spatial-frequency laser-induced periodic surface structures on carbon fibers. *Carbon* **2018**, *133*, 176-185.
- 177 Marshall, D. B., Cox, B. N., Evans, A. G. The mechanics of matrix cracking in brittle-matrix fiber composites. *Acta Metallurgica* **1985**, *33*, 2013-2021.
- 178 Faber, K. T., Evans, A. G. Crack deflection processes - I. Theory. *Acta Metallurgica* **1983**, *31*, 565-576.
- 179 Faber, K. T., Evans, A. G. Crack deflection processes - II. Experiment. *Acta Metallurgica* **1983**, *31*, 577-584.
- 180 Feng, J., Sun, W. W., Wang, X. M., Shi, X. Y. Mechanical analyses of hooked fiber pullout performance in ultra-high-performance concrete. *Constr. Build. Mater.* **2014**, *69*, 403-410.
- 181 Liu, Y. K., Lu, Q. Z., Pei, R., Ji, H. J., Zhou, G. S., Zhao, X. L., Tang, R. K., Zhang, M. The effect of extracellular calcium and inorganic phosphate on the growth and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in vitro : Implication for bone tissue engineering. *Biomedical Materials* **2009**, *4*, 025004.
- 182 Meleti, Z., Shapiro, I. M., Adams, C. S. Inorganic phosphate induces apoptosis of osteoblast-like cells in culture. *Bone* **2000**, *27*, 359-366.
- 183 Emmett, M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney International* **2004**, *66*, S25-S32.
- 184 Radin, S. R., Ducheyne, P. The effect of calcium phosphate ceramic composition and structure on in vitro behavior. II: Precipitation. *Journal of Biomedical Materials Research* **1993**, *27*, 35-45.

- 185 Müller, L., Conforto, E., Caillard, D., Müller, F. A. Biomimetic apatite coatings - carbonate substitution and preferred growth orientation. *Biomolecular engineering* **2007**, *24*, 462-466.
- 186 Dey, A., Bomans, P. H. H., Müller, F. A., Will, J., Frederik, P. M., de With, G., Sommerdijk, N. A. J. M. The role of prenucleation clusters in surface-induced calcium phosphate crystallization. *Nature Materials* **2010**, *9*, 1010-1014.
- 187 Müller, F. A., Müller, L., Caillard, D., Conforto, E. Preferred growth orientation of biomimetic apatite crystals. *Journal of Crystal Growth* **2007**, *304*, 464-471.
- 188 Chen, X., Lei, B., Wang, Y., Zhao, N. Morphological control and in vitro bioactivity of nanoscale bioactive glasses. *Journal of Non-Crystalline Solids* **2009**, *355*, 791-796.
- 189 Dorozhkin, S. V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials* **2013**, *6*, 3840-3942.
- 190 Prakash, K. H., Kumar, R., Yu, S. C., Khor, K. A., Cheang, P. On the kinetics of apatite growth on substrates under physiological conditions. *Langmuir* **2006**, *22*, 269-276.
- 191 Wang, S. *Micromechanics based matrix design for engineered cementitious composites*, University of Michigan, (2005).
- 192 Kim, H. M., Himeno, T., Kawashita, M., Kokubo, T., Nakamura, T. The mechanism of biomineralization of bone-like apatite on synthetic hydroxyapatite: An in vitro assessment. *Journal of The Royal Society Interface* **2004**, *1*, 17-22.
- 193 Launey, M. E., Buehler, M. J., Ritchie, R. O. On the mechanistic origins of toughness in bone. *Annual Review of Materials Research* **2010**, *40*, 25-53.

- 194 Sheikh, Z., Abdallah, M.-N., Hanafi, A. A., Misbahuddin, S., Rashid, H., Glogauer, M. Mechanisms of in Vivo Degradation and Resorption of Calcium Phosphate Based Biomaterials. *Materials* **2015**, *8*, 7913-7925.
- 195 Wilke, H. J., Neef, P., Caimi, M., Hoogland, T., Claes, L. E. New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. *Spine* **1999**, *24*, 755-762.

8 Anhang

Probenübersicht und Zusammenfassung der Kennwerte

Tabelle 8: Biegefestigkeit σ_b und Brucharbeit WOF5 der faserverstärkten Zemente in Abhängigkeit des Faseranteils und -modifikation. Die Ausgangswerte für unverstärkte Zemente betragen $\sigma_b = 9,2 \pm 1,7$ MPa und $WOF5 = 0,016 \pm 0,004$ kJ·m⁻².

| Zement | Biegefestigkeit σ_b [MPa] | | |
|---|---|----------------|----------------|
| | 1 ma% C-Fasern | 2 ma% C-Fasern | 3 ma% C-Fasern |
| C _U -CPC | 19,3 ± 1,9 | 21,3 ± 3,0 | 24,2 ± 2,5 |
| C _H -CPC | 27,1 ± 3,6 | 27,6 ± 1,7 | 36,3 ± 2,3 |
| C _{ARCa} -CPC | 30,3 ± 2,8 | 36,0 ± 7,2 | 38,4 ± 1,7 |
| PO ₄ -C _U -CPC | 37,8 ± 4,2 | - | - |
| PO ₄ -C _{ARCa} -CPC | 45,0 ± 3,8 | - | - |
| | Brucharbeit WOF 5 [kJ·m ⁻²] | | |
| C _U -CPC | 0,7 ± 0,4 | 1,2 ± 0,1 | 1,4 ± 0,3 |
| C _H -CPC | 1,5 ± 0,3 | 1,8 ± 0,5 | 2,2 ± 0,4 |
| C _{ARCa} -CPC | 1,9 ± 0,5 | 1,9 ± 0,6 | 2,0 ± 0,6 |
| PO ₄ -C _U -CPC | 1,7 ± 0,6 | - | - |
| PO ₄ -C _{ARCa} -CPC | 1,7 ± 0,5 | - | - |

Tabelle 9: Zusammenfassung der Selbstheilungsgrade SHD der verschiedenen Fasermodifikationen in unterschiedlichen Auslagerungsmedien. Angegeben ist der Bereich vom unteren bis zum oberen Quartil.

| Zement | SHD in H₂O [%] | SHD in SBF [%] |
|---|----------------------------------|-----------------------|
| C _U -CPC | 63 - 82 | 91 - 114 |
| PO ₄ -C _U -CPC | 101 - 122 | 97 - 123 |
| C _{ARCa} -CPC | 48 - 81 | 84 - 106 |
| PO ₄ -C _{ARCa} -CPC | 93 - 107 | 105 - 116 |

Danksagung

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Doktorandin und wissenschaftliche Mitarbeiterin am Otto-Schott-Institut für Materialforschung in der Arbeitsgruppe Oberflächen- und Grenzflächentechnologien habe ich eine Vielzahl an Unterstützung erfahren dürfen, wofür ich mich bedanken möchte.

Zuerst gilt mein Dank Prof. Dr. Frank A. Müller für die Betreuung meiner Arbeit, der Bereitstellung des Themas, der Infrastruktur und der Finanzierung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte mich für viele fachliche Diskussionen, Unterstützung beim experimentellen Design sowie dem Verfassen von Publikationen, bei Vorträgen und Konferenzbeiträgen bedanken.

Mein Dank geht ebenfalls an Prof. Dr. Uwe Gbureck und sein Team für die gemeinsame Bearbeitung des Projektes, Diskussionen und Unterstützung beim publizieren der Ergebnisse. Ich bedanke mich bei Susanne Meininger, Martha Geffers, Annika Seifert und Jan Weichhold für die experimentelle und moralische Unterstützung.

Außerdem gilt mein Dank den Gutachtern und der Promotionskommission für die investierte Zeit zur Bewertung meiner Arbeit.

Für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeiten am Lehrstuhl und die Flexibilität mit Familie bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für das Projekt DFG SPP 1568, das von Prof. Müller und Prof. Gbureck erfolgreich eingeworben wurde. Diese Finanzierung machte eine mehrjährige Beschäftigung, trotz Elternzeit(-en) erst möglich.

Weiterer Dank gilt den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern der verschiedenen Lehrstühle und den Studenten, mit denen ich zusammenarbeiten durfte. Während der Zeit im OSIM wurde ich von meinen Arbeitsgruppen-Kollegen Dr. Sebastian Engel, Dr. Christoph Wenisch, Dr. Andre Krämer, Dr. Annemarie Oesterle, Dr. Clemens Kunz und Janet Grabow durch stetige Motivation, gesellige Zerstreuung, Diskussionen und vor allem ausdauernde und ständige Hilfsbereitschaft unterstützt. Diese

gemeinsame Zeit wird uns wohl immer verbinden und ich bedanke mich ganz herzlich bei euch allen.

In diesem Zusammenhang möchte ich bei meinen Freunden, meiner Familie und meinem Verlobten Clemens bedanken. Während der Promotion ist unsere Familie durch unsere zwei wunderbaren Kinder gewachsen. Oscar und Marla haben mich stets auf ihre Weise unterstützt- oftmals durch Ablenkung, Zerstreuung und kurze Nächte. Danke, dass ihr da seid, auf mich aufpasst und mich zu der macht, die ich bin.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig, ohne unzulässiger Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Ausfertigung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Frau Dr. rer. nat. Susanne Meininger, Elutionstests an CPC und Herstellung der Phosphatkapseln,
2. Herr Dr. -Ing. Mike Mühlstedt, XPS Messungen,
3. Herr Dr. -Ing. Andre Krämer, XRD Messungen,
4. Herr M. Sc. Jan Weichhold, Rietveld Analyse

Weitere Personen waren an der inhaltlichen-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs-bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die geltende Promotionsordnung der Physikalisch-Astronomischen Fakultät ist mir bekannt.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, 01.05.2022

Anne V. Boehm

Publikationsliste

- V1 A. V. Boehm, S. Meininger, A. Tesch, U. Gbureck, F. A. Müller, The Mechanical Properties of Biocompatible Apatite Bone Cement Reinforced with Chemically Activated Carbon Fibers. *Materials* **2018**, 11, 192
- V2 C. Kunz, T. N. Büttner, B. Naumann, A. V. Boehm, E. Gnecco, J. Bonse, C. Neumann, A. Turchanin, F. A. Müller, S. Gräf; Large-area fabrication of low- and highspatial frequency laser-periodic surface structures on carbon fibers. *Carbon* **2018**, 133, 176-185
- V3 A. V. Boehm, A. Oesterle, F. A. Müller; Photoluminescent Eu³⁺-Doped Calcium Phosphate Bone Cement and its Mechanical Properties. *Materials* **2018**, 11,1610
- V4 A. V. Boehm, S. Meininger, U. Gbureck, F. A. Müller; Self-healing capacity of fiber-reinforced calcium phosphate cements. *Scientific Reports*, **2020**, 10, 9430
- V5 A. Seifert, J. Groll, J. Weichhold, A. V. Boehm, F. A. Müller, U. Gbureck; Phase Conversion of Ice-Templated α -Tricalcium Phosphate Scaffolds into Low-Temperature Calcium Phosphates with Anisotropic Open Porosity. *Advanced Engineering Materials* **2021**, 23, 2001417

Konferenzliste

K1 A. V. Boehm, M. Schamel, U. Gbureck, F. A. Müller, Enhanced mechanical properties of bone cement using bioactive functionalized carbon fibers. *Bioceramics 28*, Charlotte, North Carolina, USA, **2016**

K2 A. V. Boehm, A. Tesch, U. Gbureck, F. A. Müller; Role of fiber activation on bending strength and work of fracture of carbon fiber reinforced apatite cements. *28th Annual Conference of the European Society for Biomaterials (ESB)*, Athen, Griechenland, **2017**

K3 C. Kunz, T. N. Büttner, B. Naumann, A. V. Boehm, E. Gnecco, J. Bonse, C. Neumann, A. Turchanin, F. A. Müller, S. Gräf; Large-area fabrication of low- and highspatial frequency laser-periodic surface structures on carbon fibers. *European Materials Research Society (EMRS) - Fall Meeting*, Warschau, Polen, **2018**

K4 C. Kunz, T. N. Büttner, B. Naumann, A. V. Boehm, E. Gnecco, J. Bonse, C. Neumann, A. Turchanin, F. A. Müller, S. Gräf; Large-area fabrication of low- and highspatial frequency laser-periodic surface structures on carbon fibers. *Conference of Laser Ablation (COLA)*, Maui, Hawaii, USA, **2019**